

С. А. Люльченко, М. А. Жовнер, А. Н. Калинкевич

Институт прикладной физики НАН Украины, Сумы

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ИОНОВ С БИОЛОГИЧЕСКИМИ СРЕДАМИ С ПОМОЩЬЮ GEANT4

Создана модель, которая позволяет исследовать процесс взаимодействия ионного пучка с биологическими объектами. Также исследован вклад вторичных частиц в формирование общей дозовой нагрузки. Модель содержит все необходимые элементы системы формирования ионного пучка, параметры которых могут интерактивно меняться, а также дополнительные приложения для обработки результатов виртуального эксперимента. Исследования проводились на объекте, размеры и физико-химические свойства которого соответствовали биологической клетке.

Ключевые слова: Geant4, дозовая нагрузка, биологическая клетка, длина пробега, пик Брегга, метод Монте-Карло, вторичные процессы.

Введение

Для анализа результатов различных экспериментов важно знать, какие процессы происходят при взаимодействии частицы с веществом мишени. Взаимодействие частиц с веществом зависит от их типа, заряда, массы и энергии. Заряженные частицы ионизируют атомы вещества, взаимодействуя с электронами. Взаимодействие частиц зависит от таких характеристик вещества, как плотность, атомный номер вещества, средний ионизационный потенциал вещества [1, 2].

Лучевая терапия (ЛТ) злокачественных новообразований занимает особое место среди наиболее востребованных методов лечения онкологических заболеваний. В развитых странах в 70 % случаев лечение онкологических больных происходит с применением методов лучевой терапии [3 - 10].

Задача ЛТ состоит в создании равномерного распределения поглощенной дозы в области, которая определена врачом-радиологом как кли-

нический (патологический) объем (CTV, clinical target volume).

В современной физике исследование ЛТ широко распространено за счет моделирования физических процессов. Таким образом, целью данного исследования является построение модели для изучения процессов взаимодействия с веществом, исследование зависимости поглощенной дозы от глубины проникновения протона в биологическую среду [4].

Протонная терапия является примером практического применения теоретических знаний в области взаимодействия частиц с веществом. В настоящее время протонная терапия – наиболее мощное средство для получения очень высокой конформности дозовых распределений. На рис. 1 показаны глубинные дозовые распределения для наиболее часто используемых излучений. В силу наличия пика Брегга использование протонов позволяет действовать на опухоль более локально, нанося при этом достаточно малый вред здоровым клеткам [4, 11].

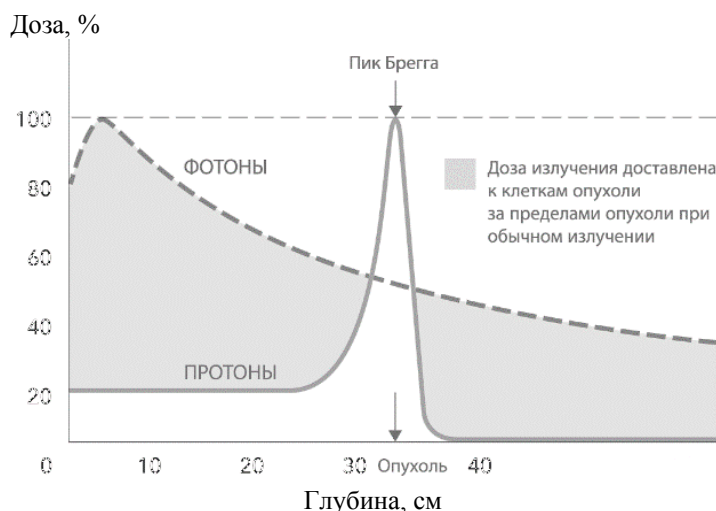


Рис. 1. Распределение энергии для фотонов и протонов.

© С. А. Люльченко, М. А. Жовнер, А. Н. Калинкевич, 2017

Область физики, изучающая взаимодействие с веществом, активно развивается. Существуют всемирно известные научные центры по исследованию таких взаимодействий. Одним из таких научных центров является GSI – Центр по изучению тяжелых ионов имени Гельмгольца (нем. GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung), с данными которого сравнивались результаты [12].

