



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ

ΕΠΙΤΑΧΥΝΤΕΣ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΚΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ ΣΕ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

ΠΑΠΑΣΠΥΡΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΗΤΡΩΟΥ: *16086*

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΝΔΑΡΑΚΗΣ

ΑΘΗΝΑ ΙΟΥΛΙΟΣ 2021

Η διπλωματική εργασία έγινε αποδεκτή και βαθμολογήθηκε απο την εξής τριμελή επιτροπή:

ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΝΔΑΡΑΚΗΣ	ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΛΙΑΠΑΡΙΝΟΣ	ΔΑΥΙΔ ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΣ
(Υπογραφή)	(Υπογραφή)	(Υπογραφή)

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο υπογράφων ΠΑΠΑΣΠΥΡΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ του ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥ, με αριθμό μητρώου 16086 φοιτητής του Τμήματος Μηχανικών Βιοϊατρικής της Σχολής Μηχανικών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου/διπλώματός μου».

ΠΑΠΑΣΠΥΡΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

(ΥΠΟΓΡΑΦΗ)

ΓΠ

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	6
Abstract	7
Κεφάλαιο 1° : Η δομή και η λειτουργία των διαφόρων επιταχυντών	9
1.1 Οι επιταχυντές για ιατρικές εφαρμογές	9
1.2 Η λειτουργία των επιταχυντών σωματιδίων	10
1.2.1 Η ηλεκτροστατική επιτάχυνση	10
1.2.2 Η επιτάχυνση σωματιδίων μέσω ραδιοσυχνοτήτων	11
1.2.3 Τα στοιχεία σύγχρονης διάταξης επιταχυντών	13
1.3 Οι τύποι επιταχυντών	15
1.3.1. LINAC.....	15
1.4 Οι κυκλικοί επιταχυντές	23
1.5 Van de Graaff	39
1.6 Εργασίες που εκτελούνται από τα επιταχυνόμενα σωματίδια.....	42
1.7 Ο σχεδιασμός και οι αρχές γραμμικών επιταχυντών.....	44
Κεφάλαιο 2° : Τα χαρακτηριστικά της ακτινοθεραπείας	46
2.1 Ακτινοθεραπεία πρωτονίων.....	48
2.2 Ακτινοθεραπεία με επιταχυντές με Laser.....	50
2.3 Η ακτινοθεραπεία και οι παρενέργειες.....	53
2.4 Τεχνικές και είδη ακτινοθεραπείας	56
2.5 Τα προτερήματα της Ακτινοθεραπείας Αδρονίων.....	53
2.6 Τα προηγμένα συστήματα Ακτινοθεραπείας.....	60
Κεφάλαιο 3° : Οι εφαρμογές των επιταχυντών στην ακτινοθεραπεία	62
3.1 Οι επιταχυντές ακτινοθεραπείας.....	62
3.2 Ο επιπολασμός επιταχυντών ακτινοθεραπείας.....	66
3.3 Οι κλινικές απαιτήσεις και τα θεμελιώδη συστήματα.....	68
3.4 Έρευνα σύγχρονων εμπορικών LINAC ακτινοθεραπείας.....	71
3.4.1 Ενέργεια ακτινών και ρυθμός δόσης	71
3.4.2 Μηχανικές Παράμετροι.....	67
3.5 Η Μελλοντική ανάπτυξη επιταχυντή	72
3.5.1 Σχεδιασμός εγκαταστάσεων και ακτινοπροστασία	72
3.5.2 Υψηλές τιμές ρυθμού δόσης.....	73
Κεφάλαιο 4° : Παραγωγή ισότοπων	75
4.1 Χρήσεις ισότοπων	75
4.1.1 Ιατρική και έρευνα στη βιολογία.....	76
4.1.2.1 Απεικόνιση ποζιτρονίων: Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET).....	78

4.1.2.2 Μέτρηση οστικής πυκνότητας.....	78
4.1.3 Ραδιοανοσολογία.....	78
4.1.4 Ακτινοθεραπεία με ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα.....	79
4.1.5 Ακτινοθεραπεία με σφραγισμένες πηγές.....	80
4.1.6 Ακτινοβόληση αίματος για μετάγγιση.....	81
4.1.7 Ενδοαγγειακή ακτινοθεραπεία	81
4.1.8 Σταθερά ισότοπα	81
4.2 Νανοδομές.....	82
4.3 Αλληλεπίδραση των ακτίνων X με την ύλη.....	84
4.3.1. Θεραπεία ενεργοποίησης φωτονίων (PAT).....	86
4.3.2. Ενίσχυση της δόσης ακτινοβολίας με τη χρήση σκιαγραφικού παράγοντα	88
4.3.3 Τεχνικές που βασίζονται στην επιλογή μήκους κύματος: μαστογραφία και αγγειογραφία	89
4.3.4 Ευαίσθητη απεικόνιση βιοϊατρικού ιστού με βάση τη διάθλαση.	91
4.3.5 Τομογραφία με χρήση ακτινοβολίας σύγχροτου.....	93
4.4 Παραγωγή ισοτόπων	94
4.5 Ρόλος των διεθνών ανταλλαγών.....	95
4.6 Κόστος και τιμές.....	95
Συζήτηση- Συμπεράσματα	96
Βιβλιογραφία.....	97

Περίληψη

Η παρούσα πτυχιακή εργασία περιγράφει την εξέλιξη της εφαρμογής επιταχυντών σωματιδίων καθώς και την χρήση τους σε βιοϊατρικές εφαρμογές. Θα αναλύσουμε την δομή αλλά και την λειτουργία των επιταχυντών (γραμμικός, κύκλωτρο, σύγχροτρο) και την επίδραση που έχουν σε διάφορους τομείς της ακτινοθεραπείας. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στη συνηθισμένη εφαρμογή των συμβατικών επιταχυντών ηλεκτρονίων που παρέχουν δέσμες ηλεκτρονίων και φωτονίων. Επιπλέον θα γίνει αναφορά στα επιμέρους τεχνικά χαρακτηριστικά των κυκλικών επιταχυντών αλλά και στις απαιτήσεις που συνέβαλαν στην ανάπτυξη τους. Ο αριθμός των ασθενών φτάνει τα 5 εκατομμύρια ετησίως. Οι ιατρικοί γραμμικοί επιταχυντές έχουν υποστεί πρόσφατα σημαντικές τροποποιήσεις της κατασκευής, ιδίως τα συστήματα διαμόρφωσης πεδίου ακτινοβολίας. Οι σύγχρονοι επιταχυντές αποτελούνται από ειδικά εξοπλισμένο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας, που διασφαλίζει σημαντικά μεγαλύτερη ακρίβεια, αποτελεσματικότητα και ποιότητα θεραπείας. Στην καρδιά της σύγχρονης ογκολογικής ακτινοθεραπείας οι ιατρικοί γραμμικοί επιταχυντές και οι βοηθητικές συσκευές όπως συστήματα απεικόνισης, παρακολούθησης και ακινητοποίησης εξελίσσονται όλο και περισσότερο. Με την αυξημένη πολυπλοκότητα έρχεται η πρόκληση της διατήρησης της αποτελεσματικής διαχείρισης ποιότητας ενόψει της δυσλειτουργίας και της βλάβης. Κατά συνέπεια, εργαλεία και στρατηγικές για διαχείριση ποιότητας, μετριασμός κινδύνου και ανάλυση τρόπου αστοχίας έχουν προσαρμοστεί στις ανάγκες της ογκολογικής ακτινοθεραπείας.

Abstract

The present dissertation describes the evolution of the application of particle accelerators as well as their use in biomedical applications. We will analyze the structure and the function of accelerators (linac, cyclotron, synchrotron) and the effect they have on various areas of radiotherapy. Particular emphasis is given to the usual application of conventional electron accelerators that provide electron and photon beams. In addition, reference will be made to the individual technical characteristics of the circular accelerators but also to the requirements that contributed to their development. The number of patients reaches 5 million per year. Medical electronic linear accelerators have recently undergone significant modifications to their construction, in particular radiation field modulation systems. Modern radiotherapy accelerators are a specially equipped treatment planning system, which ensures significantly greater accuracy, efficiency and quality of treatment. At the heart of modern oncology radiotherapy are medical linear accelerators and assistive devices such as imaging, monitoring and immobilization systems. With the increasing complexity comes the challenge of maintaining effective quality management in the face of malfunction and failure. As a result, tools and strategies for quality management, risk mitigation, and failure analysis have been adapted to the needs of oncology radiotherapy.

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή του τμήματος Μηχανικών Βιοϊατρικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής κύριο Ιωάννη Κανδαράκη, ο οποίος μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με ένα άκρως ενδιαφέρον και επίκαιρο θέμα και για την επιστημονική καθοδήγη, το ενδιαφέρον του και τις υποδείξεις του από την αρχή μέχρι το τέλος της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την συμπαράσταση και τη στήριξη τους καθ' όλη την διάρκεια των σπουδών μου, μέχρι σήμερα.

Κεφάλαιο 1^ο : Η δομή και η λειτουργία των διαφόρων επιταχυντών

1.1 Οι επιταχυντές για ιατρικές εφαρμογές

Η βασική λειτουργία του επιταχυντή σωματιδίων είναι η επιτάχυνση των ηλεκτρικών φορτισμένων υποατομικών και ατομικών σωματιδίων, όπως πρωτόνια, ηλεκτρόνια και ιόντα (άτομα που έχουν χάσει ηλεκτρόνια και έχουν φορτιστεί). Η επιτάχυνση απαιτεί την είσοδο ενέργειας, η οποία, για τα φορτισμένα σωματίδια, επιτυγχάνεται με την εφαρμογή ενός ηλεκτρικού πεδίου. Η μετάδοση της κινητικής ενέργειας πραγματοποιείται μέσω του πεδίου στα σωματίδια έτσι ώστε να μπορούν να προσεγγίσουν ταχύτητες που φτάνουν σε σημαντικό κλάσμα του φωτός. Επιπλέον, αναπτύσσονται τα μαγνητικά πεδία, τα οποία προκαλούν την εκτροπή των διαδρομών των φορτισμένων σωματιδίων, μέσω εστίασης και καθοδήγησης της δέσμης σωματιδίων, που είναι απαραίτητες για την πρακτική εφαρμογή της συσκευής επιτάχυνσης (Hall, 2017).

Οι μεγάλοι επιταχυντές χρησιμοποιούνται για βασική έρευνα στη φυσική των σωματιδίων. Ο μεγαλύτερος επιταχυντής που λειτουργεί αυτήν τη στιγμή είναι ο Large Hadron Collider (LHC) κοντά στη Γενεύη της Ελβετίας, που λειτουργεί από το CERN. Είναι ένας επιταχυντής Collider, ο οποίος μπορεί να επιταχύνει δύο δέσμες πρωτονίων σε ενέργεια 6,5 TeV και να τους προκαλέσει να συγκρουστούν, δημιουργώντας ενέργειες 13 TeV. Άλλοι ισχυροί επιταχυντές είναι ο RHIC στο Brookhaven National Laboratory στη Νέα Υόρκη και παλαιότερα το Tevatron στο Fermilab, στη Batavia του Illinois. Οι επιταχυντές χρησιμοποιούνται επίσης ως πηγές ακτινοβολίας για τη μελέτη της φυσικής συμπυκνωμένης ύλης. Οι μικρότεροι επιταχυντές σωματιδίων χρησιμοποιούνται σε μια μεγάλη ποικιλία εφαρμογών, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας σωματιδίων για ογκολογικούς σκοπούς, της παραγωγής ραδιοϊσοτόπων, για την κατασκευή ημιαγωγών για τις μετρήσεις σπάνιων ισοτόπων όπως ο ραδιοάνθρακας (Witman, 2014).

Υπάρχουν δύο βασικές κατηγορίες επιταχυντών (Stanley, 1986) :

- Οι ηλεκτροστατικοί.
- Οι επιταχυντές ταλαντούμενων πεδίων.

Οι ηλεκτροστατικοί επιταχυντές χρησιμοποιούν στατικά ηλεκτρικά πεδία για την επιτάχυνση των σωματιδίων. Οι πιο συνηθισμένοι τύποι είναι η γεννήτρια Cockcroft – Walton και η γεννήτρια Van de Graaff. Η εφικτή κινητική ενέργεια για σωματίδια σε αυτές τις συσκευές καθορίζεται από την επιταχύνουσα τάση, η οποία περιορίζεται από την ηλεκτρική διακοπή (Stanley, 1986).

Οι επιταχυντές ταλαντούμενων πεδίων, από την άλλη πλευρά, χρησιμοποιούν μεταβαλλόμενα ηλεκτρομαγνητικά πεδία (είτε πεδία μαγνητικής επαγωγής είτε ταλαντούμενων πεδίων ραδιοσυχνότητας) για την επιτάχυνση σωματιδίων. Δεδομένου ότι σε αυτούς τους τύπους τα σωματίδια μπορούν να περάσουν από το ίδιο πεδίο επιτάχυνσης πολλές φορές, η ενέργεια εξόδου δεν περιορίζεται από την ισχύ του πεδίου επιτάχυνσης. Αυτή η τάξη, που αναπτύχθηκε για πρώτη φορά στη δεκαετία του 1920, είναι η βάση για τους περισσότερους σύγχρονους επιταχυντές μεγάλης κλίμακας (Stanley, 1986).

1.2 Η λειτουργία των επιταχυντών σωματιδίων

1.2.1 Η ηλεκτροστατική επιτάχυνση

Για να αυξηθεί η μέγιστη εφικτή ενέργεια, ο Van de Graaff εφήυρε μια ηλεκτροστατική γεννήτρια βασισμένη σε μια διηλεκτρική ζώνη που μετέφερε θετικά φορτία σε ένα απομονωμένο ηλεκτρόδιο που φιλοξενεί μια πηγή ιόντος. Τα θετικά ιόντα που παράγονται σε ένα μεγάλο θετικό δυναμικό που επιταχύνθηκαν προς το έδαφος από το στατικό ηλεκτρικό πεδίο. Όσον αφορά τα όρια των ηλεκτροστατικών επιταχυντών μπορεί να ληφθεί τάση συνεχούς ρεύματος τόσο μεγάλη όσο ~ 10 MV ($E \sim 10$ MeV). Το κύριο όριο στην εφικτή τάση είναι η βλάβη λόγω προβλημάτων μόνωσης (Alesini, 2016).

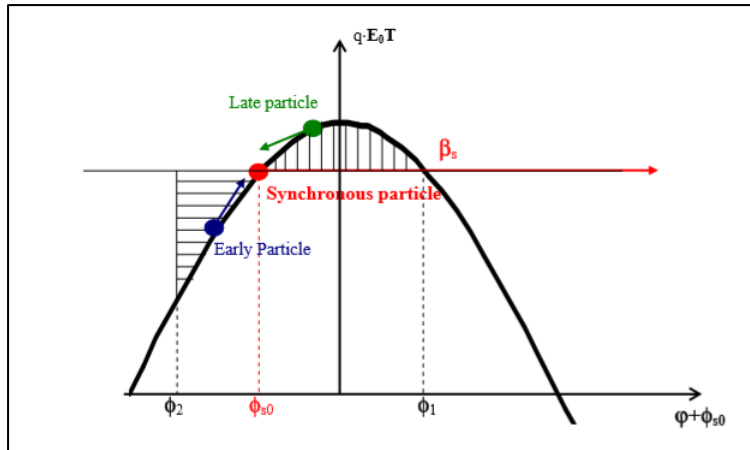
Ο απλούστερος τρόπος επιτάχυνσης των σωματιδίων είναι να έχουμε δύο σύνολα ηλεκτροδίων με σταθερή διαφορά τάσης μεταξύ τους. Στη συνέχεια, τα σωματίδια επιταχύνονται μεταξύ των πλακών των ηλεκτροδίων στο ηλεκτρικό πεδίο που δημιουργείται από την τάση. Ο πρώτος επιταχυντής που χρησιμοποίησε αυτή την τεχνική κατασκευάστηκε από τον Βρετανό φυσικό J. J. Thompson, το 1897, και η χρήση του είχε ως αποτέλεσμα την ανακάλυψη του ηλεκτρονίου. Ο καθοδικός σωλήνας που βρίσκεται σε

παλιές τηλεοράσεις είναι ένα πρακτικό παράδειγμα αυτής της προσέγγισης. Το πρόβλημα με αυτόν τον τύπο επιταχυντή είναι ότι για να φτάσει σε όλο και υψηλότερες ενέργειες, η τάση πρέπει να αυξηθεί και καθίσταται πιο δύσκολο να αποφευχθεί η ηλεκτρική βλάβη μεταξύ των ηλεκτροδίων (Hall, 2017).

Διάφορες διαμορφώσεις, βασισμένες σε αυτόν τον ηλεκτροστατικό τύπο επιτάχυνσης, συμπεριλαμβανομένου του λεγόμενου πολλαπλασιαστή τάσης και του διάσημου επιταχυντή Van de Graaf, χρησιμοποιούνται για την αύξηση της ενέργειας που μπορεί να ληφθεί, αλλά το πρακτικό όριο μέσω αυτής της τεχνικής είναι 5 MeV. Αυτοί οι τύποι ηλεκτροστατικών επιταχυντών ή επιταχυντών DC είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν συμβαίνει απλά και μόνο κατά τη λειτουργία, αλλά επιταχύνουν συνεχώς τα σωματίδια, καθιστώντας δυνατή την παραγωγή υψηλής τάσης ρεύματος δέσμης, το οποίο είναι χρήσιμο για πολλές εφαρμογές (Hall, 2017).

1.2.2 Η επιτάχυνση σωματιδίων μέσω ραδιοσυχνοτήτων

Για την επίτευξη υψηλότερης δέσμης ενεργειών απαιτείται η χρήση διαφόρων ηλεκτρικών πεδίων. Ο τρόπος με τον οποίο λειτουργεί θα μπορούσε να απεικονιστεί από έναν τύπο επιταχυνόμενης δομής που αποτελείται από έναν αριθμό ηλεκτροδίων και η τάση στα ηλεκτρόδια να εμφανίζεται έτσι ώστε μια δέσμη σωματιδίων με θετικό φορτίο, όπως τα πρωτόνια, να επιταχυνθεί μεταξύ των δύο πρώτων ηλεκτροδίων. Ωστόσο, αν δεν πραγματοποιηθεί το παραπάνω, αυτή η δέσμη θα επιβραδυνθεί μεταξύ του δεύτερου και του τρίτου ηλεκτροδίου και δεν θα προκύψει καθαρό κέρδος στην ενέργεια (Hall, 2017).



Εικόνα 1 : Το κέρδος ενέργειας

(Πηγή : Pichoff, 2015)

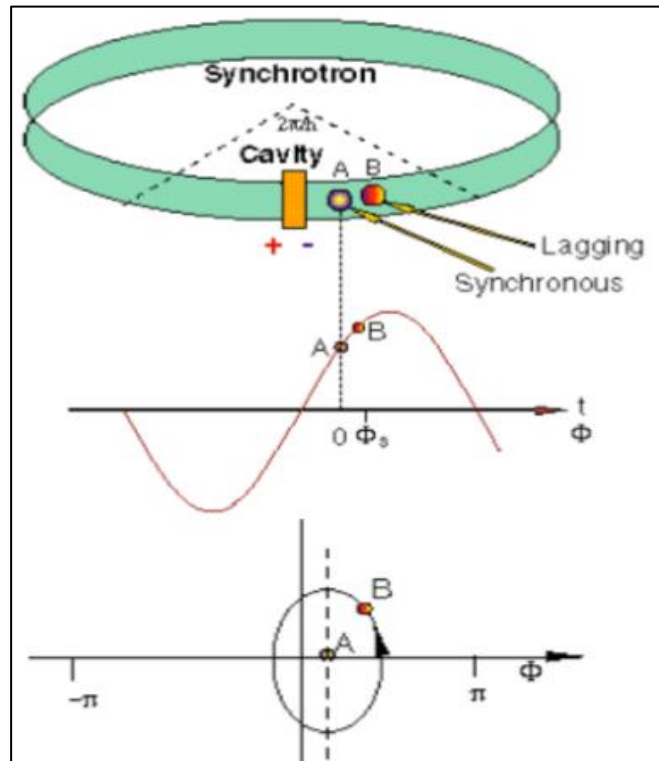
Η σύγχρονη φάση του συγχρονισμένου σωματιδίου είναι ένα σταθερό σημείο που βρίσκεται μεταξύ $-\pi / 2$ και 0° . Η επιλογή της σύγχρονης φάσης οριοθετεί μια αποδοχή φάσης :

- Το υψηλότερο όριο Φ_1 είναι η φάση όπου ένα αργό σωματίδιο έχει το ίδιο κέρδος ενέργειας ως το σύγχρονο σωματίδιο :

$$\Phi_1 = -\Phi_{s0} \quad \rightarrow \quad \phi_1 = -2 \cdot \Phi_{s0}$$

- Στο κατώτερο όριο ϕ_2 , το δυναμικό περιορισμού ισούται με το δυναμικό στο υψηλότερο όριο (ϕ_1) (Pichoff, 2015).

Αντίθετα, εάν, καθώς τα σωματίδια διέρχονται από το δεύτερο ηλεκτρόδιο η τάση αλλάζει, η δέσμη θα επιταχυνθεί περαιτέρω. Εάν αυτό επαναληφθεί καθώς τα σωματίδια συνεχίζουν κατά μήκος του επιταχυντή, θα επιταχυνθούν μεταξύ κάθε ζεύγους ηλεκτροδίων. Ένα από τα πλεονεκτήματά τους είναι ότι μπορούν να επιταχυνθούν σε υψηλές ενέργειες, ενώ η απόκλιση τάσης μεταξύ κάθε συνόλου ηλεκτροδίων είναι σχετικά μικρή. Το ταλαντευόμενο ηλεκτρικό πεδίο που απαιτείται για την επίτευξη αυτών των αλλαγών τάσης βρίσκεται στα πηνία ραδιοσυχνότητας (RF), οπότε αυτές οι συσκευές ονομάζονται κοιλότητες RF. Ένας επιταχυντής ονομάζεται γραμμικός επιταχυντής RF (συνήθως απαντάται εν συντομία ως 'LINAC'), καθώς η επιτάχυνση λαμβάνει χώρα σε ευθεία γραμμή (Hall, 2017).



Εικόνα 2 : Η εστίαση φάσης

Πηγή: (Παπαφιλίππου , 2010)

1.2.3 Τα στοιχεία σύγχρονης διάταξης επιταχυντών

Ένας επιταχυντής αποτελείται από (Hall, 2017) :

- Ένα σύστημα παραγωγής και έγχυσης σωματιδίων.
- Ένα επιταχυνόν πλήρες σύστημα με κοιλότητες ραδιοσυχνότητας (RF) για την επιτάχυνση της δέσμης.
- Μαγνήτες για τον έλεγχο της κατεύθυνσης και του μεγέθους της δέσμης.

Στη συνέχεια, η επιταχυνόμενη δέσμη εξέρχεται από τον επιταχυντή για χρήση σε επιλεγμένες εφαρμογές.

Στις κοιλότητες συντονισμού, οι λύσεις των εξισώσεων του Maxwell, λαμβάνοντας υπόψη τις οριακές συνθήκες στον αγωγό, επιτρέπουν την ύπαρξη διαμορφώσεων (configurations) ηλεκτρομαγνητικού πεδίου στην κοιλότητα. Αυτές οι διαμορφώσεις ονομάζονται τρόποι συντονισμού (Pichoff, 2005). Στον παρακάτω πίνακα αναγρ'αφονται οι εξισώσεις του Maxwell και οι οριακές συνθήκες.

Πίνακας 1 : Οι εξισώσεις του Maxwell και οι οριακές συνθήκες

Οι εξισώσεις του Maxwell γράφονται

$$\begin{aligned}\vec{\nabla} \cdot \vec{E} &= \frac{\rho}{\epsilon_0}, & \vec{\nabla} \cdot \vec{B} &= 0, \\ \vec{\nabla} \times \vec{E} &= -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t}, & \vec{\nabla} \times \vec{B} &= \mu_0 \vec{J} + \frac{1}{c^2} \cdot \frac{\partial \vec{E}}{\partial t}\end{aligned}$$

Και οι οριακές συνθήκες είναι:

$$\begin{aligned}\vec{n} \times \vec{E}_n &= \vec{0}, & \vec{n} \cdot \vec{B}_n &= \vec{0}, \\ \vec{n} \cdot \vec{E}_n &= \frac{\Sigma}{\epsilon_0}, & \vec{n} \times \vec{H}_n &= \vec{K}\end{aligned}$$

n : είναι η κάθετος στον αγωγό, Σ : είναι επιφανειακή πυκνότητα φορτίου, K : επιφανειακή πυκνότητα ρεύματος, μ_0 , ϵ_0 , c είναι η μαγνητική διαπερατότητα του κενού, η διηλεκτρική σταθερα του κενού και c η ταχύτητα του φωτός (Pischoff, 2005)

Κάθε τρόπος, με την ένδειξη n , χαρακτηρίζεται από μια διαμόρφωση (configuration) πλάτους ηλεκτρομαγνητικού πεδίου $\vec{E}_n(\vec{r})/\vec{B}_n(\vec{r})$ που ταλαντώνεται με συχνότητα RF f_n . Η διαμόρφωση πλάτους ηλεκτρικού πεδίου είναι η λύση της εξίσωσης:

$$\vec{\nabla}^2 \vec{E}_n + \frac{\omega_n^2}{c^2} \cdot \vec{E}_n = \vec{0}$$

Το ηλεκτρικό πεδίο στην κοιλότητα είναι ένα σταθμισμένο άθροισμα όλων των τρόπων n (λειτουργιών):

$$\vec{E}(\vec{r}, t) = \sum e_n(t) \cdot \vec{E}_n(\vec{r}) = \sum a_n \cdot e^{j\omega_n t} \cdot \vec{E}_n(\vec{r})$$

Το a_n είναι ένας μιγαδικός αριθμός αριθμός και e_n είναι η μεταβολή του πεδίου με το χρόνο, που αποτελεί λύση της παρακάτω εξίσωσης:

$$\ddot{e}_n + \omega_n^2 \cdot e_n = -\frac{\omega_n^2}{\sqrt{\epsilon\mu}} \cdot \int_S (\vec{E} \times \vec{H}_n) \cdot \vec{n} \cdot dS + \frac{1}{\epsilon} \frac{d}{dt} \int_{S'} (\vec{H} \times \vec{E}_n) \cdot \vec{n} \cdot dS' - \frac{1}{\epsilon} \frac{d}{dt} \int_V \vec{J}(\vec{r}, t) \cdot \vec{E}_n(\vec{r}) \cdot dV$$

Όπου H χρησιμοποιείται εδώ ως μαγνητική επαγωγή, που συχνά χρησιμοποιείται αντί του B κοντά στην επιφάνεια. Σε αντίθεση με το B η H είναι μακροσκοπικά συνεχής μέσω της επιφάνειας.

J είναι η πυκνότητα ρεύματος, για παράδειγμα της δέσμης (Pichoff, 2005).

1.3 Οι τύποι επιταχυντών

1.3.1. Γραμμικός επιταχυντής (LINAC)

Ο γραμμικός επιταχυντής -LINAC είναι ένα σύστημα που επιτρέπει την επιτάχυνση φορτισμένων σωματιδίων μέσω γραμμικής τροχιάς από ηλεκτρομαγνητικά πεδία. Το LINAC είναι ο απλούστερος τύπος επιταχυντή RF και είναι ο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενος. Αν και είναι σχετικά απλός στη λειτουργία του, το μειονέκτημα του είναι ότι η δέσμη σωματιδίων διέρχεται από κάθε κοιλότητα RF μόνο μία φορά (Hall, 2017). Η απόδοση μιας κοιλότητας για την παραγωγή ενός επιταχυντικού πεδίου με δεδομένη ισχύ RF καθορίζεται από την αντίσταση διακλάδωσης R . Αυτό ισοδυναμεί με το νόμο του Ohm όπου η αντίσταση είναι ο συντελεστής αναλογικότητας μεταξύ του τετραγώνου της τάσης και της απώλειας ισχύος, που δίνεται από:

$$V^2_{acc} = R P$$

όπου V_{acc} είναι η τάση επιτάχυνσης ανά κοιλότητα, το R είναι η διακλάδωση ανά κοιλότητα και το P είναι η απώλεια ισχύος RF ανά κοιλότητα. Σε μια δεδομένη απώλεια ισχύος P , η επιταχυνόμενη τάση μπορεί να μεγιστοποιηθεί με το βέλτιστο σχήμα της

κοιλότητας και με τη χρήση υλικού επιφανείας κοιλότητας χαμηλής απώλειας. Επομένως, η σύνθετη αντίσταση μπορεί να χωριστεί σε δύο παράγοντες, R / Q και Q , ως εξής (Seeman et al., 2020) :

$$R = \{R/Q\} Q,$$

όπου το R / Q είναι ο λεγόμενος "συντελεστής σχήματος κοιλότητας", μόνο ανάλογα με το σχήμα της κοιλότητας, και το Q είναι ο λεγόμενος "συντελεστής ποιότητας του αντηχείου- κοιλότητας, που αποτελεί ένα μέτρο για τις πιθανές απώλειες που εμφανίζει το αντηχείο. Σχετικά με την αγωγιμότητα του τοιχώματος της κοιλότητας, προκύπτει ο εξής τύπος :

$$V^2_{acc} = \{R/Q\} Q P.$$

Η τιμή (R / Q) μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας διάφορους διαθέσιμους κωδικούς κοιλότητας ή μπορεί να μετρηθεί και να συγκριθεί με μια απλή κοιλότητα που μπορεί να αξιολογηθεί αναλυτικά. Οι υπεραγωγικές κοιλότητες έχουν τυπική τιμή (R / Q) = 100 ανά κελί. Η αντίσταση διακλάδωσης R και η τιμή του συντελεστή σχήματος (R / Q) με κανονικές αγωγίμες κοιλότητες πρέπει να βελτιστοποιηθούν για να μειωθεί η ισχύς RF. Ο συντελεστής ποιότητας Q είναι ανάλογος με τον λόγο της αποθηκευμένης ενέργειας και την απώλεια ισχύος RF,

$$Q = \omega U / P,$$

όπου $\omega = 2\pi f$ είναι η γωνιακή συχνότητα, το U είναι η αποθηκευμένη ενέργεια και το P είναι η απώλεια ισχύος RF που διασκορπίζεται στο τοίχωμα της κοιλότητας. Μια τυπική τιμή για το Q είναι 1×10^{10} για κοιλότητες υπεραγωγίμου νιοβίου στα 1,3 GHz και 1,8 K [1]. Υποθέτοντας ότι ένα μήκος κυψέλης, l , είναι 0,5 μήκος κύματος, μπορούμε να υπολογίσουμε την απώλεια ισχύος RF ανά μέτρο (Seeman et al.,2020):

$$P/l = (V^2_{acc} / l) / \{R/Q\} Q = E^2_{acc} l / \{R/Q\} Q.$$

Οι γραμμικοί επιταχυντές σωματιδίων έχουν πολλές εφαρμογές όπως οι εξής (Κουνονιό, 2015) :

- Παράγουν ακτίνες X και ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας για ιατρικούς σκοπούς στην ακτινοθεραπεία.
- Χρησιμεύουν ως εγχυτήρες σωματιδίων για επιταχυντές υψηλότερης ενέργειας.
- Χρησιμοποιούνται απευθείας για την επίτευξη της υψηλότερης κινητικής ενέργειας ηλεκτρονίων και ποζιτρονίων για τη σωματιδιακή φυσική.

Ο γραμμικός επιταχυντής σωματιδίων (LINAC) είναι ένας τύπος επιταχυντή σωματιδίων που αυξάνει σημαντικά την κινητική ενέργεια των φορτισμένων υποατομικών σωματιδίων ή ιόντων υποβάλλοντας τα φορτισμένα σωματίδια σε μια σειρά ταλαντευόμενων ηλεκτρικών δυνατοτήτων κατά μήκος μιας γραμμικής δέσμης. Αυτή η μέθοδος επιτάχυνσης σωματιδίων εφευρέθηκε από τον Leó Szilárd. Οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες στην ιατρική δρουν καταστρέφοντας το DNA των κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των καρκινικών κυττάρων (Κυρονιό, 2015).

Location	Length (m)	E (GeV)	G (MV/m)	Part.	RF Freq. (MHz)	Type
DAΦINE, IT	60	0.51	17	e-/e+	2856	NC-Cu-constant grad
Linac, KEK	608	8.0	15	e-/e+	2856	NC-Cu-constant grad
SLC/LCLS, SLAC	3000	54.0	18	e-/e+	2856	NC-Cu-constant grad
SwissFEL	620	5.8	28		5712	NC-Cu-constant grad
CLS-II, SLAC (F)	500	4.1	16	e-	1300	SC-CW-9-cell cavities
J-PARC, JP	400	0.18/0.4	2	p	324/972	RFQ/DTL/SDTL/ACS
SNS, ORNL	493	0.97	10	p	402/805	RFQ/DTL/CCL/SC
Spring8FEL, JP	400	8.0	35	e-	5712	NC-Cu-constant imp
E-XFEL, DESY	1700	17.5	23.6	e-	1300	SC-Nb-9-cell cavities
ILC, World (F)	2 × 11300	250	35	e-/e+	1300	SC-Nb-9-cell cavities
CLIC, World (F)	2 × 21000	1500	100	e-/e+	12,000	NC-travelling wave

Εικόνα 3 : Ο σχεδιασμός και οι αρχές γραμμικών επιταχυντών και επιταχυντών συγκρουστήρων (collider)

(Πηγή: Seeman, et al. 2020)

Η ακτινοθεραπεία με βάση το LINAC για τη θεραπεία του καρκίνου ξεκίνησε με τη θεραπεία του πρώτου ασθενούς το 1953 στο Λονδίνο στο Νοσοκομείο Hammersmith, με ένα μηχάνημα ισχύος 8 MV που κατασκευάστηκε από τον Metropolitan-Vickers, ως το πρώτο ιατρικό LINAC. Λίγο αργότερα το 1955, μια θεραπεία LINAC 6 MV

χρησιμοποιήθηκε από ένα διαφορετικό μηχάνημα στις Ηνωμένες Πολιτείες. Σήμερα, τα LINACs χρησιμοποιούνται σε όλο τον κόσμο και είναι μία από τις κύριες μεθόδους για την επούλωση των βλαβών των ασθενών από τον καρκίνο (Kunonιά, 2015).

Η ακτινοχειρουργική μπορεί να πραγματοποιηθεί με γραμμικές μηχανές επιτάχυνσης. Όλη η διαδικασία λαμβάνει χώρα σε μία ημέρα, συμπεριλαμβανομένης της ακινητοποίησης, της σάρωσης, του σχεδιασμού και της ίδιας της διαδικασίας. Με τη ακτινοχειρουργική, η δόση ακτινοβολίας που χορηγείται σε μία συνεδρία είναι συνήθως μικρότερη από τη συνολική δόση που θα χορηγηθεί με ακτινοθεραπεία. Ωστόσο, ο όγκος λαμβάνει μια πολύ υψηλή εφάπαξ δόση ακτινοβολίας με την ακτινοχειρουργική και μικρότερες δόσεις με την πάροδο του χρόνου με την ακτινοθεραπεία.

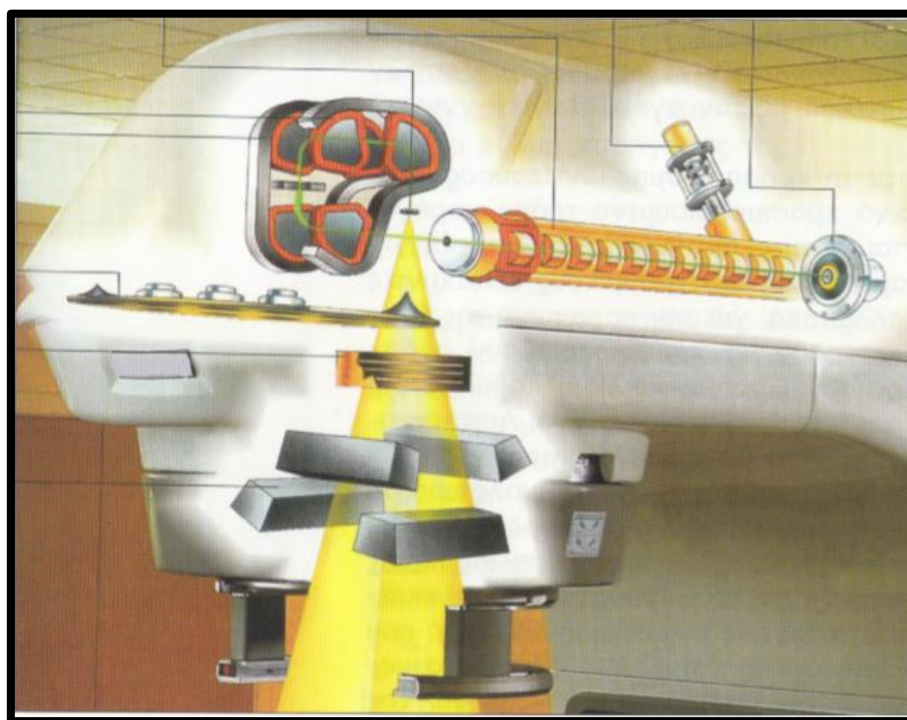
Επί του παρόντος, η γραμμή μάρκετινγκ που ακολουθείται από νοσοκομεία, γιατρούς και κατασκευαστές νεότερων γραμμικών επιταχυντών είναι να δελεάσει τους ασθενείς να χρησιμοποιήσουν τα μηχανήματά τους, γεγονός που θα είχε ως αποτέλεσμα περισσότερα κέρδη. Μεγάλο μέρος του μάρκετινγκ ωστόσο δεν υποστηρίζεται από τεκμηριωμένες μελέτες αποτελεσμάτων που έχουν αξιολογηθεί και δημοσιευθεί από αντίστοιχες μελέτες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, το μεγαλύτερο μέρος της δημοσιευμένης έρευνας έχει διεξαχθεί από τους προγραμματιστές του μηχανήματος, το οποίο ανήκει σε ιδιώτες που αποτελούν την ομάδα επενδυτών (Kunonιά, 2015).

