

НОВЫЕ ПРИБОРЫ И МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЙ

677.862.513.5

ИОННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОГРАФИЯ***М. Г. Шафранова, М. Д. Шафранов***

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение	273
2. Метод остаточного пробега.	274
а) Физические принципы (274) 1) Потери энергии на ионизацию в веществе, пробег (остаточный) (274); 2) Стрегглинг, продольное разрешение метода (275); 3) Многократное рассеяние частицы в веществе; поперечное разрешение метода (276); 4) Дозы облучения (277); 5) Тормозная способность, плотность и элементный состав тканей организма человека (277); 6) Результаты (278).	
в) Протонно-ионная томография (280).	
3. Метод ядерного рассеяния	281
а) Физические принципы (281). б) Схема опыта (282). в) Результаты (283).	
г) Основные достоинства и недостатки МЯР (284).	
4. Ускорители, пучки, детекторы	285
а) Ускорители, пучки (285). б) Детекторы (286).	
5. Потенциальные возможности и перспективы ионной радиографии	288
6. Выводы	289
Цитированная литература	289

1. ВВЕДЕНИЕ

Электромагнитное излучение и звук уже давно используются человечеством для диагностических целей. Рентгеновский метод диагностики непрерывно совершенствуется. Однако он почти исчерпал свои возможности, ограничиваемые физическими законами взаимодействия рентгеновского излучения с веществом. Повсюду в мире ведется поиск новых, более эффективных и безопасных методов медицинской диагностики: развивается позитронная томография, метод ядерного резонанса и другие. Основные усилия направлены на поиск способов обнаружения опухолевых заболеваний на ранней стадии.

В последнее десятилетие для диагностических исследований стали применяться тяжелые заряженные частицы, ускоренные до сравнительно высоких энергий, — начала развиваться ионная радиография.

Впервые на возможность применения быстрых протонов для исследования внутренней структуры объекта указал Р. Вильсон в 1946 г. ¹, идея которого была впоследствии развита Г. Андерсоном ².

Какие же принципы положены в основу ионной радиографии? Проходя через вещество, тяжелые заряженные частицы теряют энергию на ионизацию атомов среды. Их пробег в веществе близок к прямолинейному, строго связан с энергией частицы и плотностью вещества. Это свойство ионов нашло применение в методе остаточного пробега. Регистрируя распределение потока монохроматических частиц до и после исследуемого

объекта, получают информацию о распределении его интегральной плотности в направлении пучка. Метод остаточного пробега получил дальнейшее развитие и послужил основой ионной томографии — метода исследования пространственного распределения плотности объекта по распределению интегральной плотности в нескольких направлениях.

Пионерами применения протонов в медицинской радиографии были В. Стюард из Чикагского университета и А. Кёлер из Гарварда³⁻¹⁰. В ряде работ теоретически и экспериментально были показаны преимущества ионной радиографии перед рентгеновскими методами по пределу контрастности изображения и дозам облучения. Эти преимущества следуют из различия физических законов взаимодействия ионов и фотонов с веществом. С помощью пучков ускоренных ионов получены изображения необычайно высокой контрастности при сравнительно низких дозах облучения.

В последние годы разрабатывается еще один метод ионной радиографии. В нем используется свойство быстрых протонов испытывать ядерное взаимодействие с веществом. Распределение событий ядерного взаимодействия в объекте дает информацию о распределении его плотности. Координаты событий определяются с помощью современных координатных детекторов заряженных частиц.

В обзоре рассматриваются физические принципы ионной радиографии, ее методы, результаты исследований животных, тканей организма человека, пациентов. Опыты показали перспективность ионной радиографии в диагностике не только опухолевых, но и других тяжелых заболеваний.

Развитие ионной радиографии базируется на использовании ускорителей. Перспективы ионной радиографии прямо связаны с созданием ускорителей, параметры пучков которых отвечают соответствующим требованиям. В статье обсуждаются варианты проектов таких ускорителей.

В ионной радиографии используются традиционные детекторы заряженных частиц, применяемые в физических исследованиях; однако имеются некоторые особенности их использования в ионной радиографии. Поэтому в обзоре освещены некоторые вопросы применения детекторов.

Обсуждаются также потенциальные возможности ионной радиографии и перспективы ее развития.

2. МЕТОД ОСТАТОЧНОГО ПРОБЕГА

а) Физические принципы

1) Потери энергии на ионизацию в веществе, пробег (остаточный). Проходя через вещество, тяжелая заряженная частица испытывает электромагнитное взаимодействие с электронами атомов, что приводит к постоянному снижению ее энергии. Замедленные частицы продолжают до тех пор, пока ее энергия не уменьшится до тепловой энергии атомов тормозящей среды. Процесс торможения носит статистический характер. Для количественного описания потерь энергии тяжелыми заряженными частицами при их прохождении через вещество используется уравнение Бете. Это уравнение позволяет определить потери энергии на ионизацию и возбуждение атомов вещества на элементе пути dx . Для частиц с энергией до $\sim 200-250$ МэВ на нуклон (а именно, такие энергии используются в методе остаточного пробега, который описан ниже) эти потери выражаются следующим образом¹¹:

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^4 z^2 N_0 B}{Amv^2}, \quad (2.1)$$

где $B = Z [\ln (2mv^2/I) - \ln (1 - \beta^2) - \beta^2] A$, Z и ρ есть соответственно массовое число, атомный номер тормозящего вещества и его плотность, e и m — заряд и масса покоя электрона. N_0 — число Авогадро, c — скорость света, v — скорость частицы, ze — ее эффективный заряд; $\beta = v/c$, I — средняя энергия возбуждения атома вещества. Величину B называют тормозной способностью вещества, так как она содержит характеристики тормозящей среды. Для протонов с энергией ~ 200 МэВ $B = 0,5$. Из формулы (2.4) можно видеть, что потери энергии пропорциональны плотности ρ , квадрату заряда частицы и отношению Z/A вещества. Для большей части элементов, входящих в состав тканей организма человека, отношение Z/A примерно одинаково. Видно также, что потери энергии dE/dx возрастают с падением энергии частицы. Этот результат выражается в том, что вблизи остановки пучка монохроматических частиц наблюдается хорошо известный максимум потерь энергии, известный как брэгговский пик ионизации.

Тяжелая заряженная частица, тормозясь в гомогенной среде, имеет определенный пробег. Поэтому поток моноэнергетических частиц к концу пути резко падает. Если на пути частиц встречается неоднородность по плотности, то их пробег изменяется, соответственно меняется и поток частиц вблизи точки остановки. На этом свойстве тяжелых заряженных частиц основан метод остаточного пробега в ионной радиографии.

Рентгеновские лучи взаимодействуют с веществом иначе, чем ионы: они испытывают комптоновское рассеяние и фотоэлектрическое поглощение, в результате поток рентгеновских лучей падает экспоненциально с увеличением толщины поглотителя (рис. 1); при этом коэффициент ослабления пучка зависит от Z вещества как $Z^2 \div Z^3$. Вследствие различия физических свойств взаимодействия с веществом рентгеновских лучей и протонов рентгеновские изображения качественно отличны от протонных.

Для реализации метода необходимо знать зависимость пробега частицы от их энергии в тканях. Зависимость пробег — энергия в воде, которая по плотности и составу близка к тканям, для диапазона частиц и энергий, представляющих интерес для радиографии, с точностью $\sim 10\%$ описывается простой эмпирической формулой

$$\frac{E}{A} = 29,5 \left(\frac{z^2 R}{A} \right)^{0,604},$$

где z — атомный номер, A — атомное массовое число частицы, R — ее пробег в воде в см, E — энергия в МэВ¹². Наиболее трудно проникаемые части тела человека эквивалентны по тормозной способности слою воды толщиной 30—40 см. Поэтому для радиографического исследования организма человека необходимо иметь протоны с энергией ~ 230 МэВ, α -частицы — с энергией ~ 900 МэВ.

2) Стрегглинг, продольное разрешение метода. Основными характеристиками каждого метода радиографии являются продольное, поперечное, объемное разрешение и дозы облучения.