Воздействие ионизирующего излучения на биологическую ткань определяется не только поглощением энергии излучения атомами и молекулами среды, но и характером распределения этой энергии в облучаемом объекте, распределением облучения во времени, видом излучения и другими факторами. Биологическое действие ионизирующего излучения зависит как от излучения, так и от его энергии [13].

При прохождении ионов через вещество возникают вторичные процессы. Вторичные частицы вносят существенный вклад в распределение дозы, поэтому изучение параметров вторичного излучения весьма важно, что и будет сделано в последующих работах [4, 14, 11, 15].

Теоретические сведения о взаимодействии частиц с веществом

При прохождении через вещество частицы взаимодействуют с атомами, из которых оно состоит, т. е. с электронами и атомными ядрами. В результате взаимодействий частицы теряют свою энергию.

Основным механизмом взаимодействия тяжелых заряженных частиц с веществом, в результате которого они теряют свою энергию, является ионизация и возбуждение атомов среды путем электромагнитного взаимодействия с электронами.

Для получения полных потерь на единице длины пути нужно учесть взаимодействие с электронами при всех возможных параметрах соударения с частицей [3, 9]

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi q^2 e^2}{mV^2} n \int_{r_{min}}^{r_{max}} \frac{dr}{r} = \frac{4\pi q^2 e^2}{mV^2} n \ln \frac{r_{max}}{r_{min}}. \quad (1)$$

Более строгие расчеты с учетом квантово-механических и релятивистских эффектов выполнены Бете [3, 9]

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi q^2 e^2}{mV^2} n \left(\ln \frac{2mV^2}{I(1-\beta^2)} - \beta^2 - \delta - u \right), \quad (2)$$

где $I = (13,5Z) \cdot 1,6 \cdot 10^{-19}$ – средний ионизационный потенциал атомов поглощающего вещества; $\beta = v/c$; δ и U – члены, учитывающие эффект плотности и связанности электронов [3, 9].

В релятивистской области наблюдается медленное увеличение удельных потерь с увеличением энергии частиц. Физическая причина этого заключается в релятивистском сжатии кулоновского поля частицы [6].

При каждом ионизационном столкновении заряженной частицы с атомом выбивается один или несколько электронов. Наиболее быстрые из этих электронов способны создавать вторичную ионизацию. Вторичные электроны, энергия которых велика в сравнении с энергией ионизации, называют δ -электронами [3 - 5].

Большая часть δ -электронов вылетает под углами, близкими к $\pi/2$ относительно направления движения частицы. Энергия, переданная заряженной частицей электрону, равна [3, 9]

$$E_{\delta} = E_{\delta max} \cdot \cos^2 \varphi, \quad (3)$$

где максимальная энергия $E_{\delta max}$ задается формулой $\delta E_{max} = 2mV^2$.

Электроны, вылетающие под малыми углами к траектории частицы, имеют максимальную энергию, а вылетающие под углами, близкими к 90° , к траектории частицы, имеют энергии, близкие к нулю. Последние составляют подавляющее большинство среди общего числа электронов.

Проходя через слой вещества, заряженная частица испытывает многочисленные упругие взаимодействия с атомом как целым, которые представляют собой рассеяние в поле ядра атома. Характер взаимодействия частицы с ядром зависит от расстояния их сближения, зависящего от энергии частиц.

Вероятность ядерных реакций составляет ~7% от вероятности ионизационных взаимодействий для 2 МэВ протонов при $T_e^{min} = 0,1$ МэВ. С увеличением энергии это соотношение уменьшается, например для 200 МэВ протонов она меньше 1%. Поэтому иногда ядерные взаимодействия рассматриваются как поправка к электромагнитным процессам. Таким образом, основными потерями энергии являются потери на ионизацию [3].

Geant4 и моделирование взаимодействия с веществом методом Монте-Карло

Наиболее достоверным методом для исследования процессов прохождения излучения через вещество является метод Монте-Карло. Geant4 – это пакет библиотек для моделирования процессов взаимодействия с веществом. Объектно-ориентированный пакет библиотек Geant4 разработан международной научной коллаборацией в Европейской лаборатории физики частиц (CERN

– Conseil Europeen pour la Recherche Nucleaire, Европейская организация ядерных исследований) и предназначен для моделирования взаимодействия излучения с веществом. Встроенные средства Geant4 позволяют полностью описать физический эксперимент: геометрию системы, химический состав образующих его материалов, типы частиц, участвующих в эксперименте, и физические процессы, управляющие взаимодействием частиц.