Η τεχνολογία LINAC χρησιμοποιείται συχνότερα σε θεραπείες πολλαπλών συνεδριών για να μην προκαλεί ζημιά στον υγιή περιβάλλοντα ιστό. Η συνολική δόση ακτινοβολίας είναι υψηλότερη από ό, τι σε μία συνεδρία ακτινοχειρουργικής, αλλά χορηγείται σε αρκετές μικρότερες ποσότητες, γεγονός που μπορεί να επιτρέψει στον όγκο να συνεχίσει να αναπτύσσεται. Η καλύτερη χρήση της τεχνολογίας LINAC μπορεί να αποτελέσει η ικανότητά της να στοχεύει μεγαλύτερους καρκίνους του εγκεφάλου και του σώματος που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με ακτινοχειρουργική μίας συνεδρίας (Kunonιά, 2015).

Πιο ακριβείς τεχνικές που χρησιμοποιούν σε μια συνεδρία μηχανήματα Gamma Knife®, ή τεχνολογία LINAC μίας συνεδρίας, προτιμώνται να χρησιμοποιούνται στον εγκέφαλο. Δεν υπάρχει όφελος από τις τμηματικές θεραπείες ακτινοβολίας όταν μπορεί

να πραγματοποιηθεί ακτινοχειρουργική μίας συνεδρίας. Πολλαπλές θεραπείες ακτινοβολίας μπορεί να σημαίνει λιγότερο έλεγχο του όγκου και πιο μόνιμες παρενέργειες (Κυρονιέ, 2015).

Ένα μηχάνημα γραμμικής επιτάχυνσης έχει σχεδιαστεί για να είναι μια μηχανή παροχής ακτινοβολίας γενικής χρήσης και γενικά απαιτεί τροποποιήσεις για να μπορέσει να χρησιμοποιηθεί στην ακτινοχειρουργική ή IMRT (θεραπεία ακτινοβολίας με διαμόρφωση έντασης). Συχνά, η τροποποίηση είναι η προσθήκη ενός άλλου μηχανήματος. Η συμβατική θεραπεία ακτινοβολίας εξωτερικής δέσμης (2DXRT) παρέχεται μέσω διαστάτων δοκών χρησιμοποιώντας γραμμικές μηχανές επιτάχυνσης. Το 2DXRT αποτελείται κυρίως από μία μόνο δέσμη ακτινοβολίας που παρέχεται στον ασθενή από διάφορες κατευθύνσεις τόσο από μπροστά ή πίσω όσο και στις δύο πλευρές (Κυρονιέ, 2015).

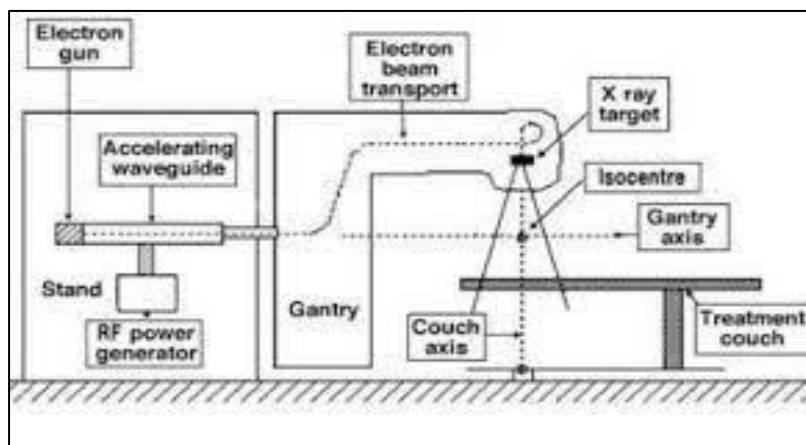


Εικόνα 4: Γραμμικός επιταχυντής

(Πηγή: Παντελής, 2015)

Το σχήμα παρακάτω συνοψίζει τη δομή και τη λειτουργία του γραμμικού επιταχυντή με τη μορφή γραφήματος. Τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα που προκαλούν την επιτά-

χυνση των ηλεκτρονίων παράγονται από λυχνίες μικροκυμάτων, μάγνητρον ή κλύ-
στρον. Το τελευταίο χρησιμοποιείται για επιταχυντές σχετικά υψηλής ενέργειας (ελα-
φρώς κάτω από 20 MeV και άνω). Η ισχύς των παραγόμενων παλμών μικροκυμάτων
είναι της τάξης πολλών μεγαβάτ. Η συχνότητα αυτών των κυμάτων είναι στην περιοχή
S (S band), περίπου 3 GHz. Συνήθως 2998 MHz, το μήκος κύματος είναι 10 cm ή 2856
MHz και το μήκος κύματος είναι 10,5 cm. Με άλλα λόγια, βρίσκονται στην περιοχή
των μικροκυμάτων (Καλύβας & Κανδαράκης, 2021).



Εικόνα 5: Σχηματική αναπαράσταση της δομής του γραμμικού επιταχυντή

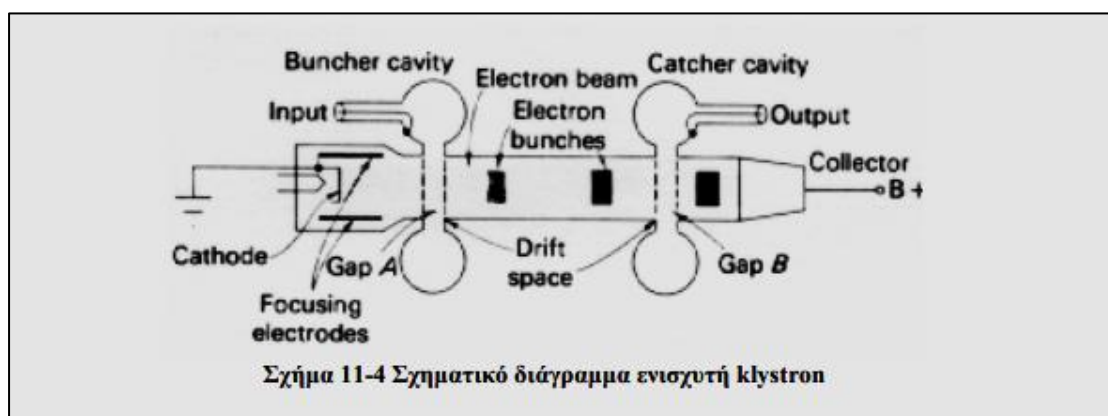
1.3.2 Σύστημα παραγωγής RF ισχύος

Τα μικροκύματα που χρησιμοποιούνται από τον κυματοδηγό επιτάχυνσης παράγονται από ένα σύστημα ηλεκτρικής ενέργειας ραδιοσυχνοτήτων (RF), το οποίο αποτελείται από τη γεννήτρια ραδιοσυχνοτήτων και από τον παλμικό διαμορφωτή. Ο τύπος της γεννήτριας RF είναι Μάγνητρον ή Κλύστρον. Η διαφορά είναι ότι στις χαμηλά ενεργειακά μηχανές (4 MeV- 6 MeV) χρησιμοποιούνται μάγνητρον που παράγουν μέγιστη ραδιοσυχνότητα μέχρι και 3 GHz αλλά και σε διπλής ενέργειας επιταχυντές που επιτυγχάνουν ραδιοσυχνότητες πάνω από 5 GHz χρησιμοποιούνται klystrons.

Λυχνία Klystron

Η λυχνία klystron εφευρέθηκε από τους αδελφούς Varian πριν από τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο ως πηγή και ενισχυτής μικροκυμάτων. Παρέχει υψηλότερη ισχύ από ό, τι είχε επιτευχθεί προηγουμένως σε αυτές τις συχνότητες. Το παρακάτω σχήμα αποτυπώνει τα βασικά χαρακτηριστικά ενός ενισχυτή διπλού θαλάμου klystron. Φαίνεται ότι παράγεται από μια δέσμη ηλεκτρονίων υψηλής ταχύτητας, η οποία εστιάζεται

και αποστέλλεται μέσω μιας γυάλινης λυχνίας σε απόσταση από τον συλλέκτη, ο οποίος έχει πολύ υψηλό θετικό δυναμικό σε σχέση με την κάθοδο. Η δέσμη διέρχεται από το διάκενο A στην κοιλότητα του συμπυκνωτή, εφαρμόζει το ενισχυμένο σήμα RF στο διάκενο, και στη συνέχεια επιτρέπει να κινείται ελεύθερα χωρίς καμία επιρροή από το πεδίο RF έως ότου φτάσει στο κενό B στην έξοδο ή την κοιλότητα λήψης. Στην περίπτωση που όλα θα πάνε καλά θα προκαλέσει ταλάντωση στη δεύτερη κοιλότητα και η ισχύς της είναι πολύ μεγαλύτερη από την ισχύ στην κοιλότητα εστίασης, έτσι ώστε να επιτευχθεί μεγάλη έξοδος. Στη συνέχεια, θα συλλεχθεί η δέσμη ηλεκτρονίων από το ηλεκτρόδιο συλλέκτη (Αλεξίου, 2021).



Εικόνα 6: Σχηματικό διάγραμμα ενισχυτή klystron.

(Πηγή: Αλεξίου, 2021)

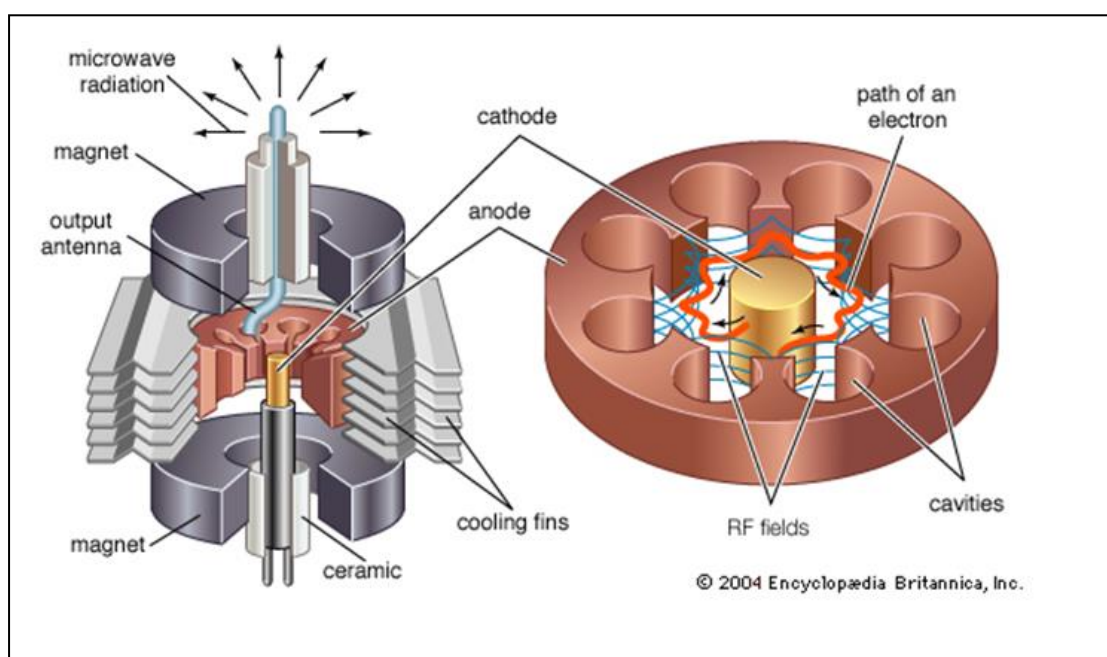
Η κοιλότητα είναι προσανατολισμένη προς τα μέσα και είναι επίσης ρυθμιζόμενη. Στη δεύτερη περίπτωση, το πλέγμα των καλωδίων συνδέεται με τον δακτύλιο στο εξωτερικό του γυάλινου κελύφους και η κοιλότητα μπορεί να συνδεθεί στον δακτύλιο. Ο χώρος μετακίνησης είναι σχετικά μεγάλος, πραγματοποιεί τον χρόνο μετάβασης. Τα κενά πρέπει να είναι πολύ στενά έτσι ώστε η διαμήκης τάση τους να μην αλλάζει σημαντικά κατά τη διέλευση μιας συγκεκριμένης δέσμης ηλεκτρονίων: μια υψηλή τάση συλλέκτη βοηθά στην επίτευξη αυτού του στόχου. Προφανώς, μια δέσμη ηλεκτρονίων με σταθερή ταχύτητα όταν πλησιάζει το κενό A θα επηρεαστεί από την τάση RF που υπάρχει κατά μήκος του κενού. Το μέγεθος αυτού του φαινομένου για κάθε ηλεκτρόνιο εξαρτάται από την τάση στο κενό όταν το ηλεκτρόνιο διέρχεται από το κενό. Επομένως, είναι απαραίτητο να μελετηθεί η επίδραση αυτής της τάσης σε κάθε ηλεκτρόνιο. Η λυχνία κλύστον παρέχει δύο πρακτικές μικροκυματικές εφαρμογές: ως ενισχυτής

ισχύος πολλαπλών κοιλοτήτων ή ως ταλαντωτής ισχύος διπλής κοιλότητας (Αλεξίου, 2021)

Λυχνία Μάγνητρον

Η λυχνία μάγνητρον είναι ένα είδος μικροκυκλικού ταλαντωτή υψηλής ισχύος που εφευρέθηκε από τους Randall και Bout στην Αγγλία. Είναι μια δίοδος που χρησιμοποιεί την αλληλεπίδραση μαγνητικών και ηλεκτρικών πεδίων σε μια πολύπλοκη κοιλότητα για να παρέχει ταλαντώσεις πολύ υψηλής ισχύος. Γίνεται χρήση ακτινωτού ηλεκτρικού πεδίου αλλά και αξονικού μαγνητικού πεδίου.

Η κυλινδρική κάθοδος περιβάλλεται από την άνοδο στην κοιλότητα, οπότε υπάρχει ένα ακτινωτό ηλεκτρικό πεδίο DC. Το μαγνητικό πεδίο που παράγεται από τον μαγνήτη, είναι αξονικό, δηλαδή έχει μαγνητικές γραμμές που διέρχονται μέσω της καθόδου και του περιβάλλοντος χώρου αλληλεπίδρασης. Η μάγνητρον ονομάζεται συσκευή διασταυρούμενου πεδίου.



Εικόνα 7: Μάγνητρον

Πηγή: http://synxronoihlektrologoi.blogspot.com/2017/02/blog-post_4.html

Ανάλογα με την ισχύ και τη συχνότητα, η έξοδος λαμβάνεται από μία από τις κοιλοτήτες μέσω ενός ομοαξονικού καλωδίου ή μέσω ενός κυματοδηγού. Στην παραπάνω εικόνα παρατηρείται ότι το περιβάλλον άνοδου έχει αφαιρεθεί για να κάνει το εσωτερικό

ορατό. Σημειώνεται επίσης ότι ο τύπος της κοιλότητας είναι κάπως διαφορετικός και είναι ίδιος με τον τύπο συντονιστή. Ο βρόχος σύζευξης εξόδου οδηγεί στην κοιλότητα συντονισμού, η κοιλότητα συντονισμού συνδέεται με τον κυματοδηγό και η συνολική έξοδος του περνά μέσω του κυματοδηγού. Οι δακτύλιοι που συνδέουν τους ανερχόμενους πόλους χρησιμοποιούνται για σταθερότητα και η άνοδος είναι συνήθως κατασκευασμένη από χαλκό, ανεξάρτητα από το σχήμα της (Αλεξίου, 2021).

Η μάγνητρον έχει πολλαπλές συντονιστικές κοιλότητες, οπότε θα πρέπει να έχει πολλαπλές συντονιστικές συχνότητες και / ή καταστάσεις ταλάντωσης. Ανεξάρτητα από την κατάσταση, θα πρέπει να είναι αυτόνομη. Για παράδειγμα, σε μια μάγνητρον οκτώ κοιλότητων (που χρησιμοποιείται συχνά στην πράξη), είναι αδύνατο να χρησιμοποιηθεί μια κατάσταση όπου η διαφορά φάσης μεταξύ των γειτονικών μερών της ανόδου είναι 30° . Εάν συμβεί αυτό, η συνολική μετατόπιση φάσης περιμετρικά της ανόδου θα είναι $8 \times 30^\circ = 240^\circ$, πράγμα που σημαίνει ότι ο ίδιος ο πρώτος πόλος θα είναι

120° εκτός φάσης. Μια απλή παρατήρηση δείχνει ότι η μικρότερη πρακτική διαφορά φάσης που μπορεί να συμβεί μεταξύ γειτονικών ανερχόμενων πόλων είναι 45° , ή $\pi / 4$ rad, δίνοντας μια αυτόνομη ολική μετατόπιση φάσης 360° . Αυτή η λειτουργία $\pi / 4$ χρησιμοποιείται σπάνια στην πράξη επειδή δεν παρέχει την επιθυμητή λειτουργία, ενώ η λειτουργία π χρησιμοποιείται συνήθως για σχετικά περίπλοκους σκοπούς (Αλεξίου, 2021).

Τα βασικά μέρη του LINAC είναι το πυροβόλο ηλεκτρονίων και η δομή επιτάχυνσης. Το πυροβόλο ηλεκτρονίων είναι διόδου ή, πιο συχνά, τύπου τριόδου. Τα ηλεκτρόνια από το πυροβόλο εγχύονται στο σύστημα επιτάχυνσης. Είναι η δομή που αποτελείται από μια αλυσίδα κοιλότητων μικροκυμάτων, ρυθμισμένη ακριβώς με την ίδια συχνότητα συντονισμού, συνήθως γύρω στα 3GHz. Η δομή ενεργοποιείται από τη γεννήτρια ισχύος RF που λειτουργεί στην ίδια συχνότητα και στο επίπεδο ισχύος εξόδου αρκετών MW σε παλμό. Δύο είδη επιταχυνόμενων κατασκευών χρησιμοποιούνται σε RF linacs: τύπος οδεύοντος κύματος και τύπος στάσιμου κύματος. Τα σωματίδια μπορούν να επιταχύνονται τόσο με κύματα που κινούνται όσο και με στάσιμα κύματα (Pichoff, 2015).

1.4 Οι κυκλικοί επιταχυντές

Όπως γνωρίζουμε η ζήτηση για όλο και περισσότερη ενέργεια δημιουργούσε προβλήματα στη χρήση των γραμμικών επιταχυντών διότι όσο πιο μεγάλη είναι η ενέργεια

τόσο μεγαλύτερο είναι το μήκος των επιταχυντών. Επομένως η ανακάλυψη των κυκλικών επιταχυντών δημιούργησε αντί μιας ευθύγραμμης διαδρομής μια κυκλική.

Το κύκλοτρο

Η πρώτη και απλούστερη μορφή κυκλικού επιταχυντή ονομάζεται κύκλοτρο και εφευρέθηκε από τους Αμερικανούς, Ernest Lawrence και Milton Stanley Livingston, το 1930. Το κύκλοτρο χρησιμοποιείται στην ακτινοθεραπεία με πρωτόνια ή θετικά ιόντα και στην πυρηνική ιατρική για παραγωγή ισοτόπων. Ήταν μια ανακάλυψη οπου είχε πλεονεκτήματα έναντι του κλασσικού γραμμικού επιταχυντή.

Η βασική αρχή ενός κύκλοτρο είναι ότι η δέσμη σωματιδίων κάμπτεται από ένα μαγνήτη με σταθερή ένταση πεδίου, η οποία βρίσκεται πάνω και κάτω από το επίπεδο της διαδρομής δέσμης. Η δέσμη επιταχύνεται από ένα πεδίο RF που εφαρμόζεται μεταξύ δύο ημικυκλικών ηλεκτροδίων – των «Dees» – που αποτελούν τα δύο μισά τμήματα του κύκλοτρο. Καθώς η δέσμη επιταχύνεται, κερδίζει ενέργεια και ορμή, και έτσι δημιουργεί σπείρωμα προς τα έξω μέχρι να φτάσει στη μέγιστη ενέργεια στην εξωτερική ακτίνα του κύκλοτρο (Hall, 2017).

Το κύκλοτρο είναι ένας τύπος επιταχυντή σωματιδίων που χρησιμοποιείται για την επιτάχυνση φορτισμένων σωματιδίων χρησιμοποιώντας μια σπειροειδή διαδρομή. Αυτή η συσκευή είναι χρήσιμη για φορτισμένα ατομικά ή υποατομικά σωματίδια. Ο ιδρυτής αυτής της συσκευής είναι ο Έρνεστ Ορλάντο Λόρενς. Κατά την εξέταση του σχεδιασμού ενός κύκλοτρο, παρατηρείται να περιέχει δύο κοίλα ημικυκλικά ηλεκτρόδια. Η διάμετρος των ηλεκτροδίων Dees είναι 76 cm. Αυτά τα δύο ηλεκτρόδια στερεώνονται πλάτη με πλάτη και τοποθετούνται σε έναν εκκενωμένο θάλαμο μεταξύ των πόλων ενός μαγνήτη.

Κατά την εξέταση της μεθόδου λειτουργίας, έχει ένα ηλεκτρικό πεδίο που εναλλάσσεται στην πολικότητά του. Τα σωματίδια που πρέπει να επιταχυνθούν σχηματίζονται κοντά στο κέντρο της συσκευής. Εδώ, το ηλεκτρικό πεδίο ωθεί τα σωματίδια στα dees. Επίσης, υπάρχει ένα μαγνητικό πεδίο που καθοδηγεί τα σωματίδια σε μια ημικυκλική διαδρομή. Με την πάροδο του χρόνου, τα σωματίδια επιταχύνονται από το ένα dee στο άλλο. Ωστόσο, αυτή η συσκευή μπορεί να επιταχύνει πρωτόνια με ενέργεια μικρότερη

από 25 MeV. Επομένως, είναι ένας σημαντικός περιορισμός σε αυτήν τη συσκευή. Προκειμένου να ξεπεραστεί αυτός ο περιορισμός, μπορούμε να διαφοροποιήσουμε τη συχνότητα της εναλλασσόμενης τάσης.

Στη συνέχεια αναφέρονται κάποιες μαθηματικές σχέσεις και μερικά βασικά στοιχεία αυτού του επιταχυντή:

Η δύναμη Laplace – Lorentz έχει ρόλο κεντρομόλου δύναμης

$$\frac{mv^2}{r} = qvB .$$

$$\omega = \frac{v}{r} = \frac{qB}{m} .$$

Οι τροχιές των σωματιδίων εκκινούν από το κέντρο της όλης δομής και μεταφέρονται με σπειροειδή τροχιά προς την έξοδο του επιταχυντή

Η επιτάχυνση γίνεται από ένα ηλεκτρικό πεδίο ραδιοσυχνότητας (RF) που χαρακτηρίζεται από σταθερή συχνότητα. Τα σωματίδια διέρχονται πολλές φορές μέσα από το ίδιο πεδίο και έτσι επιτυγχάνεται αύξηση της κινητικής ενέργειας και παραγωγή συνεχούς δέσμης

Η τιμή της ραδιοσυχνότητας είναι:

$$f_{\text{RF}} \approx 15.2 h \frac{Z}{A} B$$

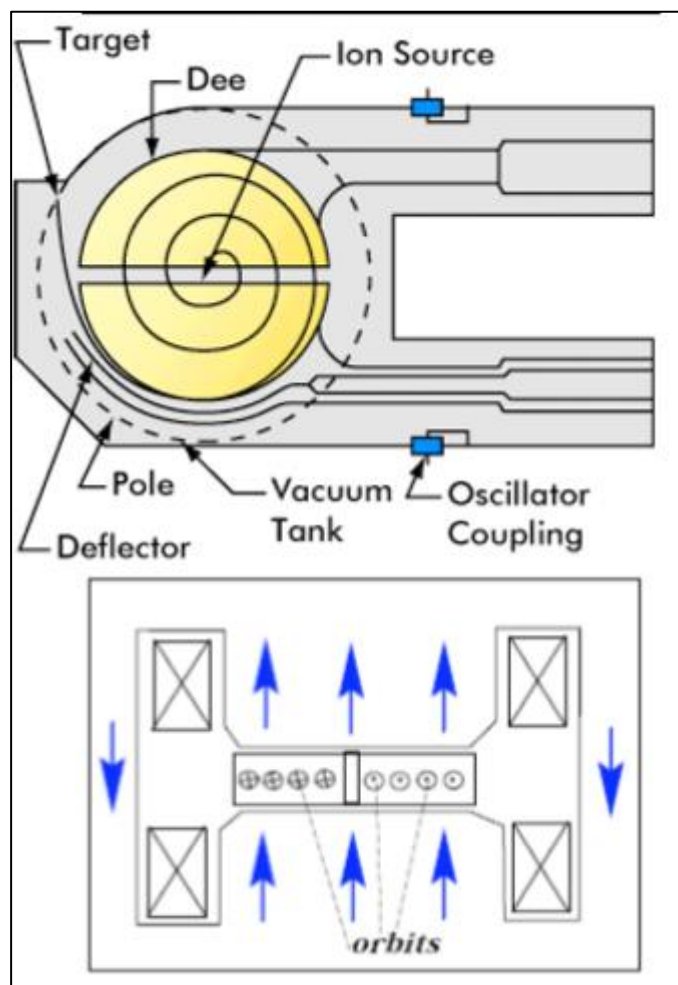
Όπου Z και A είναι ο ατομικός και ο μαζικός αριθμός των σωματιδίων (W. Kleeven and S. Zaremba, 2015)

Η γωνιακή ταχύτητα των σωματιδίων λαμβάνοντας υπόψη τα σχετικιστικά φαινόμενα, είναι:

$$\omega = \frac{qB}{m_0} \sqrt{1 - \left(\frac{v}{c}\right)^2}$$

Για ενέργειες έως περίπου 12 MeV, είναι αρκετά απλό να αντισταθμιστεί η αύξηση της ταχύτητας των σωματιδίων (πρωτόνια και ιόντα) με την αύξηση του μήκους διαδρομής της δέσμης που προκύπτει από τη διευρυμένη σπείρα. Αυτό σημαίνει ότι η ακτίνα στη συνέχεια χρειάζεται τον ίδιο χρόνο για να κυκλοφορήσει το κύκλοτρο σε όλες τις ενέργειες, καθιστώντας το ισόχρονο. Το πλεονέκτημα είναι ότι μπορεί να τρέξει το σύστημα RF στην ίδια συχνότητα κατά τη διάρκεια της επιτάχυνσης, καθιστώντας το σύστημα RF πολύ απλούστερο. Επιπλέον, είναι δυνατή η λειτουργία του επιταχυντή σε

μα λειτουργία που ονομάζεται συνεχές κύμα (CW), έτσι ώστε η δέσμη να μπορεί να επιταχυνθεί σε κάθε παλμό RF και να παραδοθούν μεγάλα ρεύματα δέσμης (Hall, 2017).



Εικόνα 8 : Το κύκλοτρο

Πηγή: (Παπαφιλίππου, 2010)

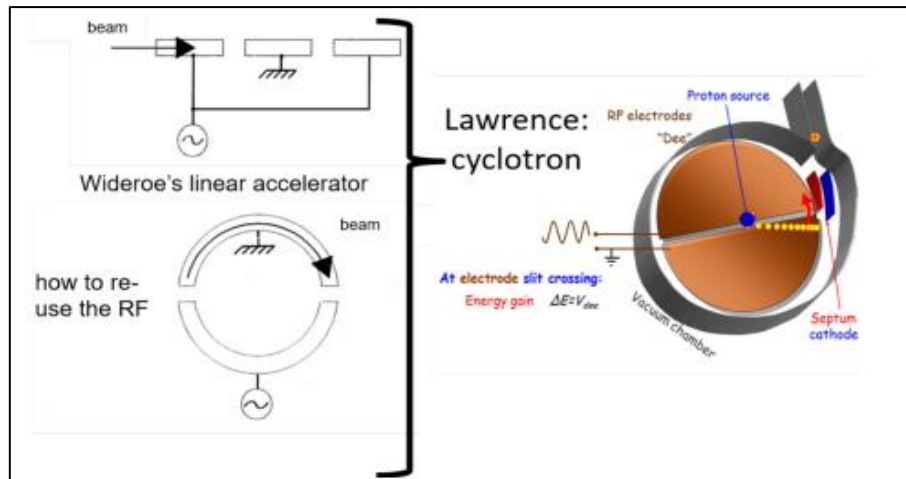
Η επιτάχυνση των φορτισμένων σωματιδίων επιτυγχάνεται μέσω ηλεκτρικού πεδίου. Δεδομένου ότι τα ηλεκτρικά πεδία είναι περιορισμένα σε ισχύ, γίνεται χρήση της επαναλαμβανόμενης διέλευσης των περιοχών ηλεκτρικού πεδίου σε κενά μεταξύ των ηλεκτροδίων. Τα σωματίδια επιταχύνονται όταν διασχίζουν αυτό το κενό και συνεχίζουν την πορεία τους μέσω του ηλεκτροδίου. Μέσα στο ηλεκτρόδιο, δεν υπάρχει ηλεκτρικό πεδίο, οπότε το σημάδι της τάσης του μπορεί να αλλάξει χωρίς καμία επίδραση στα σωματίδια μέσα. Αυτή η αλλαγή τάσης πρέπει να πραγματοποιείται σταδιακά με τη θέση των σωματιδίων. σε μια φάση κατά την οποία το σωματίδιο δέχεται και πάλι ένα επιταχύνον πεδίο όταν αφήνει το ηλεκτρόδιο και διασχίζει το κενό στο επόμενο. Έτσι,

μόνο εάν αυτή η αλλαγή τάσης εκτελείται «σε φάση», γίνεται ένα άλλο βήμα επιτάχυνσης. Μια σειρά τέτοιων ηλεκτροδίων είναι η βασική ιδέα του γραμμικού επιταχυντή. Ο Έρνεστ Λόρενς ερεύνησε τη χρήση ενός ομοιογενούς μαγνητικού πεδίου για να κάμψει τη διεύθυνση των σωματιδίων κατά μήκος μιας κυκλικής τροχιάς, έτσι ώστε το ίδιο κενό να διασχίζεται επανειλημμένα. Το κίνητρο ήταν να μειωθούν οι διαστάσεις που απαιτούνται για την επίτευξη υψηλής ενέργειας σε γραμμικό επιταχυντή. Όπως προαναφέρθηκε η κεντρομόλος δύναμη που απαιτείται για την παραγωγή κυκλικής τροχιάς, με ακτίνα r , σωματιδίου μάζας m , ταχύτητας v και φορτίου q , προκύπτει από τη δύναμη Lorentz που λαμβάνεται από το μαγνητικό πεδίο B (Schippers, 2017) :

$$\frac{mv^2}{r} = Bqv.$$

$$T = \frac{2\pi r}{v} = \frac{2\pi m}{Bq},$$

Χρησιμοποιώντας αυτή τη σχέση, ο Lawrence συνειδητοποίησε ότι μέσω του χρόνου που χρειάζεται ένα σωματίδιο για να κάνει έναν πλήρη κύκλο προκύπτει ότι η συχνότητα περιστροφής $1/T$, όπου δεν εξαρτάται από την ακτίνα της κυκλικής τροχιάς του σωματιδίου και, ως εκ τούτου, όχι από την ενέργεια των σωματιδίων. Όλα τα σωματίδια πρέπει να διασχίσουν το κενό στην ίδια φάση, έτσι ώστε να είναι όλα, περίπου, στην ίδια αζιμούθια (=γωνιακή θέση) στον κυκλώνα. Η συχνότητα με την οποία το ηλεκτρικό πεδίο στο κενό μεταξύ των ηλεκτροδίων ποικίλλει πρέπει να είναι σε φάση με το χρόνο περιστροφής σωματιδίων. Το 1929, ο Ernest Lawrence συνειδητοποίησε ότι η συχνότητα του σήματος RF πρέπει να ταιριάζει με τη συχνότητα περιστροφής του σωματιδίου. Επίσης είναι ανεξάρτητο από την ακτίνα και την ενέργεια της τροχιάς των σωματιδίων. Για μια δεδομένη μάζα σωματιδίων και φόρτιση, το RF εξαρτάται μόνο από το μαγνητικό πεδίο. Αυτή είναι η βασική αρχή της λειτουργίας του κύκλωτρο (Schippers, 2017).



Εικόνα 9. Η λειτουργία του κύκlotρου

(Πηγή: Schippers, 2017)

Όπως φαίνεται στο Σχήμα, τα κύρια συστατικά ενός τυπικού κύκlotρου για θεραπεία είναι (Schippers, 2017) :

- Σύστημα RF που παρέχει ισχυρό ηλεκτρικό πεδίο που επιταχύνει τα πρωτόνια μεταξύ των πλακών ηλεκτροδίων.
- Ισχυρός μαγνήτης που περιορίζει τις τροχιές σωματιδίων σε τροχιά σπειροειδούς σχήματος, έτσι ώστε να μπορούν να επιταχυνθούν επανειλημμένα από την τάση RF μεταξύ των ηλεκτροδίων.
- Πηγή πρωτονίων στο κέντρο του κύκlotρου, στην οποία ιονίζεται αέριο υδρογόνου και από την οποία εξάγονται τα πρωτόνια.
- Ένα σύστημα εξαγωγής που καθοδηγεί τα σωματίδια που έχουν φτάσει τη μέγιστη ενέργειά τους από το κύκlotρο σε ένα σύστημα μεταφοράς δέσμης.

Το κύκlotρο είναι ένας επιταχυντής που χρησιμοποιείται στα εργαστήρια Πυρηνικής Φυσικής και την παραγωγή ισοτόπων. Το πρωτοποριακό έργο του Ernest, και ο αδελφός του και ιατρός John Lawrence, δημιούργησαν ενδιαφέρον για τη χρήση ενεργειακών ακτίνων βαρέων φορτισμένων σωματιδίων (πρωτόνια και ιόντα όπως Ne και C) για θεραπευτικές εφαρμογές. Η δημοσίευση του Robert Wilson το 1946, που δείχνει τις ιδιότητες της κατανομής της δόσης των πρωτονίων στον ιστό, ήταν μια σημαντική ανακάλυψη στον τομέα αυτό. Το 1950, ο John Lawrence ήταν ο πρώτος που θεράπευε

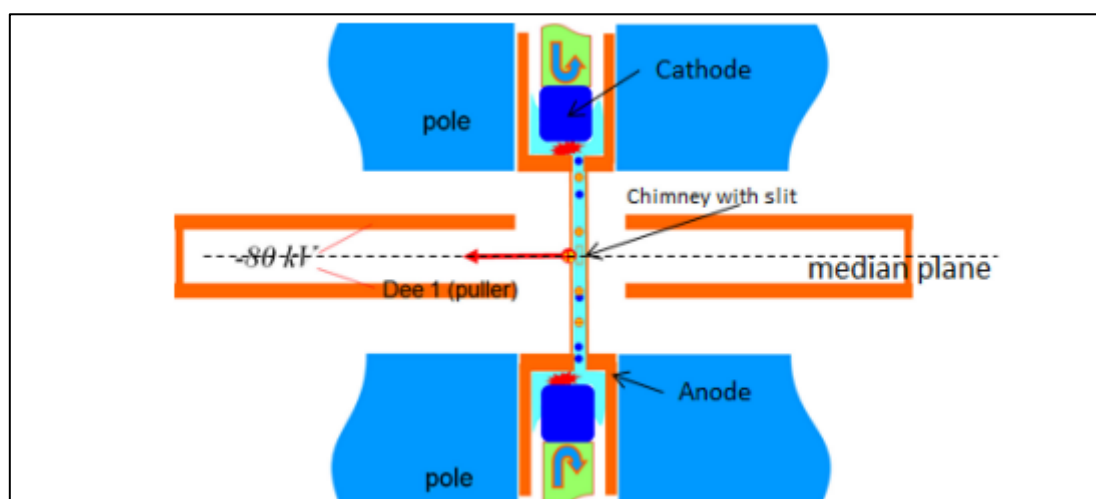
ασθενείς με καρκίνο με μια δέσμη ενεργητικών ιόντων από το 60 in Cyclotron στο Μπέρκλεϋ (CA, ΗΠΑ), το οποίο ξεκίνησε τη λειτουργία του το 1939. Το 1957, αυτές οι θεραπείες αναπαράχθηκαν με επιτυχία στο κυκλοτρόν στην Ουψάλα (Σουηδία) και, το 1961, στο κύκλοτρο του Χάρβαρντ στη Βοστώνη (ΜΑ, ΗΠΑ). Από εκεί και πέρα, ο παγκόσμιος αριθμός εγκαταστάσεων έχει αυξηθεί αργά, κυρίως σε εγκαταστάσεις που βρίσκονται σε εργαστήρια Φυσικής και επιταχυντών που εφάρμοσαν το πρόγραμμα θεραπείας παράλληλα με την έρευνα Φυσικής. Πολλά κύκλοτρα, που δίνουν ενέργειες πρωτονίων 60-100 MeV, έχουν χρησιμοποιηθεί για θεραπείες μελανώματος στο μάτι. Το Κύκλοτρο του Harvard μετατράπηκε σε λειτουργία πρωτονιακής θεραπείας το 1949 και χρησιμοποιείται αποκλειστικά για θεραπεία πρωτονίων από το 1961. Από τότε, η ομάδα που συνεργάζεται με αυτό το κύκλοτρο έχει διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη τεχνικών πρωτονιακής θεραπείας. Εκτός από τα κύκλοτρα, τα σύγχροτρα άρχισαν επίσης να παίζουν το ρόλο τους στη θεραπεία σωματιδίων. Το 1991, η πρώτη νοσοκομειακή μονάδα πρωτονιακής θεραπείας τέθηκε σε λειτουργία στο Loma Linda (CA, ΗΠΑ). Εδώ, ένα ειδικά αναπτυγμένο σύγχροτρο χρησιμοποιείται ως επιταχυντής πρωτονίων. Το πρώτο ειδικό, εμπορικά παρεχόμενο, κέντρο θεραπείας πρωτονίων που χρησιμοποιεί ένα κύκλοτρο ως επιταχυντή, τέθηκε σε λειτουργία στο NCC Kashiwa (Ιαπωνία) το 1998. Το 2007, το πρώτο κύκλοτρο που χρησιμοποιεί υπεραγωγίμο πηνίο τέθηκε σε λειτουργία για μια εγκατάσταση θεραπείας πρωτονίων στο PSI στην Ελβετία. Αυτή η μηχανή Varian ήταν το επόμενο βήμα στη συνεχώς εν εξελίξει διαδικασία για τη μείωση του μεγέθους του επιταχυντή και, ως εκ τούτου, της τιμής της εγκατάστασης (Schippers, 2017).