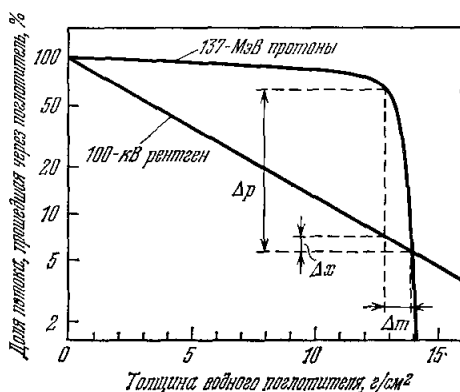


Рис. 1. Зависимость доли потока протонов и рентгеновских лучей, прошедшей через поглотитель, от толщины однородного поглотителя⁵.

Различие физических свойств ионов и рентгеновских лучей демонстрируется на рис. 1 на примере протонов с энергией 137 МэВ и рентгеновских лучей с энергией 100 кВ. Из рисунка видно, что реальная кривая для протонов спадает не вертикально. Это связано с рядом причин. Наличие разброса по пробегам, обусловленного статистическим характером потерь энергии и называемого стрегглингом, является одной из основных. Стрегглинг лимитирует продольное разрешение метода, или его чувствительность к изменению плотности. В реальных условиях продольное разрешение метода и вид кривой для протонов на рис. 1 зависит от совокупности факторов: стрегглинга, энергетического разброса пучка, укорочения пробега, связанного с многократным рассеянием в веществе, ошибок в пробеге, вносимых детектором. Как правило, первые два фактора играют основную роль. Продольное разрешение метода определяется величиной $\Delta x/\Delta t$ при использовании протонов и величиной $\Delta x/\Delta t$ при использовании рентгеновского излучения (см. рис. 1). Таким образом, мы получаем качественное представление о преимуществе протонов перед рентгеновским излучением в чувствительности к изменению плотности вещества. Это, бесспорно, принципиальное преимущество заряженных частиц перед рентгеновским излучением, тем не менее оно может быть реализовано лишь в том случае, если дозы облучения пациента при ионной диагностике окажутся приемлемыми. Как будет показано далее, дозы облучения, сопоставляющие ионной радиографии, ниже доз, получаемых при рентгенографии.

Какие же ионы обеспечивают лучшее продольное разрешение? В случае, когда разбросом пробега, связанным с немонахроматичностью пучка, можно пренебречь, продольное разрешение зависит в первую очередь от величины стрегглинга σ_R — стандартного отклонения продольного распределения точек остановки частиц.

В работе Бентона и др.¹² приводится эмпирическая зависимость величины стрегглинга σ_R от пробега в воде R и от атомного массового числа частицы A :

$$\sigma_R = 0,0120R^{0,951}A^{-0,5} \text{ см.}$$

На глубине 30—40 см воды величина стрегглинга протонов составляет ~1,0% их пробега, примерно вдвое больше, чем у α -частиц, и вчетверо больше, чем у ядер углерода. Это означает, что тяжелые ионы обеспечивают лучшее продольное разрешение, чем протоны.

3) Многократное рассеяние частицы в веществе; поперечное разрешение метода. Проходя через вещество, заряженная частица не только замедляется, но и упруго рассеивается в кулоновском поле ядер атомов. В результате она испытывает небольшие отклонения от своей первоначальной траектории, рассеиваясь в каждом отдельном акте взаимодействия на очень маленький угол и практически не теряя при этом энергии. Суммарный эффект от большого числа малых отклонений носит название многократного рассеяния. Оно приводит к разбросу точек остановки в плоскости, перпендикулярной к пучку, и ограничивает поперечное разрешение. Так, из-за многократного рассеяния опухоль молочной железы диаметром менее 1—2 мм, а опухоль головного мозга диаметром менее 2—3 мм, не обнаруживаются с помощью протонов ¹³a. Стандартное отклонение поперечного распределения точек остановки различных ионов, имеющих одинаковые пробеги в воде, описывается приближительной эмпирической формулой¹²

$$\sigma_x = 0,0232z^{-0,207}A^{-0,396}R^{0,896}Z_s^{0,963}A_s^{-0,5};$$

Z_s, A_s — атомный номер и массовое число тормозящего материала; z, A — атомный номер и массовое число частицы (R и σ_x в см). Видно, что при заданном пробеге тяжелые частицы рассеиваются слабее легких. Таким образом, использование ионов (^4He , ^{12}C , ^{14}N , ^{16}O и т. д.) вместо протонов позволяет получить более высокое поперечное разрешение. Заметим мимоходом, что эффект от многократного рассеяния, возникающий при прохождении частиц вдоль границы двух сред, может быть сам по себе использован для получения радиографического изображения объекта небольшой толщины¹⁴.

4) Д о з ы о б л у ч е н и я. Для определения доз облучения, сопутствующих радиографической процедуре, можно воспользоваться кривыми¹², представленными на рис. 2.

5) Т о р м о з н а я с п о с о б н о с т ь, п л о т н о с т ь и э л е м е н т н ы й с о с т а в т к а н е й о р г а н и з м а ч е л о в е к а. Исследование физических свойств тканей организма человека является одним из важнейших аспектов всей проблемы. Для выяснения потенциальных возможностей ионной радиографии нужны точные и полные данные о тормозных свойствах как нормальных, так и патологических тканей. Вместе с тем экспериментальное определение их связано с большими трудностями, поэтому опубликованные данные далеки от полноты. В работе¹⁵ приводятся расчетные значения величин тормозной способности тканей головного мозга и одной из разновидностей опухолевых тканей. Измерены тормозные способности различных биологических объектов, таких, как кровь, мускульная и жировая ткани, а также ряда других материалов, играющих в радиографии вспомогательную роль: парафина, плексигласа, полиэтилена, соляных растворов. Сведения о тормозной способности костной ткани черепа человека можно найти в работе¹⁶. Анализ данных о плотностях тканей, в особенности мягких, опубликованных в течение последних 100 лет, показал, что они не удовлетворяют современным требованиям⁸. Сведения о плотностях нормальных и некоторых видов патологических тканей можно найти в работах^{8,10,17-19}. Плотность опухолевых тканей отличается от плотности окружающих нормальных тканей примерно на 3%. Имеются указания на то, что плотность очагов кровоизлияния мозга на 2—3% превышает плотность нормальной мозговой ткани, а плотность участков отмирающих тканей, образующихся в результате закупорки сосудов мозга, примерно на 5% ниже плотности здоровой мозговой ткани⁸. Систематизированных данных о свойствах патологических тканей пока нет. Для получения адекватных требованиям радиографии данных о плотностях тканей и их изменениях при поражениях различного типа группой американских патологоанатомов и физиков разработан обширная программа исследований, реализующаяся на основе широкой кооперации специалистов различных исследовательских центров. Планируется систематизация измерений плотности с точностью порядка 10^{-5} г/см³.

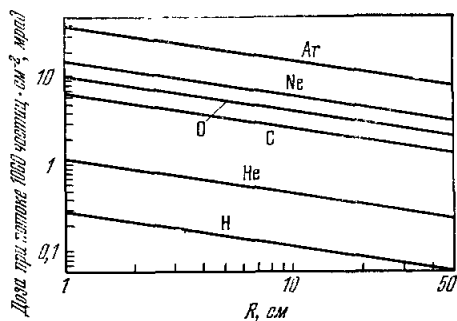


Рис. 2. Доза облучения, создаваемая различными ионами, как функция их среднего остаточного пробега в воде¹².

б) Результаты

Первые эксперименты по протонной радиографии проводились на образцах тканей человека³⁻¹⁰. В работах Стюарда и Кёлера^{4,6,7} моноэнергетический пучок протонов Гарвардского циклотрона с энергией 160 МэВ использовался для протонной радиографии мозга с различными видами поражений (рис. 3).