Пакет состоит из набора классов, которые можно разделить на следующие категории:

глобальный (global) – содержит систему единиц, констант, генерацию случайных чисел;

материалы и частицы (materials & particles) – реализует функции, необходимые для описания физических свойств частиц и материалов;

геометрия (geometry) – реализует описание геометрии системы и эффективности распространения частиц через объекты системы;

процессы (processes) – содержит модели физических взаимодействий: электромагнитных и адронных;

треки (track) – реализует функции, необходимые для вычисления треков частиц, и передачи требуемой информации чувствительным объемам (детекторам);

события (events) – управление событиями (запуском начальной частицы и управление всеми образовавшимися вторичными частицами);

запуск (run) – управление группой событий, происходящих при одной и той же конфигурации геометрии системы [2].

Причем все классы реализуют заложенную в них базовую функциональность. Это значит, что программисту, использующему библиотеки Geant4, необходимо изменять лишь те классы, которые своей начальной функциональностью не соответствуют моделируемой задаче. На практике это значит, что всегда нужно изменять классы ответственные за геометрию системы и применяемые материалы, описание используемых частиц и взаимодействий, сбор данных моделирования, но практически никогда не требуется изменять классы, реализующие самый трудоемкий (в плане программирования) процесс, – непосредственный процесс пролета частиц и их взаимодействие с веществом [2].

Работа программы проходит следующим образом: конструируется геометрия системы, вычисляются сечения взаимодействия всех используемых частиц со всеми используемыми материалами, затем происходит запуск требуемого числа частиц. Далее идет последовательная обработка движения каждой из частиц – создание трека. При этом движение частицы разбива-

ется на малые шаги. На каждом шаге движения по рассчитанной ранее таблице сечений происходит выбор одного из заданных процессов взаимодействия и его реализация, движение идет до полной потери частицей кинетической энергии. Если в процессе взаимодействия образуется вторичная частица, то далее идет создание ее трека по тем же самым принципам, а затем возврат к первичной частице. Моделирование идет до тех пор, пока не будут обработаны все частицы. На каждом из основных этапов может быть вызвана заданная программистом функция, при этом ей доступна полная информация о состоянии частицы: ее координаты, импульс, потери энергии на последнем шаге и многое другое.

Результаты

Для моделирования биологической среды использовался химический состав, приведенный в табл. 1, плотность изучаемого биологического объекта $1,29 \text{ г/см}^3$. Размеры изучаемого объекта были взяты равными 50 мкм, что является усредненным размером биологической клетки в организме человека.

Таблица 1. Доля различных элементов в теле человека (исходя из средней массы человека 67 кг) [2]

Элемент	Масса данного элемента в теле человека, кг	Массовый состав тела человека, %
Кислород	30,481	61
Углерод	11,531	24
Водород	5	10
Азот	1,3	3

На блок-схеме (рис. 2) продемонстрировано только вывод информации на основных этапах для данной задачи. Расчет глубины проникновения протона в ткань проводился за счет исключения учета вторичных частиц.

Для подтверждения правильности работы программы было проведено сравнение с результатами исследований GSI (рис. 3). В данном случае биологическая среда была заменена на воду. Ее часто используют как эквивалент биологической среды.

Энергия налетающих протонов была равна 135 МэВ. Расположение пиков Брегга смещено на достаточно малое расстояние 0,7 мм. Это смещение достаточно мало по отношению к общей глубине проникновения протона. После более подробного анализа кривой Брегга были сделаны выводы о правильности моделирования.