Τα σύγχρονα κύκλοτρα, αφιερωμένα στη θεραπεία πρωτονίων, επιταχύνουν τα πρωτόνια σε μια σταθερή ενέργεια 230 ή 250 MeV. Σε σύγκριση με τα κλασικά κύκλοτρα στα εργαστήρια επιτάχυνσης, τα νέα κύκλοτρα είναι μάλλον συμπαγή με ύψος μαγνήτη περίπου 1,5 m και τυπική διάμετρο μεταξύ 5 m (200 τόνοι) και 3,5 m (100 τόνοι), όταν είναι εξοπλισμένα με πηνία θερμοκρασίας δωματίου ή με υπεραγωγίμο πηνία, αντίστοιχα. Συνήθως, απαιτείται επιπλέον χώρος πάνω ή/και κάτω από το κύκλοτρο για τις διατάξεις στήριξης της πηγής ιόντων, σύζευξη RF με τα Dees και εξοπλισμός για το άνοιγμα του μηχανήματος (Schippers, 2017) .

Επί του παρόντος, όλα τα λειτουργικά κύκλωτρα για θεραπεία σωματιδίων επιταχύνουν τα πρωτόνια. Οι χρήσεις των κυκλότρων για την επιτάχυνση βαρύτερων σωματιδίων, όπως το ήλιο ή τα ιόντα άνθρακα, βρίσκονται σε εξέλιξη (Schippers, 2017) .

Κεντρική περιοχή του κύκλωτρου

Τα πρωτόνια ξεκινούν τη διαδικασία επιτάχυνσης στο κέντρο του κύκλωτρου. Στα περισσότερα κύκλωτρα, βρίσκεται μια πηγή ιόντων. Οι εξωτερικές πηγές παρουσιάζουν ενδιαφέρον, ειδικά όταν πρέπει επίσης να επιταχυνθούν και άλλα σωματίδια. Οι εσωτερικές πηγές λειτουργούν εκμεταλλευόμενες το φαινόμενο Penning: τον ιονισμό του αερίου από τα ενεργειακά ηλεκτρόνια που δημιουργούνται σε μια ηλεκτρική εκκένωση (Schippers, 2017) .

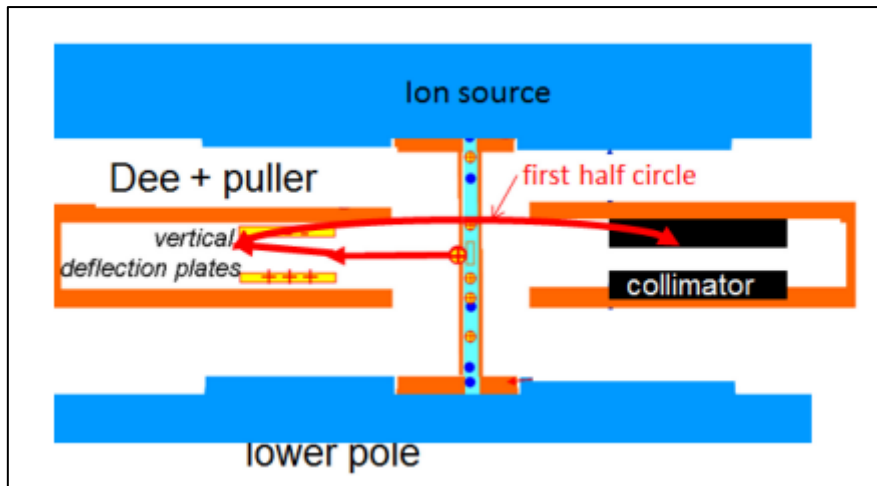


Εικόνα 10. Η λειτουργία του κύκλωτρου

(Πηγή: Schippers, 2017)

Διαφορετικές διαμορφώσεις της πηγής Penning χρησιμοποιούνται σε κυκλότρα αλλά, κατ' αρχήν, όλες λειτουργούν με τις ίδιες αρχές. Στο κύκλωτρο, η πηγή ιόντων αποτελείται από δύο καθόδους σε αρνητική τάση της τάξης του 1 kV, που βρίσκονται πάνω και κάτω από το διάμεσο επίπεδο του κύκλωτρου, σε κάθε άκρο ενός κάθετου κοίλου κυλίνδρου στο δυναμικό εδάφους (καμινάδα). Το αέριο υδρογόνου διαμελίζεται μεταξύ των καθόδων και των αντίθετων γειωμένων ανόδων τους. Τα ελεύθερα ηλεκτρόνια δημιουργούνται από την αυθόρμητη εκπομπή ηλεκτρονίων από καθόδους στο ισχυρό ηλεκτρικό πεδίο μεταξύ καθόδου και εδάφους («πηγή ψυχρής καθόδου»). Η εκπομπή ηλεκτρονίων μπορεί να υποκινηθεί με θέρμανση της κάθοδος ή με νήμα. Στο

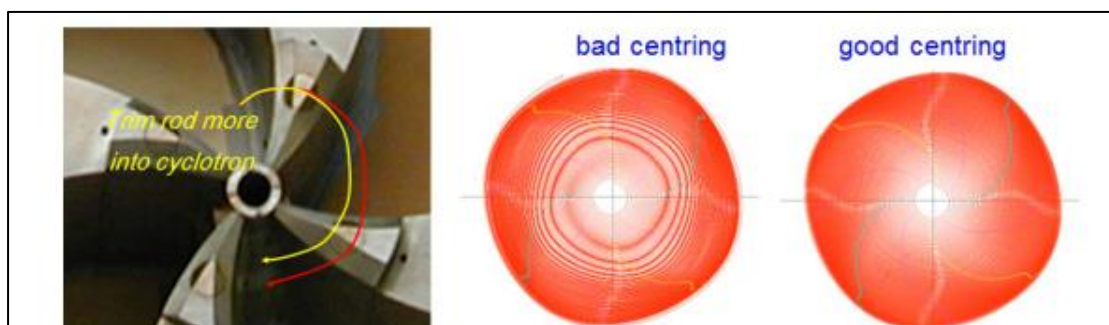
ηλεκτρικό πεδίο, τα ηλεκτρόνια επιταχύνονται προς τις ανόδους και ιονίζουν το αέριο. Τα ιονισμένα άτομα αερίου βομβαρδίζουν τις καθόδους, έτσι ώστε να εκπέμπουν ακόμα περισσότερα ηλεκτρόνια. Τα ηλεκτρόνια και τα ιόντα περιορίζονται σε γυροσκοπικές τροχιές κατά μήκος των κάθετων γραμμών μαγνητικού πεδίου και αναπηδούν πάνω-κάτω ιονίζοντας έτσι περαιτέρω το αέριο. Τα ιόντα (H^+ , H_2^+ , H^- κ.λπ.) και τα ηλεκτρόνια σχηματίζουν ένα πλάσμα που γεμίζει τον όγκο μεταξύ των καθόδων. Τα πρωτόνια και άλλα ιόντα που έχουν διασκορπιστεί σε μια μικρή τρύπα στον τοίχο της καμινάδας βιώνουν το ηλεκτρικό πεδίο από την πλησιέστερη άκρη Dee. Όταν αυτό το Dee είναι σε αρνητικό δυναμικό, τα πρωτόνια που δραπετεύουν από το πλάσμα επιταχύνονται προς το Dee. Αν φτάσουν στη σωστή φάση, θα επιταχυνθούν περαιτέρω. Λόγω των στενών παραθύρων αποδοχής, εγκαίρως (δηλαδή φάση RF) και στην περαιτέρω διαδρομή επιτάχυνσης, μόνο ένα κλάσμα των πρωτονίων που εγκαταλείπουν την πηγή επιταχύνονται στην πραγματικότητα. Οι μέτριες συνθήκες λειτουργίας και η προσεκτική επιλογή υλικού (ιδιότητες θερμότητας, εκπομπή ηλεκτρονίων,) είναι σημαντικές για την επίτευξη αποδεκτά μεγάλου χρονικού διαστήματος μεταξύ των υπηρεσιών πηγής. Επί του παρόντος, τα τυπικά χρονικά διαστήματα μεταξύ των υπηρεσιών είναι 1-3 εβδομάδες. Η μέγιστη ένταση δέσμης που εξάγεται (δηλαδή ο ρυθμός δόσης στον ασθενή) καθορίζεται από την έξοδο ιόντων. Η διακύμανση της εξόδου πηγής γίνεται με την τροποποίηση της ροής του αερίου, της τάσης καθόδου, της θερμαντικής ισχύος ή ενός συνδυασμού αυτών. Αυτή είναι μια σχετικά αργή διαδικασία, ωστόσο, η οποία παίρνει, της τάξης των χιλιοστών του δευτερολέπτου. Σε διάφορες διαδικασίες σάρωσης, υπάρχει ανάγκη να διαφοροποιείται η ένταση ταχύτερα. Εκτός από τη ρύθμιση της έντασης της πηγής, σε αρκετά κύκλωτρα η ρύθμιση της έντασης της δέσμης εκτελείται πολύ γρηγορότερα αναχαιτίζοντας ένα ελεγχόμενο τμήμα της δέσμης από την πηγή. Αυτό γίνεται από ένα σύστημα τοποθετημένο στην κεντρική περιοχή του κύκλωτρου. Αποτελείται από μια ηλεκτροστατική πλάκα εκτροπής. Στη συνέχεια, η πηγή λειτουργεί με σταθερή ένταση, προσδιορίζοντας το ανώτατο όριο της έντασης της δέσμης που εξάγεται από τον κυκλώνα. Με την εκτροπή της δέσμης πάνω από το διάφραγμα του συγκριτή σε σχήμα σχισμής, η ένταση της δέσμης που διέρχεται από το διάφραγμα μπορεί να ελεγχθεί με υψηλή ακρίβεια και μέσα σε αρκετές δεκάδες μικροδευτερόλεπτα. Η ακτίνα που περνά την σχισμή θα επιταχυνθεί. Στην σχισμή, η ενέργεια δέσμης παραμένει αρκετά χαμηλή. (Schippers, 2017).



Εικόνα 11 Πηγή Ιόντων

(Πηγή: Schippers, 2017)

Η σπειροειδής τροχιά πρέπει να είναι καλά κεντρωμένη στο μαγνητικό πεδίο. Λόγω του περιορισμένου χώρου μεταξύ των μαγνητών πόλων και των πλακών Dee, τέτοια μεγάλα πλάτη θα μπορούσαν εύκολα να προκαλέσουν σοβαρές απώλειες δέσμης. Εκτός από μια χαμηλότερη ένταση δέσμης, αυτό θα αποφέρει επίσης παραγωγή νετρονίων και ενεργοποίηση του κύκlotρου. Η εστίαση της δέσμης πραγματοποιείται με μικρές μετατοπίσεις των θέσεων τροχιάς, λόγω μιας μικρής ελεγχόμενης τοπικής διακύμανσης του μαγνητικού πεδίου στην κεντρική περιοχή του κύκlotρου. Αυτό μπορεί να γίνει με τη λειτουργία των πηνίων διόρθωσης που τοποθετούνται στην επιφάνεια του πόλου, ή με κομμάτια σιδήρου που μπορούν να μετατοπιστούν, για να ρυθμίσουν το κενό του πόλου και συνεπώς το μαγνητικό πεδίο, τοπικά (Schippers, 2017).



Εικόνα 12. Διακυμάνσεις έντασης

(Πηγή: Schippers, 2017)

Επί του παρόντος, τα κύκλωτρα χρησιμοποιούνται στην πλειονότητα των εγκαταστάσεων πρωτονιακής θεραπείας. Τα πλεονεκτήματα των κύκλωτρων είναι (Schippers, 2017):

- Συνεχής δέσμη (ωστόσο, παλμική κατά τη χρήση συγχρονοκυκλότρου).
- «Οποιαδήποτε» (χαμηλή ή υψηλή) ένταση δέσμης.
- Πολύ γρήγορη και με ακρίβεια ρυθμιζόμενη ένταση.
- Μεγάλη αξιοπιστία (λίγα εξαρτήματα).
- Σχετικά μικρές διαστάσεις.

Αλλά, φυσικά, υπάρχουν και ορισμένα μειονεκτήματα (Schippers, 2017):

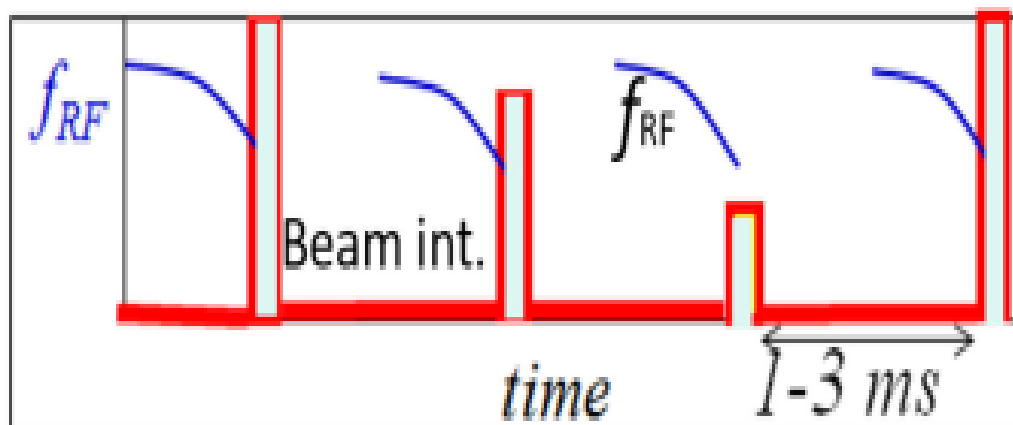
- Παραγωγή ισχυρής ακτινοβολίας με αποτέλεσμα να είναι ραδιενεργό
- Μία και σταθερή ενέργεια, οπότε χρειάζεται κανείς έναν αποικοδομητή στη γραμμική δέσμη για να θέσει την επιθυμητή ενέργεια.
- Ενεργοποίηση εξαρτημάτων κοντά σε αποικοδομητή.
- Δεν υπάρχουν ιόντα άνθρακα (ακόμα)

Φυσικά, η επιλογή επιταχυντή εξαρτάται σε πολλά πράγματα, όπως ο τύπος εφαρμογής δόσης, ο διαθέσιμος χώρος, η τοπική εμπειρία επιταχυντή και, τελευταίο αλλά εξίσου αξιοσημείωτο, η τιμή. (Schippers, 2017).

Το συγχο-κύκλωτρο

Για να επιτευχθεί η επιτάχυνση σε υψηλότερες ενέργειες απαιτούνται πιο περίπλοκα σχήματα μαγνητικού πεδίου, αλλά εξακολουθεί να είναι αρκετά απλό να διατηρούνται τα κύκλωτρα ισοχρονικά μέχρι περίπου 230 MeV. Πέρα από αυτή την ενέργεια απαιτείται υψηλό μαγνητικό πεδίο, οδηγώντας είτε σε μεγαλύτερα και πιο περίπλοκα κύκλωτρα είτε ακόμα και στη χρήση υπεραγωγίων μαγνητών. Η εναλλακτική λύση είναι η χρήση συγχο-κύκλωτρου. Σε αυτό, η συχνότητα των κοιλοτήτων RF ταιριάζει με τη μεταβαλλόμενη συχνότητα περιστροφής της δέσμης, όπως και σε ένα σύγχροτρο. Αυτό, ωστόσο, καθιστά το σύστημα RF πιο περίπλοκο και, καθώς χρειάζεται χρόνος για να αλλάξει η συχνότητα, μειώνει το ρεύμα δέσμης που μπορεί να παράγει ο επιταχυντής (Hall, 2017).

Για να μειωθεί η διάμετρος ενός κύκλωτρου, πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένα ισχυρότερο μαγνητικό πεδίο. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με υπεραγωγίμο πηνίο στο μαγνήτη. Αλλά, όπως έχει αναφερθεί προηγουμένως, στα κύκλωτρα με ένα πολύ ισχυρό μαγνητικό πεδίο (4-10 T), το πεδίο θα μειωθεί ως συνάρτηση της ακτίνας, λόγω κορεσμού του σιδήρου σε τόσο ισχυρά πεδία και της γεωμετρίας του πηνίου. Ο χρόνος για να κάνει μια στροφή θα αυξηθεί σε χαμηλότερη ένταση πεδίου. Στη συνέχεια, τα σωματίδια θα διασχίσουν τα κενά επιτάχυνσης πολύ αργά σε μια φάση και θα λάβουν χαμηλότερη και χαμηλότερη αύξηση ενέργειας ανά στροφή. Σε κάποια ακτίνα, θα χαθούν. Για να αντιμετωπιστεί αυτό, η συχνότητα του σήματος RF μειώνεται ως συνάρτηση του χρόνου. Η συχνότητα μειώνεται συγχρονισμένη με τον αυξανόμενο χρόνο περιστροφής στις μεγαλύτερες ακτίνες. Με αυτόν τον τρόπο, μια ομάδα σωματιδίων επιταχύνεται, αλλά, εν τω μεταξύ, τα σωματίδια σε άλλες ακτίνες δεν μπορούν να επιταχυνθούν, καθώς ο χρόνος περιστροφής τους δεν ταιριάζει με τη συχνότητα του σήματος RF. Αυτή η μετατόπιση της συχνότητας του σήματος RF επαναλαμβάνεται σε, περίπου, μερικές εκατοντάδες Hertz (μέγιστο 1 kHz). Όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα η ένταση της δέσμης από ένα τέτοιο συγχροκύκλωτρο κινείται έτσι με αυτή τη συχνότητα (Schippers, 2017).



Εικόνα 13 Η συχνότητα του σήματος RF

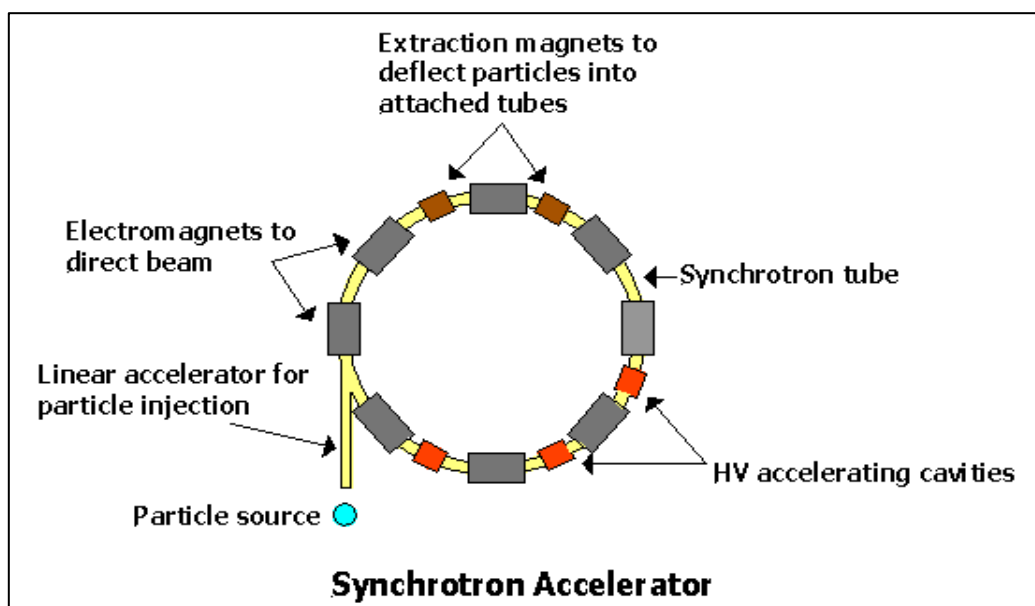
(Πηγή: Schippers, 2017)

Επί του παρόντος, αρκετά συγχροκύκλωτρα βρίσκονται σε εξέλιξη για να μειώσουν το μέγεθος (και την τιμή) ενός κύκλωτρου για θεραπεία. Σε ένα σύστημα που αναπτύχθηκε πρόσφατα από την εταιρεία IBA, ένα μικρό υπεραγωγίμο συγχροκύκλωτρο συνδέεται

άμεσα με ένα αστάλι σάρωσης σημείου σε ένα σύστημα όσο το δυνατόν πιο συμπαγές. Η επιτόπια σάρωση μπορεί να πραγματοποιηθεί με την εφαρμογή σημείων στη συχνότητα με την οποία ποικίλλει η συχνότητα του σήματος RF. Για να εφαρμοστεί η σωστή δόση, η ένταση του παλμού από την πηγή ιόντων πρέπει να ρυθμιστεί με ακρίβεια σε αυτή τη συχνότητα (για μια πηγή ιόντων αυτή είναι μια αρκετά γρήγορη αντίδραση). Για να επιτευχθεί επαρκής ακρίβεια της συνολικής δόσης ανά σημείο, αναμένεται να είναι απαραίτητες πολλαπλές ακτινοβολήσεις κάθε σημείου (Schippers, 2017).

Το σύγχροτρο

Επειδή το μέγεθος ενός κύκλωτρου αυξάνεται καθώς αυξάνεται η ενέργεια, απαιτείται ένας τύπος κυκλικού επιταχυντή σε υψηλότερες ενέργειες. Αυτό είναι το σύγχροτρο. Σε ένα σύγχροτρο, η δέσμη σωματιδίων κινείται γύρω από έναν κλειστό δακτύλιο σε σταθερή ακτίνα. Αρχικά τα σωματίδια(πρωτόνια) επιταχύνονται από έναν άλλο επιταχυντή που συνήθως είναι γραμμικός. Έπειτα τα σωματίδια αφού έχουν αποκτήσει μεγάλη κινητική ενέργεια εισέρχονται στο σύγχροτρο όπου μέσω ενός ισχυρού μαγνητικού πεδίου κινούνται σε μια καμπυλόγραμμη διαδρομή. Καθώς η δέσμη επιταχύνεται, η ισχύς του μαγνητικού πεδίου στους μαγνήτες κάμψης αυξάνεται έτσι ώστε η ακτίνα να παραμένει στο ίδιο σημείο και να μην δημιουργεί σπείρωμα προς τα έξω, όπως σε ένα κύκλωτρο. Επιπλέον, όσον αφορά τις ενέργειες σωματιδίων καθώς αυξάνεται και η συχνότητα περιστροφής της δέσμης, η συχνότητα του συστήματος RF αυξάνεται έτσι ώστε να συγχρονίζεται με την ακτίνα (Hall, 2017).



Εικόνα 14: Το σύγχροτρο.

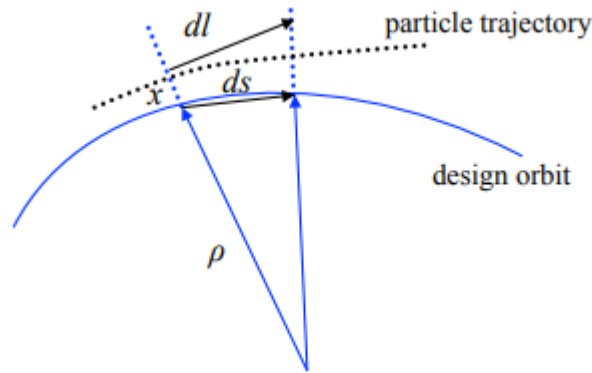
(http://webs.mn.catholic.edu.au/physics/emery/hsc_quanta_continued.htm)

Καθώς τόσο η ισχύς του μαγνητικού πεδίου όσο και η συχνότητα RF αλλάζουν κατά τη διάρκεια της επιτάχυνσης, τα σύγχροτρα είναι σχετικά πιο περίπλοκα για να λειτουργήσουν σε σχέση με τους γραμμικούς επιταχυντές και τα κύκλωτρα. Επιπλέον, καθώς χρειάζεται χρόνος για να αναβαθμιστούν οι μαγνήτες πάνω και κάτω, η συχνότητα με την οποία μπορεί να παραχθεί η δέσμη είναι περιορισμένη. Το πιο γρήγορο σύγχροτρο στον κόσμο βρίσκεται στις εγκαταστάσεις ISIS στο Ηνωμένο Βασίλειο, το οποίο είναι παλμικό σε συχνότητα 50 Hz. Αυτό περιορίζει το ρεύμα δέσμης που μπορεί να ληφθεί (Hall, 2017).

Τα σύγχροτρα δεν απαιτούν αποικοδομητές ενέργειας, καθώς η δέσμη επιταχύνεται μόνο με την ενέργεια που χρησιμοποιείται (Coutrakon, 2021):

- Τα σύγχροτρα μπορούν να παρέχουν επαρκή ποσοστά δόσης για όλες τις περιοχές όγκου: $1,0 \times 10^{11}$ πρωτόνια ανά παλμό με 30 παλμούς ανά λεπτό επιτρέπει 2 Gy / min / λίτρο.
- Οι ενέργειες δέσμης μπορούν να αλλάξουν σε λιγότερο από 2 δευτερόλεπτα για σάρωση.
- Η ενεργειακή σταθερότητα για σάρωση είναι $<0,2$ MeV.
- Διάρκεια διαρροής 0,5 δευτερολέπτων επαρκούν για σάρωση.

Για μια περιγραφή της δυναμικής των σωματιδίων, αναφερόμαστε σε ένα συγχρονισμένο σωματίδιο ιδανικής ενέργειας, φάσης και ενεργειακού κέρδους ανά στροφή. Όπως θα δούμε, ο συγχρονισμός μεταξύ του συστήματος RF και της δέσμης σωματιδίων είναι μείζονος σημασίας σε αυτόν τον τύπο μηχανής και πρέπει να συμπεριληφθεί ρητά στο σχεδιασμό. Για να κατανοήσουμε την αρχή, πρέπει να αναφερθούμε εν συντομία στην εγκάρσια δυναμική ενός σωματιδίου με ένα σφάλμα ορμής και τα επακόλουθα αποτελέσματα διασποράς (Holzer, 2017).



Εικόνα 15. Εγκάρσια δυναμική

Ενώ το ιδανικό σωματίδιο θα τρέξει στην τροχιά σχεδιασμού που ορίζεται από τους μαγνήτες διπόλων και θα προχωρήσει σε απόσταση ds , ένα μη ιδανικό σωματίδιο θα τρέξει σε μετατοπισμένη τροχιά και θα διανύσει αντίστοιχη απόσταση dl (Holzer, 2017):

$$\frac{dl}{ds} = \frac{\rho + x}{\rho}$$

Επίλυση για dl , λαμβάνουμε

$$dl = 1 + \frac{x}{\rho(s)} ds,$$

Και με την ενσωμάτωση γύρω από τη μηχανή παίρνουμε το μήκος τροχιάς του μη ιδανικού σωματιδίου, το οποίο εξαρτάται από την ακτινική μετατόπιση x (Holzer, 2017):

$$l_{\Delta E} = \int dl = \int \left(1 + \frac{x_{\Delta E}}{\rho(s)} \right) ds,$$

Όπου υποθέτουμε ότι η ακτινική μετατόπιση $x_{\Delta E}$ προκαλείται από ένα σφάλμα ορμής και τη λειτουργία διασποράς του πλέγματος μαγνήτη (Holzer, 2017):

$$x_{\Delta E}(s) = D(s) \cdot \frac{\Delta p}{p}.$$

Λαμβάνουμε μια έκφραση για τη διαφορά στο μήκος τροχιάς μεταξύ του ιδανικού και του μετακινομένου σωματιδίου, η οποία καθορίζεται από το μέγεθος του σχετικού

σφάλματος ορμής και τη λειτουργία διασποράς του δακτυλίου αποθήκευσης (Holzer, 2017).

$$\delta l_{\Delta E} = \frac{\Delta p}{p} \int \frac{D(s)}{\rho(s)} ds.$$

Ο λόγος μεταξύ της σχετικής διαφοράς τροχιάς και του σχετικού σφάλματος ορμής ονομάζεται συντελεστής συμπίκνωσης ορμής α_p και καθορίζεται από το ολοκλήρωμα της λειτουργίας διασποράς γύρω από τον δακτύλιο και την ακτίνα κάμψης των μαγνητών διπόλου (Holzer, 2017):

$$\frac{\delta l_{\Delta E}}{L} = \alpha_p \frac{\Delta p}{p},$$

$$\alpha_p = \frac{1}{L} \int \frac{D(s)}{\rho(s)} ds.$$

Αν και ο όρος «παράγοντας συμπίεσης ορμής» μπορεί να είναι μια ατυχής επιλογή και θα θέλαμε αντ' αυτού να τον ονομάσουμε παράγοντα επιμήκυνσης, η φυσική του έννοια είναι τόσο σημαντική όσο είναι σαφής: περιγράφει την επιμήκυνση της τροχιάς για σωματίδια που έχουν δεδομένη απόκλιση ορμής σε σχέση με το ιδανικό σωματίδιο. Και είναι επίσης σαφές ότι σε έναν κυκλικό επιταχυντή αυτό το αποτέλεσμα επιμήκυνσης τροχιάς δεν μπορεί να αποφευχθεί, λόγω της λειτουργίας διασποράς. Για ορισμένες αρχικές εκτιμήσεις, υποθέτουμε ίσες ακτίνες κάμψης σε όλα τα δίπολα, οπότε $1/\rho = \text{const}$ και αντικαθιστούμε το ολοκλήρωμα της διασποράς γύρω από το δακτύλιο με ένα άθροισμα πάνω από τη μέση διασπορά στους μαγνήτες διπόλων (εκτός των δίπολων ο όρος $1/\rho = 0$, οπότε αυτή η υπόθεση δικαιολογείται για μια πρόχειρη εκτίμηση) (Holzer, 2017):

$$\int_{\text{dipoles}} D(s) ds \approx l_{\Sigma(\text{dipoles})} \langle D \rangle_{\text{dipole}}.$$

Έχουμε μια ωραία, απλή έκφραση για τον παράγοντα συμπίεσης ορμής που εξαρτάται μόνο από τον λόγο της μέσης διασποράς προς τη γεωμετρική ακτίνα R του μηχανήματος (Holzer, 2017)

$$\alpha_p = \frac{1}{L} I_{\Sigma(\text{dipoles})} \langle D \rangle_{\text{dipole}} \frac{1}{\rho} = \frac{1}{L} 2\pi\rho \langle D \rangle \frac{1}{\rho},$$

$$\alpha_p = \frac{2\pi}{L} \langle D \rangle \approx \frac{\langle D \rangle}{R}.$$

Για μια γρήγορη εκτίμηση, αρ δίνεται από τη μέση διασπορά προς τη γεωμετρική ακτίνα του δακτυλίου. Υποθέτοντας, τέλος, ότι τα σωματίδια κινούνται με την ταχύτητα του φωτός, δηλαδή i.e., $v \approx c = \text{const}$, το σχετικό σφάλμα στο χρόνο δίνεται από τη σχετική αλλαγή στο μήκος της τροχιάς και συνεπώς από τον παράγοντα συμπίεσης ορμής και το σχετικό σφάλμα ορμής (Holzer, 2017):

$$\frac{\delta t}{t} = \frac{\delta l_\epsilon}{L} = \alpha_p \frac{\Delta p}{p}.$$

Έτσι, το μυστικό της διαμήκους κίνησης έχει ήδη αποκαλυφθεί, ακόμα και αν δεν έχετε συνειδητοποιήσει ακόμα: η διασκορπιστική επίδραση σε ένα σύγχροτρο ή, με άλλα λόγια, η επιμήκυνση της τροχιάς για σωματίδια εκτός ορμής, που περιγράφεται από α_p , είναι το θεμελιώδες χαρακτηριστικό της αρχής της λειτουργίας ενός συγχρονισμού: σχετίζεται με την ώρα άφιξης στη δομή RF με το σφάλμα ορμής του σωματιδίου (Holzer, 2017)

1.5 Van de Graaff

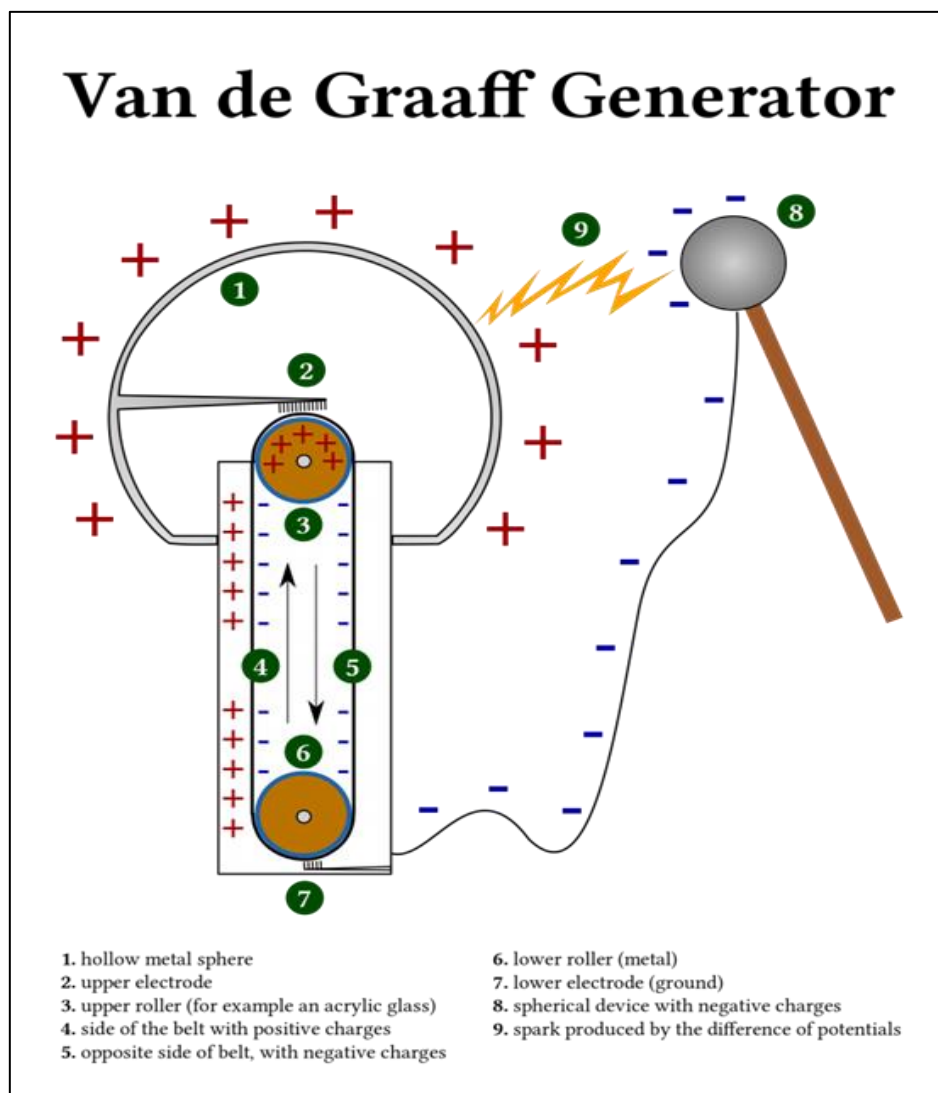
Μια γεννήτρια Van de Graaff είναι μια ηλεκτροστατική γεννήτρια. Ο Αμερικανός φυσικός, Robert J. Van de Graaff ήταν το άτομο πίσω από αυτήν την εφεύρεση. Χρησιμοποιεί μια κινούμενη ζώνη που συσσωρεύει φορτίο σε μια κοίλη μεταλλική κατασκευή. Αυτή η δομή έχει ένα σχέδιο σφαίρας, τοποθετημένο στην κορυφή μιας κολώνας που έχει μονωτικό χαρακτήρα (Λαουτάρης, 2015).