Постановка опыта такова (рис. 4). Выведенный пучок протонов ускорителя специально рассеивается для получения широкого и равномерного по площади пучка. Затем с помощью поглотителя он доводится до нужной энергии. На расстоянии 3 м от поглотителя поток частиц равномерен в радиусе ~ 10 см от оси пучка. В этом месте располагается исследуемый

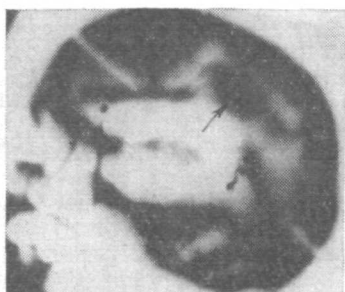


Рис. 3. Протонное радиографическое изображение головы с опухолью мозга (показана стрелкой). Доза на переднюю поверхность менее $0,5 \text{ рад}^*$.

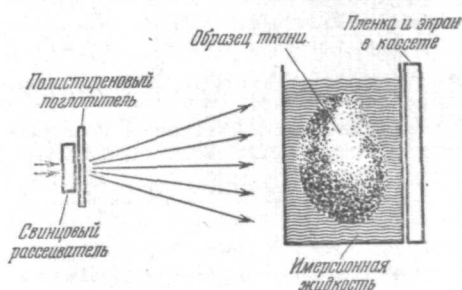


Рис. 4. Схема радиографического опыта при использовании метода остаточного пробега⁶.

объект, помещенный в специальный плексигласовый сосуд с параллельными стенками, наполненный имерсионной жидкостью, по плотности эквивалентной ткани. Сразу же за объектом в области спада пика Брэгга располагается фотопленка. Такой метод может быть назван «контактной радиографией», поскольку он имеет сходство с методом контактной печати с негатива.

Несмотря на экранирующее влияние черепных костей, в первых же опытах были надежно выделены опухоли мозга, обнаружены очаги внутричерепных кровоизлияний, области отмирания мозговых тканей, а также множественные склеротические поражения. В аналогичных опытах были обнаружены маленькие опухоли-сателлиты молочной железы, не найденные при рентгенографии.

Различная степень зависимости ослабления пучка ионов и рентгеновских лучей от заряда атомов тормозящей среды Z приводит к качественно различию ионных и рентгеновских изображений. Так, на рентгеновской картине костные ткани выглядят намного контрастнее мягких и сильно их затеняют. Протонные же изображения дают более низкую контрастность костных тканей на фоне мягких, поэтому структура мягких тканей видна лучше. Опухолевая ткань может практически не отличаться по Z от окружающей среды, но отличаться по плотности, тогда она хорошо видна на ионном изображении и не видна на рентгеновском.

Более совершенные — сканирующие аппараты были разработаны в Аргоннской национальной лаборатории^{13а,20,21}. В одной из таких систем используются четыре протонных пучка сечением 1 мм^2 . Тормозная

способность материала на пути одного из них остается неизменной в течение эксперимента. Этот пучок служит эталоном: по нему проводится мониторинг как по интенсивности, так и по энергии. Исследуемый образец перемещается в двух взаимно перпендикулярных направлениях с шагом 1 мм. Сканирование по площади $254 \times 254 \text{ мм}^2$ занимает 18 мин. Применение метода сканирования системой тонких пучков позволило существенно повысить чувствительность к изменению плотности и снизить дозы облучения по сравнению с обычным «контактным» методом. Обнаруживаются участки ткани, отличающиеся от окружающих по плотности на 0,2—0,5%.

В описанной серии работ было показано, что мягкие ткани лучше дифференцируются с помощью протонов, чем с помощью рентгеновских лучей, и что дозы облучения при ионной радиографии значительно меньше, чем при рентгенографии, при одинаковом качестве изображения. Так, при простейшей «контактной» протонной радиографической процедуре один из видов опухолей — карцинома молочной железы пациента — обнаруживается при дозе на переднюю поверхность немного ниже 0,3 рад (при использовании метода сканирования она еще ниже); получению же соответствующей картины при рентгеновской маммографии соответствует доза 6—15 рад, при ксеромаммографии ~3 рад¹⁰. Теоретический расчет²¹ показал, что опухоль головного мозга размером $3 \times 3 \times 3 \text{ мм}^3$

может быть обнаружена методом сканирования протонами при дозе 0,09 рад. Существующие рентгеновские аппараты даже при дозе облучения 1 рад, вероятно, не способны обнаружить такие малые новообразования.

Радиографические исследования с помощью ионов ^{12}C , ^{16}O , ^{20}Ne проводились на пучке беватрона Лоуренсовской лаборатории в Беркли^{12,15,22-26}. В 1976 г. начаты исследования пациентов с опухолями молочной железы (рис. 5) и мягких тканей конечностей¹⁵. Наблюдаемая на рис. 5 картина асимметрична. На основании этого факта в одной из желез пациента было заподозрено наличие опухоли. При последующем вскрытии желез наличие опухоли подтвердилось. В реальных условиях при сканировании ионами дозы облучения были достаточно малы (0,1 рэм). Ионные радиографические изображения контрастнее протонных, что полностью согласуется с теоретическими предсказаниями: и стретглинг, и многократное рассеяние у ионов меньше, чем у протонов.

В Объединенном институте ядерных исследований (Дубна) создана установка для радиографических исследований с помощью α -частиц синхротрона с энергией 200 МэВ/нуклон²⁷. Радиографическая информация об исследуемом объекте в этом случае выводится на цветной телевизионный монитор.

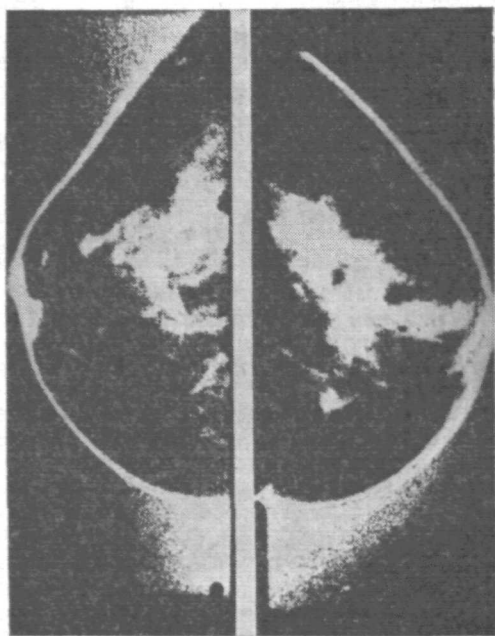


Рис. 5. Ионная радиография молочных желез пациента¹⁵.

в) Протонно-ионная томография

Метод получения пространственной картины распределения плотности исследуемого объекта на основе данных о распределении интегральной плотности объекта в нескольких направлениях носит название томографии. Уже в течение ряда лет в медицинской практике используются аппараты для пространственной реконструкции объекта с применением ЭВМ на основе использования серии двумерных рентгеновских изображений, полученных при облучении объекта под разными углами. Как показала практика, современные рентгеновские томографические аппараты позволяют обнаружить разницу в плотностях мягких тканей $\sim 1\%$ при локализации особенности в области размером в несколько миллиметров. Возникает вопрос, насколько ионная томография окажется эффективнее рентгеновской, в связи с тем, что физика взаимодействия протонов и рентгеновских

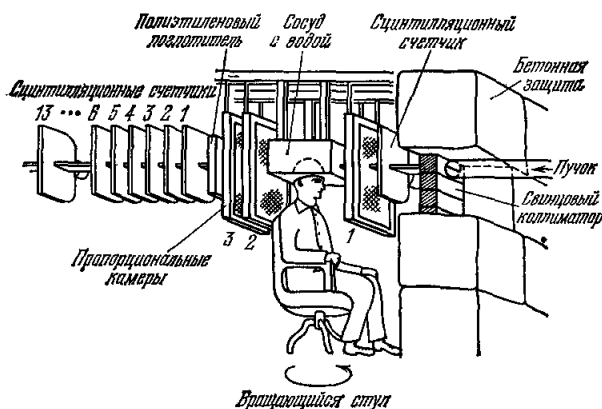


Рис. 6. Схема установки для α -томографии²².