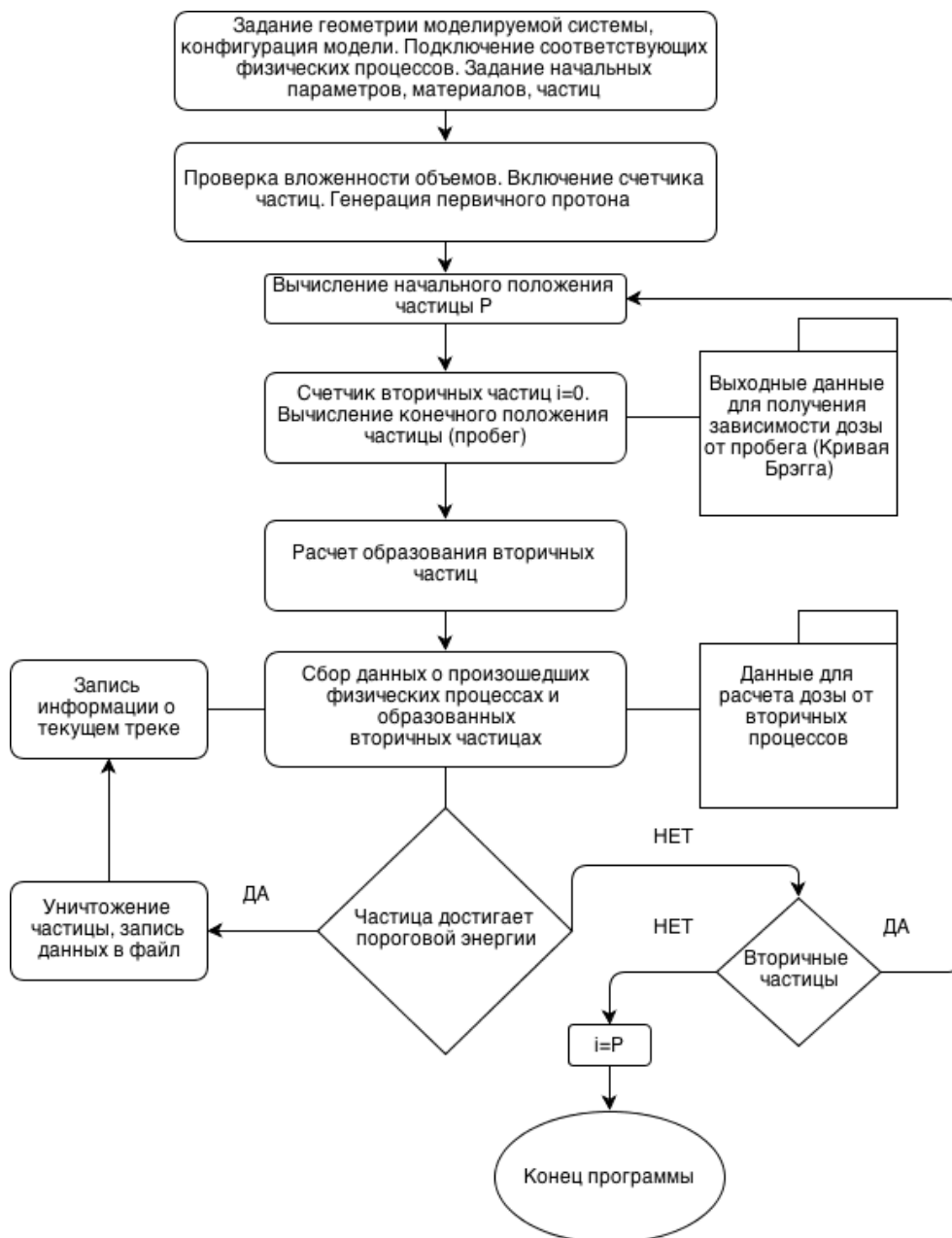


Рис. 2. Блок-схема работы программы Geant4.

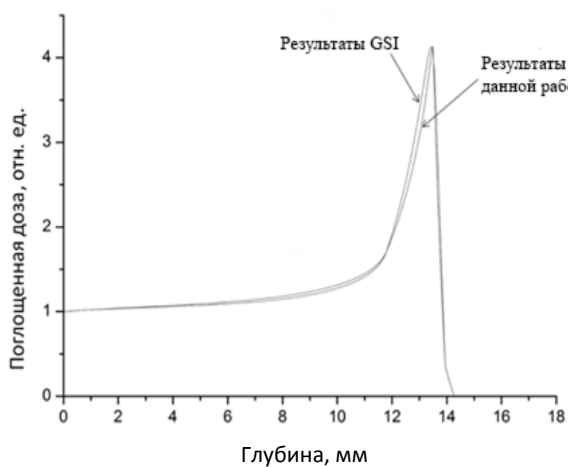


Рис. 3. Сравнение и проверка результатов моделирования.