Έτσι, δημιουργεί ένα πολύ υψηλό ηλεκτρικό δυναμικό της τάξης των μερικών εκατομμυρίων βολτ. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ένα πολύ μεγάλο ηλεκτρικό πεδίο. Χρησιμοποιούμε αυτό το ηλεκτρικό πεδίο για να επιταχύνουμε τα φορτισμένα σωματίδια (Λαουτάρης, 2015).

Όσον αφορά το σφαιρικό κέλυφος ακτίνας R. Αν τοποθετηθεί ένα φορτίο μεγέθους Q σε μια τέτοια σφαίρα, το φορτίο θα εξαπλωθεί ομοιόμορφα στην επιφάνεια της σφαίρας. Το ηλεκτρικό πεδίο μέσα στη σφαίρα είναι μηδέν και αυτό έξω από τη σφαίρα οφείλεται στο φορτίο Q στο κέντρο της σφαίρας. Έτσι, το εξωτερικό δυναμικό είναι αυτό της σημειακής φόρτισης, και στο εσωτερικό του είναι σταθερό. Έτσι, έχουμε (Takacs, 1983):

$$V = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Q}{R}$$

V δυναμικό στο εσωτερικό αγωγίμο σφαιρικό κέλυφος της ακτίνας R που φέρει φορτίο . Q = σταθερά



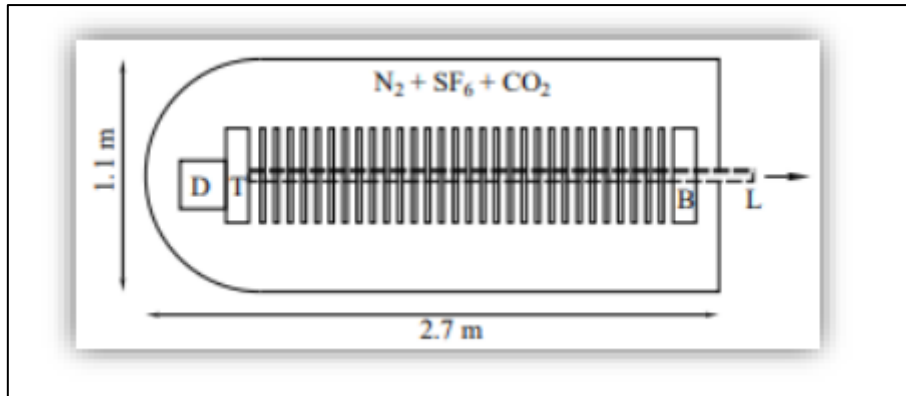
Εικόνα 16. Γεννήτρια Van de Graaff

(Πηγή. iconspng.com)

Στο παραπάνω σχήμα, φαίνεται μια γεννήτρια Van de Graaff. Εδώ, ένα μεγάλο σφαιρικό κέλυφος βρίσκεται σε ύψος αρκετών μέτρων πάνω από το έδαφος. Μια μονωτική στήλη το κρατάει. Δύο τροχαλίες τυλίγονται με μονωτικό υλικό σαν ζώνη, με τη μία να βρίσκεται στο επίπεδο του εδάφους και την άλλη στο κέντρο του κελύφους (Λαουτάρης, 2015).

Αυτός ο μάντας κάνει μια συνεχή κίνηση, μεταφέροντας με αυτόν τον τρόπο θετικό φορτίο συνεχώς από το έδαφος στην κορυφή. Η κίνηση γίνεται μέσω ενός κινητήρα που κινεί την κάτω τροχαλία. Το θετικό φορτίο μεταφέρεται στο μεγαλύτερο κέλυφος με μια βούρτσα άνθρακα, καθιστώντας έτσι το εξωτερικό κέλυφος φορτισμένο με πολύ υψηλό δυναμικό, με την πάροδο του χρόνου (Λαουτάρης, 2015).

Ενώ οι Cockcroft και Walton εργάστηκαν για την ανάπτυξη επιταχυντών φορτισμένων σωματιδίων, ο Αμερικανός φυσικός Robert van de Graaff εστίασε σε εναλλακτικές μεθόδους για την επίλυση του ίδιου προβλήματος. Η επιτάχυνση των φορτισμένων σωματιδίων προσεγγίζεται από το στατικό δυναμικό. Το 1931, ενώ στο Πανεπιστήμιο του Πρίνστον στις Ηνωμένες Πολιτείες, ανέπτυξε το πρωτότυπο επιταχυντή που ήθελε. Ο επιταχυντής αποτελείται από δύο σφαίρες με αντίθετα φορτία. Διατηρούν μια πιθανή διαφορά μέσω της οποίας τα σωματίδια μπορούν να κινηθούν μεταξύ των δύο σφαιρών. Κάθε σφαίρα φορτίζεται στα 750 kV, δημιουργώντας μια συνολική δυναμική διαφορά 1,5 MV μεταξύ τους. Ο κύριος περιορισμός αυτού του τύπου επιταχυντή είναι ο διηλεκτρικός διαχωρισμός του αέρα μεταξύ των δύο σφαιρών. Όπως υποδηλώνει το όνομα, η λειτουργία του επιταχυντή Van der Graaff βασίζεται σε ηλεκτροστατική γεννήτρια, η οποία κατασκευάστηκε επίσης από τον Van der Graaff ήδη από το 1929 (Ρώσσης, 2021).



Εικόνα 17: Σχηματικό διάγραμμα του επιταχυντή Van de Graaff.

(Πηγή: Ρώσσης, 2021)

1.6 Εργασίες που εκτελούνται από τα επιταχυνόμενα σωματίδια

Το πλεονέκτημα των επιταχυνόμενων σωματιδίων είναι ότι μπορούν να μεταδώσουν σημαντική ενέργεια σε ένα υλικό ή αντικείμενο έτσι ώστε να δημιουργήσουν μια πολύ συγκεκριμένη επίδραση, και συχνά με εξαιρετικά τοπικό τρόπο, ανάλογα με τον τύπο των σωματιδίων και την ενέργειά τους. Αυτό σημαίνει ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση ενός επιλεγμένου μετασχηματισμού σε ένα υλικό ή για την ανίχνευση της μορφής, της δομής ή της συμπεριφοράς του υλικού με μικροσκοπική ακρίβεια (Hall, 2017).

Σε υψηλές ενέργειες, οι δέσμες σωματιδίων, ειδικά των πρωτονίων, μπορούν να αλληλοεπιδράσουν με τους ατομικούς πυρήνες ενός δεδομένου στοιχείου που αποτελεί το υλικό και να προκαλέσουν πυρηνική αντίδραση. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μεταγωγή του στοιχείου σε ραδιενεργό ισότοπο του εν λόγω στοιχείου ή άλλου στοιχείου. Η ζήτηση για ένα όλο και πιο ευρύ φάσμα ιατρικών ισοτόπων αυξάνεται και η χρήση τους σε κλινικές θεραπείες γίνεται όλο και πιο εξελιγμένη. Μια δεύτερη πυρηνική εφαρμογή αφορά, πράγματι, την πυρηνική ενέργεια. Πρόκειται για μια σχετικά νέα εξέλιξη, αλλά θα μπορούσε να είναι καίριας σημασίας για την ανάπτυξη φιλικών προς το περιβάλλον συστημάτων παραγωγής πυρηνικής ενέργειας που θα συμβάλουν στην καταπολέμηση της κλιματικής αλλαγής. Μία από τις πιο επιτυχημένες χρήσεις των ακτινών πρωτονίων είναι να “χτυπήσει” τα νετρόνια από τους πυρήνες σε ορισμένα υλικά-στόχους, ώστε να παράγει μια δέσμη νετρονίων - μια διαδικασία που ονομάζεται

spallation. Οι ακτίνες νετρονίων παρέχουν έναν από τους πολυτιμότερους ανιχνευτές δομής και συμπεριφοράς σε ένα τεράστιο φάσμα εμπορικά ή ιατρικά σχετικών υλικών σε ατομική και μοριακή κλίμακα (Hall, 2017).

Σε χαμηλότερες ενέργειες, οι δέσμες σωματιδίων μπορούν να προκαλέσουν χημικές και φυσικές αλλαγές στα υλικά με διάφορους τρόπους που είναι χρήσιμοι. Οι δέσμες ηλεκτρονίων χρησιμοποιούνται εκτενώς στη βιομηχανία για την τροποποίηση και την κατασκευή υλικών, για παράδειγμα, στην επεξεργασία πολυμερών, στην τρισδιάστατη εκτύπωση και ως εργαλείο συγκόλλησης και κατεργασίας. Χρησιμοποιούνται επίσης για την αποστείρωση αντικειμένων και την περιβαλλοντική αποκατάσταση. Μία από τις πιο συναρπαστικές εξελίξεις στη θεραπεία του καρκίνου είναι η χρήση προσεκτικά σμιλευμένων δεσμών πρωτονίων ή ιόντων άνθρακα που μπορούν να φτάσουν σε βαθιά ριζωμένους όγκους με λιγότερη βλάβη στον περιβάλλοντα ιστό. Στην πραγματικότητα “σκοτώνουν” τα καρκινικά κύτταρα σπάζοντας τα σκέλη του DNA τους (Hall, 2017).

Οι δέσμες σωματιδίων είναι γενικά διεισδυτικές. Όσο περισσότερη ενέργεια έχει ένα σωματίδιο, τόσο περισσότερο θα διεισδύσει σε ένα υλικό. Αυτό είναι χρήσιμο σε διάφορες εφαρμογές, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που αναφέρονται παραπάνω. Η διαδικασία της εμφύτευσης ιόντων περιλαμβάνει την επιτάχυνση ιόντων όπως το βόριο, το αρσενικό και ο φώσφορος για να ενσωματωθούν με το πυρίτιο και να παράγουν ημιαγωγούς για τη βιομηχανία ηλεκτρονικών. Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό, καθώς σχεδόν όλες οι ψηφιακές ηλεκτρονικές συσκευές εξαρτώνται από αυτή τη διαδικασία. Οι επιταχυνόμενες ακτίνες ιόντων μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τη μελέτη της δομής και της σύνθεσης των υλικών (Hall, 2017).

Οι ακτίνες X παράγονται όταν μια επιταχυνόμενη δέσμη ηλεκτρονίων χτυπά ένα στόχο βαρέων μετάλλων, συνήθως βολφράμιο. Η διαδικασία αυτή χρησιμοποιείται για τη δημιουργία ακτίνων X για τη θεραπεία του καρκίνου και για την απεικόνιση του, καθώς και ως μετατροπείς e/X για βιομηχανικές εφαρμογές. Στην τελευταία περίπτωση, αυτό επιτρέπει το συνδυασμό της υψηλότερης έντασης που διατίθεται από τα ηλεκτρόνια με τη μεγαλύτερη διείσδυση των ακτίνων X. Μία από τις σημαντικότερες εφαρμογές είναι η παραγωγή εξαιρετικά λαμπερών πηγών ακτίνων X σε επιλεγμένα μήκη κύματος χρησιμοποιώντας ένα σύγχροτρο ηλεκτρονίων ή ένα ελεύθερο λείζερ ηλεκτρονίων με

LINAC για τη λεπτομερή δομική και δυναμική ανάλυση των υλικών, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών δειγμάτων. Η σάρωση και απεικόνιση ακτίνων X είναι επίσης σημαντική για την ασφάλεια των συνόρων (Hall, 2017).

Τα επιταχυνόμενα σωματίδια (και η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία που παράγουν, όπως αναφέρθηκε παραπάνω) βρίσκονται σε εγκαταστάσεις που αναλύουν και απεικονίζουν μια πολύ μεγάλη ποικιλία υλικών και αντικειμένων. Τέλος, πολύ υψηλής ενέργειας δέσμες σωματιδίων μπορούν να συγκρουστούν για να δημιουργήσουν νέα σωματίδια που δεν υπάρχουν στον καθημερινό κόσμο, αλλά και για να μελετηθούν τα δομικά στοιχεία του Σύμπαντος (Hall, 2017).

1.7 Ο σχεδιασμός και οι αρχές γραμμικών επιταχυντών

Η σημαντική πρόοδος στις Βιοεπιστήμες των τελευταίων 50 ετών δεν θα είχε σημειωθεί χωρίς τους επιταχυντές, και οι μελλοντικές εξελίξεις στην τεχνολογία επιτάχυνσης θα τονώσουν περαιτέρω την καλύτερη κατανόηση των διαδικασιών διαβίωσης, οδηγώντας σε νέα φάρμακα και θεραπείες. Ομοίως, οι επιταχυνόμενες δέσμες σωματιδίων θα συνεχίσουν να διαδραματίζουν αυξανόμενο ρόλο στην ανάλυση και την κατασκευή εμπορικά σημαντικών προϊόντων, ιδίως στην ανάπτυξη της επόμενης γενιάς ηλεκτρονικών, καθώς και προηγμένης μηχανικής και έξυπνων υλικών. Η τεχνολογία που βασίζεται σε επιταχυντές συμβάλλει επίσης στην επίλυση περιβαλλοντικών προβλημάτων και μπορεί να συμβάλει στην εξεύρεση λύσεων για την αντιμετώπιση της κλιματικής αλλαγής (για παράδειγμα μέσω της «πιο πράσινης» πυρηνικής ενέργειας). Στον πίνακα 1 συνοψίζονται οι τρέχουσες εφαρμογές μαζί με ορισμένες που βρίσκονται ακόμη σε εξέλιξη. Δείχνει την περιοχή εφαρμογής, τις εφαρμογές, τον τύπο των δεσμών και των επιταχυντών που χρησιμοποιούνται συχνότερα, την τυπική ενέργεια δέσμης και το ρεύμα και τον αριθμό περίπου που είναι σε χρήση. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο αριθμός αυτός αυξάνεται συνεχώς (Hall, 2017).

Area	Application	Beam	Accelerator	Beam energy/MeV	Beam current/ mA	Number
Medical	Cancer therapy	e	linac	4-20	10^{-2}	>14000
		p	cyclotron, synchrotron	250	10^{-6}	60
		C	synchrotron	4800	10^{-7}	10
	Radioisotope production	p	cyclotron	8-100	1	1600
Industrial	Ion implantation	B, As, P	electrostatic	< 1	2	>11000
	Ion beam analysis	p, He	electrostatic	<5	10^{-4}	300
	Material processing	e	electrostatic, linac, Rhodatron	≤ 10	150	7500
	Sterilisation	e	electrostatic, linac, Rhodatron	≤ 10	10	3000
Security	X-ray screening of cargo	e	linac	4-10	?	100?
	Hydrodynamic testing	e	linear induction	10-20	1000	5
Synchrotron light sources	Biology, medicine, materials science	e	synchrotron, linac	500-10000		70
Neutron scattering	Materials science	p	cyclotron, synchrotron, linac	600-1000	2	4
Energy - fusion	Neutral ion beam heating	d	electrostatic	1	50	10
	Heavy ion inertial fusion	Pb, Cs	Induction linac	8	1000	Under development
	Materials studies	d	linac	40	125	Under development
Energy - fission	Waste burner	p	linac	600-1000	10	Under development
	Thorium fuel amplifier	p	linac	600-1000	10	Under development
Energy - bio-fuel	Bio-fuel production	e	electrostatic	5	10	Under development
Environmental	Water treatment	e	electrostatic	5	10	5
	Flue gas treatment	e	electrostatic	0.7	50	Under development

Πίνακας 2 : Η περίληψη των εφαρμογών των επιταχυντών σωματιδίων

(Πηγή : Hall, 2017)

Κεφάλαιο 2^ο : Τα χαρακτηριστικά της Ακτινοθεραπείας

Η Ακτινοθεραπεία αποτελεί μια σημαντική μέθοδο θεραπείας του καρκίνου που χρησιμοποιεί υψηλή ενέργεια με σκοπό την θανάτωση των καρκινικών κυττάρων και την συρρίκνωση των όγκων. Ένας μεγάλος αριθμός αποδεικτικών στοιχείων υποστηρίζει πως τα διπλά σκέλη του πυρηνικού DNA είναι το πιο σημαντικό κυτταρικό αποτέλεσμα της ακτινοβολίας που οδηγεί σε μη αναστρέψιμη απώλεια της αναπαραγωγικής ακεραιότητας του κυττάρου και ενδεχόμενου κυτταρικού θανάτου. Η ακτινοβολία μπορεί επίσης να επηρεάσει τις διαδικασίες του κυτταρικού κύκλου που είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη των κυττάρων, την γήρανση των κυττάρων και την απόπτωση. Πολλές από αυτές τις διεργασίες αρχίζουν να διευκρινίζονται τα τελευταία χρόνια και να χρησιμοποιούνται με τέτοιο τρόπο προκειμένου να καταστεί αποτελεσματικότερη η ακτινοθεραπεία (Σπυρόπουλος, 2015).

Τα καρκινικά κύτταρα όμως δεν θανατώνονται αμέσως με την ακτινοθεραπεία, χρειάζονται ημέρες ή εβδομάδες θεραπείας. Στη συνέχεια, τα καρκινικά κύτταρα συνεχίζουν να θανατώνονται για εβδομάδες ή μήνες μετά τη λήξη της ακτινοθεραπείας. Τις περισσότερες φορές, πέρα από την ακτινοθεραπεία είναι απαραίτητες παράλληλα και άλλες θεραπείες καρκίνου, όπως χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία. Η διαδικασία σχεδιασμού θεραπείας απαιτεί ενσωμάτωση των φυσικών ευρημάτων και των πληροφοριών διαγνωστικής απεικόνισης με γνώση της σχετικής ανατομίας, της παθολογίας και του φυσικού ιστορικού του συγκεκριμένου τύπου όγκου (Σπυρόπουλος, 2015).

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά από τις υπόλοιπες θεραπείες ώστε να αυξηθούν οι πιθανότητες να λειτουργήσει η θεραπεία. Ο χρόνος χορήγησης της ακτινοθεραπείας εξαρτάται από τον τύπο του καρκίνου και από το αν ο στόχος της ακτινοθεραπείας είναι η θεραπεία του καρκίνου ή η ανακούφιση των συμπτωμάτων. Όταν η ακτινοβολία συνδυάζεται με χειρουργική επέμβαση, μπορεί να εφαρμοστεί (Σπυρόπουλος, 2015) :

- Πριν από τη χειρουργική επέμβαση (προεγχειρητική ακτινοθεραπεία), ώστε να συρρικνωθεί το μέγεθος του όγκου του καρκίνου και να μπορεί να αφαιρεθεί

με τη χειρουργική επέμβαση μειώνοντας επίσης την πιθανότητα επανεμφάνισης.

- Κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, ο προσβεβλημένος ιστός πρέπει να στοχεύεται άμεσα. Χρησιμοποιώντας αυτήν την τεχνική, είναι πιο εύκολο να προστατευτούν οι γύρω φυσιολογικοί ιστοί από την ακτινοβολία. Αυτή η τεχνική ονομάζεται ενδοεγχειρητική ακτινοθεραπεία.
- Μετά τη χειρουργική επέμβαση (μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία), όλα τα υπόλοιπα καρκινικά κύτταρα θανατώνονται. Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία πολλών τύπων καρκίνου. Οι ακτίνες που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία προέρχονται από τρεις τύπους σωματιδίων:
 - Φωτόνια
 - Πρωτόνια ή ιόντα άνθρακα
 - Ηλεκτρόνια.

Τα αποτελέσματα της ακτινοβολίας στους φυσιολογικούς ιστούς χωρίζονται σε οξείες και χρόνιες επιδράσεις. Οι οξείες επιδράσεις εμφανίζονται τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας όσο και κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τη θεραπεία (περίπου 2-3 εβδομάδες μετά τη λήξη της διαδικασίας ακτινοθεραπείας). Οι χρόνιες επιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή εντός εβδομάδων έως ετών μετά τη θεραπεία. Η σοβαρότητα και η έκταση αυτών των επιδράσεων εξαρτώνται από το μέρος του σώματος που υποβάλλεται σε ακτινοθεραπεία και την ποσότητα της ακτινοβολίας που χρησιμοποιείται (Σπυρόπουλος, 2015) .

2.1 Ακτινοθεραπεία πρωτονίων

Η συμβατική ακτινοθεραπεία κατευθύνει φωτόνια (ακτίνες X) και ηλεκτρόνια σε όγκους με σκοπό την εξάλειψη του νεοπλαστικού ιστού διατηρώντας παράλληλα τον παρακείμενο φυσιολογικό ιστό. Ωστόσο, η βλάβη που προκαλείται από την ακτινοβολία σε υγιείς ιστούς και οι δευτερεύουσες κακοήθειες αποτελούν πάντοτε ανησυχία

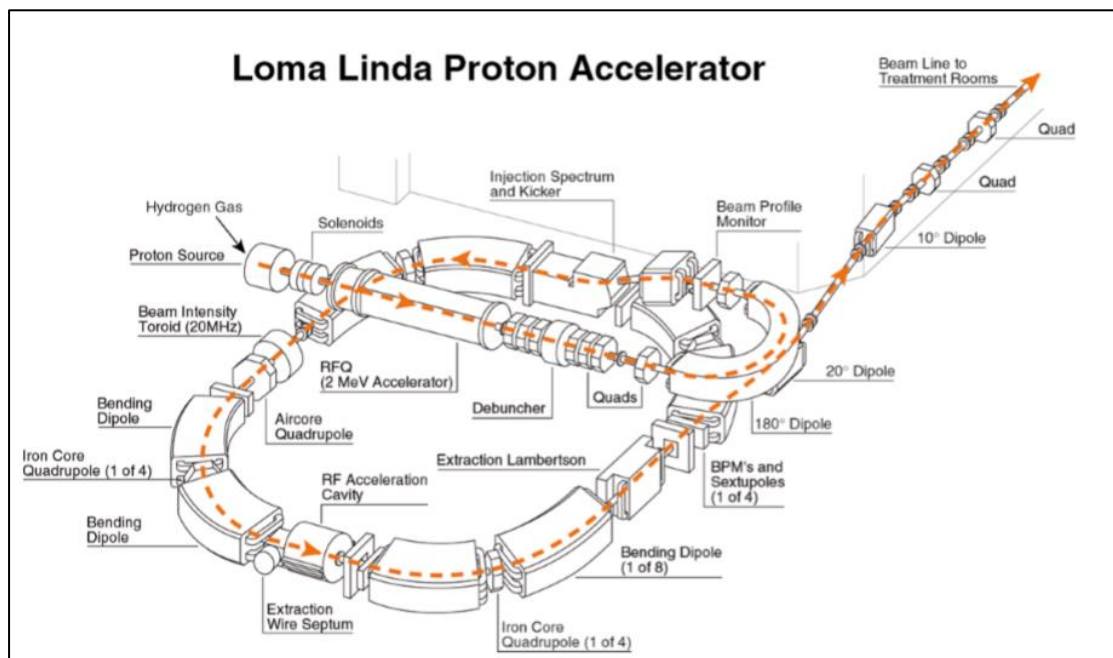
κατά τη χορήγηση ακτινοβολίας. Η ακτινοθεραπεία δέσμης πρωτονίων, μια μορφή θεραπείας με φορτισμένα σωματίδια, επιτρέπει εξαιρετικές κατανομές δόσεων, χωρίς το πρόσθετο πλεονέκτημα της εξόδου χωρίς δόση. Αυτά τα χαρακτηριστικά καθιστούν αυτή τη μορφή ακτινοθεραπείας μια εξαιρετική επιλογή για τη θεραπεία όγκων που βρίσκονται δίπλα σε κρίσιμα σημεία του σώματος όπως ο νωτιαίος μυελός, τα μάτια και ο εγκέφαλος, καθώς και για παιδιατρικές κακοήθειες (Levin et al., 2005).

Η πλειοψηφία των ασθενών που λαμβάνουν φορτισμένη σωματιδιακή θεραπεία έχουν λάβει θεραπεία με πρωτόνια. Από τον Ιούλιο του 2004, περισσότεροι από 39.000 ασθενείς έχουν λάβει μέρος ή το σύνολο της ακτινοθεραπείας τους (RT) από πρωτόνια. Αρχικά, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε θεραπεία σε εγκαταστάσεις σχεδιασμένες και κατασκευασμένες για βασική έρευνα φυσικής υψηλής ενέργειας, που συχνά προκύπτει σε πολύ δυσκίνητες θεραπείες, καθώς οι δέσμες πρωτονίων ήταν περιορισμένες σε μια σταθερή (συνήθως οριζόντια) θέση, πράγμα που σήμαινε ότι ο ασθενής έπρεπε να μετακινηθεί για να ευθυγραμμίσει τον όγκο στην τροχιά της δέσμης (Levin et al., 2005).

Αυτή η τεχνική ήταν σε αντίθεση με τις ισοκεντρικές δυνατότητες του σύγχρονου γραμμικού επιταχυντή που περιστρέφεται γύρω από ένα σημείο και μπορεί να στοχεύσει αποτελεσματικά οποιονδήποτε ιστό στο σώμα. Επιπλέον, για πολλά από αυτά, οι μηχανές πρωτονίων, η ενέργεια της δέσμης (η οποία όριζε το βάθος της κορυφής Bragg) ήταν επαρκείς μόνο για τη θεραπεία επιφανειακών βλαβών (όπως αυτές του οφθαλμού) ή αλλοιώσεις ενδιάμεσου βάθους (όπως η βάση του κρανίου) (Levin et al., 2005).

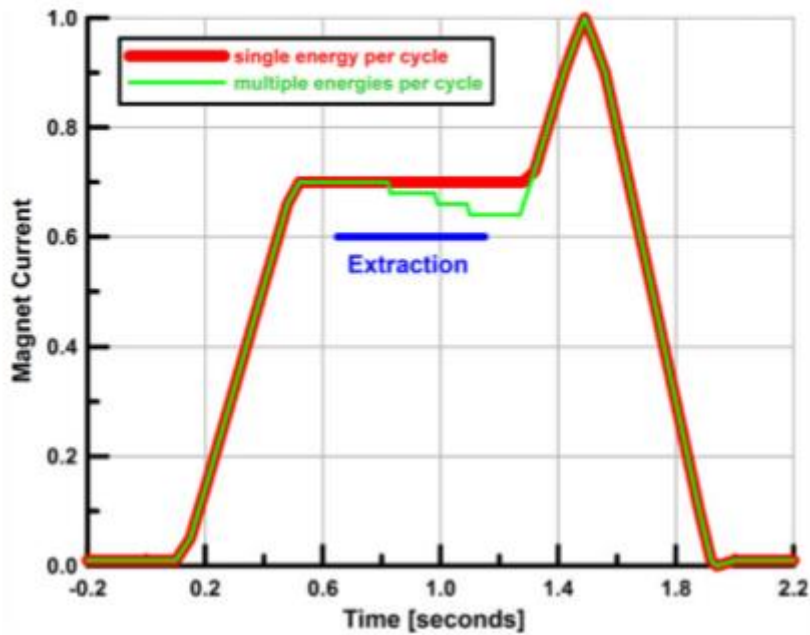
Λόγω αυτών των τεχνικών παραγόντων και του ενδιαφέροντος των εμπλεκόμενων ιατρών, των κλινικών περιοχών που είχαν αρχικά λάβει την περισσότερη προσοχή ήταν τα μελανώματα των κυττάρων στο μάτι και του σαρκόματος στη βάση του κρανίου. Η κύρια έμφαση στο πρωτόνιο δόθηκε μέσα από κλινική έρευνα της θεραπείας αρχικά για την κλιμάκωση της δόσης για όγκους που βρίσκονται γειτονικά με κρίσιμες φυσιολογικές δομές που περιόρισαν τις δόσεις που θα μπορούσε να δοθεί με φωτόνια και για τα οποία ο τοπικός έλεγχος του όγκου με συμβατική ακτινοθεραπεία ήταν δύσκολος (Levin et al., 2005).

Η ανάπτυξη κύκλωτρου με υψηλότερα επίπεδα ενεργειακών δεσμών ικανών να φτάσουν σε βαθύς όγκους (έως B30 cm), σε μεγέθη πεδίου συγκρίσιμα με γραμμικούς επιταχυντές έχουν διευκολύνει σημαντικά την θεραπεία με ακτινοβολία πρωτονίων. Η πρώτη από αυτές τις εγκαταστάσεις στο νοσοκομείο δημιουργήθηκε στο Πανεπιστήμιο Loma Linda στην Καλιφόρνια το 1990. Όλο και περισσότερο ενδιαφέρον παρουσιάζεται για πρωτόκολλα που στοχεύουν στη μείωση της νοσηρότητας σε αυτούς τους όγκους στους ιστούς στους οποίους ο έλεγχος του όγκου με φωτόνια είναι ικανοποιητικός, όπως πολλοί παιδιατρικοί όγκοι (Levin et al., 2005).



Εικόνα 18 : Επιταχυντής πρωτονίων Loma Linda

(Πηγή : Coutrakon, PTCOG47 presentations, Education Monday)



Εικόνα 19: Κύκλος επιταχυντή πρωτονίων του Ιατρικού Κέντρου του Πανεπιστημίου Loma Linda κατά την περίοδο 1990 έως 2005.

(Πηγή: Farr et al., 2018)

Το βασικό πλεονέκτημα της θεραπείας πρωτονίων έναντι της ακτινοθεραπείας με δέσμη φωτονίων είναι η απουσία δόσης εξόδου, η οποία προσφέρει την ευκαιρία για κατανομές υψηλής συμμόρφωσης δόσης, ενώ ταυτόχρονα ακτινοβολεί λιγότερο φυσιολογικό ιστό. Συνεπώς, αυτή η τεχνολογία μειώνει την ακτινοβολία σε φυσιολογικό ιστό, επιτρέποντας την κλιμάκωση της δόσης σε επίπεδα που δεν είναι εφικτά με τυπικές τεχνικές. Η κλιμάκωση της δόσης με πρωτόνια έχει αποδειχθεί σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή για καρκίνο του προστάτη για τη βελτίωση του τοπικού ελέγχου όγκων. Κλινική εμπειρία με ακτινοθεραπεία πρωτονίων στις φάσεις II με μελέτες σε άλλες ανατομικές θέσεις υποδηλώνουν ότι η κλιμάκωση της δόσης σε άλλες περιοχές οδηγεί σε βελτιωμένο τοπικό έλεγχο (Levin et al., 2005).

Ο ρυθμός απώλειας ενέργειας προϋποθέτει ότι η επιβράδυνση των ιόντων συμβαίνει με ομαλό και συνεχή τρόπο. Στην πραγματικότητα, θεωρείται ο μέσος ρυθμός απώλειας ενέργειας και οι παραμελημένες διακυμάνσεις των ποσοστών απώλειας ενέργειας μεμονωμένων πρωτονίων. Για πολλούς κλινικούς υπολογισμούς, αυτές οι υποθέσεις είναι έγκυρες και οδηγούν σε μια αρκετά καλή προσέγγιση πρώτης τάξης. Ωστόσο, η συσσώρευση πολλών μικρών διακυμάνσεων στην απώλεια ενέργειας, που ονομάζεται

ενεργειακός αγώνας ή εύρος εμβέλειας, είναι μια από τις φυσικές διαδικασίες που διέπουν έντονα το σχήμα καμπύλης πρωτονίου Bragg. Έτσι, η κατανόηση του διασκορπισμού εύρους είναι το κλειδί για την κατανόηση των χαρακτηριστικών της κατανομής δόσης πρωτονίων (Newhauser & Zhang, 2015).

Με τη μείωση της φυσιολογικής δόσης στον προσβεβλημένο ιστό, η θεραπεία με πρωτόνια έχει αποδειχθεί ότι επιτρέπει καλύτερη οξεία ανοχή της συνδυασμένης χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας και αυτό έχει αναφερθεί κυρίως για το μυελοβλάστωμα. Οι τρέχουσες κλινικές μελέτες αναμένεται να καταδείξουν παρόμοια κέρδη με άλλους τύπους όγκων. Οι βελτιώσεις στην οξεία ανοχή αναμένεται να ελαχιστοποιήσουν τις διακοπές τόσο στη χημειοθεραπεία όσο και στην ακτινοθεραπεία σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία, με τη δυνατότητα ταυτόχρονης βελτίωσης της τοπικής και συστημικής θεραπείας. Εξίσου σημαντική είναι η πιθανότητα μείωσης της εμφάνισης καθυστερημένων φυσιολογικών επιδράσεων στον ιστό, συμπεριλαμβανομένων κακοηθειών που προκαλούνται από ακτινοβολία. Η σημασία αυτού του ζητήματος δεν μπορεί να τονιστεί υπερβολικά όταν εξετάζεται η ακτινοβόληση ασθενών-παιδιών (Levin et al., 2005).

Όπως προαναφέρθηκε, υπάρχει επίσης κλινικό ενδιαφέρον για βαρύτερα ιόντα, ιδίως άνθρακα, τα οποία έχουν παρόμοιο πεπερασμένο εύρος στον ιστό με τα πρωτόνια αλλά επίσης έχουν υψηλότερο RBE από τα πρωτόνια. Υπάρχει κάποια ενθαρρυντική προκαταρκτική εμπειρία από την εγκατάσταση στο Chiba και από το GSI στη Γερμανία (Schulz-Ertner et al, 2004; Tsujii et al, 2004).

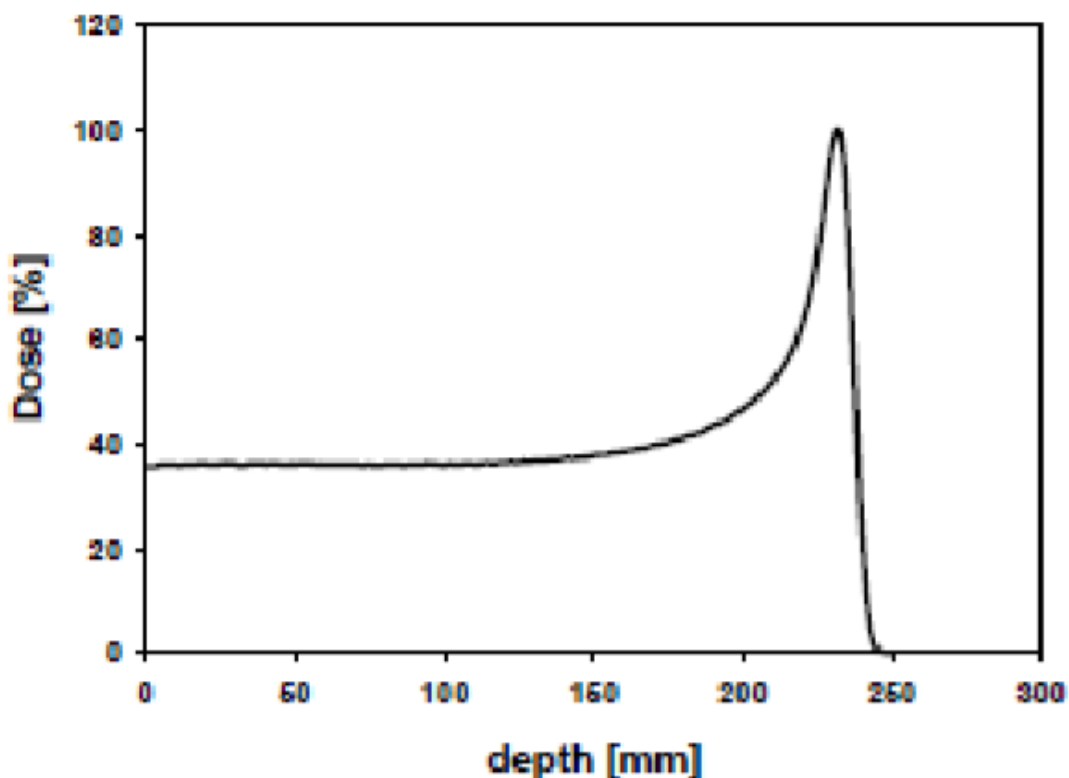
Αναμένεται στο κόστος της θεραπείας πρωτονίων ανά ασθενή να επέλθει μείωση καθώς κατασκευάζονται περισσότερες εγκαταστάσεις και αντιμετωπίζεται μεγαλύτερος αριθμός ασθενών. Οι τρέχουσες εκτιμήσεις τοποθετούν το σχετικό κόστος της θεραπείας ακτινοβολίας πρωτονίων σε σύγκριση με τη θεραπεία ακτινοβολίας δέσμης φωτονίων IM στο εύρος 2,4, αλλά ενδέχεται να μειωθεί στο 1,7-2,1 τα επόμενα 5 χρόνια (Goitein & Jermann, 2003).