лучей с веществом различна. Высокая контрастность изображения, полученная в контактной радиографии, низкий уровень доз облучения вселяют уверенность в перспективность ионной томографии. Что же сделано в этой области? С целью выяснения конкурентоспособности ионной томографии перед рентгеновской, были поставлены эксперименты и выполнен ряд теоретических расчетов^{22, 28-32}. Опыты на протонах показали, что после реконструкции могут быть локализованы участки размером порядка нескольких миллиметров, отличающиеся по плотности от окружающего вещества примерно на $0,5\%$. Расчеты показывают, что преимущества протонов и ионов перед рентгеновским излучением возрастают с увеличением толщины исследуемого объекта. Мартин²⁰ считает, что преимущество по дозам облучения при использовании протонов по сравнению с дозами от рентгена для томографии головы составляет примерно 15, расчеты Хансона и его эксперименты²⁹, выполненные в Лос-Аламосе на ускорителе LAMPF для тех же условий, дают величину ~ 8 . При одинаковых же дозах облучения сканирование протонами дает преимущество в разрешении по плотности не менее чем в два раза³⁰.

Томографические исследования с помощью α -частиц проводились Кроузом и др.²² на 184-дюймовом циклотроне Лоуренсовской лаборатории в Беркли. Пучок α -частиц с энергией 900 МэВ направлялся на установку, включающую систему детекторов из трех пропорциональных камер и телескопа из 13 сцинтилляционных счетчиков толщиной 1—2 мм, предназначенных для измерения остаточного пробега (рис. 6). Объект мог вращаться вокруг оси с помощью специального кресла, облучения делались через определенный угол поворота. Работа всей установки контролировалась с помощью ЭВМ PDP-15. Данные об остаточном пробеге, угле поворота и др. накапливались на магнитной ленте для последующей реконструкции распределения плотности исследуемого объекта. Изучение математических

методов реконструкции и способов наиболее наглядного и простого представления информации о пространственном распределении плотности показало, что наилучшие результаты дает применение итеративного метода трехмерной реконструкции на основе серии двумерных распределений, предложенного Гойтином ³¹.

На описанной выше установке было получено томографическое изображение головы человека (рис. 7), начались исследования пациентов. Длительность томографической процедуры составляет несколько минут.

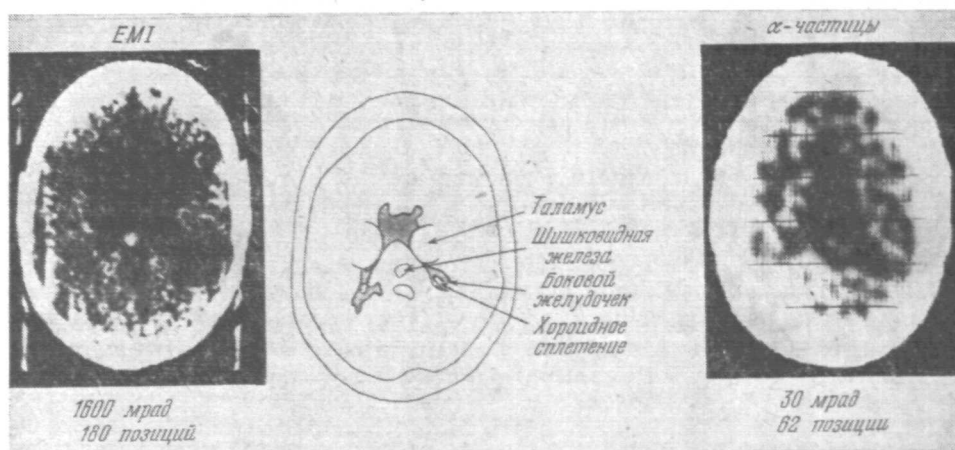


Рис. 7. Томограммы (реконструированные изображения) головного мозга. Слева — рентгеновская томограмма, справа — от α -частиц с энергией 900 МэВ ²².

Движение пациента и его внутренних органов во время экспозиции снижает контрастность изображения. Поэтому одной из основных задач является повышение быстродействия регистрирующей аппаратуры. Один из главных выводов этой работы состоит в том, что α -частицы при диагностической процедуре дают меньшие дозы облучения по сравнению с рентгеновским излучением.

В работе ³² приведены расчетные значения доз облучения при ионной и рентгеновской томографии головы. Наибольшие преимущества по дозам дает использование ионов водорода и гелия, в то же время более тяжелые ионы позволяют достичь более высокой контрастности изображения.

3. МЕТОД ЯДЕРНОГО РАССЕЯНИЯ

а) Физические принципы

Метод остаточного пробега, рассмотренный выше, выступающий благодаря своей гибкости в различных модифицированных формах, имеет одну общую черту: он дает интегральную плотность объекта вдоль пути пучка частиц и прямо не дает локальных изменений: для трехмерной реконструкции объекта необходимы многократные облучения объекта в различных направлениях.

Метод ядерного рассеяния (МЯР), названный авторами метода «протоскопией», дает возможность получения трехмерной картины объекта непосредственно в течение одной экспозиции и несет дополнительную независимую информацию о содержании ядер водорода в объекте исследования. В его основе лежит использование явления ядерного взаимодействия

частиц с веществом. К настоящему моменту метод находится в стадии исследования образцов тканей. Состоит он в следующем³³. Пучок протонов с энергией 600—1000 МэВ, проходя через исследуемый объект-мишень, испытывает ядерное взаимодействие с веществом этого объекта. Частица, испытавшая взаимодействие, рассеивается на большой угол. Координатные детекторы, расположенные перед объектом и за ним, дают информацию о координатах прохождения первичной и вторичных частиц (более подробно см. далее в разделе «Схема опыта»). Эта информация позволяет определить положение точки взаимодействия. Количество зарегистрированных взаимодействий от элемента объема $V = ST$ выражается следующим образом:

$$N_s = N_I S N_a \int_{\Omega} \frac{d\sigma}{d\Omega} d\Omega, \quad (3.1)$$

где S — площадь поперечного сечения в см^2 , T — толщина в см, N_I — поток частиц на площадь 1 см^2 объекта, N_a — число атомов, приходящихся на 1 см^2 объема V , Ω — телесный угол, охватываемый детекторами, в стерadianах, $d\sigma/d\Omega$ — дифференциальное сечение ядерного рассеяния для данной реакции, выраженное в $\text{см}^2 \text{ стер}^{-1}$, есть известная из работ³⁴⁻³⁷ функция угла рассеяния θ .

Если ρ — плотность вещества в элементе объема V , и A — атомный вес, то $N_a = 6 \cdot 10^{23} \rho T / A$, и выражение (3.1) переходит в

$$N_s = \frac{0,6 N_I V \rho \sigma}{A}; \quad (3.2)$$

здесь сечение $\sigma = \int_{\Omega} (d\sigma/d\Omega) d\Omega$ выражено в барнах. Таким образом,

видно, что число взаимодействий в элементе объема V прямо зависит от плотности и атомного веса вещества исследуемого образца. Поток частиц N_I прямо связан с дозой облучения.

Ядерные реакции, представляющие интерес для радиографии, в интервале энергий 600—1000 МэВ можно разбить на два основных класса:

- а) упругое рассеяние протонов на ядрах водорода — протонах,
- б) квазиупругое рассеяние протонов на нуклонах, связанных в ядрах.

Дифференциальное сечение протон-протонного рассеяния падает не резко с ростом угла рассеяния. В относительно широком диапазоне углов обе рассеявшиеся частицы имеют достаточно большую энергию, чтобы покинуть мишень-объект. Два рассеявшихся протона и падающий лежат в одной плоскости — выполняется условие компланарности, углы вылета обоих вторичных протонов подчинены строгому соотношению, вытекающему из законов сохранения энергии и импульса.

Значительную часть взаимодействий с реальным биологическим объектом составляют события квазиупругого взаимодействия протонов с нуклонами ядра-мишени. Такие квазиупругие события некомпланарны и могут быть отделены от упругих по кинематическим признакам. Соотношение числа зарегистрированных событий на водороде и других ядрах зависит от соотношения концентрации водорода и других ядер.