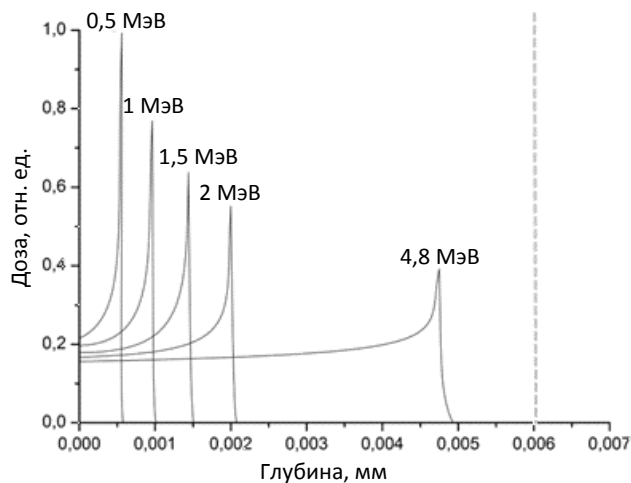


Рис. 4. Моделирование для одиночной клетки.

Моделирование для биологической клетки продемонстрировано на графике (рис. 4). Была исследована зависимость расположения пика Брегга от начальной энергии протона.

На этом этапе моделирование было проведено на объекте, соразмерном с биологической клеткой человека, для энергий протонов 0,5, 1, 1,5, и 2 МэВ. График демонстрирует изменение положения пика Брегга в зависимости от энергии налетающей частицы. Также видны различия

между дозами. В рамках этой работы подробно не рассматривалось формирование дозы. На графике речь идет о полной поглощенной дозе с учетом вторичных процессов.

Пунктирной линией обозначена граница биологической клетки, для которой построена отдельная кривая, полученная при начальной энергии протона 4,8 МэВ.

Подобное моделирование было проведено для различных клеток человеческого организма (табл. 2).

Таблица 2. Элементный состав разных типов тканей, % [9]

Ткань	H	C	N	O	Na	S	Cl	P	K	Fe	Ca	Другие	Плотность, г/см ³
Жир	11,4	59,8	0,7	27,8	0,1	0,1	0,1						0,95
Вода	11,2			88,8									1,00
Мягкая ткань	10,1	11,1	2,6	76,2									1,04
Мозг	10,7	14,5	2,2	71,2	0,2	0,2	0,3	0,4	0,3				1,04
Сердце	10,3	12,1	3,2	73,4	0,1	0,2	0,3	0,1	0,2	0,1			1,06
Хрящ	9,6	9,9	2,2	74,4	0,5	0,9	0,3	2,2					1,10
Кость	3,4	15,5	4,2	43,5	0,1	0,3		10,3			22,5	0,2 (Mg)	1,92
Кровь	10,2	11,0	3,3	74,5	0,1	0,2	0,3	0,1	0,2	0,1			1,060
Мышца	10,2	14,3	3,4	71,0	0,1	0,3	0,1	0,2	0,4				1,050

Результаты моделирования для элементных составов, соответствующих табл. 2, представлены на рис. 5.