Μια πρόσφατη δημοσίευση από τη Σουηδία προέβλεπε πράγματι χαμηλότερα έξοδα υγειονομικής περίθαλψης χρησιμοποιώντας ακτινοθεραπεία δέσμης πρωτονίων σε σύ-

γκριση με τη συμβατική ακτινοθεραπεία στη θεραπεία ενός παιδιού με μυελοβλάστωμα, λόγω του σημαντικού βάρους της υγειονομικής περίθαλψης στη διαχείριση των καθυστερημένων επιδράσεων της συμβατικής ακτινοθεραπείας (Lundkvist et. al, 2005).

Προς το παρόν, πιστεύεται ότι όλοι οι παιδιατρικοί ασθενείς πρέπει να εξεταστούν για παραπομπή, καθώς και όλες οι περιπτώσεις όπου η εγγύτητα του όγκου σε κρίσιμες δομές απαγορεύει τη χορήγηση επαρκών δόσεων ακτινοβολίας χρησιμοποιώντας τεχνικές φωτονίων (Levin et al., 2005).

Η ακτινοθεραπεία με IMRT καθοδηγούμενη από εικόνα, η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία και η βραχυθεραπεία είναι, ωστόσο, ανταγωνιστικές τεχνολογίες για ενήλικες ασθενείς και με κατάλληλες κλινικές μελέτες θα είναι σημαντικές για τον καθορισμό των σχετικών οφελών και ενδείξεων για αυτές τις διαφορετικές τεχνολογίες (Levin et al., 2005).



Εικόνα 20: Ακτινοθεραπεία πρωτονίων (καμπύλη δόσης βάθους)

(Πηγή: Παντελής, 2015)

2.2 Ακτινοθεραπεία με επιταχυντές με Lazer

2.3 Η ακτινοθεραπεία και οι παρενέργειες

Ο κίνδυνος παρενεργειών στον φυσιολογικό ιστό εξαρτάται από τη δόση ακτινοβολίας και τον όγκο του φυσιολογικού ιστού που ακτινοβολείται. Πρόσφατα, έχει αποδειχθεί ότι οι επιπτώσεις στον όγκο μπορεί να εξαρτώνται από την περιφέρεια και μπορούν ακόμη και να περιλαμβάνουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών οργάνων . Οι πρόσφατες τεχνολογίες θα μπορούσαν, για πρώτη φορά, να επιτρέψουν τη βελτιστοποίηση των θεραπειών λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις ενδοοργανικές διακυμάνσεις στην ευαισθησία και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των οργάνων. Μια τέτοια βελτιστοποίηση απαιτεί γνώση των μηχανισμών ιστού και επιπέδου οργάνων που είναι υπεύθυνοι για τέτοιες περιφερειακές παραλλαγές και αλληλεπιδράσεις οργάνων (Majeed & Gupta, 2021).

Η ακτινοβολία ενεργοποιεί μια σειρά μηχανισμών αποκατάστασης βλάβης στους φυσιολογικούς ιστούς. Αυτός ο μηχανισμός ξεκινά με την ανταπόκριση στη βλάβη του DNA που περιλαμβάνει απόπτωση, μιτωτικό κυτταρικό θάνατο και κυτταρική γήρανση και ακολουθείται από αέναο μηχανισμό κυτταροκινών, ο οποίος προκαλεί φλεγμονή και υπερβολική εξωκυτταρική μήτρα (ECM) και εναπόθεση κολλαγόνου, διεργασίες που διαμορφώνονται σε μεγάλο βαθμό από αντιδραστικό οξυγόνο και είδη αζώτου (ROS/RNS) καθώς επίσης ανισορροπία και υποξία ιστού. Οι παρενέργειες της ακτινοθεραπείας στον φυσιολογικό ιστό μπορούν να χωριστούν σε πρώιμες (ή οξείες) και καθυστερημένες αποκρίσεις, ανάλογα κυρίως με το χρόνο εναλλαγής των ιστών και τη διαμόρφωσή τους με διεργασίες που μιμούνται μια απόκριση επούλωσης τραυμάτων. Πρώιμες (ή οξείες) ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά (εντός εβδομάδων) ακτινοθεραπείας (Majeed & Gupta, 2021).

Η οξεία βλάβη από ακτινοβολία περιλαμβάνει κυρίως ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα, π.χ. επιθηλιακές επιφάνειες του δέρματος ή του πεπτικού συστήματος. Η ακτινοβολία προκαλεί βλάβη στα βλαστοκύτταρα, η οποία εκδηλώνεται όταν οι ιστοί χάνονται ως μέρος της κανονικής κυτταρικής εναλλαγής, αλλά υπάρχει ανεπαρκής αντικατάσταση από τα βλαστοκύτταρα λόγω βλάβης από ακτινοβολία. Αυτό οδηγεί σε θραύση του προστατευτικού φραγμού ,συνήθως στο δέρμα, στο στοματικό βλεννογόνο

και στο γαστρεντερικό σωλήνα, ειδικά μέσα σε διάστημα 1-5 έτη από την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας. Στη συνέχεια, η αντισταθμιστική υπερπλασία εντός των βλαστοκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την ανάκτηση. Ως εκ τούτου, τα συμπτώματα υποχωρούν σε μερικές εβδομάδες. Όταν η οξεία βλάβη αποτυγχάνει να επουλωθεί πλήρως και επιμένει στην τελευταία περίοδο, τέτοιες βλάβες είναι επακόλουθες καθυστερημένες επιδράσεις. Αυτές οι αντιδράσεις παρατηρούνται συχνότερα σε κύκλους θεραπείας που περιλαμβάνουν χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, όπου οι ιστοί αποτυγχάνουν να επιδιορθωθούν λόγω συνακόλουθων κυτταροτοξικών επιδράσεων από τη χημειοθεραπεία (Majeed & Gupta, 2021).

Οι καθυστερημένες επιπλοκές εμφανίζονται σε ιστούς με αργό κύκλο διεργασιών, π.χ. εγκέφαλο, νεφρό, ήπαρ, το τοίχωμα του εντέρου, υποδόριο ιστό, λιπώδη ιστό και μυς. Οι συνέπειες της ακτινοβολίας σε τέτοιους ιστούς περιλαμβάνουν ίνωση, ατροφία, νέκρωση και αγγειακή βλάβη και καρκινογένεση. Τα καθυστερημένα αποτελέσματα είναι αποτέλεσμα μιας σύνθετης αλληλεπίδρασης διαφόρων κυτοκινών και προσαρμοστικών κυτταρικών διεργασιών. Η βλάβη στο αγγειακό σύστημα έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη διαπερατότητα και επακόλουθη απελευθέρωση αγγειοδραστικών κυτοκινών, TGF-βήτα και ινώδους, προωθώντας την εναπόθεση κολλαγόνου (Majeed & Gupta, 2021).

Ο τραυματισμός από ακτινοβολία προκύπτει από αλληλεπίδραση ραδιοβιολογικών παραγόντων, εγγενή ραδιοευαισθησία, όγκος ακτινοβολημένου ιστού ή οργάνου, συνολική δόση, δόση ανά κλάσμα, σοβαρότητα οξέων επιδράσεων και συνδυασμός χειρουργικής επέμβασης και χημειοθεραπείας (Majeed & Gupta, 2021).

Οι όροι ελάχιστη δόση ανοχής (TD 5/5) και μέγιστη ανεκτή δόση (TD 50/5) αναφέρονται στη δόση στην οποία εμφανίζονται σοβαρές απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές στο 5% και στο 50% των αποδεκτών εντός πέντε ετών από την ακτινοθεραπεία. Πειραματικά στοιχεία δείχνουν ότι το μέγεθος του κλάσματος είναι ο κυρίαρχος παράγοντας για τον προσδιορισμό των καθυστερημένων επιδράσεων. Οι σχετικοί με τον ξενιστή παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο των πρόσφατων επακόλουθων είναι τα γηρατειά, ο ΔΜΣ, η αναιμία, η σχετιζόμενη λοίμωξη, οι συννοσηρές παθήσεις, τα συνακόλουθα σχήματα χημειοθεραπείας και η εγγενής ραδιοευαισθησία οργάνων που διατρέχουν κίνδυνο (Majeed & Gupta, 2021).

Μέρος του σώματος που υποβάλλεται σε ακτινοθεραπεία	Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
Εγκέφαλος	<ul style="list-style-type: none"> • Κόπωση • Τριχόπτωση • Ναυτία και έμετος • Αλλαγές δέρματος • Πονοκέφαλο • Θολή όραση
Στήθος	<ul style="list-style-type: none"> • Κόπωση • Τριχόπτωση • Αλλαγές δέρματος • Αλλαγές στο λαιμό, όπως δυσκολία στην κατάποση • Βήχας • Δυσκολία στην αναπνοή
Κεφάλι και λαιμός	<ul style="list-style-type: none"> • Κόπωση • Τριχόπτωση • Αλλαγές στο στόμα • Αλλαγές δέρματος • Αλλαγές γεύσης • Αλλαγές στο λαιμό, όπως δυσκολία στην κατάποση • Λιγότερο ενεργός θυρεοειδής αδέννας
Πύελος	<ul style="list-style-type: none"> • Διάρροια • Κόπωση • Τριχόπτωση • Ναυτία και έμετος • Σεξουαλικά προβλήματα • Προβλήματα γονιμότητας • Αλλαγές δέρματος

	<ul style="list-style-type: none"> • Αλλαγές ούρων και ουροδόχου κύστης
Παχύ έντερο	<ul style="list-style-type: none"> • Διάρροια • Κόπωση • Τριχόπτωση • Σεξουαλικά προβλήματα • Προβλήματα γονιμότητας • Αλλαγές δέρματος • Αλλαγές ούρων και ουροδόχου κύστης
Στομάχι	<ul style="list-style-type: none"> • Διάρροια • Κόπωση • Τριχόπτωση • Ναυτία και έμετος • Αλλαγές δέρματος • Αλλαγές ούρων και ουροδόχου κύστης

Πίνακας 3 : Τα μέρη του σώματος που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία και πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

(Πηγή : Radiation Therapy Side Effects, 2021)

2.4 Τεχνικές και είδη ακτινοθεραπείας

Η ακτινοθεραπεία είναι η πιο αποτελεσματική μη χειρουργική θεραπεία του καρκίνου. Όσον αφορά το συνολικό κόστος, αποτελεί μόνο το 5% των συνολικών δαπανών για τη φροντίδα καρκίνου. Έχει υπάρξει τεράστια πρόοδος στον τομέα για να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα και να ελαχιστοποιήσει τις παρενέργειες. Ορισμένες τεχνικές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μείωση τους (Majeed & Gupta, 2021) :

- Στερεοτακτική Χειρουργική (SRS) και Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία Σώματος (SBRT) : Η θεραπεία ενός κλάσματος (SRS) ή η πολυλειτουργική (SBRT) χορήγηση ακτινοβολίας υψηλής δόσης σε συγκεκριμένες περιοχές-στόχους από πολλαπλές κατευθύνσεις για τη μεγιστοποίηση της χορήγησης δόσης σε πολύ συγκεκριμένα σημεία βοηθά στη μείωση της έκθεσης στους περιβάλλοντες φυσιολογικούς ιστούς. Χρησιμοποιείται συνήθως σε ενδοκρανιακές, νωτιαίες ή εξωκρανιακές θέσεις σε ευαίσθητους ιστούς (π.χ. πνεύμονες, καρκίνοι παγκρέατος, κεφαλής και τραχήλου)
- Βραχυθεραπεία: Η πηγή ακτινοβολίας τοποθετείται μέσα στον ιστό ή δίπλα στην περιοχή-στόχο και εκπέμπει αργά ακτινοβολία, η οποία είναι ενεργή μόνο για μικρή απόσταση. Χρησιμοποιείται συνήθως για καρκίνο του προστάτη και γυναικολογικές κακοήθειες.
- Κλασματοποίηση : Η παροχή ακτινοβολίας σε πολλαπλά κλάσματα επιτρέπει την επισκευή των φυσιολογικών ιστών πριν από την επόμενη δόση ακτινοβολίας. Πειραματικά στοιχεία δείχνουν ότι το μέγεθος κλάσματος είναι ο κυρίαρχος παράγοντας για τον προσδιορισμό των καθυστερημένων επιδράσεων. Επομένως, μπορεί να μειώσει τις καθυστερημένες περιπλοκές χωρίς να έχει επιπτώσεις στον τοπικό έλεγχο όγκων.
- Οδηγημένη εικόνα ακτινοθεραπείας και έντασης-διαμορφωμένη ακτινοθεραπεία : Χρησιμοποιεί απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο για ακριβή σμίλευση της κατανομής της δόσης για να καθοδηγήσει την δέσμη της εξωτερικής θεραπείας για να αποφευχθεί η ακτινοβολία ευαίσθητων ιστών σκόπιμα.
- Στοχευμένη ακτινοθεραπεία : Χρησιμοποιεί ραδιονουκλίδια που αποσυντίθενται μέσα στο σώμα στους ιστούς-στόχους χωρίς να συσσωρεύονται στους φυσιολογικούς ιστούς. Παραδείγματα περιλαμβάνουν ραδιοϊσότοπα ιωδίου 131 για τη θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς, Radium-223 για οστικές μεταστάσεις, ραδιονουκλίδια συνδεδεμένα αντι-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα

για λευχαιμία, λεμφώματα και ραδιονουκλίδια ενσωματωμένα σε μικροσφαιρίδια ρητίνης για άμεση ενδοαρθρική εμβολή όγκων που χρησιμοποιούν καρκίνους του ήπατος.

- **Ενδοεγχειρητική Ακτινοθεραπεία :** Η διεγχειρητική χορήγηση στοχευμένης ακτινοθεραπείας υψηλής δόσης με βάση τα κλινικά αποτελέσματα παθολογίας για τον εντοπισμό περιοχών με αυξημένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής με κατάλληλη θωράκιση μεγιστοποιεί τη δόση της ακτινοβολίας στον ιστό-στόχο και περιορίζει την έκθεση στους περιβάλλοντες φυσιολογικούς ιστούς.

Η τροποποίηση των τεχνικών θεραπευτικής ακτινοβολίας μπορεί να διαδραματίσει ουσιαστικό ρόλο στη μείωση των επιπλοκών και στην ενίσχυση του τοπικού ελέγχου του όγκου. Ο προσεκτικός σχεδιασμός για ακτινοθεραπεία εξετάζει πιθανά πρότυπα εξέλιξης της περιφέρειας του όγκου, τις αβεβαιότητες στην τοποθέτηση του ασθενούς για κάθε θεραπεία, την κίνηση του όγκου και των οργάνων κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μεταξύ της θεραπείας, του όγκου και της τοπικής ευαισθησίας των ιστών βοηθώντας στον προσδιορισμό της κατάλληλης δόσης ακτινοβολίας, των διαστημάτων θεραπείας και της τεχνικής (Majeed & Gupta, 2021).

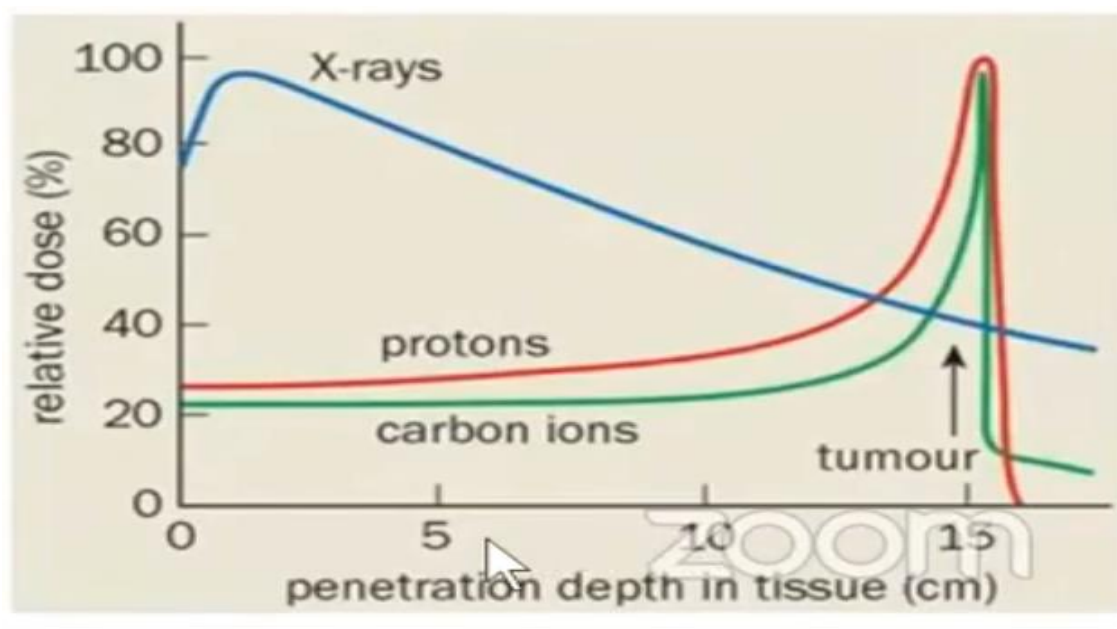
Η συνδυασμένη χημειοδιαστολή οδηγεί σε παρατεταμένες τοξικότητες του βλεννογόνου, του γαστρεντερικού και του ουροποιητικού συστήματος. Η οξεία τοξικότητα μπορεί να μετριαστεί με κλασμάτωση, μείωση της δόσης ανά κλάσμα και χρήση ραδιοπροστατευτικών και αυξητικών παραγόντων στην οξεία φάση, ενώ οι χρόνιες παρενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με τη μείωση της έκθεσης σε ραδιοευαίσθητους ιστούς. Η χρήση κατάλληλων εργαλείων για την ταξινόμηση και τη μέτρηση των τοξικοτήτων μπορεί να βοηθήσει στην καθοδήγηση στρατηγικών θεραπείας και κατευθυντήριων γραμμών για την ακτινοθεραπεία σε μεμονωμένες θεραπείες για τον καρκίνο. Οι ενέργειες που πραγματοποιούνται κατά αυτήν την διαδικασία είναι οι εξής (Majeed & Gupta, 2021) :

- Ο εντοπισμός ασθενών με υψηλότερο κίνδυνο τοξικότητας στην ακτινοβολία-π.χ. ασθενών με ενεργή αγγειακή νόσο κολλαγόνου, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και αθηροσκληρωτικές αγγειακές παθήσεις.

- Η χρήση προγνωστικών παραγόντων κλινικής ραδιοευαισθησίας όπως για παράδειγμα η ηλικία, ο Δείκτης Μάζας Σώματος, κλπ.
- Οι ειδικοί προγνωστικοί βιοδείκτες για τον καρκίνο μπορεί να βοηθήσουν στον εντοπισμό μεμονωμένων καμπυλών ή υποσυνόλων για τον προσδιορισμό του κατάλληλου δοσολογικού σχήματος.

2.5 Τα προτερήματα της Ακτινοθεραπείας Αδρονίων

Με την θεραπεία αδρονίων έχουμε καλύτερη στόχευση του όγκου (ειδικά σε μεγάλα βάθη ιστών), με λιγότερη επιβάρυνση σε δόση των γειτονικών ιστών. Οι ασθενείς υποβάλλονται σε λιγότερες συνεδρίες και έχουν μειωμένες παρενέργειες εν σχέση με την ακτινοβολήση με φωτόνια υψηλών ενεργειών. Τα αδρόνια λόγω της υψηλής κινητικότητάς τους (φορτισμένα σωμάτια) σπάνε τους δεσμούς της έλικας του DNA των καρκινικών κυττάρων σε 2 μεριές έτσι που το κύτταρο να μην μπορεί να το επισκευάσει μιας και δεν διαθέτει μηχανισμό επισκευής του εν σχέση με τα φωτόνια που αλληλεπιδρούν σε ένα μόνο δεσμό του οπότε κάποια καρκινικά κύτταρα να επισκευάζονται μέσω RNA.



Εικόνα 23. Penetration depth dose στην Ακτινοθεραπεία

2.6 Τα προηγμένα συστήματα Ακτινοθεραπείας

Κατά τα τελευταία είκοσι χρόνια παρατηρήθηκε σημαντική πρόοδος στις μεθόδους ακτινοθεραπείας. Η ανάπτυξη κλασικών τεχνικών αποσκοπούσε στη βελτίωση της ακρίβειας της θεραπείας καθορισμένου όγκου. Μια τέτοια προσέγγιση επιτρέπει τον περιορισμό της δόσης που απορροφάτε σε υγιείς ιστούς, κοντά στον όγκο. Αυτή η τάση υποκίνησε την ανάπτυξη συστημάτων σχεδιασμού θεραπείας και επέβαλε ειδικές απαιτήσεις για συσκευές ακτινοβολίας, ειδικά για συστήματα διαμόρφωσης πεδίου ακτινοβολίας. Όσον αφορά τα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας, η πρόοδος στις διαγνωστικές μεθόδους, όπως η Υπολογιστική Τομογραφία (CT), η Μαγνητική Τομογραφία (MRI) και η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET), ήταν ουσιαστικής σημασίας. Η τρισδιάστατη απεικόνιση επιτρέπει τον καθορισμό συγκεκριμένου όγκου στόχου. Στη συνέχεια, είναι δυνατό να σχεδιαστεί μια θεραπεία, όπου συγκεκριμένα επίπεδα δόσης ακτινοβολίας παρέχονται σε αυτούς τους όγκους ως συνάρτηση του σχήματος κλασμάτωσης. Αυτός είναι ο στόχος μιας πιο προηγμένης τεχνικής ακτινοθεραπείας, γνωστής ως Τρισδιάστατης Συμμορφικής Ακτινοθεραπείας (3D-CRT). Επιτρέπει την αύξηση της δόσης στον όγκο-στόχο, καθιστώντας τη διαδικασία θεραπείας πιο αποτελεσματική. Για καλύτερη συμμόρφωση του σχήματος πεδίου ακτινοβολίας και του όγκου-στόχου, έχουν αναπτυχθεί κατευθυντήρες πολλαπλών φύλλων (MLC) και αποτελούν μια βάση του συστήματος Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT ή MLC-IMRT), που αποτελεί το πιο προηγμένο σύστημα ακτινοθεραπείας (Maciszewski & Scharf, 2018).

Υπάρχουν τρεις βασικές μορφές τεχνικής MLC-IMRT: Dynamic multi-leaf collimator (DMLC) (Maciszewski & Scharf, 2018) :

- Για μια σταθερή θέση σκελετού, το άνοιγμα που σχηματίζεται από κάθε ζεύγος αντιτιθέμενων φύλλων MLC μεταφέρεται στον στόχο-όγκο υπό έλεγχο υπολογιστή, με τη δέσμη ακτινοβολίας ενεργοποιημένη, ώστε να παράγει τα επιθυμητά προφίλ ρευστότητας.

- Μια δεύτερη μορφή της προσέγγισης MLC IMRT χρησιμοποιεί μια σειρά πεδίων πολλαπλών τμημάτων, όπου κάθε πεδίο αποτελείται από μια σειρά σχημάτων πολλαπλών στρώσεων (τμήματα ή υποπεδία) που παραδίδονται από την ίδια γωνία ατσάλινων σκελετών, έτσι ώστε να παραδίδεται το πεδίο διαμόρφωσης έντασης. Η ακτινοβολία ενεργοποιείται μόνο όταν τα φύλλα MLC σταματούν σε κάθε καθορισμένη θέση. Αυτή η μέθοδος IMRT έχει αναφερθεί ως step-and-shoot, ή segmental multi-leaf collimator (SMLC).
- Μια τρίτη μορφή του MLC IMRT είναι η θεραπεία με τόξο (IMAT). Αντί να περιστρέφεται γύρω από τον ασθενή όπως γίνεται με την τομοθεραπεία, η διαδικασία IMAT χρησιμοποιεί πολλαπλά ακανόνιστα πεδία που έχουν σχήμα συμβατικού MLC κατά την περιστροφή του σκελετού. Το IMAT έχει σχεδιαστεί ως μια ακολουθία στατικών πεδίων, κάθε 5-χωριστά, αλλά παραδίδεται με πολλαπλά τόξα. Μέσα σε κάθε τόξο, το σχήμα MLC αλλάζει συνεχώς ως συνάρτηση της γωνίας περιστροφής ως αποτέλεσμα βελτιστοποίησης, έτσι ώστε η αθροιστική κατανομή δόσεων να οδηγεί στην επιθυμητή κατανομή δόσης.

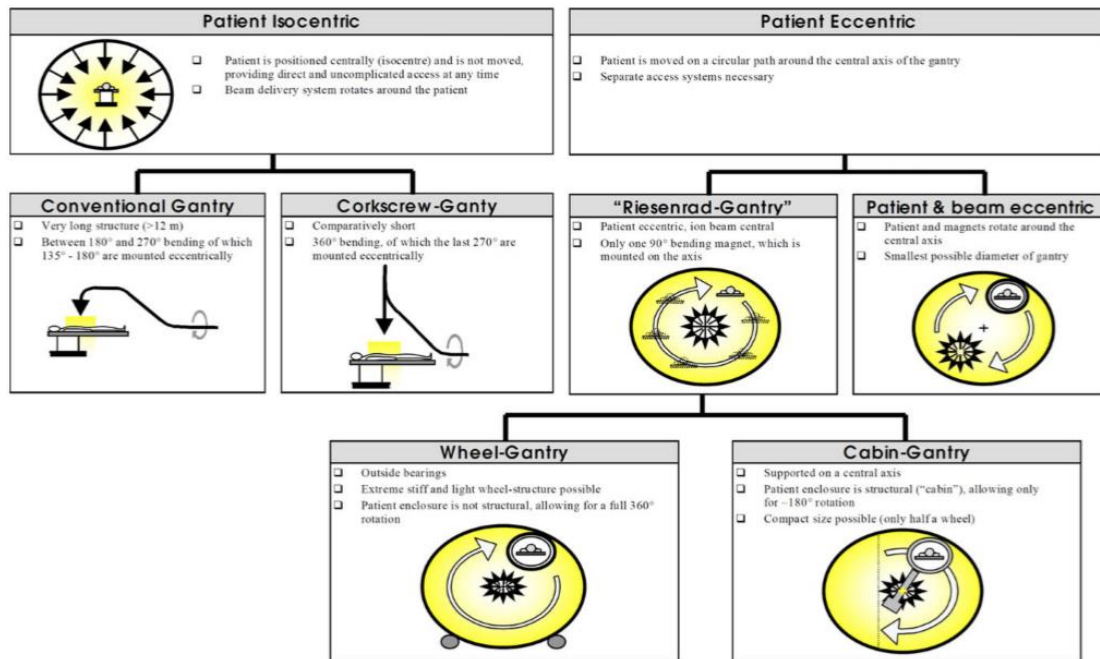
Η σύγχρονη κατασκευή του ιατρικού LINAC πρέπει να έχει το MLC ενσωματωμένο με θεραπευτική κεφαλή. Αυτό το αξίωμα ικανοποιείται στην πλειονότητα των μηχανημάτων που κατασκευάζονται από τη Siemens, την Elekta καθώς επίσης από τη Varian (μοντέλο EX Platinum) (Maciszewski & Scharf, 2018).

Κεφάλαιο 3^ο : Οι εφαρμογές των επιταχυντών στην Ακτινοθεραπεία

3.1 Οι επιταχυντές ακτινοθεραπείας

Στη συμβατική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιούνται κυρίως ηλεκτρόνια LINAC. Χρησιμοποιείται δομή επιτάχυνσης 3 GHz. Τα ηλεκτρόνια εκπέμπονται θερμό-ιονικά από μια κοίλη μεταλλική κάθοδο στους 1000 °C και επιταχύνονται σε περίπου 1/4 της ταχύτητας του φωτός από ένα παλμικό ηλεκτρικό πεδίο συνεχούς ρεύματος (DC). Το ηλεκτρικό πεδίο RF στο σωλήνα επιτάχυνσης διαμορφώνει έπειτα το ηλεκτρόνιο στις δέσμες και τους επιταχύνει σε περισσότερο από 99% της ταχύτητας φωτός, που αυξάνει τη μάζα τους. Τα ηλεκτρόνια χρησιμοποιούνται έπειτα για να βομβαρδίσουν έναν στόχο που συνήθως είναι το βολφράμιο. Τα ηλεκτρόνια που χτυπούν το στόχο θα παράγουν ακτινοβολία πέδησης (Bremsstrahlung) προς τα εμπρός. Οι ακτινοβολίες που εκπέμπονται χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία (Cuttone, 2008).

Όλα τα σύγχρονα ιατρικά LINAC του ηλεκτρονίου χρησιμοποιούν ισοκεντρικό ατσάλινο σκελετό. Ο οδηγός κυμάτων επιταχυντή τοποθετείται στον ατσάλινο σκελετό, είτε παράλληλα με τον άξονα ατσάλινων σκελετών εάν χρησιμοποιείται μαγνήτης κάμψης δέσμης είτε κάθετος στον άξονα ατσάλινων σκελετών εάν δεν απαιτείται μαγνήτης κάμψης δέσμης. Το νέο σύνορο αυτών των μηχανών αντιπροσωπεύεται από μια πολυεπίπεδη συρραφή που αποτελείται από δύο φύλλα (μέχρι 120) τα οποία μπορούν να μετακινηθούν ανεξάρτητα, επιτρέποντας την εφαρμογή ακανόνιστου σχήματος δοκών καλύτερα προσαρμοσμένων στο σύνθετο σχήμα του όγκου-στόχου. Επιπλέον επιτρέπουν την εφαρμογή ειδικών τεχνικών όπως η διαμόρφωση έντασης (IMRT), η δυναμική θεραπεία και η ακτινοχειρουργική (Cuttone, 2008).



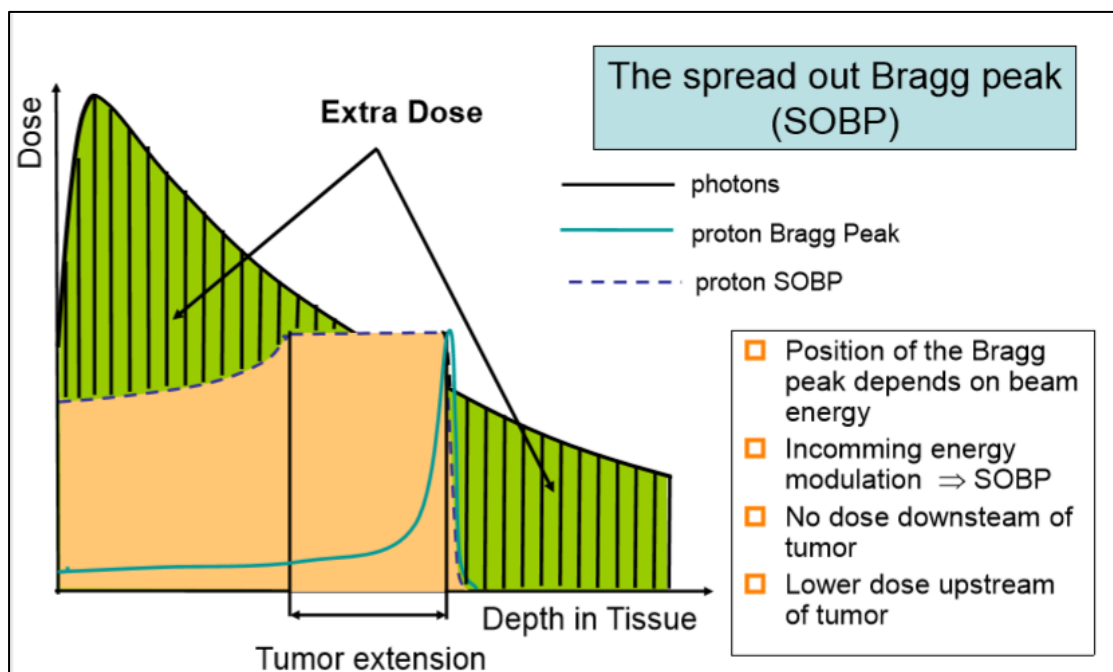
Εικόνα 24: Απεικόνιση τύπων ασάλινων σκελετών και σχηματική αναπαράσταση.

(Πηγή: Farr et al., 2018)

Τα νέα σύνορα στην ακτινοθεραπεία αντιπροσωπεύονται σήμερα από τη χρήση αδρονίων. Στην πραγματικότητα, τα βαριά σωματίδια (πρωτόνια, ιόντα φωτός, νετρόνια) προσφέρουν μια μοναδική ευκαιρία για τη βελτίωση της ποιότητας της ακτινοθεραπείας. Η χρήση τους έχει πρωτοπορήσει πάνω από τέσσερις δεκαετίες στο Berkley, όπου υπήρξε μια πολύ ενεργή συνεργασία μεταξύ πυρηνικών φυσικών, φυσικών και μηχανικών επιταχυντών, γιατρών, βιολόγων κλπ. Αυτό είναι αποδεδειγμένο κοιτάζοντας την ιστορία των επιταχυντών, ειδικά των κύκλωτρων. Ο E. Lawrence, ο πατέρας του κύκλωτρου, ξεκίνησε τη δεκαετία του '30 μια συνεργασία με γιατρούς και βιολόγους στη χρήση νετρονίων για τη θεραπεία του καρκίνου. Η βάση συλλογισμού για τη χρήση νετρονίων δεν ήταν διαθέσιμη εκείνη την εποχή, ακόμη και αν είχε αποδειχθεί αναμενόμενη υψηλή συχνότητα καθυστερημένης νοσηρότητας. Το 1946 ο R. Wilson ανέφερε ότι οι ιδιότητες των μονοενεργών φορτισμένων σωματιδίων όπως τα πρωτόνια και τα ιόντα, δηλαδή η εναπόθεση ενός μεγάλου κλάσματος της κινητικής τους ενέργειας σε μικρό όγκο στο τέλος της ενέργειάς τους (Κορυφή Bragg-Bragg peak και περιφερική πτώση δόσης), μικρή πλευρική σκέδαση, θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ένα νέο ραδιοθεραπευτικό εργαλείο. Η θεραπεία με βαρέα ιόντα βασίζεται σε δύο παράγοντες (Cuttone, 2008) :

- Από τη βελτιωμένη φυσική επιλεκτικότητα για φορτισμένα σωματίδια, που σημαίνει την παροχή ομοιογενούς δόσης στον όγκο, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τη δόση στους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς.
- Ραδιοβιολογική δράση, δηλαδή η βελτίωση της βιολογικής δραστηριότητας (RBE) των αδρονίων λόγω πυκνών ιονιζουσών τροχιών που παράγονται από αυτά τα σωματίδια.

Στη σύγκριση της κατανομής του βάθους της δόσης για διάφορους τύπους ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία, είναι πολύ σαφές και πλήρως αποδεκτό ότι τα πλεονεκτήματα των φορτισμένων σωματιδίων (πρωτόνια, ιόντα άνθρακα) σε σχέση με τα φωτόνια και τα ηλεκτρόνια συνοψίζονται στην Κορυφή Bragg (Bragg Peak) και στην πολύ μειωμένη πλευρική σκέδαση επιτρέποντας την καλύτερη διαμόρφωση της δόσης στον όγκο προστατεύοντας κατ' αυτό τον τρόπο τους γύρω υγιείς ιστούς (Cuttone, 2008).



Εικόνα 25 : Η εξάπλωση του Bragg Peak

(Πηγή : Kleeven, 2017)

Η σχετική βιολογική δραστηριότητα (Relative Biological Effectiveness, RBE) θεωρείται ότι είναι ενιαία για φωτόνια και ηλεκτρόνια. Είναι σαφές, καθώς η βιολογική αποτελεσματικότητα μπορεί να είναι σημαντικά υψηλότερη για τα αδρόνια, ειδικά για τα ιόντα άνθρακα. Σύμφωνα με αυτό, η θεραπεία υψηλής περιεκτικότητας σε LET είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τους ανθρώπινους καρκινικούς όγκους, σε σχέση με τη συμβατική (Cuttone, 2008).