б) С х е м а о п ы т а

Схема радиографического опыта в методе ядерного рассеяния аналогична схеме классического эксперимента по рассеянию частиц³⁸⁻⁴³. Метод исследования в данном случае практически полностью переносится из области физики элементарных частиц в область диагностических исследо-

ваний. В разных работах использовались несколько различные схемы. Схема опыта, использованная в работе ⁴⁰, показана на рис. 8. Пучок протонов синхротрона САТУРН (САКЛЕ, Франция) с энергией 1,03 ГэВ, падающий вдоль оси z на объект исследования, регистрируется двумя сцинтилляционными счетчиками $S1$ и $S2$, работающими в режиме совпадений. Сцинтилляционный счетчик $S3$ регистрирует рассеявшуюся частицу. При условии совпадений $S1, S2, S3$ с помощью дрейфовых камер измеряются координаты прохождения частиц: $H1$ и $H2$ дают координаты первичной частицы по горизонтали, $V1$ и $V2$ — по вертикали. $H3$ и $H4$ дают координаты рассеявшейся частицы по горизонтали. Если возникает частица отдачи, ее координаты по горизонтали определяются дрейфовой камерой $H5$. Вся информация записывается на магнитную ленту (до 100 событий/с). Число совпадений $S1S2$ определяет поток падающих протонов и служит для определения дозы облучения. В данной схеме координаты вторичных частиц по вертикали не измеряются, поэтому отбор событий на водороде производится по кинематическим признакам без проверки на компланарность.

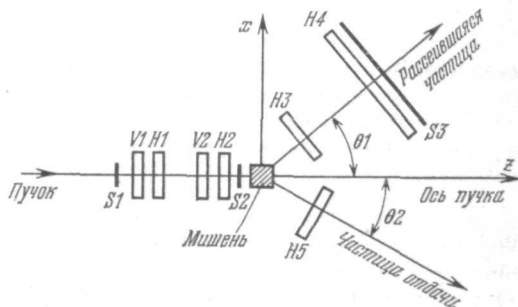


Рис. 8. Схема радиографической установки, работающей на принципе ядерного рассеяния ⁴⁰.

Плоскость z, x — горизонтальная.

в) Результаты

Методом ядерного рассеяния исследовались различные объекты: яйцо, сваренное вкрутую; яйцо, частично прошедшее инкубационный период; голова кролика; живая мышь с опухолью диаметром 2,2 мм в брюшной полости; ткани организма человека ^{33, 38-40}. На рис. 9 показано ядерное радиографическое изображение «среза» головы человека, полученное в пучке протонов с энергией 1 ГэВ ⁴³. В работе ⁴⁰ исследовалась часть позвоночника с мозговой тканью. «Водородные» изображения позвоночника позволили четко разделить костную и нервную ткани. Они дают достаточно резко очерченное изображение спинного мозга. Структура костной ткани более четко видна на «обычной» картине. «Водородная» и «обычная» ядерные радиографии удачно дополняют друг друга, оба вида изображения соответствуют анатомии изучаемых объектов. В этих опытах было достигнуто объ-

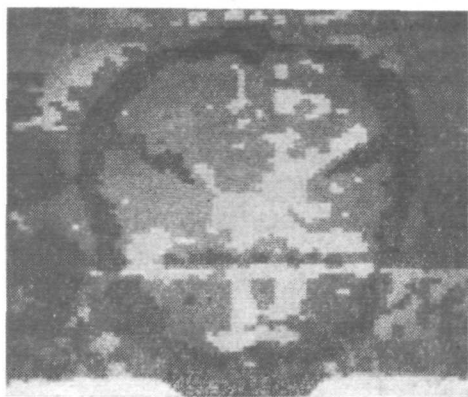


Рис. 9. Ядерное радиографическое изображение «среза» головы человека.

Толщина «среза» — 1 см. Плоскость «среза» перпендикулярна к пучку, входящему в темноту. Доза 0,1 рад. Изображение получено в ЦЕРНе при использовании пучка протонов с энергией 1 ГэВ (1977 г.) ⁴³.

емное разрешение 1—2 мм³. Вывод авторов таков: пространственное разрешение МЯР в плоскости, перпендикулярной к пучку, выше, чем в случае

обычной рентгеновской томографии; в плоскости же, в которой лежит ось пучка, наоборот: выше разрешение в рентгеновской томографии.

Основные характеристики каждого метода радиографии — это пространственное разрешение и дозы облучения. Обоснованное сравнение результатов различных методов радиографии должно учитывать эти факторы. В методе ядерного рассеяния точность локализации зависит в основном от пространственного разрешения координатных детекторов и ошибки, связанной с многократным кулоновским рассеянием частиц. Приводимые в разных работах дозы облучения, сопутствующие радиографии МЯР, достаточно велики, однако следует иметь в виду, что они в сильной степени зависят от эффективного телесного угла установки. Французские физики оптимистически расценивают перспективы радиографии МЯР. В Сакле планируется создание быстродействующей установки, способной набирать несколько сотен тысяч событий в секунду; таким образом, радиографическая процедура будет производиться в течение нескольких минут. Совершенствование методики идет по пути повышения точности локализации элементарного объема путем использования все более точных координатных детекторов — дрейфовых и пропорциональных камер, увеличения эффективного телесного угла аппаратуры, повышения быстродействия установок, внедрения более совершенных методов обработки информации с помощью ЭВМ, в частности применения микропроцессоров.

г) Основные достоинства и недостатки МЯР

Достоинства:

1. Информация, которую дает МЯР, не зависит от электронной плотности вещества и этим отличается от информации, которую дает метод остаточного пробега. Она также отличается от информации, которую дает рентгенография, чувствительная к заряду ядра. МЯР позволяет получать независимую информацию о содержании водорода. Совокупность информации, полученной в одной экспозиции «обычным» и «водородным» МЯР, по-видимому, позволит повысить точность дифференциации тканей.

2. Поскольку сечение ядерного рассеяния протонов слабо зависит от энергии, возможно использование простых настроечных пучков, к которым практически не предъявляется никаких требований по монохроматичности.

3. По-видимому, возможно осуществить облучение нескольких последовательно расположенных объектов.

Недостатки:

1. Для применения метода требуются дорогостоящие ускорители на энергию 600—1000 МэВ.

2. Сравнительно высоки пока дозы облучения. Однако возможности снижения доз облучения в МЯР не исчерпаны, имеются значительные резервы для их снижения до уровня, ниже собственного рентгенографии.

3. Длительность экспозиции. Однако для повышения быстродействия установок и снижения времени экспозиции имеются значительные резервы.

Количество ускорителей на средние и высокие энергии сравнительно невелико. В СССР ускорители, пригодные для целей исследований методом ядерного рассеяния, имеются в Дубне (ОИЯИ), это — синхроциклотрон на энергию 680 МэВ и синхрофазотрон на энергию до 10 ГэВ по протонам, в Москве (ИТЭФ) — синхротрон на энергию 10 ГэВ, в Гатчине (ЛИЯФ) — синхроциклотрон на энергию 1 ГэВ.

4. УСКОРИТЕЛИ, ПУЧКИ, ДЕТЕКТОРЫ

а) У с к о р и т е л и , п у ч к и

Внедрение протонно-ионной радиографии в медицинскую практику предполагает осуществление ее в значительных масштабах. Опыт использования ускорителей для медицинских целей показывает, что высокая пропускная способность диагностического комплекса может быть обеспечена лишь при использовании специализированных медицинских ускорителей⁴⁴. Они могут быть предназначены как для ускорения протонов, так и более тяжелых ионов, должны обладать высокой степенью автоматизации процессов вывода, транспортировки и формирования пучков частиц, а также процессов контроля и управления. В работах^{13,20,21} описан проект сравнительно простого, недорогого специализированного протонного диагностического ускорителя на энергию 200 МэВ, предназначенного для использования в клинических условиях. Предполагаемая интенсивность пучка — 10^8 протонов/с, диаметр кольца рейстрек — 6,4 м, инжектор — генератор Ван де Граафа с напряжением 300 кВ, время ускорения — 1 с. Количество точек, в которых рекомендуется выводить пучок, — до восьми, симметрично расположенных по кольцу ускорителя. Целесообразно проводить сканирование объекта пучком. Получение высокой степени разрешения налагает требование на размер пучка: диаметр его не должен превышать 1 мм. Расчеты показали, что в таком пучке сферическая аномалия диаметром 10 мм может быть обнаружена при разнице в плотности по отношению к окружающим тканям, равной $0,01 \text{ г/см}^3$, и аномалия диаметром 4 мм — при разнице $0,05 \text{ г/см}^3$.