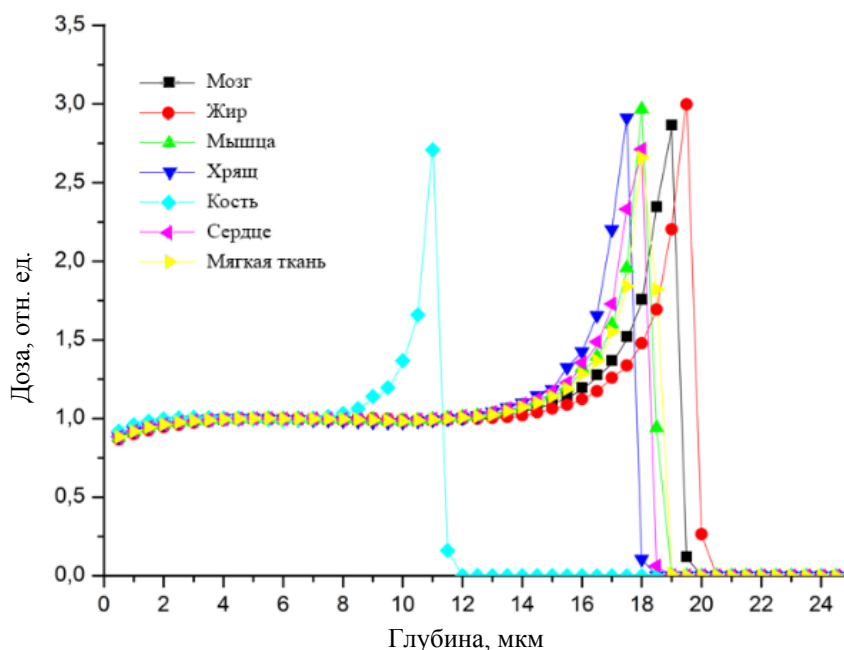


Рис. 5. Результаты моделирования для разных типов тканей. (См. цветной рисунок на сайте журнала).

До этого момента мы вели речь только про общую поглощенную дозу с учетом вторичных процессов. Изучение роли вторичных процессов при взаимодействии ионов с биологическими объектами представляет собой малоизученную и перспективную задачу. Влияние вторичных про-

цессов на общий набор дозы может как улучшить процент выживаемости клетки, так и ухудшить его.

Вклад различных вторичных процессов имеет разное биологическое действие, и дозовую нагрузку соответственно (рис. 6).

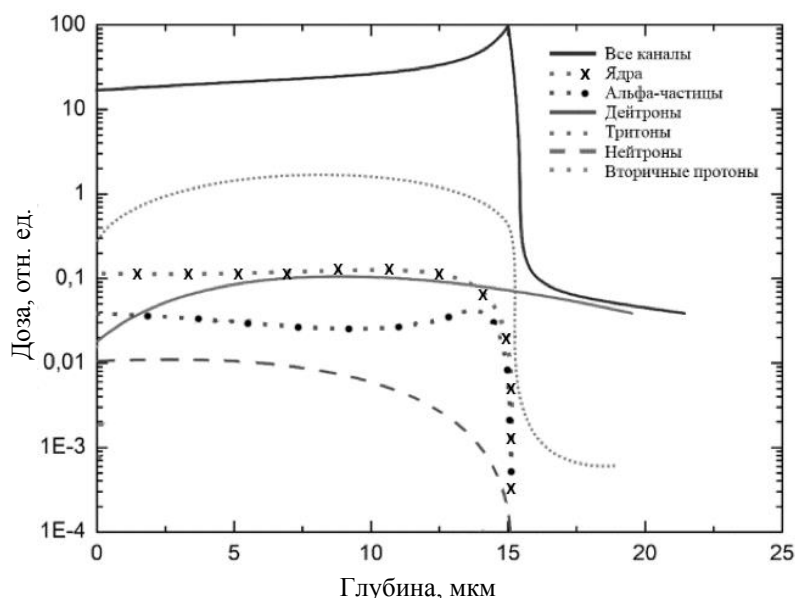


Рис. 6. Дозовая нагрузка от вторичных процессов.

Моделирование с учетом всех вторичных процессов занимает достаточно большой промежуток времени. Потому было решено исследовать только основные вторичные процессы, но при этом увеличить набор статистики и, как следствие, получить более точные данные.

Для моделирования взаимодействия ионов с биологическими объектами программный код

был модифицирован и усовершенствован. Добавлена визуализация. Нужно отметить что визуализация (рис. 7) не играет существенной роли, но позволяет более точно проверить модель. На рисунке видны траектории частиц, каждая частица имеет свой цвет подсветки траектории. Так, например, начальный пучок, состоящий из ионов, подсвечен синим.