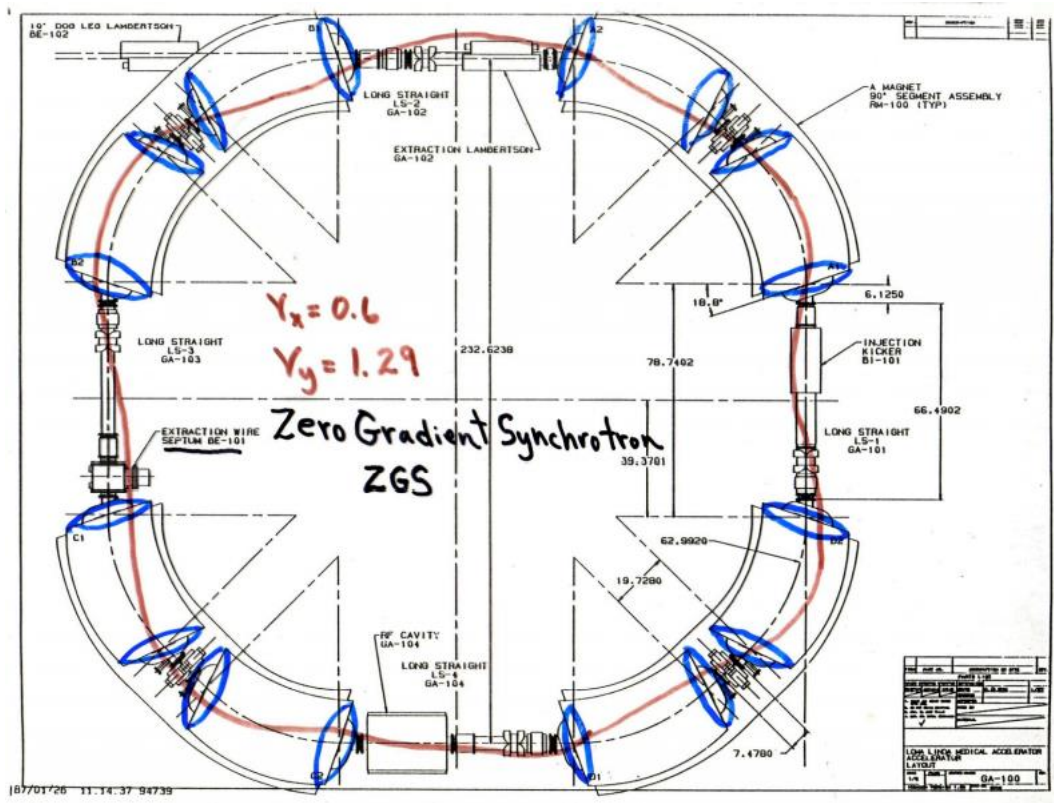
Οι εγκαταστάσεις αδρονικής θεραπείας βασίζονται συνήθως στη χρήση κύκλοτρον και σύγχροτρον. Σύμφωνα με την ήδη αποκτηθείσα κλινική εμπειρία, τα κύρια πλεονεκτήματα μπορούν να μεταφερθούν για όγκους κοντά σε όργανα που διατρέχουν κίνδυνο, όπως απομονωμένες εγκεφαλικές μεταστάσεις, αδενώματα της υπόφυσης, αρτηριοφλεβώδη δυσπλασίες, βάση όγκων κρανίου, μηνιγγιώματα, ακουστικών νευρωμάτων και χονδροσαρκωμάτων, ουραία μελανώματα, όγκοι κεφαλής και τραχήλου εκφυλισμού της ωχράς κηλίδας, στήθος και κοιλιά, ιατρικά μη εγχειρήσιμος μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, προστάτης, παιδιατρικοί όγκοι (εγκέφαλος, σαρκώματα της βάσης του κρανίου και της σπονδυλικής στήλης, ακουστικά νευρώματα). Μεγάλη εμπειρία έχει αποκτηθεί στη θεραπεία του μελανώματος των ματιών, λαμβάνοντας υπόψη τη μειωμένη ενέργεια πρωτονίων που απαιτείται (περίπου 62 MeV, που αντιστοιχεί σε μια ακτίνα στο νερό περίπου 3 cm) (Cuttone, 2008).

Η δέσμη που παράγεται από επιταχυντές σωματιδίων δεν είναι κατάλληλη για κλινικές εφαρμογές εάν δεν υπάρχει ειδικό σύστημα παροχής δέσμης. Κάθε σύστημα παροχής δέσμης πρέπει να επιτυγχάνει τρισδιάστατη σάρωση του όγκου που απαιτεί παραμόρφωση πλευρικής δέσμης, μεταβλητό εύρος και χρόνο έκθεσης για την επίτευξη ομοιόμορφης δόσης. Επιπλέον, πρέπει να είναι διαθέσιμες επίσης ευαίσθητες οθόνες θέσης και ταχεία απενεργοποίηση δέσμης σε περίπτωση δυσλειτουργίας. Η παραμόρφωση της πλευρικής δέσμης θα πρέπει να επιτυγχάνεται είτε με παθητική σκέδαση είτε με ενεργές μεθόδους που χρησιμοποιούν μαγνητικό πεδίο που εκτρέπει τη δέσμη και πραγματοποιεί σάρωση σημείου δέσμης. Η πρώτη μέθοδος εφαρμόζεται σε σταθερή γραμμή επεξεργασίας δέσμης. Στο PSI έχει αναπτυχθεί και χρησιμοποιηθεί ένα διακριτό σύστημα σάρωσης σημείων που βασίζεται στη χρήση μαγνήτη που βρίσκεται μέσα σε ένα ατσάλινο σκελετό. Προκειμένου να μειωθεί η δόση στους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί διαφορετική θύρα πολλαπλών ακτίνων εισό-

δου που προέρχεται από διαφορετικές κατευθύνσεις. Οι ισοκεντρικές αστάλινες κεφαλές διαφέρουν σημαντικά όταν εφαρμόζονται σε κύκλοτρα, που χαρακτηρίζονται από σταθερή εξαγόμενη ενέργεια δέσμης ή σε σύγχροτρα ικανά να αλλάξουν την εξαγόμενη ενέργεια δέσμης (Cuttone, 2008).

3.2 Ο επιπολασμός επιταχυντών ακτινοθεραπείας

Δυστυχώς, δεν υπάρχουν τρέχουσες παγκόσμιες στατιστικές για τους επιταχυντές σωματιδίων. Επομένως, πρέπει να καταφύγουμε σε λίγο ή περισσότερο ακριβή εκτίμηση. Οι συγγραφείς υπολόγισαν ότι ο συνολικός παγκόσμιος πληθυσμός επιταχυντών για το έτος 2002 ανέρχεται σε 17 400 περίπου. Σε ορισμένες βιομηχανικές χώρες, το κλάσμα των επιταχυντών ακτινοθεραπείας στο συνολικό αριθμό επιταχυντών σωματιδίων έχει υπερβεί σημαντικά τον παγκόσμιο μέσο όρο (43%). Η Ιαπωνία είναι το καλύτερο παράδειγμα αυτής της τάσης, για την οποία υπάρχουν ακριβή στατιστικά στοιχεία για πολλά χρόνια. Το ιατρικό ίδρυμα της Ιαπωνίας για πληθυσμό 125 εκατομμυρίων ανθρώπων έχει συνολικά 787 επιταχυντές: 724 linears, 25 μικροτρα, 31 κύκλοτρα και 5 βήτατρα. Αυτές οι 787 μηχανές αποτελούν περίπου το 69% όλων των επιταχυντών που λειτουργούν στην Ιαπωνία (1.144 το 2001). Προς το παρόν εννέα εκατομμύρια Αμερικανοί, ή 3 τοις εκατό του πληθυσμού, ζουν με διάγνωση καρκίνου (Maciszewski & Scharf, 2018).



$$\text{No. of oscillations/turn} = \text{Tune} = \gamma: f_{\beta} = f_{\text{rev}} \gamma$$

\uparrow
Tune

Εικόνα 26: Βήτατρο

(Πηγή: Coutrakon, PTCOG47 presentations, Education Monday)

Περίπου ένα στα τρία άτομα αντιμετωπίζει στη ζωή του καρκίνο και ένας στους πέντε πεθαίνει από αυτήν την ασθένεια. Σε μια κοινωνία με υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης συγκρίσιμες με τις Ηνωμένες Πολιτείες, την Ιαπωνία ή τη Δυτική Ευρώπη, ο μέσος άνθρωπος έχει μία στις οκτώ πιθανότητες να υποβληθεί σε θεραπεία με γραμμικό επιταχυντή στη διάρκεια της ζωής του (Maciszewski & Scharf, 2018).

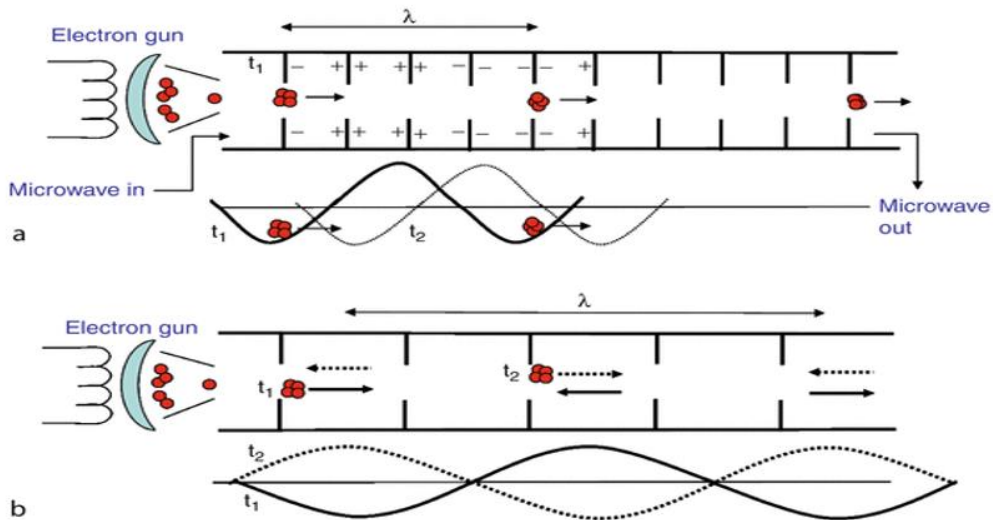
Δεν υπάρχουν λεπτομερή στατιστικά δεδομένα για συμβατική ή τη συνηθισμένη ακτινοθεραπεία (ηλεκτρονίων και φωτονίων) και ο αριθμός των 30 εκατομμυρίων ασθενών έχει ληφθεί από τη γνώση του υπάρχοντος δυναμικού επιταχυντή ακτινοθεραπείας. Υπάρχουν πολύ πιο ακριβή δεδομένα για μη συμβατικές θεραπείες, ειδικά για εκείνες με φορτισμένα σωματίδια. Μπορεί εύκολα να φανεί ότι η μη συμβατική θεραπεία αποτελεί μόνο το ένα δέκατο τοις εκατό των συμβατικών θεραπειών. Όσο κι αν είναι εντυπωσιακή σε αριθμούς, η αντισυμβατική θεραπεία έχει τη μεγάλη προοπτική αξία της (Maciszewski & Scharf, 2018).

3.3 Οι κλινικές απαιτήσεις και τα θεμελιώδη συστήματα

Ο στόχος της θεραπείας με ακτινοβολία είναι να προσδιοριστεί μια βέλτιστη και καλά καθορισμένη δόση ιοντίζουσας ακτινοβολίας για μια περιοχή ή περιοχές που θα ακτινοβοληθούν έτσι ώστε η δόση να είναι όσο το δυνατόν πιο ομοιόμορφη σε μια περιοχή στόχου και όσο το δυνατόν χαμηλότερη έξω από αυτήν. Προς το παρόν, στην ακτινοθεραπεία, το ανώτερο εύρος ενέργειας από 15 έως 20 MeV θεωρείται βέλτιστο. Το κατώτερο όριο στη θεραπεία φωτονίων καθορίζεται από τις κλινικές απαιτήσεις της θεραπείας όγκων κεφαλής και λαιμού για τις οποίες οι ενέργειες 4 έως 6 MeV είναι βέλτιστες. Οι συνήθεις κλινικές εφαρμογές της θεραπείας ηλεκτρονίων περιλαμβάνουν το ίδιο ενεργειακό εύρος από 4 έως περίπου 18 MeV. Αυτό οδήγησε τους κατασκευαστές στο υψηλότερο όριο ενέργειας στην περιοχή 22-25 MeV. Η ακτινοθεραπεία χορηγείται στον ασθενή σε καθημερινή βάση. Σε μία μόνο θεραπεία, η περιοχή του πεδίου ακτινοβολείται με σχετικά μικρή δόση 1,7 έως 2,5 Gy, 5 ημέρες την εβδομάδα για 4-6 εβδομάδες (συνολική δόση 45-70Gy) (Maciszewski & Scharf, 2018).

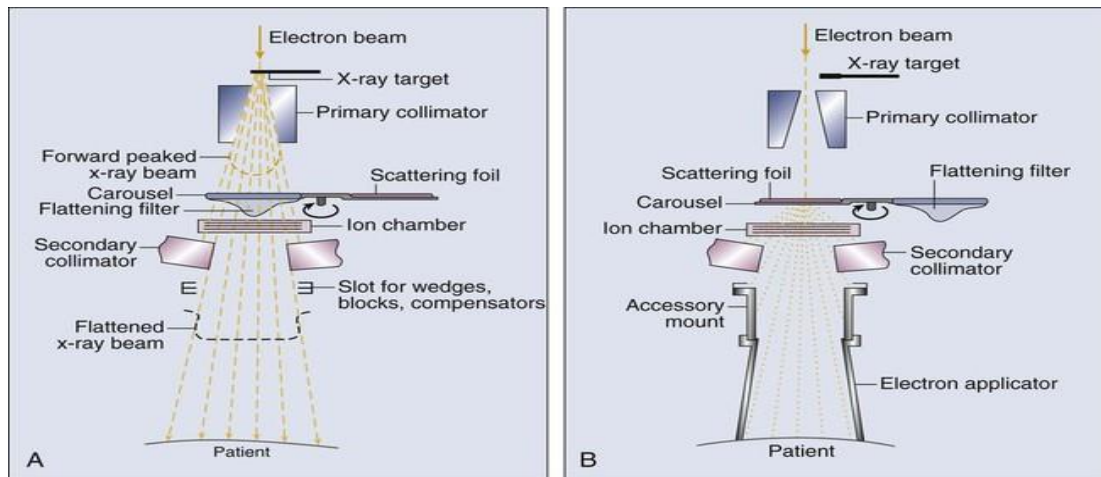
Το εξωτερικό του σωλήνα επιτάχυνσης περιβάλλεται από ειδικά πηνία εστίασης και πηνία επικέντρωσης. Αυτά τα πηνία συμπιέζουν τη διατομή της δέσμης για να την κάνουν πολύ μικρότερη από τη διάμετρο της οπής διαφράγματος (εστίαση) και την αναγκάζουν να περάσει από αυτά (επικέντρωση). Μόλις ολοκληρωθεί η διαδρομή τους στο σωλήνα, τα ηλεκτρόνια θα το αφήσουν με υψηλή κινητική ενέργεια. Στη συνέχεια εισέρχονται σε ένα ισχυρό μαγνητικό πεδίο καμπύλωσης της τροχιάς τους (bending magnetic field). Η κατεύθυνση του μαγνητικού πεδίου είναι κάθετη προς την τροχιά των ηλεκτρονίων (που απεικονίζεται), έτσι η κατεύθυνση κίνησής τους είναι καμπύλη και η οριζόντια κατεύθυνση γίνεται κατακόρυφη. Τα ηλεκτρόνια έπειτα χτυπούν το στόχο βολφραμίου, όπου δημιουργούνται οι ακτίνες X. Σε έναν επιταχυντή σχετικά χαμηλής ενέργειας (4-6 MeV), το μήκος του σωλήνα επιταχυντή είναι πολύ μικρό. Ο σωλήνας μπορεί στη συνέχεια να εγκατασταθεί κάθετα, οπότε δεν απαιτείται καμπύλωση μαγνητικού πεδίου.

Οι ηλεκτρονικοί διαμορφωτές μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν πριν από τα πυροβόλα ηλεκτρονίων, τα οποία παράγουν τετραγωνικούς παλμούς κυμάτων υψηλής τάσης που διαρκούν μερικά μικροδευτερόλεπτα. Αυτό επιτυγχάνεται με κυκλώματα δικτύου σχηματισμού παλμών και λυχνίες θύρατρον υδρογόνου. Οι παραγόμενοι παλμοί αποστέλλονται στη λυχνία μικροκυμάτων αφενός και στο πυροβόλο ηλεκτρονίων από την άλλη. Έτσι κατά αυτόν τον τρόπο, επιτυγχάνεται ο συγχρονισμός των μικροκυμάτων και των ομάδων ηλεκτρονίων. Μέσα στον σωλήνα, τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα διαδίδονται μέσω κατάλληλων κοιλοτήτων συντονισμού (resonant cavities). Πρόκειται ουσιαστικά για έναν κυλινδρικό χάλκινο σωλήνα με εσωτερικό διάφραγμα σε σχήμα δίσκου και μια οπή στη μέση (διάφραγμα ίριδας). Ο χώρος μεταξύ των δύο διαφραγμάτων είναι μια κοιλότητα συντονισμού.



Εικόνα 27: Λειτουργία πυροβόλου ηλεκτρονίων και σωλήνα επιτάχυνσης.

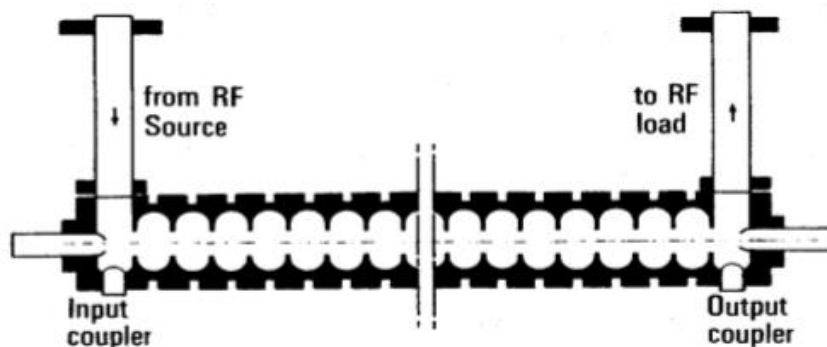
(Basics of Radiation Therapy, Elaine M. Zeman, Eric C. Schreiber, Joel E. Tepper[15])



Εικόνα 28: Α) Παραγωγή δέσμης φωτονίων στο γραμμικό επιταχυντή
 Β) Παραγωγή δέσμης ηλεκτρονίων

(Basics of Radiation Therapy, Elaine M. Zeman, Eric C. Schreiber, Joel E. Tepper[15])

Στο τέλος της δομής υπάρχει ένα σύστημα κάμψης δέσμης και η κεφαλή επεξεργασίας, η οποία πρόκειται να σχηματίσει το πεδίο ακτινοβολίας. Ολόκληρο το σύστημα είναι εγκατεστημένο σε περιστρεφόμενο στέλεχος που μπορεί να περιστρέφεται γύρω από τον άξονα του ισοκεντρικού με εύρος περίπου 370 μοιρών (Maciszewski & Scharf, 2018).



Εικόνα 29 : Η κοιλότητα μετακινούμενου κύματος
 (Πηγή : Pichoff, 2015)

3.4 Έρευνα σύγχρονων εμπορικών LINAC ακτινοθεραπείας

3.4.1 Ενέργεια ακτινών και ρυθμός δόσης

Η βασική ομάδα επιταχυντών κατασκευάζεται ως μηχανές πολλαπλής ενέργειας, δηλαδή εκείνες που καθιστούν δυνατή τη χρήση φωτονίων τουλάχιστον δύο ενεργειών και ηλεκτρονίων με τέσσερις έως δέκα διαφορετικές ενέργειες κατά τη διάρκεια μιας ενιαίας επεξεργασίας. Ο ρυθμός δόσης ελέγχεται συνήθως σε ένα ευρύ φάσμα και σε LINAC με χαμηλότερη ενέργεια, π.χ. 4 έως 6 MeV, η μέγιστη τιμή του για ακτίνες X κυμαίνεται από 200 έως 600 cGy/min. Σε επιταχυντές υψηλότερης ενέργειας, το ανώτατο όριο του ρυθμού δόσης ακτίνων X είναι τόσο υψηλό όσο 500 ή 600 cGy/min (Maciszewski & Scharf, 2018).

Από την άλλη για επιταχυντές πολλαπλών πηγών ενέργειας που προορίζονται επίσης για την παραγωγή δεσμών ηλεκτρονίων, το ανώτατο όριο δόσης είναι 1000 cGy/min. Επί του παρόντος, οι μέγιστες ενέργειες σε οποιονδήποτε από τους επιταχυντές υψηλής ενέργειας δεν υπερβαίνουν τα 25 MeV, αν και στη δεκαετία του 1970 κατασκευάστηκαν μηχανές στις οποίες η μέγιστη ενέργεια ήταν τόσο υψηλή όσο 50 MeV. Γενικά προορίζονται αποκλειστικά για ακτινοθεραπεία και δεν ενσωματώνουν εκχύλιση (μπορείς να δέσμη ηλεκτρονίων (Maciszewski & Scharf, 2018).

3.4.2 Μηχανικές παράμετροι

Το μέγιστο μέγεθος των πεδίων φωτονίων 40x40 cm², είναι τυποποιημένο σε όλους τους τύπους LINAC. Όσον αφορά τα πεδία ηλεκτρονίων, οι μέγιστες διαστάσεις τους είναι συνήθως ελαφρώς μικρότερες και δεν υπερβαίνουν τα 20x20 cm² ή 25x25 cm. Οι διαστάσεις και τα σχήματα μεμονωμένων πεδίων καθορίζονται από τους χρησιμοποιούμενους εφαρμοστές. Συνήθως, η γωνία περιστροφής της κεφαλής επεξεργασίας είναι 370 °, δηλαδή η ακτινοβολήση μπορεί να πραγματοποιηθεί με ένα συγκεκριμένο περιθώριο ή επικάλυψη. Οι μέγιστες τιμές περιστροφής για όλους τους τύπους είναι 1 .0 rpm (rev/min) και οι ελάχιστες τιμές είναι 0,1 ή 0,2. Σε ορισμένους τύπους, η ταχύτητα ελέγχεται συνεχώς από την τιμή κοντά στο μηδέν (Maciszewski & Scharf, 2018).

3.4.3 Ταχύτητα μετάδοσης LINAC

Χάρη στον υψηλό ρυθμό δόσης τόσο των ακτίνων ηλεκτρονίων όσο και των ακτίνων X, η ταχύτητα μετάδοσης LINAC μπορεί να είναι 50-70 ασθενείς ημερησίως ή και περισσότεροι (μέγιστο 100). Ο ρυθμός απόδοσης, φυσικά, δεν εξαρτάται μόνο από τον τύπο των ακτινοθεραπευτικών διαδικασιών, αλλά και από το είδος των όγκων που ακτινοβολούνται (Maciszewski & Scharf, 2018).

Για τη σύμμορφη ακτινοθεραπεία και τις τεχνικές IMRT η δυνατότητα των υψηλής ταχύτητας αλλαγών των παραμέτρων ακτίνων είναι απαραίτητη. Ο ρυθμός πλήρους δόσης, η επιπεδότητα και η συμμετρία επιτυγχάνονται σε λιγότερο από 500 χιλιοστά του δευτερολέπτου (Varian Clinac). Για τον ακριβή επιταχυντή Elekta ο χρόνος επανέναρξης μεταξύ τμημάτων στη διαδικασία step-and-shoot IMRT είναι 1 sec (Maciszewski & Scharf, 2018).

3.5 Η Μελλοντική ανάπτυξη επιταχυντή

Η κλινική χρήση του IMRT βρίσκεται στην αρχική του φάση και έχει εφαρμοστεί σε μικρό αριθμό ιατρικών κέντρων σε όλο τον κόσμο. Απομένει πολλή έρευνα και αναπτυξιακή εργασία για να καταστεί η εφαρμογή αυτής της νέας τεχνολογίας απλή και εύκολη στην εκτέλεση. Ο αριθμός των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με IMRT αυξάνεται δραματικά κάθε χρόνο. Είναι απολύτως πιθανό ότι τελικά οι περισσότεροι ασθενείς θα αντιμετωπιστούν με κάποια έκδοση των τεχνικών IMRT. Ως εκ τούτου, οι εκτιμήσεις του ποσοστού των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με IMRT θα πρέπει να κυμαίνονται από 50% έως σχεδόν 100% (Maciszewski & Scharf, 2018).

3.5.1 Σχεδιασμός εγκαταστάσεων και ακτινοπροστασία

Το κύριο ζήτημα θωράκισης εγκαταστάσεων για το IMRT είναι ότι απαιτείται σημαντικά περισσότερος χρόνος για τεχνικές IMRT. Οι συμβατικές επεξεργασίες RT με πεδία που δεν είναι IMRT περιλαμβάνουν γενικά ολόκληρο τον όγκο-στόχο (PTV), ενώ

οι τεχνικές IMRT, χρησιμοποιώντας τον ισοδύναμο αριθμό των μονάδων παρακολούθησης MUs ως συμβατικό κλάσμα επεξεργασίας, θα παρέδιδαν δόση μόνο σε ένα μέρος της PTV. Ως εκ τούτου, ανάλογα με την πολυπλοκότητα του επιλεγμένου προτύπου έντασης IMRT, ενδέχεται να χρειαστεί πολύ μεγαλύτερος αριθμός MUs για την κάλυψη ολόκληρης της PTV. Ο αυξημένος φόρτος εργασίας που συνδέεται με το IMRT μπορεί να αναπαρασταθεί με τη χρήση πολλαπλασιαστικού συντελεστή, του M , ο οποίος ορίζεται ως ο λόγος του αριθμού των που απαιτούνται για τις θεραπείες IMRT διαιρούμενος με τον αριθμό των MUs που απαιτούνται κατά τη χρήση συμβατικών πεδίων. Ο λόγος M κυμαίνεται από 2,8 (τεχνικές SMLC-IMRT) έως 8 (σειριακή τομοθεραπεία). Αυτή η αύξηση των MUs έχει σοβαρές συνέπειες σε δύο βασικούς τομείς, δηλαδή τον συνιστάμενο φόρτο εργασίας που σχετίζεται με τη χρήση γραμμικού επιταχυντή στο σχεδιασμό θωράκισης και την αυξημένη δόση ολόκληρου του σώματος σε ασθενή που μπορεί να προκύψει λόγω αυξημένης διαρροής που προκύπτει από τη μεγάλη ρύθμιση της MU. Για ακτίνες X 10 MV για τη θεραπεία 50 ασθενών ο καθημερινός φόρτος εργασίας στο ισοκεντρικό, που συνιστάται από το Εθνικό Συμβούλιο Ακτινοπροστασίας και Μετρήσεων Έκθεση 49 είναι 100.000 Wwk (Maciszewski & Scharf, 2018).

3.5.2 Υψηλές τιμές ρυθμού δόσης

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, τα γραμμικά σχέδια επιταχυντών έχουν βελτιωθεί έτσι ώστε πολύ υψηλότερα ποσοστά δόσης είναι διαθέσιμα από πολλά μηχανήματα. Αν και τα ποσοστά δόσης ήταν συνήθως περιορισμένα μεταξύ 200 και 300 MU / min σε πολλά μηχανήματα, οι κατασκευαστές έχουν παράσχει μηχανήματα που μπορούν να θεραπεύσουν ασθενείς με ρυθμούς δόσης 600 MU / min ή περισσότερο. Με γνώμονα την επιθυμία αντιμετώπισης κρουσμάτων IMRT (που απαιτούν πολλές MUs σε μικρότερο χρονικό διάστημα), αυτές οι βελτιώσεις του ρυθμού δόσης αναμένεται να συνεχιστούν. Παρόλο που οι παλαιότεροι κανονισμοί θωράκισης εξαρτώνται περισσότερο από τη συνολική MU που παραδόθηκε από το ρυθμό δόσης, υπάρχουν τώρα καταστάσεις που εξετάζουν και το ρυθμό στιγμιαίας δόσης. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα νέα και υψηλότερα ποσοστά δόσης για αυτές τις καταστάσεις (Maciszewski & Scharf, 2018).

3.5.3 Πρώτης γενιάς Συστήματα IMRT

Επί του παρόντος, οι περισσότερες προσεγγίσεις IMRT θα αυξήσουν το χρόνο και την προσπάθεια που απαιτούνται από τους γιατρούς, τους φυσικούς, τους βιοεπιστήμονες και τους ακτινοθεραπευτές, επειδή τα συστήματα σχεδιασμού και παράδοσης IMRT δεν είναι ακόμη αρκετά ισχυρά για να παρέχουν πλήρως αυτοματοποιημένες λύσεις για όλους τους χώρους ασθενειών (Maciszewski & Scharf, 2018).

Απαιτείται σημαντική έρευνα για τη μοντελοποίηση των κλινικών αποτελεσμάτων, ώστε να επιτρέπονται πραγματικά αυτοματοποιημένες λύσεις. Τα τρέχοντα συστήματα παράδοσης IMRT είναι ουσιαστικά συστήματα πρώτης γενιάς και καμία μέθοδος δεν ξεχωρίζει ως η απόλυτη τεχνική. Αλλά η νέα διαδικασία σχεδιασμού και θεραπείας δείχνει σημαντικές δυνατότητες για τη βελτίωση της αναλογίας. Επίσης, αν και αναποτελεσματική σήμερα αναμένεται ότι η IMRT, όταν αναπτυχθεί πλήρως, θα βελτιώσει την αποτελεσματικότητα με την οποία μπορεί να σχεδιαστεί και να παραδοθεί η εξωτερική δέσμη RT, και συνεπώς δυνητικά να μειώσει το κόστος. Επιπλέον, οι τεχνικές Ph4RT φαίνεται να δίνουν μεγαλύτερη πίεση στις μηχανές θεραπείας. Προς το παρόν δεν έχουν δημοσιευτεί άρθρα σχετικά με τις επιπτώσεις της χρήσης IMRT στην αξιοπιστία του μηχανήματος, το χρόνο διακοπής λειτουργίας και το ποσοστό αποτυχίας. Αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει δυνητικό ζήτημα στο μέλλον (Maciszewski & Scharf, 2018).

Κεφάλαιο 4^ο : Παραγωγή ισότοπων

4.1 Χρήσεις ισοτόπων

Τα παγκόσμια ισότοπα χρησιμοποιούνται σε πολλούς τομείς, συμπεριλαμβανομένης της ιατρικής, της βιομηχανίας, της γεωργίας και της επεξεργασίας τροφίμων, καθώς και της επιστήμης. Το ακόλουθο κεφάλαιο δεν προτίθεται να παράσχει εξαντλητικό κατάλογο εφαρμογών ισοτόπων, αλλά να παρουσιάσει με ορισμένα παραδείγματα κάποιες από τις κύριες χρήσεις των ισοτόπων σε διάφορους τομείς (OECD, 2004).

Τα ραδιονουκλίδια που παράγονται μετά τον βομβαρδισμό του πυρήνα-στόχου με φορτισμένα σωματίδια, για να είναι σε θέση μεταστοιχειώσουν ένα νουκλίδιο πρέπει να υπερνικήσουν τις ηλεκτροστατικές απωστικές δυνάμεις και να μεταφέρουν ενέργεια στον πυρήνα του ώστε να προκληθεί πυρηνική αντίδραση. Αυτό απαιτεί τουλάχιστον λίγα MeV ενέργειας και μπορεί να επιτευχθεί επιταχύνοντας τη φόρτιση σωματιδίων σε γραμμικούς επιταχυντές και κυκλοφορητές. Ο γραμμικός επιταχυντής, ανάλογος με το κύκλοτρο, επιταχύνει τα ηλεκτρόνια, πρωτόνια και δευτερόνια. Ωστόσο, η επιτάχυνση που έχει ολοκληρώνεται με την παραγωγική ικανότητα να αυξάνεται απότομα κατά την ευθύγραμμη διαδρομή που παρέχεται από το όργανο (Antimisiaris, 2021).

Γενικά για τα χαρακτηριστικά των ραδιοϊσοτόπων που παράγονται στο κύκλοτρο μπορούν να αναφερθούν τα ακόλουθα σημεία (Antimisiaris, 2021):

α) Σε όλες τις περιπτώσεις, τα βοηθητικά ραδιενεργά προϊόντα είναι διαφορετικά στοιχεία από τα στοιχεία γονικού προορισμού που ακτινοβολούνται, οπότε μπορεί να μετατραπούν σε χημική ουσία, να διαχωριστούν και να αποκτηθούν μη ραδιενεργά προϊόντα ελεύθερα από τον φορέα και να έχουν υψηλή ειδική ραδιενέργεια.

β) Τα βοηθητικά ραδιενεργά προϊόντα δεν έχουν νετρόνια (προσθέτουν θετικά φορτισμένα σωματίδια στον πυρήνα) και τείνουν να αποσυντίθενται μέσω της τροχιακής δέσμευσης ηλεκτρονίων και / ή εκπομπή ποζιτρονίων.

γ) Τα ραδιοϊσότοπα που παράγονται σε επιταχυντές ή κύκλοτρα σχηματίζονται σε μικρές ποσότητες και επομένως είναι πιο ακριβά από αυτά που παράγονται σε αντιδραστήρες.

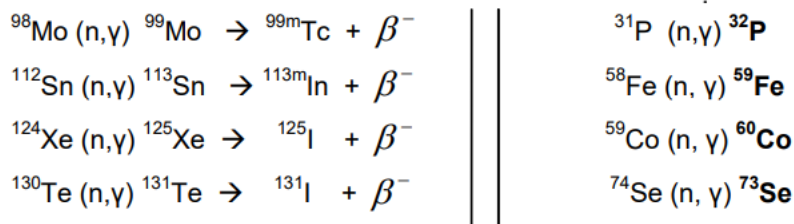
4.1.1 Ιατρική και έρευνα στη βιολογία

Υπάρχει μια μάλλον μακρά ιστορία χρήσης ισοτόπων στην ιατρική και ο αριθμός των εφαρμογών σε αυτόν τον τομέα αυξάνεται συνεχώς με την ανάπτυξη και την εφαρμογή νέων τεχνολογιών και διαδικασιών. Πάνω από 30 εκατομμύρια ιατρικές διαδικασίες που περιλαμβάνουν τη χρήση ισοτόπων πραγματοποιούνται κάθε χρόνο. Τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα αντιπροσωπεύουν την κύρια εφαρμογή ραδιοϊσοτόπων στον ιατρικό τομέα. Για τους σκοπούς της πυρηνικής απεικόνισης για διάγνωση, οι ακτίνες γάμμα που εκπέμπονται από ραδιοϊσότοπα ανιχνεύονται μέσω καμερών γάμμα ή καμερών τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (κάμερες PET). Ένα γενικό χαρακτηριστικό της αγοράς ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων είναι η προοδευτική συγχώνευση των εμπλεκόμενων εταιρειών. Οι πέντε κορυφαίες εταιρείες στον κόσμο είναι υπεύθυνες για περίπου το 80 τοις εκατό της προσφοράς (OECD, 2004).

4.1.2 Πυρηνική απεικόνιση

4.1.2.1 Απεικόνιση γάμμα

Η απεικόνιση γάμμα αντιπροσωπεύει μια ανατροπή περίπου 1 δισεκατομμυρίου δολαρίων ΗΠΑ στον κόσμο. Τα κύρια ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται είναι ^{99m}Tc (60 τοις εκατό της αγοράς), ^{201}Tl (20 τοις εκατό της αγοράς) και, σε μικρότερο βαθμό, ^{123}I , ^{133}Xe , ^{111}In και ^{67}Ga . Υπάρχουν περίπου 8200 τμήματα πυρηνικής ιατρικής στον κόσμο που χρησιμοποιούν κάμερες γάμμα για την ανίχνευση ασθενειών διαφόρων οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς, των οστών, των πνευμόνων και του θυρεοειδούς. Έξι ισότοπα καλύπτουν τις περισσότερες από τις τακτικές διαγνωστικές ανάγκες. Τρία παράγονται από επιταχυντές (^{201}Tl , ^{123}I και ^{67}Ga) και τρία παράγονται από αντιδραστήρες (^{99m}Tc , ^{131}I και ^{133}Xe) (OECD, 2004).



Εικόνα 30: Τα κυριότερα ραδιοϊσότοπα που παράγονται με (n,γ) αντίδραση.

(Πηγή: Antimisiaris, 2021)

Συνολικά χρησιμοποιούνται περίπου 17000 κάμερες γάμμα. Η ζήτηση για ισότοπα σε αυτόν τον τομέα αυξάνεται κατά περίπου 5 τοις εκατό ετησίως. Ο εφοδιασμός εξασφαλίζεται ουσιαστικά από δώδεκα ιδιωτικές εταιρείες και μερικούς δημόσιους φορείς που αναπτύσσουν νέες εφαρμογές (OECD, 2004).

Στον τομέα της ανοσοδιάγνωσης, μετά από μια μεταβατική φάση κατά τη διάρκεια της οποίας αντιμετωπίστηκαν προβλήματα που σχετίζονται με ορισμένα ειδικά χαρακτηριστικά, χρησιμοποιούνται στην ογκολογία συνδυασμοί ραδιοϊσοτόπων (ουσιαστικά $^{99\text{m}}\text{Tc}$) και μονοκλωνικών αντισωμάτων ή πεπτιδίων (7 προϊόντα που έχουν ήδη διαδοθεί στην αγορά και 17 υπό ανάπτυξη) στην ογκολογία, κυρίως στις Ηνωμένες Πολιτείες. Επιπλέον, ορισμένες εταιρείες αναπτύσσουν μετεγχειρητικούς ανιχνευτές που χρησιμοποιούνται για την επαλήθευση της εξαφάνισης των καρκινικών κυττάρων μετά από χειρουργική επέμβαση. Αυτοί οι ανιχνευτές χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση ισοτοπικών δεικτών που συνδέονται με αυτά τα συγκεκριμένα αντισώματα (OECD, 2004).