Система вывода ускоренного пучка должна обеспечить его стабильную временную растяжку без существенных изменений параметров пучка. Для выполнения этих требований предполагается ускорение H^- ионов с выводом после перезарядки на металлических фольгах. Энергетический разброс выведенного пучка от среднего значения не должен превышать 0,25%, чтобы уширение пика Брэгга не превышало 10%.

Накопленный за последние несколько лет опыт использования существующих ускорителей для терапии опухолевых заболеваний и целей диагностики приводит И. В. Чувилу с соавторами к выводу о целесообразности создания многоцелевых медицинских ускорителей, предназначенных для терапии, диагностики и производства короткоживущих радионуклидов⁴⁴. Совместимость всех трех функций на одном протонном ускорителе определяется прежде всего параметрами пучков: энергией, степенью монохроматичности, интенсивностью, стабильностью этих параметров в течение длительного периода работы, возможностью их вариации в необходимых пределах. Опыт показал, что для терапевтического облучения, производства короткоживущих радионуклидов и для диагностических целей энергия протонов находится в диапазоне примерно 40—250 МэВ⁴⁴.

Институт теоретической и экспериментальной физики (Москва) совместно с рядом других институтов приступил к проектированию медико-биологического протонного комплекса с собственным ускорителем⁴⁴ на энергию до 220 МэВ. Интенсивность внешнего пучка — 10^{12} протонов/с. Из восьми каналов внешних пучков семь предназначены для лучевой терапии, протонной радиографии и радиобиологических исследований. Пучки предполагается вводить в пять процедурных помещений горизонтально, вертикально и под углом 45° . Наличие пяти процедурных кабин позволит проводить до 100 лучевых сеансов в день. Восьмой канал будет использоваться для производства короткоживущих радионуклидов.

Одновременно с развитием биомедицинских исследований и накоплением опыта работы с пучками быстрых тяжелых ионов исследовалась возможность создания более современных многоцелевых ускорителей ионов⁴⁵⁻⁴⁷. В таблице приведены данные об интенсивности и импульсном

Т а б л и ц а

Интенсивность и импульсный разброс пучков проектируемого ионного биомедицинского ускорителя⁴⁷

Тип ускоряемых ионов	p	α	C	Ne
Интенсивность, c^{-1}	$2,25 \cdot 10^{10}$	$5,5 \cdot 10^9$	$1,1 \cdot 10^9$	$5 \cdot 10^8$
$\Delta p/p$	$2 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-2}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$

разбросе пучков ионов на проектируемом в Лоуренсовской лаборатории (США) биомедицинском ускорителе.

Авторами проекта^{45,47} большое внимание уделено системе транспортировки пучка к пациентам, принципам организации высокоэффективного медицинского ускорительного комплекса, выполнены расчеты стоимости ускорителя в различных вариантах.

После тщательного анализа возможного варианта типа будущего медицинского ионного ускорителя авторы проекта пришли к выводу, что по стоимости целесообразнее ориентироваться либо на синхротрон, либо на сверхпроводящий фазотрон. Выбор варианта будущего тяжелоионного синхротрона зависит от требований к его параметрам. Такие из них, как средняя интенсивность пучка и частота повторения, определяют интенсивность инжектируемых, ускоряемых и выводимых в каждом цикле частиц. Интенсивность частиц в ускорителе задает апертуру камеры, размеры магнитных блоков, параметры ускоряющих устройств и систем питания магнитов. Для легких ионов апертура задается ограничением на пространственный заряд, для тяжелых — многооборотной инжекцией. От величины энергии инжектируемых ионов зависит рабочий диапазон высокочастотных ускоряющих устройств; в свою очередь параметры инжектора во многом определяются применяемым ионным источником. В работе⁴⁷ приводятся параметры проектируемого тяжелоионного синхротрона.

В проекте объединенной группы ученых ряда институтов Карлсруэ и Гейдельберга (ФРГ), посвященного проблемам терапии и диагностики пучками заряженных частиц⁴⁸, рассматривается предложение о сооружении синхротрона для целей терапии и диагностики с помощью протонов и α -частиц. Создание ускорителя намечается провести в три этапа: I этап — ускорение протонов до энергий 200—260 МэВ с интенсивностью до 10^{11} протонов/с; II этап — ускорение ионов гелия до энергий 800—900 МэВ при интенсивности до $5 \cdot 10^{10}$ ядер/с; III этап — ускорение протонов до энергии 740 МэВ в целях создания высокоинтенсивных мезонных пучков.

Итак, на основе результатов исследований в области радиотерапии и радиодиагностики признано целесообразным создание специализированных медицинских ускорителей. Проекты таких ускорителей разработаны уже в ряде стран.]

б) Детекторы

В ионной радиодиагностике используются традиционные и самые современные детекторы заряженных частиц: сцинтилляционные счетчики, пропорциональные и дрейфовые камеры, фотоэмульсии, люминесцентные

экраны и твердотельные детекторы. Сцинтилляционные счетчики используются как для измерения и контроля интенсивности пучков частиц, так и непосредственно для получения радиографического изображения. Система из сцинтилляционных счетчиков служит для организации триггера, т. е. импульса управления и записи информации с координатных пропорциональных камер²², стартового импульса для систем дрейфовых камер^{33, 38-40}. Набор таких сцинтилляционных счетчиков служит для определения остаточного пробега²². Годоскопические системы на основе монокристаллов NaI помимо определения координат прохождения частиц служат и для определения остаточного пробега⁴⁹. Применение координатных пропорциональных камер в сочетании с большим кристаллом NaI¹⁵ существенно улучшает координатное разрешение системы. Применение сцинтилляционных счетчиков на основе монокристаллов NaI обусловлено большим световым выходом, высокой линейностью в зависимости амплитуды от передачи энергии⁵⁰.

Такие координатные детекторы, как пропорциональные и дрейфовые камеры, применяются в физических исследованиях лишь в последнее десятилетие⁵¹⁻⁵⁴, но, несмотря на молодость метода, являются основой современных установок в физике высоких энергий и с успехом применяются в прикладных областях науки и техники. Примером последнего является их использование применительно к радиографии. Широкое распространение пропорциональных камер объясняется хорошим пространственным разрешением, простотой конструкции, высоким временным разрешением, малым мертвым временем и рядом других преимуществ перед другими детекторами. Не останавливаясь на принципах работы многопроволочных пропорциональных и дрейфовых камер, подробно описанных в⁵⁴, отметим, что дрейфовые камеры, в которых определение координат прохождения частиц происходит по измерению времени дрейфа электронов ионизации, имеют пространственное разрешение около 60 мкм⁵⁵, примерно в несколько раз выше пространственного разрешения пропорциональных камер.

В отличие от более или менее стандартной ситуации для эксперимента физики высоких энергий, при которой число регистрируемых в памяти ЭВМ событий за единицу времени сравнительно невелико, при радиографических исследованиях число событий, подлежащих регистрации за тот же интервал времени, на несколько порядков выше. А это требует повышения скорости записи, создания быстрой предварительной системы отбора событий (в методе ядерного рассеяния). Одним из возможных способов сокращения времени считывания информации с пропорциональных камер в память ЭВМ является ее кодирование^{56,57}.

Всевозможные люминесцентные экраны в сочетании с телевизионными системами наблюдения, фото пленки, применяемые как с интенсифицирующими экранами, так и без них^{58,59}, наряду с такими достоинствами, как простота и дешевизна, обладают рядом недостатков.

Твердотельные детекторы, применяемые обычно для регистрации ионов⁶⁰, привлекают многими достоинствами: пороговой чувствительностью к тяжелым заряженным частицам, относительной простотой обработки, высокой эффективностью регистрации. Детекторы могут иметь самую различную форму и размеры. Для целей ионной радиографии наиболее подходящими оказались многослойные детекторы из лексановых пленок^{12,15}. Для пространственной реконструкции объекта информация, полученная в каждом слое детектора, может быть представлена в виде, удобном для обработки на ЭВМ¹⁵, с помощью которой распределение остановок частиц по глубине представляется в виде «рельефа». Количественная информация о координатах остановок может быть исполь-

зована для расчета распределений электронной плотности, а также для получения профиля «рельефа» вдоль любой координаты, либо для трехмерной реконструкции объекта методом ионной томографии.

5. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИОННОЙ РАДИОГРАФИИ

В предыдущих главах было показано, что ионная радиография уже вошла в стадию применения на пациентах в диагностике опухолевых заболеваний молочных желез, мягких тканей конечностей, интенсивно исследуются возможности ИР в диагностике заболеваний головного мозга и других мягких тканей.

При помощи ионов может быть достигнута большая контрастность изображения, чем при использовании рентгеновских лучей. Вместе с тем, при одинаковой контрастности изображения дозы облучения, сопутствующие ионной радиографии, значительно ниже доз, получаемых при рентгенографии. Физические свойства ионов, отличные от физических свойств рентгеновских лучей, открывают дальнейшие перспективы их использования в диагностике. Метод ИР применим в тех случаях, когда поражения ткани приводят к изменению ее плотности или к изменениям морфологии, даже если они относительно малы.

В работах Стюарда^{8,10} уделено большое место обсуждению потенциальных возможностей ионной радиографии. Он полагает, что будет много ситуаций, при которых поражения будут обнаруживаться с помощью ИР и не будут обнаруживаться при самой современной рентгенографии. Стюард считает, что ИР окажется способной обнаруживать большинство поражений головного мозга, включая его отек, может применяться для диагностики гранулематоза и ракового поражения легкого. Он считает, что есть основания надеяться на то, что ИР позволит различать доброкачественные и злокачественные опухоли, а также отличать их от неопухолевых состояний. Измерения плотностей тканей указывают на перспективность метода для обнаружения инфаркта миокарда. Активно исследуется возможность диагностирования острой ишемии сердца. Силикоз легких должен обнаруживаться уже на ранней стадии болезни; масса силикозных отложений увеличивает массу легочной ткани; это приводит к снижению пробега частицы в месте пораженных участков ткани. Случайное распределение мелких поражений в ткани легкого приведет к уширению гауссова распределения точек остановки частиц по сравнению с обычно наблюдаемым распределением. Более обоснованные перспективы использования ИР для диагностики различных заболеваний могут быть прояснены после получения достаточно точных данных о физических свойствах нормальных и патологических тканей организма человека и их подробного анализа. Большие потенциальные возможности таит в себе ИР как метод, имеющий большой диапазон радиационной безопасности. Это особенно важно в тех случаях, когда радиация может пагубно повлиять, вызывая генетические эффекты, например при обследовании беременных женщин.

Наиболее молодой из методов ИР — метод ядерного рассеяния — открывает перспективу диагностики по содержанию водорода в тканях. Возможность сопоставления «обычных» и «водородных» изображений значительно повышает диагностический потенциал этого метода, если будет доказано, что дозы облучения и длительность процедуры окажутся приемлемыми.

Привлечение методов ионной радиографии для опознания опухолей на ранней стадии болезни в сочетании с лучевой терапией, бесспорно,

сделает лечение более эффективным и приведет к повышению выживаемости.

Возможно, ИР найдет применение в других областях науки и техники. Примером может служить известный физико-археологический эксперимент Альвареса с соавторами, предпринятый с целью выяснить, существует ли потайная комната в теле пирамиды Хефрена, аналогичная найденной в теле пирамиды Хеопса ⁶¹. Источником излучения служили космические мюоны, летящие в разных направлениях; изучение закономерности поглощения их камнем пирамиды показало отсутствие полостей в камне. Этот метод можно назвать монументальной томографией.

Промышленная радиография может явиться областью применения метода ядерного рассеяния там, где нужно использовать большой пробег протонов высокой энергии в веществе, а также в случаях, когда требуются сведения о содержании водорода в объекте.

6. ВЫВОДЫ

Итак, за последние десять лет интенсивно развивается новое направление — ионная радиография (ИР). Ряд методов ИР проходит стадию клинических испытаний. Усилиями физиков, инженеров, врачей и математиков теоретически обоснованы и экспериментально показаны преимущества, которые дает использование ионов: более низкие дозы облучения, более высокая контрастность изображения, чем в рентгенографии, возможность обнаружения глубоко залегающих областей поражения малого размера, т. е. возможность эффективного применения ИР в ранней диагностике опухолевых и других опасных заболеваний.

Решающий вопрос будущего ионной радиографии для целей медицинской диагностики состоит, во-первых, в том, оправдываются ли в полной мере в реальной клинической практике потенциальные возможности метода, и, во-вторых, насколько простой, удобной и доступной окажется соответствующая аппаратура для широкого применения в клинических условиях. Основным и общим для всех методов ИР недостатком является высокая стоимость ускорителя — источника излучения, систем транспортировки пучков, а также аппаратуры. Вместе с тем стандартизация и промышленный выпуск аппаратуры для радиографических исследований могут способствовать значительному снижению ее стоимости.

Создание сравнительно простых специализированных ускорителей, предназначенных для биомедицинских исследований, радиотерапии, диагностики, а также для производства радионуклидов, позволит свести к минимуму затраты и обеспечить высокую пропускную способность комплекса.

Развитие нового метода диагностики — ионной радиографии — демонстрирует пример плодотворного влияния фундаментальной науки, в данном случае физики частиц и атомного ядра, на прикладные области исследования. Имеются основания полагать, что ионная радиография займет в самом ближайшем будущем достойное место в ряду современных мощных средств диагностики.

Объединенный институт ядерных исследований,
Дубна (Московская обл.)

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Wilson R. — Radiology, 1946, v. 47, p. 487.
2. Anderson H. U. S. Patent Office, Washington, D. C. Patent Gazette 758, 673, Sept. 1960; Patent No. 2, 953, 510 (1960).
3. Koehler A. M. — Science, 1963, v. 160, p. 303.