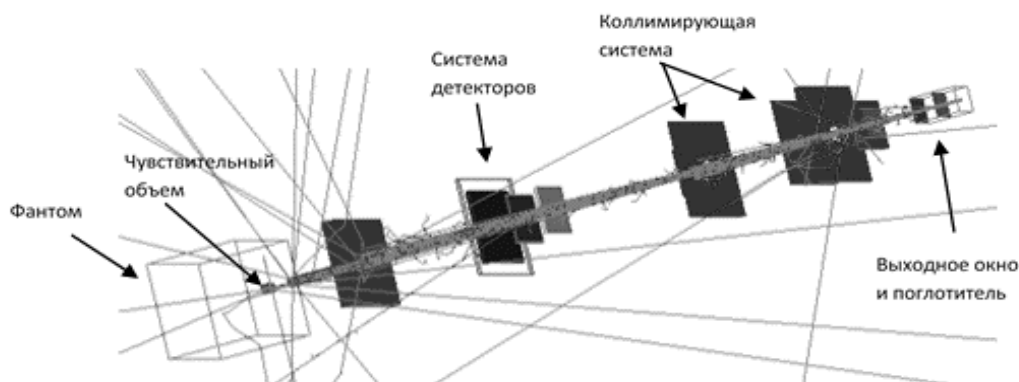


Рис. 7. Геометрия модели.

Моделирование было проведено с помощью Geant4, а анализ данных проводился с помощью программы ROOT. Это пакет объектно-ориентированных программ и библиотек, разработанных в Европейском центре ядерных исследований. Пакет был разработан специально для использования в качестве платформы обработки экспериментальных данных физики и содержит специфичные для этой области продукты, однако также может быть использован для анализа других данных, например в астрономии, химии, статистике.

Заключение

На базе программного комплекса Geant4 создана модель, содержащая все необходимые эле-

менты системы формирования, параметры которых могут интерактивно меняться, а также дополнительные приложения для обработки результатов виртуального эксперимента.

Исследована зависимость дозы от длины пробега частицы в биологической среде. Главным образом исследования проводились на объекте, размеры и физико-химические свойства которого соответствовали биологической клетке человеческого организма. Данные, полученные в работе, будут использованы для дальнейших исследований в этой области.

На основе созданной программы рассчитано распределение плотности потока вторичных частиц.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *McLane V. et al.* ENDF-102 Data formats and procedures for evaluated nuclear data file ENDF-6 // Technical report BNL-NCS44945/04-Rev. Brookhaven National Laboratory, National Nuclear Data Centre. - Upton, NY, USA, 1997.
2. Access mode: <http://www.geant4.org/>
3. *Agostinelli S. et al.* GEANT4 - a simulation toolkit // Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. - 2003. - Vol. A506. - P. 250 - 303.
4. *Berger M.J.* Penetration of proton beams through water I. Depth-dose distribution, spectra and LET distribution // Report NISTIR 5226, National Institute of Standards and Technology, Physics Laboratory. - Gaithersburg, 1993.
5. *Bortfeld T.* An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams // Med. Phys. 1997. - Vol. 24 (12). - P. 2024 - 2033.
6. *Briesmeister J.F.* MCNP - a general Monte Carlo N-particle transport code // Report No. LA-12625-M. Los Alamos National Laboratory, 1997.
7. *Evans R.D.* The Atomic Nucleus. - Malabar, FL: Robert E. Krieger, 1982.
8. *Fippel M., Soukup M.* A Monte Carlo calculation algorithm for proton therapy // Med. Phys. - 2004. - Vol. 31 (8). - P. 2263 - 2273.
9. *GEANT4 collaboration* // Physics Reference Manual, 2003.
10. *ICRU Report 49:* Stopping powers and ranges for protons and alpha particles. - Bethesda, MD, 1993.
11. *Paganetti H.* Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles // Phys. Med. Biol. - 2002. - Vol. 47. - P. 747 - 764.
12. Access mode: <http://gsi.de/>
13. *Kawrakow I.* Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport, I. EGSnrc, the new EGS4 version // Med. Phys. - 2000. - Vol. 7. - P. 485 - 498.
14. *Lee M., Nahum A.E., Webb S.* An empirical method to build up a model of proton dose distribution for a radiotherapy treatment planning package // Phys. Med. Biol. - 1993. - Vol. 38. - P.989 - 998.
15. *Paganetti H., Jiang H., Parodi K. et al.* Clinical implementation of full Monte Carlo dose calculation in proton beam therapy // Phys. Med. Biol. - 2008. - Vol. 53. - P. 4825 - 4853.