Από το 1995, η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) στις Ηνωμένες Πολιτείες, και οι ρυθμιστικοί φορείς σε ορισμένες άλλες χώρες, έχουν εγκρίνει συστήματα που ενσωματώνουν μία ή δύο από αυτές τις πηγές σε κάμερες γάμμα (OECD, 2004).

Τα ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται είναι ^{153}Gd , ^{57}Co και ^{241}Am . Τα τμήματα πυρηνικής ιατρικής χρησιμοποιούν επίσης άλλα ραδιοϊσότοπα, συμπεριλαμβανομένων των ^{57}Co για τη βαθμονόμηση της φωτογραφικής μηχανής, και των ^{57}Co , ^{137}Cs και ^{133}Ba ως τυπικές πηγές για μετρητές δραστηριότητας ή άλλα (OECD, 2004).

4.1.2.2 Απεικόνιση ποζιτρονίων: Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων είναι μια τεχνική της Πυρηνικής Ιατρικής η οποία συνεισφέρει στη διάγνωση ασθενειών. Τα κύρια ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται είναι ^{18}F (90 τοις εκατό της αγοράς) και, σε μικρότερο βαθμό, ^{11}C , ^{13}N και ^{15}O . Υπάρχουν περίπου 150 κέντρα PET στον κόσμο που λειτουργούν συνολικά 200 κάμερες PET. Ο ετήσιος κύκλος εργασιών αυτού του τομέα αντιπροσωπεύει περίπου 75 εκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ και αυξάνεται ραγδαία κατά περίπου 15 τοις εκατό ετησίως. Περίπου το 70 τοις εκατό των χώρων παράγουν τα δικά τους ραδιοϊσότοπα. Μόνο το 30% των κέντρων PET λαμβάνουν τα ραδιοϊσότοπα τους από άλλες περιοχές, τρία στη Γερμανία (τα πυρηνικά κέντρα), δέκα στις Ηνωμένες Πολιτείες και όλα εκείνα που έχουν μη ειδικό κύκλοτρο. Οι κάμερες PET χρησιμοποιούν άλλα ισότοπα, συμπεριλαμβανομένου του ^{68}Ga ως πηγή βαθμονόμησης και, όπως κάμερες γάμμα, ^{57}Co , ^{137}Cs και ^{133}Ba ως πηγές βαθμονόμησης για τους μετρητές δραστηριότητας. Επίσης, συστήματα που χρησιμοποιούν πηγές $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ μπορούν να προστεθούν σε κάμερες PET προκειμένου να επιτευχθεί διόρθωση για εξασθένηση (OECD, 2004).

4.1.2.3 Μέτρηση οστικής πυκνότητας

Τα συστήματα για τον προσδιορισμό της οστικής πυκνότητας χρησιμοποιούνται σε ακτινολογικά κέντρα. Συνολικά λειτουργούν περίπου 500 μονάδες χρησιμοποιώντας πηγές ^{125}I , ^{153}Gd ή ^{241}Am . Αυτή η ζήτηση μειώνεται επειδή οι συσκευές σωλήνων ακτίνων X τείνουν να αντικαθιστούν τα συστήματα που βασίζονται σε ισότοπα και μόνο οι υπάρχουσες μηχανές εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται. Οι πηγές παρέχονται από τρεις ιδιωτικές εταιρείες, συμπεριλαμβανομένων δύο ευρωπαϊκών εταιρειών (OECD, 2004).

4.1.3 Ραδιοανοσολογία

Οι δοκιμές ραδιοανοσολογίας είναι *in vitro* διαγνωστικές μέθοδοι, συμπεριλαμβανομένων πέντε τεχνολογιών: μικροβιολογία, αιματολογία, βιοχημεία, μοριακή βιολογία και ανοσολογία. Στην τελευταία κατηγορία, η υψηλή εξειδίκευση των αντιδραστηρίων ανοσοδοκιμασίας παρέχεται με τη χρήση ανοσοπρωτεϊνών που ονομάζονται αντισώ-

ματα. Η υψηλή ευαισθησία αυτών των προϊόντων προκύπτει από τη δυνατότητα μέτρησης πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων ραδιενεργών ετικετών σε συνδυασμό με τα προηγμένα όργανα που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της παρουσίας τέτοιων ετικετών (OECD, 2004).

Οι εξετάσεις ραδιοανοσολογίας χρησιμοποιούν ανοσοπρωτεΐνες με ραδιοϊσοτοπικές ετικέτες όπως ^{125}I , ^{57}Co , τρίτιο (^3H) και ^{59}Fe στην Ιαπωνία και χρησιμοποιούνται κυρίως σε εργαστήρια που διεξάγουν ιατρική ανάλυση, κυρίως για δείκτες όγκων ή ορμονών. Για την εφαρμογή αυτή, η οποία αντιπροσωπεύει ετήσιο κύκλο εργασιών περίπου 85 εκατομμυρίων δολαρίων ΗΠΑ, τα ισότοπα αντικαθίστανται σταδιακά από εναλλακτικές τεχνολογίες, όπως μεθόδους που περιλαμβάνουν τον φθορισμό ή τα ένζυμα (OECD, 2004).

Το κύριο σχετικό ραδιοϊσότοπο είναι ^{125}I (το οποίο χρησιμοποιείται επίσης ως πηγή βαθμονόμησης). Σε μικρότερο βαθμό χρησιμοποιούνται επίσης ^3H (στεροειδή) και ^{57}Co (αυξητικοί παράγοντες). Στην αγορά αυτή συμμετέχουν περίπου 100 ιδιωτικές εταιρείες. Το ^{14}C χρησιμοποιείται για τη σήμανση της ουρίας προκειμένου να ανιχνευθεί το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter Pylori*) που είναι υπεύθυνο για τα γαστρικά έλκη. Αυτή η τεχνική αντιμετωπίζει κάποιο ανταγωνισμό από τη σήμανση με ένα σταθερό ισότοπο, ^{13}C . Αυτός ο τύπος προϊόντος αναπτύσσεται από μια αμερικανική εταιρεία και οι μη ραδιενεργές τεχνολογίες είναι ισχυροί ανταγωνιστές σε αυτόν τον τομέα (OECD, 2004).

4.1.4 Ακτινοθεραπεία με ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα

Τα κέντρα πυρηνικής ιατρικής χρησιμοποιούν Θεραπευτική Πυρηνική Ιατρική κυρίως για τη θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού, της αρθρίτιδας και των καρκίνων. Τα εν λόγω ραδιοϊσότοπα είναι ^{131}I για τη θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού (που αντιπροσωπεύει το 30 τοις εκατό της αγοράς), ^{32}P , ^{186}Re και ^{169}Er . Η ζήτηση αυξάνεται με προβλεπόμενο ρυθμό 10 τοις εκατό ετησίως. Συμμετέχουν περίπου δέκα εταιρείες και ορισμένες μεγάλες κυβερνητικές αρχές. Η χρήση των ^{89}Sr , ^{186}Re ή ^{153}Sm για την παρηγορητική θεραπεία των καρκίνων είναι μια νέα εξέλιξη που αντιπροσωπεύει ήδη ετήσιο κύκλο εργασιών περίπου 28 εκατομμυρίων δολαρίων ΗΠΑ. Άλλες εξελίξεις ε-

ξετάζονται χρησιμοποιώντας ^{117}mSn , ^{166}Ho και ^{188}Re . Λίγες μόνο εταιρείες ασχολούνται με την ανάπτυξη θεραπευτικών ουσιών για ακτινοθεραπεία με ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα, αλλά πολλοί ερευνητικοί οργανισμοί δραστηριοποιούνται στον τομέα αυτό. Οι κλινικές δοκιμές πραγματοποιούνται με τη χρήση προϊόντων που συνδυάζουν ραδιοϊσότοπα (κυρίως ^{131}I , ^{153}Sm , ^{90}Y και ^{213}Bi) με μονοκλωνικά αντισώματα ή πεπτίδια (OECD, 2004).

4.1.5 Ακτινοθεραπεία με σφραγισμένες πηγές

Τηλεχειριζόμενη θεραπεία κοβαλτίου

Αυτή η εφαρμογή αντιπροσωπεύει ετήσιο κύκλο εργασιών (από την άποψη της αξίας των πηγών κοβαλτίου) περίπου 35 εκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ, αλλά η ζήτηση μειώνεται από τότε που η ^{60}Co αντικαθίσταται από επιταχυντές ηλεκτρονίων. Παγκοσμίως, περίπου 1500 μονάδες που χρησιμοποιούν πηγές ^{60}Co λειτουργούν σε περίπου 1300 κέντρα ακτινοθεραπείας για τηλεχειριζόμενη θεραπεία κοβαλτίου με στόχο την καταστροφή καρκινικών κυττάρων. Περίπου 70 νέα μηχανήματα εγκαθίστανται κάθε χρόνο, συμπεριλαμβανομένης της αντικατάστασης μονάδων που είναι κλειστές. Λειτουργούν περίπου 85 συστήματα Gamma-Knife (συσκευές πολλαπλών πηγών αποκλειστικά για τη θεραπεία εγκεφαλικών όγκων). Εννέα εταιρείες, εκ των οποίων τρεις στη Βόρεια Αμερική, είναι ενεργοί προμηθευτές σε αυτόν τον τομέα (OECD, 2004).

Βραχυθεραπεία

Η βραχυθεραπεία είναι μια ιατρική διαδικασία για τη θεραπεία ασθενειών με τοπική ακτινοθεραπεία από σφραγισμένες ραδιενεργές πηγές. Χρησιμοποιείται κυρίως σε εξειδικευμένα ογκολογικά κέντρα, περίπου 3.000 παγκοσμίως, παρέχοντας συνολικά 50.000 διαδικασίες κάθε χρόνο. Ο ετήσιος κύκλος εργασιών στον τομέα αντιπροσωπεύει περίπου 35 εκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ και η ζήτηση αυξάνεται σταθερά σε περίπου 10 τοις εκατό ετησίως. Τα ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται είναι ^{192}Ir , ^{137}Cs , ^{125}I , ^{198}Au , ^{106}Ru και ^{103}Pd . Πρόσφατα η μόνιμη εμφύτευση των πηγών βραχυθεραπείας έχει γίνει εξαιρετικά επιτυχής για την πρόωμη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη με ^{125}I και ^{103}Pd . Στις Ηνωμένες Πολιτείες, μια ιδιωτική εταιρεία ανακοίνωσε την κατασκευή 14 κύκλωτρων αφιερωμένων στην παραγωγή ^{103}Pd . Στην οφθαλμολογία, το

^{106}Ru χρησιμοποιείται για ρετινοβλάστωμα. Οι τεχνικές απομακρυσμένης μεταφόρτωσης που χρησιμοποιούν το ^{192}Ir χρησιμοποιούνται συχνά για τη θεραπεία μιας σειράς ασθενειών (OECD, 2004).

4.1.6 Ακτινοβόληση αίματος για μετάγγιση

Περίπου 1000 ακτινοβολητές χρησιμοποιούνται σε εργαστήρια μετάγγισης αίματος. Η ακτινοβόληση σακουλών αίματος σε πολύ χαμηλή δόση χρησιμοποιείται για την αποφυγή πιθανών ανοσολογικών αντιδράσεων μετά από μεταγγίσεις αίματος σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς στην περίπτωση μεταμοσχεύσεων οργάνων. Πραγματοποιείται σε αυτοπροστατευόμενους ακτινοβολητές χρησιμοποιώντας μία έως τρεις πηγές ^{137}Cs περίπου δέκα TBq η κάθε μία. Δόσεις των 25-75 Gy παρέχονται με ρυθμό δόσης 5 έως 40 Gy ανά λεπτό. Η ζήτηση για νέες μονάδες είναι περίπου 70 ετησίως. Χρησιμοποιούν πηγές ^{60}Co και ^{137}Cs (OECD, 2004).

Πρόκειται για μια σταθερή αγορά στην οποία συμμετέχουν τρεις κύριες βιομηχανικές επιχειρήσεις που προμηθεύουν μηχανήματα και πηγές απευθείας στους πελάτες τους. Ο όγκος της δραστηριότητας σε αυτόν τον τομέα είναι περίπου 25 εκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ (OECD, 2004).

4.1.7 Ενδοαγγειακή ακτινοθεραπεία

Αυτή η εφαρμογή βρίσκεται υπό ενεργό ανάπτυξη. Ένας αυξανόμενος αριθμός ιδιωτικών εταιρειών και πανεπιστημιακών ομάδων διεξάγουν κλινικές δοκιμές με στόχο την εμπορική ανάπτυξη ραδιενεργών ενδοπροθέσεων (ένθετα τοποθετημένα σε αιμοφόρα αγγεία για την πρόληψη της κατάρρευσης των αγγείων) ή πηγές για την πρόληψη της επαναπρόσληψης των αιμοφόρων αγγείων μετά από αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων. Τα ραδιοϊσότοπα που διερευνώνται περιλαμβάνουν ^{192}Ir , ^{32}P και $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ και $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ (OECD, 2004).

4.1.8 Σταθερά ισότοπα

Τα σταθερά ισότοπα χρησιμοποιούνται ως πρόδρομες ουσίες για την παραγωγή ραδιοϊσότοπων που παράγονται από κύκλοτρο και αντιδραστήρα. Σε αυτόν τον τομέα, η ζήτηση που απαιτεί πολύ υψηλά επίπεδα εμπλουτισμού αυξάνεται (OECD, 2004).

4.2 Νανοδομές

Τα τελευταία χρόνια υπήρξε σημαντική αύξηση του ενδιαφέροντος για τη χρήση σκευασμάτων για την ενίσχυση των Ακτινοθεραπευτικών αποτελεσμάτων, ειδικά με τη χρήση νανοσωματιδίων με βάση τα μέταλλα (κυρίως χρυσό). Τα πυκνά μεταλλικά σωματίδια μπορούν επιλεκτικά να διασκορπίσουν (σκέδαση) και / ή να απορροφήσουν τις ακτίνες X υψηλής ενέργειας. Αυτό επιτρέπει την καλύτερη στόχευση κυτταρικών συστατικών εντός των ιστών του όγκου επιτρέποντας περισσότερο εντοπισμένη και ενοποιημένη στόχευση στη βλάβη. Αυτά παρέχουν επίσης μία διατομή αλληλεπίδρασης με τα φωτόνια από αυτές τις ακτινοβολίες (Park et al., 2006; Carter et al., 2007).

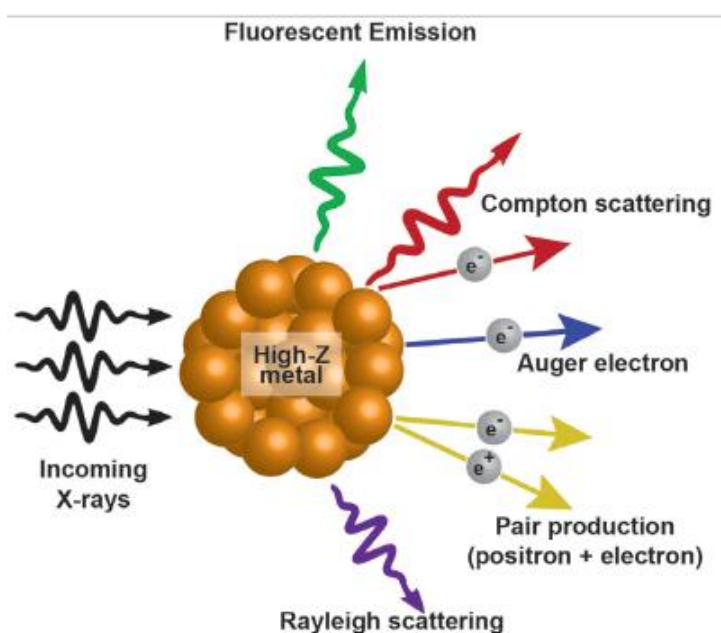
Η διασπορά φωτοηλεκτρονίων κατά την έκθεση της επιφάνειας των μετάλλων στην ακτινοβολία γάμμα προτείνεται επίσης να είναι μηχανισμός για ενισχυμένη δραστηριότητα. Ένας συνδυασμός όλων αυτών των φαινομένων οδηγεί σε μείωση της θεραπευτικής δόσης ακτινοβολίας που περιορίζει περαιτέρω τη βλάβη στον υγιή ιστό. Η χρήση ραδιοευαίσθητοποιητών νανοϋλικών καλείται επίσης ως θεραπεία ακτίνων X ενισχυμένη με νανοσωματίδια (Carter et al., 2007).

Αρχές ραδιοευαίσθητοποίησης με μεταλλικά σκευάσματα

Όταν οι ακτίνες X προσπίπτουν σε ένα μέταλλο, υπάρχουν πολλές πιθανότητες εκπομπών από αυτό. Μεταξύ των διαφόρων εκπομπών που συμβαίνουν, οι πιο σχετικές με την Ακτινοθεραπεία του καρκίνου είναι οι σκεδαζόμενες ακτίνες X φωτόνια, φωτοηλεκτρόνια, ηλεκτρόνια Compton, ηλεκτρόνια Auger και φωτόνια φθορισμού. Το εισερχόμενο κύμα ακτινοβολίας μεταδίδει την ενέργειά του σε ένα ηλεκτρόνιο μέσα στο άτομο που το εκτοξεύει από την τροχιά του με ισοδύναμο κινητικής ενέργειας της ενέργειας του κύματος μείον τη δεσμευτική ενέργεια (ενέργεια ιονισμού) του ηλεκτρονίου. Αυτή η κινητική ενέργεια της εξερχόμενης ηλεκτρονικής ακτινοβολίας είναι αυτή

που αποφασίζει το «μήκος διαδρομής» του ηλεκτρονίου μέσα στον ιστό (Ahmed M. et al ,2010).

Αυτό το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο καθορίζεται από το $(Z / E)^3$ όπου το E είναι η ενέργεια του εισερχόμενου φωτονίου και το Z είναι ο ατομικός αριθμός του ατόμου που στοχεύει. Τα ηλεκτρόνια Auger ή τα φθορίζοντα φωτόνια παράγονται όταν τα εξερχόμενα ηλεκτρόνια αντικαθίστανται με ηλεκτρόνια που πέφτουν από τις υψηλότερες τροχιές και απελευθερώνεται ενέργεια. Τα φθορίζοντα φωτόνια είναι χαμηλής ενέργειας αλλά καλύπτουν το μεγαλύτερο εύρος. Τα ηλεκτρόνια Auger έχουν πολύ μικρότερο εύρος κάλυψης αλλά μπορούν να δημιουργήσουν πολύ μεγαλύτερη πυκνότητα ιονισμού τοπικά. Ο χρυσός είναι υλικό υψηλού ατομικού αριθμού Z ($Z = 79$) και πολύ αδρανής στις αλληλεπιδράσεις ιστών και είναι ιδανικός για αντιδράσεις φωτοευαισθητοποίησης (Ahmed M. et al , 2010).



Εικόνα 31: Αλληλεπίδραση ακτίνων X με νανοσωματίδια υλικού υψηλού Z.

(Πηγή: Kwatra et al.,2013)

Οι Zheng et al. (2008) απέδειξαν την εγκυρότητα της κύριας μελέτης για τις βελτιωμένες επιπτώσεις της ραδιοευαισθητοποίησης των νανοσωματιδίων χρυσού στις βλάβες του DNA που προκαλούνται από ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας. Χρησιμοποίησαν πλασμιδικό DNA και βομβαρδίστηκαν με ηλεκτρόνια 60 keV είτε μόνα τους είτε παρουσία

νανοσωματιδίων χρυσού σε αναλογία 1: 1 ή 1: 2 DNA προς νανοσωματίδια χρυσού. Αυτό αύξησε τον αριθμό των δίκλωνων μορίων κατά μέγεθος περίπου 2,5 φορές. Οι μελέτες έδειξαν ότι τα ενισχυμένα αποτελέσματα οφείλονται στην παραγωγή ηλεκτρονίων χαμηλής ενέργειας από τα σωματίδια χρυσού και ότι τα αποτελέσματα ήταν άμεσα ανάλογα με τον αριθμό των σωματιδίων στην εγγύτητα του DNA (Zheng et al., 2008).

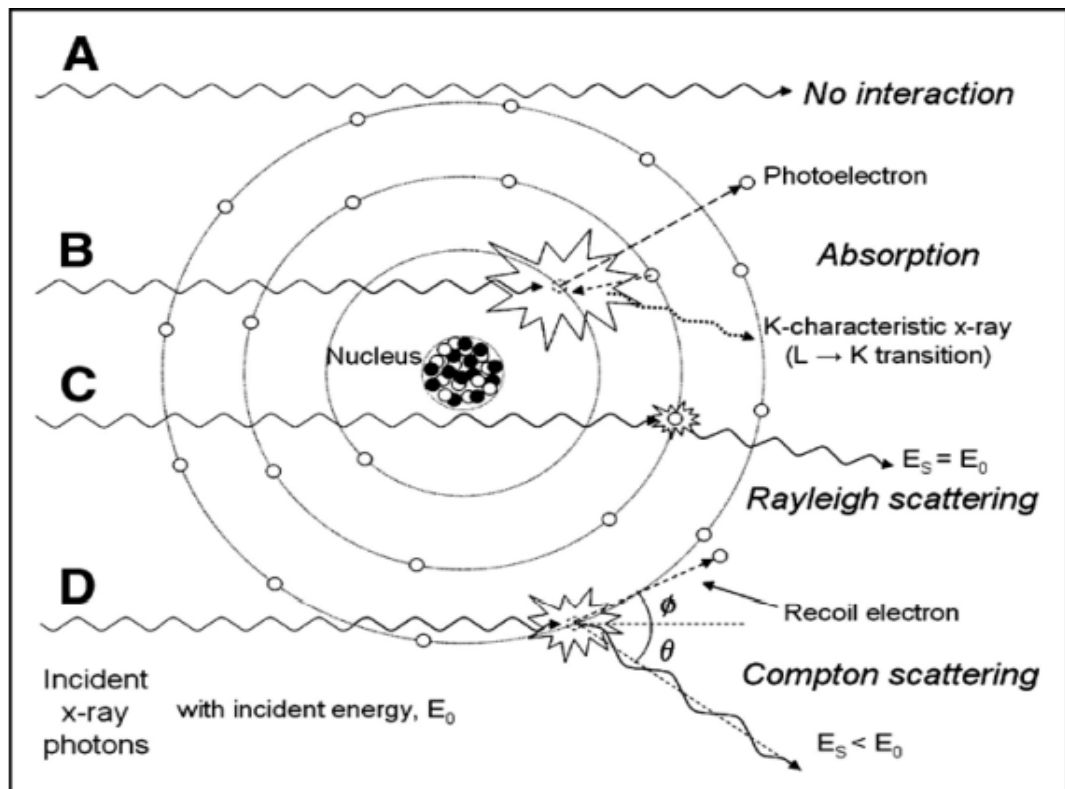
Με βάση παρόμοιες έννοιες, μία από τις πρώτες μελέτες συστημικής βελτιστοποίησης πραγματοποιήθηκε από τον Brun et al. (2009) όπου μελέτησαν περαιτέρω παραμέτρους όπως το μέγεθος (8-92 nm) και η γραμμομοριακή αναλογία των νανοσωματιδίων μαζί με την ενέργεια των συμβάντων ακτίνων X (14,8-70 keV) (14). Σε αυτές τις μελέτες, τα καλύτερα αποτελέσματα επιτεύχθηκαν όταν χρησιμοποιήθηκαν χρυσά νανοσωματίδια μεγάλου μεγέθους, σε υψηλή μοριακή συγκέντρωση και με φωτόνια 50-keV. Αυτός ο συνδυασμός είχε ως αποτέλεσμα βλάπεια βελτίωση σε σχέση με τους ελέγχους (Brun et al., 2009).

Πρόσθετες μελέτες βελτιστοποίησης από τον Lechtman (2011) και την ομάδα είχαν επίσης πολύ ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών τους, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι όταν χρησιμοποιούν ενέργειες φωτονίων κάτω από την K-αιχμή (K-edge), πρέπει να βρίσκονται πολύ κοντά στις πιθανές τοποθεσίες στόχου εντός των κυτταρικών διαμερισμάτων. Ωστόσο, η χρήση πηγών φωτονίων πάνω από την αιχμή K απαιτεί υψηλότερη συγκέντρωση χρυσού στην περιοχή του όγκου, αλλά σε αυτές τις περιπτώσεις το μέγεθος και ο εντοπισμός των νανοσωματιδίων δεν είναι σημαντικός παράγοντας (Lechtman et al., 2011).

Οι ερευνητές πρόσφατα δημιούργησαν επίσης ένα μοντέλο με βάση το μοντέλο του Μόντε Κάρλο για την πρόβλεψη της ραδιοευαισθησίας των νανοσωματιδίων χρυσού, το οποίο λαμβάνει υπόψη τη λεπτομερή εναπόθεση ενέργειας στη ναοκλίμακα. Ωστόσο, οι ισχυρισμοί αυτών των ερευνητών αμφισβητήθηκαν από τους McMahon et al. (2012) δηλώνοντας ότι υπάρχει πιθανή διαφορά μεταξύ των θεωρητικών προβλέψεων και των πραγματικών κλινικών αποτελεσμάτων (McMahon et al., 2012).

4.3 Αλληλεπίδραση των ακτίνων X με την ύλη

Στην περίπτωση όπου ένα φορτισμένο σωματίδιο προσκρούει σε «στόχο» παρατηρείται προοδευτική απώλεια ενέργειας των προσπιπτόντων σωματιδίων και απελευθέρωση φωτονίων από τον στόχο αυτό. Τα μη φορτισμένα σωματίδια όπως νετρόνια και φωτόνια έχουν μικρότερη πιθανότητα να αλληλοεπιδράσουν με την ύλη σε σχέση με τα φορτισμένα σωματίδια. Αυτό είναι αποτέλεσμα των δυνάμεων Coulomb που αναπτύσσονται μεταξύ των φορτισμένων σωματιδίων και της ύλης. Οι βασικότερες αλληλεπιδράσεις των ακτίνων X με την ύλη είναι: 1) Ελαστική Σκέδαση 2) Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο 3) Μη ελαστική σκέδαση. Σχετικά με την αλληλεπίδραση της Δίδυμης Γένεσης με την ύλη, γνωρίζουμε ότι χρειάζεται ενέργεια φωτονίων μεγαλύτερη από 1.022MeV, όπου η ενέργεια αυτή είναι υψηλότερη από τις ενέργειες που λειτουργούν τις περισσότερες φορές οι μηχανές ακτίνων X.



Εικόνα 32: Μηχανισμοί αλληλεπίδρασης ακτίνων X με την ύλη

Ελαστική Σκέδαση (Rayleigh scattering)

Η ελαστική σκέδαση αφορά την αλληλεπίδραση του φωτονίου με το άτομο. Κατά την αλληλεπίδραση αυτή τα φωτόνια σκεδάζονται από τα εξωτερικά ηλεκτρόνια του ατόμου κατά την διάρκεια της οποίας το άτομο δεν ιονίζεται και τα ηλεκτρόνια παραμένουν στην θέση τους. Η ενέργεια που απορροφάτε από το άτομο και επανεκπέμπεται, με τη μορφή φωτονίου, θα έχει ίδια ενέργεια με το αρχικό και ίδια ή παραπλήσια διεύθυνση. Επομένως η σχέση μεταξύ της ενέργειας E_s και E_i που συνδυάζει την ενέργεια του προσπίπτοντος φωτονίου και του σκεδαζόμενου είναι :

$$E_s = E_i$$

Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο

Κατά το φαινόμενο αυτό, ένα φωτόνιο αλληλοεπιδρά με ένα ηλεκτρόνιο το οποίο είναι ισχυρά συνδεδεμένο στο άτομο. Δηλαδή ηλεκτρόνιο εσωτερικής στοιβάδας (μεσαίου ή μεγάλου ατομικού αριθμού Z). Στο φαινόμενο αυτό, ολόκληρη η ενέργεια E_γ του φωτονίου απορροφάτε από το ηλεκτρόνιο, οπότε το ηλεκτρόνιο αποσπάται από το άτομο με κινητική ενέργεια που διατυπώνεται από τον παρακάτω τύπο:

$$T = E_\gamma - E_\zeta$$

Οπού E_ζ η ενέργεια του εκλυόμενου ηλεκτρονίου.

Μη ελαστική σκέδαση (Compton scattering)

Η μη ελαστική σκέδαση αφορά την αλληλεπίδραση μεταξύ ενός φωτονίου με ένα ηλεκτρόνιο το οποίο είναι ελαφρώς συνδεδεμένο στο άτομο . Εάν E_i και E_s οι ενέργειες του προσπίπτοντος και του σκεδαζόμενου φωτονίου αντίστοιχα, τότε η κινητική ενέργεια του ηλεκτρονίου διατυπώνεται από τον παρακάτω τύπο:

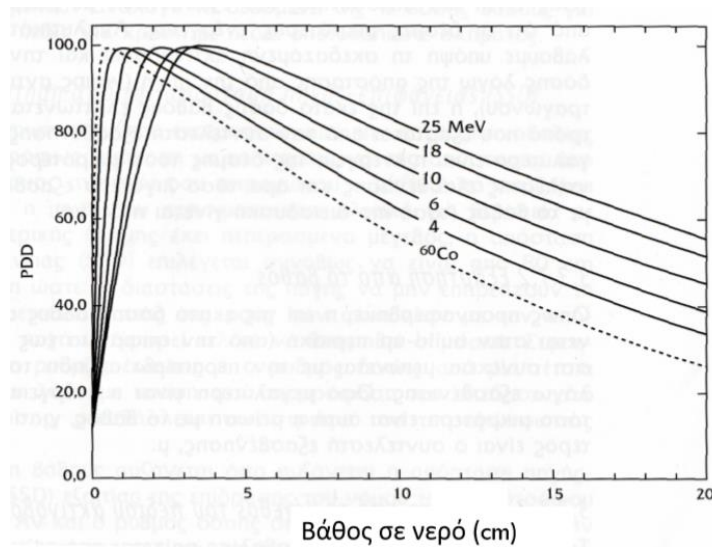
$$T = E_i - E_s$$

4.3.1. Θεραπεία ενεργοποίησης φωτονίων (PAT)

Οι δέσμες σωματιδίων αποτελούν τη βάση τεχνικών όπως η θεραπεία με δέσμη πρωτονίων και η θεραπεία δέσμευσης νετρονίων βορίου (BNCT). Το BNCT είναι μια μέθοδος δύο βημάτων, όπου μια ένωση που περιέχει βόριο (^{10}B) χορηγείται στην περιοχή-στόχο, η οποία στη συνέχεια ακτινοβολείται με μια αντιπαρατιθέμενη δέσμη νετρονίων. Ο πυρήνας του βορίου συλλαμβάνει ένα νετρόνιο και ο πυρήνας ^{11}B αποσυντίθεται αυθόρμητα σε ένα σωματίδιο α και ένα σωματίδιο ^7Li . Ένα ή δύο σωματίδια που διασχίζουν τον πυρήνα των κυττάρων επαρκούν για να οδηγήσουν σε κλωνογενή θάνατο. Το πλεονέκτημα είναι ότι το εύρος των σωματιδίων είναι πολύ μικρό, έτσι ώστε η δόση ακτινοβολίας απορροφάται τοπικά. Η μέθοδος BNCT είχε ορισμένες σοβαρές οπισθοδρομήσεις, αλλά επί του παρόντος χρησιμοποιείται σε διάφορα εργαστήρια αντιδραστήρων (Sauerwein et al 2002).

Το PAT είναι μια ανάλογη μέθοδος όπου δημιουργείται ένας καταρράκτης Auger και φωτοηλεκτρονίων στον όγκο κατά τη διάρκεια της ακτινοβόλησης από μια μονοχρωματική δέσμη SR. Οι στόχοι στο καρκινικό κύτταρο είναι τα σκέλη του DNA, τα οποία είναι σπασμένα οδηγώντας σε θανατηφόρα βλάβη στο καρκινικό κύτταρο. Το PAT είναι μια θεραπεία δύο βημάτων, όπου η επαρκής συγκέντρωση μιας ένωσης που περιέχει υψηλό Z κατευθύνεται φυσιολογικά στον όγκο. Η δέσμη SR στοχεύει τον όγκο και τα ηλεκτρόνια Auger εναποθέτουν την ενέργειά τους κοντά στο άτομο όπου λαμβάνει χώρα η φωτοαπορρόφηση (Suortti & Thomlinson, 2003).

Έχουν διεξαχθεί αρκετά *in vitro* πειράματα με κυτταρικές καλλιέργειες και αρχίζουν μελέτες σε μικρά ζώα. Σε ένα πρώιμο πείραμα τα άτομα ιωδίου μεταφέρθηκαν στο στόχο με ιωδο-δεοξυουριδίνη. Παρατηρήθηκε ότι η αποτελεσματική δόση ακτινοβολίας ενισχύθηκε με συντελεστή 2 που οφειλόταν στην εκπομπή ηλεκτρονίων Auger. Σε πρόσφατα πειράματα στην ερευνητική μονάδα ESRF έχει χρησιμοποιηθεί αντί του ιωδίου, το οποίο έχει το πλεονέκτημα ότι η ενέργεια ακτίνων X είναι υψηλότερη (περίπου 80 keV), και ο αριθμός ηλεκτρονίων Auger είναι μεγαλύτερος. Η βασική δυσκολία της μεθόδου είναι ότι το εύρος των ηλεκτρονίων Auger είναι πολύ μικρό, μόνο μερικές δεκάδες νανόμετρα, έτσι ώστε το βαρύ απορροφητικό άτομο να ενσωματωθεί στο ίδιο το DNA ή σε μια θέση πολύ κοντά σε αυτό (Sauerwein et al 2002).



Εικόνα 33: Κατανομή δόσης βάρους φωτονίων

(Πηγή: Παντελής, 2015)

4.3.2. Ενίσχυση της δόσης ακτινοβολίας με τη χρήση σκιαγραφικού παράγοντα

Πρόσφατα μια νέα μορφή ακτινοθεραπείας έχει εισαχθεί όπου χρησιμοποιείται ένας συμβατικός μηχανογραφικός τομογραφικός σαρωτής για την παροχή βελτιστοποιημένης κατανομής δόσης σε μεταστατικούς όγκους του εγκεφάλου. Η βασική μέθοδος παράδοσης δέσμης προσαρμόζεται τώρα στη χρήση του σκιαγραφικού παράγοντα, η οποία δυνητικά προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα. Μετά την ενσωμάτωση ενός σκιαγραφικού παράγοντα (όπως το ιώδιο) στο μεγαλύτερο μέρος του όγκου, ο όγκος μπορεί να απεικονιστεί χρησιμοποιώντας ένα υπολογιστικό σύστημα τομογραφίας. Μόλις οριστεί το μέγεθος του όγκου, μια στενή ενεργειακή ζώνη ακτίνων X επαρκούς έντασης μπορεί να στοχεύσει στον όγκο πάνω από το άκρο απορρόφησης του σκιαγραφικού παράγοντα. Η δόση ακτινοβολίας παρέχεται σε τομογραφική λειτουργία, μειώνοντας έτσι τη δόση στον όγκο. Παρόμοια με το PAT, αυτό παρέχει βελτίωση της δόσης με δευτερογενή ακτινοβολία και εκτινασσόμενα ηλεκτρόνια από το σκιαγραφικό μέσο. Οι αρχικές μελέτες επικεντρώθηκαν στην επιβίωση της κυτταροκαλλιέργειας, αλλά επεκτείνονται σε ζωικά μοντέλα (Jaffray, 2014).

4.3.3 Τεχνικές που βασίζονται στην επιλογή μήκους κύματος: μαστογραφία και αγγειογραφία

Η δυνατότητα λήψης ακτινολογικών εικόνων με ένα μόνο μήκος κύματος σε πολλές περιπτώσεις είχε άμεσο θετικό αντίκτυπο:

- το διάχυτο υπόβαθρο της εικόνας μειώνεται σε σχέση με τις μη μονοενεργειακές ακτίνες X.
- Διατηρώντας σταθερή τη δόση των ακτίνων X, αυτό αυξάνει την αντίθεση και την ποιότητα της εικόνας.

Ένα καλό παράδειγμα αυτής της θετικής πτυχής παρέχεται από τη μαστογραφία. Οι πηγές που χρησιμοποιούνται συνήθως για ειδικά συστήματα μαστογραφίας είναι λυχνίες ακτίνων X ανόδου μολυβδαινίου. Το φάσμα μήκους κύματος τους αποτελείται από δύο ισχυρές κορυφές ("γραμμές") σε περίπου $0,63 \text{ \AA}$ και $0,71 \text{ \AA}$ (που αντιστοιχούν σε ενέργειες φωτονίων περίπου $19,4 \text{ keV}$ και $17,6 \text{ keV}$). Αυτά τα μήκη κύματος πέφτουν στη βέλτιστη φασματική περιοχή για μαστογραφία [$0,59\text{--}0,73 \text{ \AA}$ ($17\text{--}21 \text{ keV}$), το πραγματικό βέλτιστο μήκος κύματος και ενέργεια φωτονίων αλλάζει με το πάχος και την πυκνότητα του μαστού] (Ahmed et al ,2010).