4. Steward V. W., Koehler A. M.— Science, 1973, v. 173, p. 913.
5. Steward V. W., Koehler A. M.— Nature, 1973, v. 245, p. 38.
6. Steward V. W., Koehler A. M.— Radiology, 1974, v. 110, p. 217.
7. Steward V. W., Koehler A. M.— Surg. Neurol., 1974, v. 2, p. 283.
8. Steward V. W.— Rush-Presbyterian — St. Luke's Medical Bull., 1975 v. 14, No. 2, p. 55.
9. Koehler A. M. Proton and Heavy-Ion Radiography.— In: American Physical Society Meeting Session on Biomedical Applications of Particle Accelerators.— Washington D.C., 28 April, 1975.
10. Steward V. W.— IEEE Trans. Nucl. Sci., 1976, v. NS-23, p. 577.
11. Review Particle Properties.— Rev. Mod. Phys., 1976, v. 48, No. 2, pt. II, p. 44.
12. Benton E. V., Henke R. P., Tobias C. A., Cruty M. R. LBL-2887.— Berkeley, 1975.
13. a) Martin R. L.— In: IV Union Conference on Particle Accelerators, Moscow, USSR, Nov. 1974.
b) Martin R. L.— В кн. I Международный семинар по использованию протонных пучков в лучевой терапии. Москва, 1977.— М.: Атомиздат 1977.
14. West D., Sherwood A. G.— Nature, 1972, v. 239, p. 157.
15. Tobias C. A., Benton E. V., Carr M. P. — In: LBL-5610.— Berkeley, 1977.— p. 164.
16. Koehler A. M., Dickinson J. G., Preston A. M.— Rad. Res., 1965, v. 26, p. 334.
17. Dubal L., Wiggli U.— J. Comp. Assisted Tomography, 1977, v. 1, p. 300.
18. Человек. Медикобиологические данные: Доклад рабочей группы комитета II МКРЗ по условному человеку. Публикация № 23/Пер. с англ. Ю. Д. Парфенова.— М.: Медицина, 1977.
19. Kim Y. S.— Rad. Res., 1974, v. 57, p. 38.
20. Martin R., Foss M., Moenich J., Lary R.— In: Particle Accelerator Conference. Washington, D.C., March 1975.
21. Moffitt D. R., Colton E. P., Concaildi G. A., Hoffman E. W., Klem R. D., Knott M. J., Kramer S. L., Martin R. L., Parker E. F., Passi A. R., Schultz P. F., Stockley R. L., Timm R. E., Skaggs L. S., Steward V. W.— IEEE Trans. Nucl. Sci., 1975, v. NS-22, p. 1749.
22. Crowe K. M., Budinger T. F., Cahoon J. L., Elisher V. P., Huesman R. H., Kanstein L. L.— Ibid., p. 1752.
23. Tobias C. A., Lyman J. T., Chatterjee A., Howard J., Massabee H. D., Raju M. R., Smith A. R., Sperinde J. M., Welch G. P.— Science, 1971, v. 174, p. 1131.
24. Benton E. V., Henke R. P., Tobias C. A., LBL-2016.— Berkeley, 1973.
25. Benton E. V., Henke R. P., Tobias C. A.— Science, 1973, v. 182, p. 474.
26. Tobias C. A.— Radiology, 1973, v. 108, p. 145.
27. Анисимов Ю. С., Говорун Н. Н., Головатюк В. М., Заневский Ю. В., Иванов А. Б., Иванченко И. М., Крамаренко В. А., Мойсенз П. В., Моучка Л., Пешехонов В. Д., Семенюшкин И. Н., Сеннер А. Е., Ситар Б., Тяпкин И. А., Черненко С. П. Препринт ОИЯИ Р13-11872.— Дубна, 1978.
28. Cormack A. M., Koehler A. M.— Phys. Med. Biol., 1976, v. 21, p. 560.
29. Hanson K. M.— In: Proc. of Intern. Symposium on Computer Assisted Tomography in Nontumor Diseases of the Brain, Spinal Cord and Eye.— N.I.H., 1976.
30. Hanson K. M., Bradbury J. N., Cannon T. M., Hutson R. L., Laubacher D. B., Macek R., Paciotti M. A., Taylor C. A., Los-Alamos LA-UR-77-2385, New Mexico, IEEE TRANS., Nucl. Sci., 1978, v. 25, p. 657.
31. Goitein M.— Nucl. Instr. and Meth., 1971, v. 101, p. 509.
32. Huesman R. H., Rosenfeld A. H., Solmitz F. T., LBL-3040.— Berkeley, 1975.
33. Saudinos J., Charpak G., Sauli F., Townsend D., Vinciarelli J.— Phys. Med. Biol., 1975, v. 20, p. 890.
34. Azhgirey L. S., Vzorov I. K., Zrel'ov V. P., Meshcheryakov M. G., Neganov B. S., Ryndin R. M., Shabudin A. F.— Nucl. Phys., 1959, v. 13, p. 258.
35. Breskin A., Charpak G., Babioud B., Sauli F., Trautner N.— Nucl. Instr. and Meth., 1974, v. 119, p. 9.
36. Bystricky J., Lehar F., Janout Z. CEA-N-1547 (E) — CEN, Saclay, France, 1972.
37. Corley D. M., Wall N. S., Palevsky H., Friedes J. L., Sutter R. J., Bennet G. W., Simpson W. D., Phillips G. C., Igo G. W., Stearns R. L.— Nucl. Phys. Ser. A, 1959, v. 184, p. 437.

38. Charpak G., Majewski S., Perrin Y., Saudinos J., Sauli F., Townsend D., Vinciarelli J.— *Phys. Med. Biol.*, 1976, v. 21, p. 941.
39. Dubal L., Eaton G. M., McCulloch J., Pozar F.— *Annual Report. SIN.*— Villigen, Switzerland, 1976.
40. Berger J., Duchazeaubeneix J. C., Faivre J. C., Garreta D., Legrand D., Roger M., Saudinos J., Raybaud C., Salamon G.— *Цит. в¹³⁶ сб.*; submitted to «*Journal of Computer Assisted Tomography*».
41. Dubal L.— In: *Proc. of 7th Intern. Conference on Cyclotrons and Their Applications*. Zürich, Switzerland, Aug. 19–22, 1975.— p. 471.
42. Dubal L.— *Atomkernenergie (ATKE)*, 1976, Bd. 27, Lfg. 3, S. 189.
43. Charpak G. Applications of Proportional Chambers to some Problems in Medicine and Biologie. Invited paper given at the Wire Chamber Conference. Vienna, Austria, 14–16 February 1978.
44. а) Чувило И. В., Гольдин Л. Л., Хорошков В. С., Воронцов И. А., Клейнбок Я. Л., Ломанов М. Ф., Павлонский Л. М., Федотов О. П., Глухих В. А., Титов В. А. «Многокабинный медико-биологический протонный комплекс с собственным ускорителем». — *Цит. в¹³⁶ сб.*
б) Чувило И. В. — В кн. *Международная конференция по ускорениям заряженных частиц высоких энергий*. Протвино, 1977. Т. II, с. 431.
45. Grunder H. A., Leeman Gh. W. Design of Future Biomedical Accelerators.— In: *LBL-5610.*— Berkeley, 1977.— P. 219.
46. Biological and Medical Research with Accelerated Heavy Ions at the Bevalac. 1974–1977; *LBL 5610.*— Berkeley, 1977.
47. Leeman Ch., Alonso J., Clark D., Grunder H., Hoyer E., Staples J., Voelker F. Accelerator Facilities for Particle Radiation Therapy.— *Цит. в¹³⁶ сб.*
48. Strahlentherapie und Diagnostik mit Ionen und π -Mesonen, Eine Projektstudie im Auftrag des BMFT.— Heidelberg, 1977.
Arendt F., Heinz W.,— *Ibid.*— P. 251.
49. Tobias C. A., Hayes T. L., Massabee H. D., Haeser R. M. Heavy Ion Radiography and Microscopy in Biomedical Studies with Heavy Ion Beams: *UCRL 17357.*— Berkeley, 1967.
50. Birks J. B. The Theory and Practice of Scintillation Counting. N. Y.: Pergamon Press, 1964.
51. Charpak G.— *Ann. Rev. Nucl. Sci.*, 1970, v. 20, p. 195. перевод: Шарпак Ж.— *УФН*, 1972, т. 108, с. 339.
52. Rice-Evance P., Spark, Streamer, Proportional and Drift Chambers. Lnd: The Riechellen Press, 1973.
53. Заневский Ю. В. *Пробл. физ. ЭЧАЯ*, 1977, т. 8, вып. 3, с. 631.
54. Sauli F. Principles of Operation on Multiwire Proportional and Drift Chambers; CERN Report 77-09.— Geneva, 1977.
55. а) Водопьянов А. С., Нигманов Т. С., Пугачевич В. П., Рябцов В. Д., Уральский Д. В., Цыганов Э. Н., Шафранов М. Д. Д13-9164,— Дубна, 1975.— С. 28.
б) Filatova N. A., Nigmanov T. S., Pugachevich V. P., Riabtsov V. D., Shafranov M. D., Tsyganov E. N., Uralsky D. V., Vodopianov A. S., Sauli F., Atas M.— *Nucl. Instr. and Meth.*, 1977, v. 143, p. 17.
56. Никитюк Н. М., Раджабов Р. С., Шафранов М. Д. Препринт ОИЯИ Р13-10689,— Дубна, 1977.
57. Никитюк Н. М., Раджабов Р. С., Шафранов М. Д. Препринт ОИЯИ 13-10690, Дубна, 1977.
58. Eilbert R. F., Koehler A. M.— *Nucl. Instr. and Meth.*, 1974, v. 114, p. 581.
59. Curry J., Steward V. W.— *Ibid.*, 1977, v. 147, p. 541.
60. Fleischer R. L., Price P. B., Wolker R. M. Nuclear Tracks in Solids.— Berkeley: University of California Press, 1976.
61. Alvarez L. W., Anderson J. A., Bedwei F. E., Burkhard J., Fakhry A., Girgis A., Goneid A., Hassan F., Iverson D., Lynch G., Miligy Z., Moussa A. H., Mohamed-Sharkawi, Yazolino L.— *Science*, 1974, v. 167, p. 832.