С. О. Люльченко, М. О. Жовнер, О. М. Калинкевич

Інститут прикладної фізики НАН України, Суми

**МОДЕЛЮВАННЯ ВЗАЄМОДІЇ ІОНІВ
З БІОЛОГІЧНИМИ СЕРЕДОВИЩАМИ ЗА ДОПОМОГОЮ GEANT4**

Створено модель, за допомогою якої можна досліджувати процес взаємодії іонного пучка з біологічними об'єктами. Також досліджено внесок вторинних частинок у формування загального дозового навантаження. Модель містить усі необхідні елементи системи формування іонного пучка, параметри яких можуть інтерактивно змінюватися, а також додаткові програмні коди для обробки результатів віртуального експерименту. Дослідження проводилися на об'єкті, розміри і фізико-хімічні властивості якого відповідали біологічній клітині людського організму.

Ключові слова: Geant4, дозове навантаження, біологічна клітина, довжина пробігу, пік Брегга, метод Монте-Карло, вторинні процеси.

S. O. Liulchenko, M. O. Zhovner, O. M. Kalinkevich

Institute of Applied Physics, National Academy of Sciences of Ukraine, Sumy

**SIMULATION OF IONS INTERACTION
WITH BIOLOGICAL ENVIRONMENT USING GEANT4**

Computer model that makes it possible to study the interaction of ion beam with biological objects has been created. Contribution of secondary particles to the formation of the total radiation dose was investigated. The model contains all the necessary elements of formation of ion beam and we can interactively change the parameters of the model. For processing of simulation results additional program codes were created. Studies were carried out on the object which size and physicochemical properties are similar to biological cell in the human body.

Keywords: Geant4, dose distribution, biological cell, free path of particle, Bragg peak, Monte Carlo method, secondary processes.

REFERENCES

1. *McLane V. et al.* ENDF-102 Data formats and procedures for evaluated nuclear data file ENDF-6 // Technical report BNL-NCS44945/04-Rev. Brookhaven National Laboratory, National Nuclear Data Centre. - Upton, NY, USA, 1997.
2. Access mode: <http://www.geant4.org/>
3. *Agostinelli S. et al.* GEANT4 - a simulation toolkit // Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. - 2003. - Vol. A506. - P. 250 - 303.
4. *Berger M.J.* Penetration of proton beams through

- water I. Depth-dose distribution, spectra and LET distribution // Report NISTIR 5226, National Institute of Standards and Technology, Physics Laboratory. - Gaithersburg, 1993.
5. *Bortfeld T.* An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams // *Med. Phys.* 1997. - Vol. 24 (12). - P. 2024 - 2033.
 6. *Briesmeister J.F.* MCNP - a general Monte Carlo N-particle transport code // Report No. La-12625-M. Los Alamos National Laboratory, 1997.
 7. *Evans R.D.* The Atomic Nucleus. - Malabar, FL: Robert E. Krieger, 1982.
 8. *Fippel M., Soukup M.* A Monte Carlo calculation algorithm for proton therapy // *Med. Phys.* - 2004. - Vol. 31 (8). - P. 2263 - 2273.
 9. *GEANT4* collaboration // Physics Reference Manual, 2003.
 10. *ICRU* Report 49: Stopping powers and ranges for protons and alpha particles. - Bethesda, MD, 1993.
 11. *Paganetti H.* Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles // *Phys. Med. Biol.* - 2002. - Vol. 47. - P. 747 - 764.
 12. Access mode: <http://gsi.de/>
 13. *Kawrakow I.* Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport, I. EGSnrc, the new EGS4 version // *Med. Phys.* - 2000. - Vol. 7. - P. 485 - 498.
 14. *Lee M., Nahum A.E., Webb S.* An empirical method to build up a model of proton dose distribution for a radiotherapy treatment planning package // *Phys. Med. Biol.* - 1993. - Vol. 38. - P.989 - 998.
 15. *Paganetti H., Jiang H., Parodi K. et al.* Clinical implementation of full Monte Carlo dose calculation in proton beam therapy // *Phys. Med. Biol.* - 2008. - Vol. 53. - P. 4825 - 4853.

Надійшла 18.04.2017

Received 18.04.2017