Ωστόσο, οι δύο κορυφές τοποθετούνται σε ένα φασματικό συνεχές λόγω της ακτινοβολίας πεδήσεως (bremsstrahlung). Αυτό το συνεχές εκτείνεται σε μήκη κύματος κάτω από το βέλτιστο εύρος μαστογραφίας, παράγοντας ένα διάχυτο φόντο που επιδεινώνει την αντίθεση της εικόνας. Μια πηγή σύγχροτρο καθιστά δυνατή τη λήψη μαστογραφικών εικόνων με μία μόνο κορυφή μήκους κύματος, μειώνοντας έτσι δραστικά το διάχυτο φόντο. Επιπλέον, το μήκος κύματος μπορεί να συντονιστεί για να ταιριάζει με το βέλτιστο μήκος κύματος για κάθε πάχος και πυκνότητα στήθους. Οι δοκιμές μαστογραφίας σύγχροτρο εκτελούνται συνήθως με μια πηγή μαγνήτη κάμψης (Ahmed et al , 2010).

Η ιδέα ότι η ακτινοβολία σύγχροτρο μπορεί να μειώσει δραστικά το διάχυτο υπόβαθρο σκέδασης στη μαστογραφία δοκιμάστηκε πρώτα στο Εθνικό Εργαστήριο Frascati και στη συνέχεια σε άλλες εγκαταστάσεις. Αυτές οι δοκιμές ήταν αρκετά θετικές, η ποιότητα της εικόνας θα μπορούσε να διατηρηθεί μειώνοντας σημαντικά την απαιτούμενη

δόση των ακτίνων X. Συντηρητικά, η μείωση της διάσπαρτης ακτινοβολίας είναι τουλάχιστον κατά συντελεστή 100 (και πολύ μεγαλύτερη στη γεωμετρία αντίθεσης φάσης) συμβάλλοντας σε συνολική μείωση της δόσης για συγκρίσιμη ποιότητα εικόνας 20-60%. Η συχνότητα συντονισμού του μήκους κύματος είναι επίσης το βασικό συστατικό μιας άλλης αναδυόμενης τεχνικής: της διχρωμογραφίας (Lagendijk et al., 2014).

Αυτή η προσέγγιση χρησιμοποιείται για τη στεφανιαία αγγειογραφία κατά τη διάρκεια ενδοφλέβιας ένεσης σκιαγραφικού υλικού. Η χρωμογραφία σύγχροτου είναι μια παραλλαγή της ψηφιακής αγγειογραφίας αφαίρεσης. Αντί να λαμβάνονται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές πριν και μετά την ένεση ιωδίου, οι δύο εικόνες λαμβάνονται ταυτόχρονα σε δύο διαφορετικά μήκη κύματος μετά την ένεση ιωδίου - για παράδειγμα, φωτίζοντας το αντικείμενο με δύο διαφορετικές ακτίνες X και ανιχνεύοντάς τις με δύο διαφορετικούς ανιχνευτές. Αυτό αφαιρεί τα αποτελέσματα κίνησης του καρδιακού παλμού. Τα μήκη κύματος πέφτουν ακριβώς κάτω και ακριβώς πάνω από την κύρια άκρη απορρόφησης ακτίνων X του ιωδίου (K-edge, σε μήκος κύματος 0,37 Å). Η άκρη αντιστοιχεί σε απότομη αύξηση της απορρόφησης που σχετίζεται με το ιώδιο (Doran et al., 2005).

Έτσι, η ψηφιακή αφαίρεση ενισχύει τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με το ιώδιο σε σχέση με τα άλλα χαρακτηριστικά. Πρακτικά, η ευαισθησία στο ιώδιο μπορεί να αυξηθεί κατά δύο τάξεις, μειώνοντας δραστικά την απαιτούμενη συγκέντρωση ιωδίου. Ο σκιαγραφικός παράγοντας μπορεί να εισαχθεί με μια σχετικά ασφαλή ενδοφλέβια διαδικασία ένεσης. Η αραίωση με συντελεστή ≈ 50 κατά τη διάρκεια της διαμετακόμισης προς τη στεφανιαία περιοχή αντισταθμίζεται στην πραγματικότητα από την αύξηση της ευαισθησίας στο ιώδιο (Lagendijk et al., 2014).

Αρκετές εγκαταστάσεις σύγχροτων συμμετέχουν ενεργά σε πειραματικά προγράμματα αγγειογραφίας βασισμένα στη διχρωμογραφία. Η προσέγγιση κέντρων όπως το HASYLAB στο Αμβούργο και το Brookhaven που απεικονίζεται σχηματικά βασίζεται στη "σάρωση γραμμών". Μια οριζόντια γραμμή μη μονοχωρημένης ακτινοβολίας σύγχροτου περνά μέσα από έναν ειδικά σχεδιασμένο μονόχρωμο που παράγει δύο δοκούς σε σχήμα ανεμιστήρα με τα δύο επιθυμητά μήκη κύματος. Το οπτικό σύστημα έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε οι δύο δοκοί να διασταυρώνονται στη θέση της καρδιάς του ασθενούς και να ανιχνεύονται ξεχωριστά στη συνέχεια (Doran et al., 2005).

Οι δισδιάστατες εικόνες λαμβάνονται με σάρωση, δηλαδή με κάθετη μετακίνηση του ασθενούς κατά μήκος της δέσμης. Οι εικόνες αποκτώνται κατά τη διάρκεια της συστολής με επαρκή ταχύτητα του ασθενούς που επιτρέπει την πλήρη σάρωση της καρδιάς σε λιγότερο από 250 ms. Το σύστημα διχρωμογραφίας της Ευρωπαϊκής Μονάδας Ακτινοβολίας Σύγχροτρου (ESRF) στη Γκρενόμπλ αποτελεί εξαιρετικό πρακτικό παράδειγμα αυτής της προσέγγισης. Η καρτέκλα ασθενούς κινείται με ταχύτητα 250 mm/s και ο ρυθμός καρτέ είναι 1,4 ms, που αντιστοιχεί σε ανάλυση 350 μ m. Η τυπική δόση ακτίνων X είναι 30 mGy ανά εικόνα (Mueli et al., 2004).

Σε περίπτωση βλάβης, τα συστήματα έκτακτης ανάγκης μπορούν να κλείσουν τις ακτίνες X σε 10 ms για να αποφευχθεί η υπερβολική δόση. Η τεχνική σάρωσης γραμμής είναι αυτόματα αναίσθητη στη διάσπαρτη ροή, εξαλείφοντας την ανάγκη για ένα πλέγμα κατά της διασποράς. Ο ανιχνευτής γραμμών ήταν σε αυτή την περίπτωση ένας θάλαμος ιονισμού πλάτους 13 cm γεμάτος με K_2CO_3 . Στην Ιαπωνία αναπτύχθηκαν δισδιάστατα συστήματα διχρωμογραφίας που δεν απαιτούν τη διαδικασία σάρωσης. Η στρατηγική που χρησιμοποιείται στην πηγή TRISTAN βασίζεται σε ένα μη συμβατικό ελλειπτικό wiggler που παράγει δύο ελαφρώς αποκλίνουσες δοκούς (Doran et al., 2005).

Επιπλέον, οι επιστήμονες στην Ιαπωνία έχουν χρησιμοποιήσει εκτενώς μονοχρωματική ακτινοβολία σύγχροτρου για αγγειογραφία χωρίς ψηφιακή αφαίρεση. Πραγματοποιήθηκαν εκτεταμένες δοκιμές στη διχρωμογραφία σύγχροτρου των ασθενών, ιδίως στο HASYLAB στο Αμβούργο. Ο μελλοντικός αντίκτυπος αυτής της τεχνικής είναι δύσκολο να εκτιμηθεί υπό το πρίσμα της γενικής επιπλοκής στη χρήση σύγχροτρου για ακτινολογική ανάλυση. Μπορεί επίσης να υπάρχει η δυνατότητα αντικατάστασης του ιωδίου με άλλους σκιαγραφικούς παράγοντες όπως το γαδολίνιο, η άκρη του οποίου εμφανίζεται σε μήκος κύματος 0,31 \AA , μικρότερο από το άκρο του ιωδίου 0,37 \AA αλλά οι δοκιμές για την προσέγγιση αυτή βρίσκονται σε εξέλιξη (Mueli et al., 2004).

4.3.4 Ευαίσθητη απεικόνιση βιοϊατρικού ιστού με βάση τη διάθλαση.

Η εκπομπή μιας πηγής σύγχροτου εξαπλώνεται σε ένα πολύ στενό φάσμα γωνιών προς την κατακόρυφη κατεύθυνση. Επιπλέον, το μέγεθος της πηγής είναι πολύ μικρό. Μια πηγή με ισχυρή γωνιακή συρραφή και μικρό μέγεθος λέγεται ότι είναι "χωρικά συνεκτική". Συνεκτικές πηγές ορατού φωτός όπως τα λέιζερ παράγουν φαινόμενα περίθλασης και συμβολής. Το ίδιο ισχύει και για τις συνεκτικές ακτινογραφίες. Η περίθλαση και οι παρεμβολές μπορούν να οδηγήσουν σε αντίθεση εικόνας με μη συμβατικούς και μάλλον αποτελεσματικούς μηχανισμούς, που συχνά ονομάζονται (όχι με ακρίβεια όμως) "αντίθεση φάσης". Οι μηχανισμοί αντίθεσης που βασίζονται στη συνοχή σχετίζονται με τον «δείκτη διάθλασης» – την παράμετρο που χαρακτηρίζει τα φαινόμενα διάθλασης, παρεμβολής και περίθλασης. Τέτοια φαινόμενα είναι αμελητέα στην τυπική ακτινολογία, η αντίθεση των οποίων οφείλεται στη διαφορετική απορρόφηση ακτίνων X από διαφορετικά μέρη του αντικειμένου (Angelopoulos et al., 2010).

Η απορρόφηση είναι στην πραγματικότητα ένας σημαντικός μηχανισμός στην αλληλεπίδραση μεταξύ των ακτίνων X και του αντικειμένου. Ωστόσο, είναι επίσης ενεργοί και άλλοι μηχανισμοί. Τα φαινόμενα σκέδασης παράγουν ένα διάχυτο υπόβαθρο που μειώνει την ποιότητα της εικόνας. Μπορεί επίσης να συμβεί διάθλαση, παρεμβολή και περίθλαση, αλλά ο αντίκτυπός τους στην τυπική ακτινολογία είναι μάλλον περιορισμένος. Για παράδειγμα, δείχνει την άμεση σύγκριση δύο ακτινογραφιών των ίδιων αντικειμένων που λαμβάνονται με διαφορετικές πειραματικές συνθήκες που μειώνουν ή ενισχύουν αυτούς τους μη συμβατικούς μηχανισμούς. (Mueli et al., 2004).

Για λόγους απλοποίησης, υποτίθεται ότι οι δύο περιοχές έχουν παρόμοια απορρόφηση ακτίνων X αλλά (ελαφρώς) διαφορετική διάθλαση ακτίνων X. Η αντίστοιχη απόκλιση δέσμης από την περιοχή των άκρων παράγει ένα φωτεινό-σκοτεινό ζεύγος περιθωρίων στον ανιχνευτή και ενισχύει την ορατότητα της άκρης. Αυτό ακριβώς παρατηρείται στο κάτω μέρος. Ο μηχανισμός είναι κάπως παρόμοιος με την αλληλεπίδραση του ορατού φωτός με την άκρη ενός γυαλιού που το καθιστά πιο ορατό από το ίδιο το γυαλί. Μια συμβατική πηγή ακτίνων X θα μπορούσε καταρχήν να μετατραπεί σε πηγή μικρού μεγέθους χρησιμοποιώντας μια οθόνη με μια οπή καρφίτσας. Η παρενέργεια, ωστόσο, είναι η σπατάλη του μεγαλύτερου μέρους των εκπομπών πηγής. Αντίθετα, μια πηγή σύγχροτου είναι φυσικά μικρή (τουλάχιστον προς την κατακόρυφη κατεύθυνση) (Angelopoulos et al., 2010).

Οι πραγματικές γεωμετρικές συνθήκες για τη βελτίωση των άκρων που βασίζονται σε διάθλαση δεν είναι πολύ αυστηρές και σχεδόν όλες οι πηγές σύγχροτρου που κατασκευάστηκαν μετά τα μέσα της δεκαετίας του 1980 είναι αρκετά μικρές. Επιπλέον, δεν απαιτείται μια "μονοχρωματική" (single wave length) δέσμη. Αυτό εξαλείφει το νερό (μαλακοί ιστοί) για 30 keV ενέργεια φωτονίων παρεκκλίνει του κενού μόνο κατά ένα μέρος σε 10 δισεκατομμύρια. Παρ' όλα αυτά, ωστόσο, η διάθλαση μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική από την απορρόφηση στην παραγωγή αντίθεσης εικόνας. Αυτό οφείλεται σε δύο παράγοντες (Meuli et al., 2004):

- Πρώτον, τα αποτελέσματα διάθλασης ακτίνων X και οι διαφορές τους μεταξύ διαφορετικών υλικών, αν και μικρών, είναι συγκριτικά πιο έντονα από τα αποτελέσματα απορρόφησης.
- Δεύτερον, η αντίθεση διάθλασης είναι ένα γεωμετρικά εντοπισμένο αποτέλεσμα, ακόμη και μικρές αποκλίσεις ακτίνων X είναι πολύ αποτελεσματικές στην παραγωγή περιθωρίων και στην αύξηση της ορατότητας των άκρων.

4.3.5 Τομογραφία με χρήση ακτινοβολίας σύγχροτρου

Από την ανακάλυψη των ακτίνων X από τον Roentgen, η ακτινολογία είναι μακράν ο πιο εκτεταμένος τομέας εφαρμογής σε μια πλούσια και διαφοροποιημένη λίστα. Η ιατρική ακτινολογία υπήρξε ένα από τα ορόσημα της προόδου της ιατρικής, μετατρέποντας τις διαγνωστικές διαδικασίες από εικασίες σε σταθερή ανάλυση σε αξιόπιστες πληροφορίες. Τα όργανα για την ιατρική ακτινολογία είναι ένας σημαντικός βιομηχανικός τομέας (Hashimoto et al, 2006).

Τα τελευταία χρόνια, έχουν προταθεί αρκετές τεχνικές αντίθεσης ακτίνων X σχετικά με τη συνοχή-ακτινολογία. Από την άλλη, πολυκρυσταλλικά σχήματα με κρυστάλλους υψηλής τελειότητας επιτρέπουν τον προσδιορισμό των σημαντικών παραμέτρων των μη κρυσταλλικών αντικειμένων, εάν οι ιδιότητες περίθλασης των κρυστάλλων που χρησιμοποιούνται μπορούν να περιγραφούν από τη θεωρία της συμβολής ακτίνων X. Οι Momose et.al (2003) απέδειξαν την εφαρμογή συμβολομέτρων ακτίνων X για μικροσκοπία αντίθεσης ακτίνων X βιολογικών και ορυκτολογικών αντικειμένων. Αυτή η τεχνική εφαρμόστηκε με επιτυχία στην τρισδιάστατη απεικόνιση των ζωικών οργάνων (Momose et.al, 2003).

Μέχρι σήμερα, έχουν πραγματοποιηθεί απεικονιστικές εργασίες με άλλη αντίθεση διάθλασης, συμπεριλαμβανομένης της απεικόνισης ακτίνων X (DEI) και της απεικόνισης σκοτεινού πεδίου με ακτίνες X (XDFI) με την εικόνα των βιολογικών ιστών. Αυτές οι τεχνικές απεικόνισης παρέχουν έναν τρόπο λεπτής παρατήρησης των βιοϊατρικών δειγμάτων χωρίς τη χρήση σκιαγραφικών παραγόντων. Η χρήση του αναλυτή κρυστάλλου ειδικά DEI και XDFI είναι αρκετά ισχυρή (Momose et.al, 2003).

Χρησιμοποιώντας το DEI Dilamian ξεκίνησε μια πρωτοποριακή προσπάθεια στην αξονική τομογραφία που ακολουθήθηκε από άλλη ομάδα Dilamian. Δεδομένου ότι η ευαισθησία αυτής της τεχνικής εξαρτάται από τη πυκνότητα μέσα στο δείγμα, έχει ένα μεγαλύτερο δυναμικό εύρος και είναι έτσι κατάλληλο για τη παρατήρηση βιοϊατρικών δειγμάτων που περιλαμβάνουν μεγάλες διακυμάνσεις στην πυκνότητα (Hashimoto et al, 2006).

4.4 Παραγωγή ισοτόπων

Πληροφορίες σχετικά με τις δραστηριότητες των ερευνητικών αντιδραστήρων διατίθενται ιδίως μέσω βάσεων δεδομένων και δημοσιεύσεων του OECD. Ωστόσο, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η πραγματική παραγωγή ισοτόπων, δεδομένου ότι τα ισότοπα είναι υποπροϊόντα των δραστηριοτήτων του αντιδραστήρα. Επιπλέον, ο παραγωγός ισοτόπων είναι συχνά ανεξάρτητος από τον φορέα εκμετάλλευσης του αντιδραστήρα και μπορεί να λαμβάνει υπηρεσίες (δηλαδή ακτινοβολία-στόχο για την παραγωγή ισοτόπων), από διαφορετικούς αντιδραστήρες. Ως εκ τούτου, ενώ η συλλογή πληροφοριών σχετικά με ερευνητικούς αντιδραστήρες που παράγουν ισότοπα αποδείχθηκε αρκετά εύκολη αλλά η αξιολόγηση του πραγματικού επιπέδου παραγωγής ισοτόπων αυτών των αντιδραστήρων ήταν λιγότερο απλή (Sublet et al., 20011).

Ομοίως, οι επιταχυντές υψηλής ενέργειας χρησιμοποιούνται κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς και οι πληροφορίες σχετικά με την παραγωγή ισοτόπων, που αποτελούν δευτερεύουσα δραστηριότητα, γενικά δεν είναι εύκολα διαθέσιμες. Ωστόσο, οι επιταχυντές χαμηλής και μέσης ενέργειας, κυρίως κύκλωτρα, είναι αφιερωμένοι αποκλειστικά στην παραγωγή ισοτόπων. Ωστόσο, δεδομένου ότι λειτουργούν ουσιαστικά σε εμπορι-

κές βάσεις, το εμπορικό απόρρητο καθιστά δύσκολη τη συλλογή δεδομένων. Τα στοιχεία δημοσιεύονται από ορισμένες χώρες σχετικά με την εθνική παραγωγή ισοτόπων ετησίως. Οι δημοσιεύσεις αυτές μπορούν να χρησιμεύσουν ως βασικό πλαίσιο για τη συλλογή παρόμοιων δεδομένων παγκοσμίως μέσω διεθνούς έρευνας και με τη συγκέντρωση των αποτελεσμάτων (OECD, 2004).

4.5 Ρόλος των διεθνών ανταλλαγών

Σχεδόν όλες οι χώρες εξαρτώνται από τις εισαγωγές τουλάχιστον για ορισμένα ισότοπα που δεν παράγονται στην εγχώρια αγορά, αν και οι μισές ζωές ορισμένων ισοτόπων περιορίζουν τη διανομή τους παγκοσμίως. Πολλοί παραγωγοί ισοτόπων βασίζονται σε στοχευμένες υπηρεσίες ακτινοβόλησης που παρέχονται από αντιδραστήρες που λειτουργούν σε ξένες χώρες. Ορισμένα ισότοπα παρέχονται μόνο από λίγους παραγωγούς που εξυπηρετούν μεγάλο αριθμό ξένων χρηστών. Ως εκ τούτου, οι διεθνείς ανταλλαγές είναι απαραίτητες για τη διασφάλιση επαρκούς εφοδιασμού, σε συνεργασία με τη διαθεσιμότητα ολοκληρωμένων πληροφοριών σχετικά με τις υφιστάμενες και τις προβλεπόμενες δυνατότητες παραγωγής. Επί του παρόντος, οι περισσότερες από τις εγκαταστάσεις παραγωγής ισοτόπων λειτουργούν στις χώρες του ΟΟΣΑ και είναι επίσης οι κύριοι χρήστες. Η ζήτηση αυξάνεται σε χώρες εκτός ΟΟΣΑ και οι παραγωγικές τους δυνατότητες ενδέχεται να μην αυξηθούν τόσο γρήγορα όσο η ζήτησή τους (OECD, 2004).

4.6 Κόστος και τιμές

Οι εγκαταστάσεις που προορίζονται για την παραγωγή ισοτόπων, όπως τα κύκλοτρα που παράγουν ισότοπα για ιατρικές εφαρμογές, διαχειρίζονται σε εμπορική βάση και οι τιμές στην περίπτωση αυτή αντικατοπτρίζουν την πλήρη ανάκτηση του κόστους. Για τους ερευνητικούς αντιδραστήρες και τους επιταχυντές υψηλής ενέργειας που δεν προορίζονται για την παραγωγή ισοτόπων, μόνο το οριακό πρόσθετο κόστος που συνδέεται με την παραγωγή ισοτόπων καθαυτό λαμβάνεται γενικά υπόψη στις τιμές των ισοτόπων από αυτές τις πηγές. Στην περίπτωση αυτή, το συνολικό κόστος των εγκαταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων των επενδύσεων, της ασφάλειας, της συντήρησης, των

καυσίμων, της διαχείρισης των αποβλήτων και του παροπλισμού, βαρύνει τους κύριους χρήστες, δηλαδή τα ερευνητικά προγράμματα (Sublet et al., 2011).

Δεδομένου ότι οι οικονομικές συνθήκες διαφέρουν ανάλογα με την περιοχή, το κόστος και οι τιμές των ισοτόπων που παράγονται με την ίδια τεχνολογία μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τη χώρα στην οποία παράγονται. Αυτό οδήγησε τους χρήστες να αναζητήσουν προσφορά κατά προτίμηση από ορισμένες περιοχές όπου οι τιμές τείνουν να είναι χαμηλές. Πρόσφατα, η προσφορά ισοτόπων ως πρώτων υλών μετατοπίστηκε σταδιακά από τη Βόρεια Αμερική και τη Δυτική Ευρώπη στην Ανατολική Ευρώπη και την Κίνα, λόγω του χαμηλότερου κόστους/τιμών που επικρατούν σε αυτές τις περιοχές (OECD, 2004).

Συμπεράσματα

Στην παρούσα πτυχιακή εργασία εξετάστηκε ο σκοπός, η αρχή της λειτουργίας, οι προδιαγραφές και οι εφαρμογές της γραμμικής μηχανής επιτάχυνσης (LINAC) αλλά και των κυκλικών επιταχυντών (κύκλοτρο,σύγχροτρο). Ο γραμμικός επιταχυντής είναι η συσκευή που χρησιμοποιείται συνήθως για εξωτερικές θεραπείες ακτινοβολίας δέσμης για ασθενείς με καρκίνο. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία όλων των περιοχών του σώματος, χρησιμοποιώντας συμβατικές τεχνικές, ακτινοθεραπεία με διαμόρφωση έντασης (IMRT) και ακτινοθεραπεία καθοδηγούμενη από την εικόνα (IGRT). Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, οι γραμμικοί επιταχυντές εκπέμπουν μια καλά καθορισμένη δέσμη ομοιόμορφα έντονης ακτινοβολίας φωτονίων ακτίνων X διαφορετικών ενεργειών, ανάλογα με τον επιταχυντή.

Η καρδιά του μηχανήματος είναι ο επιταχυντής που αποτελείται από τέσσερα κύρια συστατικά- ένα διαμορφωτή, ένα πιστόλι ηλεκτρονίων, μια πηγή ενέργειας ραδιοσυνοχνοτήτων και έναν οδηγό επιταχυντή. Το IMRT είναι ένας προηγμένος τρόπος ακτινοθεραπείας υψηλής ακρίβειας που χρησιμοποιεί LINACs ελεγχόμενες από υπολογιστή για την παροχή ακριβών δόσεων ακτινοβολίας σε κακοήθη όγκο ή συγκεκριμένες περιοχές εντός του όγκου. Τα ιατρικά LINACs βρίσκουν αυξανόμενη χρήση στα τμήματα ακτινοθεραπείας για τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο και συγχρόνως συμβάλλουν στην παραγωγή ραδιενεργών ισότοπων. Έτσι, λοιπόν, βάσει της παρούσας εργασίας

θα λέγαμε πως ο βασικότερος επιταχυντής είναι ο LINAC, καθώς η χρήση του βρίσκει πολλές εφαρμογές στον κλινικό χώρο.

Μέσω σύγχρονων μεθόδων ακτινοθεραπείας είναι δυνατή η ακριβής και πολλά υποσχόμενη παραγωγή δεδομένων δέσμης για τη θέση σε λειτουργία για θεραπεία ρουτίνας ακτινοβολίας. Αυτή η μέθοδος έχει τη δυνατότητα να απλοποιήσει τη διαδικασία θέσης σε λειτουργία, να εξοικονομήσει χρόνο και ανθρώπινο δυναμικό, αυξάνοντας παράλληλα την ακρίβεια της διαδικασίας θέσης σε λειτουργία.

Το Κύκλοτρο είναι ένας τύπος επιταχυντή που χρησιμοποιείται στις περισσότερες εγκαταστάσεις Ακτινοθεραπείας με πρωτόνια. Έχει συνεχή δέσμη με την επιθυμητή ένταση που ρυθμίζεται γρήγορα και μεγάλη αξιοπιστία, αλλά δεν είναι δυνατή η ρύθμιση της ενέργειας της δέσμης

Το Σύγροτρο χρησιμοποιείται σε μεγάλο εύρος εφαρμογών συμπεριλαμβανομένης της απεικόνισης με ακτινοβολία σύγροτρο και της κρυσταλλογραφίας πρωτεϊνών.

Στην Ακτινοθεραπεία το Σύγροτρο έχει το πλεονέκτημα της μεταβλητής ενέργειας, αλλά προαπαιτεί σύνθετο σύστημα έγχυσης δέσμης και η ένταση της δέσμης είναι χαμηλότερη από αυτή του κύκλοτρο και απαιτεί μεγαλύτερους χρόνους θεραπείας

Βιβλιογραφία

- Αλεξίου, Γ. (2021). Μικροκυματικές Λυχνίες και Κυκλώματα. Ανακτήθηκε 2/7/2021 από: [11 \(upatras.gr\)](http://upatras.gr)
- Σπυρόπουλος, Β. (2015). Ακτινοθεραπεία. Ανακτήθηκε 14/5/2021 από : https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/3041/1/02_chapter_06.pdf
- Ahmed M. et al ,2010, «The value of magnetic resonance imaging in target volume delineation of base of tongue tumours—a study using flexible surface coils» Radiotherapy & Oncology ,94,161-167
- Angelopoulos, G., Tsigkas, C., Tzavaras, A. & Spyropoulos, B. (2010). “Digital Multiplexer supported scanning Data Collection Method to be employed in Electrical Impedance Tomography simulation measurements”, ESCR 2010 Meeting, Prague, Czech Republic, October 28-30, 2010.

- Antimisiaris, S. (2021). Προέλευση και Τρόπος Παρασκευής των Ραδιονουκλιδίων. Ανακτήθηκε 2/7/2021 από: <https://eclass.upatras.gr/modules/document/file.php/PHA1670/S.ANTIMISIARIS-Lecture2-RADIO.pdf>
- Brun E, Sanche L & Sicard-Roselli C (2009). Parameters governing gold nanoparticle X-ray radiosensitization of DNA in solution. *Colloids Surf B Biointerfaces*.72(1):128-34.
- Carter, J.D., Cheng, N.N., Qu, Y. et al. (2007). Nanoscale energy deposition by X-ray absorbing nanostructures. *J Phys Chem B*.111(40):11622-5.
- Coutrakon, G. Production of Particle Beams for Production of Particle Beams for Proton and Heavy Ion Therapy: Proton and Heavy Ion Therapy: Synchrotrons. Ανακτήθηκε 25/5/2021 από : https://www.ptcog.ch/archive/conference_p&t&v/PTCOG47/presentations/1_Education_Monday/GCoutrakon.pdf
- Cuttone, G. (2008). Applications of Particle Accelerators in Medical Physics. CERN-KTT-2013-001 pp 5-7
- Farr, J.B., Flanz, J.B., Gerbershagen, A. & Moyers, M.F. (2018). New horizons in particle therapy systems. *Med Phys*. 45(11): e953-e983.
- Grevillot, L. (2016). New Technologies for light ion beam therapy facilities. *Physica Medica*.32(4):341.
- Hall, N. (2017). *Introduction*. Applications of practice accelerators in Europe. pp 8-15.
- Hashimoto , E., Maksimenko, A., Sugiyama, H., Keiichi Hirano, Hyodo, K., Shimao, D., Nishino, Y., Ishikawa, T., Yuasa, T. & Ando M. (2006) Sensitive Depiction of Biomedical Tissue by Refraction Based Computed Tomography Using Synchrotron Radiation. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*. 3(9): 1376-1379
- Holzer, B.J. (2017). Beam Dynamics in Synchrotrons. CERN Yellow Reports: School Proceedings. 1:253-282
- Jaffray, D.A. (2014). A Facility for Magnetic Resonance–Guided Radiation Therapy. *Seminar Radiation Oncology*. 24(3):193-195

- Jung, D., Yin, L., Albright, B.J., Gautier, D.C., Letzring, S., Dromey, B., Yeung, M., Hörlein, R., Shah, R., Palaniyappan, S. et al. (2013). Efficient carbon ion beam generation from laser driven volume acceleration. *New J. Phys.* 2013(15).
- Kleeven, W. (2017). Accelerators, beamlines and gantry technology. Ανακτήθηκε 25/5/2021 από : https://www.bvsabr.be/js/tinyMCE/plugins/moxiemanager/data/files/20170626/IBA_WKleeven.pdf
- W. Kleeven and S. Zaremba, (2015), Cyclotrons: Magnetic Design and Beam Dynamics Proceedings of the CAS-CERN Accelerator School: Accelerators for Medical Applications, Vösendorf, Austria, 26 May–5 June 2015, edited by R. Bailey, CERN Yellow Reports: School Proceedings, Vol. 1/2017, CERN-2017-004-SP (CERN, Geneva, 2017) 2519-8041 – c_ CERN, 2017. Published by CERN under the Creative Common Attribution CC BY 4.0 Licence. <https://doi.org/10.2479/cern-2017-004-sp>
- Kunović, I. (2015). Linear particle accelerator (LINAC). Retrieved 8/4/2021, from <https://www.fer.unizg.hr/download/repository/LINAC.pdf>
- Legendijk, J.J.W., Raaymakers, B.W., Van den Berg, C.A.T, Moerland, J.A., Philippens, M.A. & van Vulpen, M. (2014), « MR guidance in radiotherapy», *Physics in Medicine & Biology*.59(21):R349-R369.
- Λαουτάρης, Α. (2015). Κατασκευή τριών απογυμνωτών δέσμης για την παραγωγή ψηλά φορτισμένων ιόντων στον επιταχυντή TANDEM του Δημόκριτου. (Δημοσιευμένη μεταπτυχιακή εργασία). Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο. Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών
- Λιαπαρινός (2020). Ακτινοθεραπεία. Ανακτήθηκε 6/11/2021 από: <https://eclass.uniwa.gr/modules/document/?course=206>
- Lechtman E, Chattopadhyay N, Cai Z, et al. (2011). Implications on clinical scenario of gold nanoparticle radiosensitization in regards to photon energy, nanoparticle size, concentration and location. *Phys Med Biol.* 56(15):4631-47.
- Levin, W., Kooy, H. Loeffler, J.S. & Delaney, T. (2005). Proton beam therapy. *British journal of cancer.* 93(8):849-54.
- Ledingham, K.W.D., Bolton, P.R., Shikazono, N., Ma, C.-M.C (2014). Towards Laser Driven Hadron Cancer Radiotherapy: A Review of Progress. *Applied Sciences.* 2014; 4(3):402-443
- Lundkvist, J., Ekman, M., Ericsson, S.R., Jonsson, B., Glimelius, B. (2005). Cost effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma. *British Journal of Cancer* 103: 793 – 801

- Majeed, H. & Gupta, V. (2021). Adverse Effects Of Radiation Therapy. Retrieved 8/4/2021 from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563259/>
- Maciszewski, W. & Scharf, W. (2018). Particle accelerators for radiotherapy.
- McMahon, S.J., Prise, K.M. & Currell, F.J. (2012). Comment on ‘implications on clinical scenario of gold nanoparticle radiosensitization in regard to photon energy, nanoparticle size, concentration and location’. *Phys Med Biol.* 57(1):287-90;
- Momose, A., Kawamoto, S., Koyama, I., Hamaishi, Y., Takai, K. & Suzuki, Y. (2003). Demonstration of X-Ray Talbot Interferometry. *Jpn. J. Appl. Phys.* 42(7): L866
- Meuli, R., Hwu, Y., Ho, J. & Margaritondo J.G. (2004). Synchrotron radiation in radiology: radiology techniques based on synchrotron sources. *Eur Radiol* 14(9):1550–1560
- Newhauser, W.D. & Zhang, R. (2015). The physics of proton therapy. *Phys. Med. Biol.* 60(8): R155-R209.
- OECD/NEA (2005). *Beneficial Uses and Production of Isotopes: 2004 Update*, Nuclear Development, OECD Publishing, Paris.
- Παντελής, Ε. (2015). Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής. Ιατρική Σχολή Αθηνών. Ανακτήθηκε 25/5/2021 από: <https://eclass.uoa.gr/modules/document/file.php/MED703/Ιατρική%20Φυσική%20Κεφ%2015%20Ακτινοθεραπεία.pdf>
- Παπαφιλίππου, Γ. (2010). Εισαγωγή στη Φυσική των Επιταχυντών, Επιμορφωτικό πρόγραμμα Ελλήνων καθηγητών Cern. Ανακτήθηκε στις 6/5/2021, από https://indico.cern.ch/event/103360/contributions/1301236/attachments/11833/17301/greekteachers_2010.pdf
- Ρώσσης Κ. (2021). Επιταχυντές & Ακτινοθεραπεία Πρωτονίων (Διπλωματική εργασία). Πανεπιστήμιο Κύπρου.
- Park, Y.S., Liz-Marzán, L.M., Kasuya, A. et al.(2006). X-ray absorption of gold nanoparticles with thin silica shell. *J Nanosci Nanotechnol.*6(11) :3503-6.
- Pichoff, N. (2005). Introduction to Rf Linear Accelerators. From https://www.researchgate.net/publication/242159177_INTRODUCTION_TO_RF_LINEAR_ACCELERATORS

- Stanley, H. Jr. (1986). Principles of Charged Particle Acceleration. Wiley-Interscience. p. 4.
- Schulz-Ertner, D., Nikoghosyan, A., Thilmann, C., Haberer, T., Jakel, O., Karger, C., Kraft, G., Wannemacher, M., Debus, J. (2004). Results of carbon ion radiotherapy in 152 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 631 –640.
- Schippers, J.M. (2017). Cyclotrons for Particle Therapy. CERN Yellow Reports: School Proceedings. 1:165-174
- Suortti, P. and Thomlinson, W. (2003). Medical applications of synchrotron radiation. *Phys. Med. Biol.* 48(13): R1–R35.
- Sublet J.C., Packer L., Kopecky J., Forrest R.A. (2011), “Recent Progress in Neutron-, Proton- and Deuteron Induced Reaction Nuclear Data for EAF-2010 and the European Activation System”. *Journal of the Korean Physical Society*.59:1100-1103
- Takacs, J. (1983). Modelling of Multiple Electrode Van de Graaff Generators with up-Charge and down-Charge Processes. In IEEE Transactions on Nuclear Science (Vol. 30, Issue 4, pp. 2749–2753
- Tsujii, H., Mizoe, J.E., Kamada, T., Baba, M., Kato, S., Kato, H., Tsuji, H., Yamada, S., Yasuda, S., Ohno, T., Yanagi, T., Hasegawa, A., Sugawara, T., Erzawa, H., Kandatsu, S., Yoshikawa, K., Kishimoto, R., Miyamoto, T. (2004). Overview of clinical experiences on carbon ion therapy at NIRS. *Radiother Oncol* 73(2): S41–S49
- Witman, S. (2014). Ten things you might not know about particle accelerators. Retrieved April 2021 from: <https://www.symmetrymagazine.org/article/april-2014/ten-things-you-might-not-know-about-particle-accelerators>
- Zheng Y, Hunting DJ, Ayotte P, et al. (2008). Radio sensitization of DNA by gold nanoparticles irradiated with high-energy electrons. *Radiat Res.* 169(1):19-27.
- Λιαπαρινός (2020). Ακτινοθεραπεία. Ανακτήθηκε 6/11/2021 από: <https://eclass.uniwa.gr/modules/document/?course=206>
- Basics of Radiation Therapy, Elaine M. Zeman, Eric C. Schreiber, Joel E. Tepper[15]