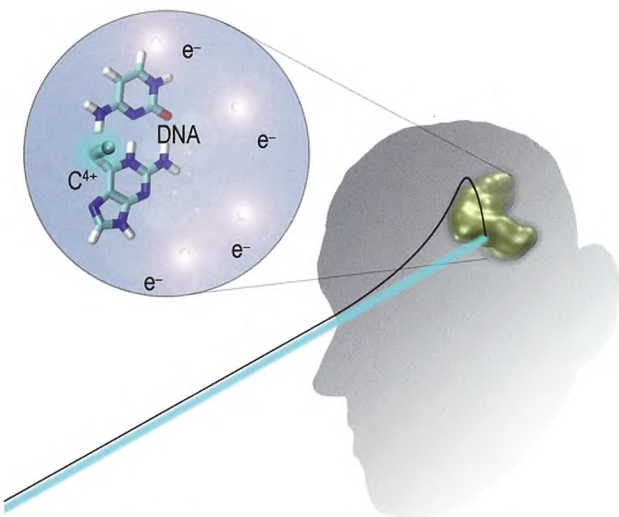


# Kvantemekanisk simulering af elektrondynamikken i ionstrålekræfterterapi

Af Adrian Bøgh Salo, Andreas Alberg-Fløjborg og Ilia A. Solov'yov, Institut for Fysik, Kemi og Farmaci, Syddansk Universitet

Ionstrålekræfterterapi vinder kraftigt frem som behandlingsform. Selvom behandlingen giver gode resultater og de kliniske effekter er veldokumenterede, er der stadig mangler i forståelsen af den underliggende fysik. Det komplicerede ligger i, at man for at kunne give en akkurat beskrivelse af hele processen er nødt til at tage højde for effekter på mange forskellige niveauer, fra kvantemekanisk skala til effekter på celler og væv. Vi har simuleret nogle af de kvantemekaniske processer, der påvirker en kræftcelles DNA. Artiklen her giver et kort overblik over relevansen og vigtigheden i at studere de kollisionsprocesser, der er en del af IBCT, og hvordan de grundlæggende processer kan modelleres med tidsafhængig kvantemekanik.<sup>1</sup>

Strålebehandling mod kræft begyndte så småt for over et århundrede siden med røntgenstråler, som har vist sig at være et effektivt værktøj til bekæmpelsen af sygdommen. I slutningen af 1950'erne begyndte de første forsøgsvisse behandlinger med protonstråler til behandling af kræft, men først i 1990 blev et anlæg taget i brug i et hospitalsmiljø. Det har med tiden vist sig, at tungere ioner kan være en fordel at bruge, og kulstofkerner har vist sig at være velegnede. I Danmark er der ved at blive etableret et partikelterapi-læg i Århus under navnet Dansk Center for Partikelterapi (DCPT). Alt dette kan man læse mere om i Kvant nr. 2 fra 2016, som var et temanummer om hospitalsfysik [1].



**Figur 1.** En stråle af kulstofioner rammer en kræfttumor i hjernen. På mikroskopisk plan rammer en kulstofkerne et stykke DNA fra kræfttumoren, hvorved en masse elektroner slås fri, hvilket giver anledning til en kaskade af følger-virkninger, som leder til kræftcellens død. Den sorte linie illustrerer Bragg-kurven som beskriver energiafsættelsen langs strålens bane.

I de seneste år er interessen for ionstrålekræfterterapi (fork. IBCT fra engelsk *Ion Beam Cancer Therapy*) taget til i forbindelse med, at dens effektive virkning på visse kræfttyper, fx hjernetumorer, er blevet mere åbenbar, og teknologien efterhånden er modnet. Det, der adskiller IBCT fra traditionel strålebehandling, er den måde, hvorpå energien fra strålen afsættes i vævet.

IBCT anvender typisk en stråle af protoner eller kulstofkerner i modsætning til fotoner. Den afsatte energi ved IBCT følger Bragg-kurven, vist som en sort kurve med top tæt ved enden (figur 1). Det vil sige, at hovedparten af energien afsættes mod enden af partiklens bane igennem vævet, hvorefter energiafsættelsen stopper helt [2]. I modsætning til dette er energien, der afsættes ved brug af fotoner, størst ved det yderste væv, hvorefter dosis falder jævnt. Det er derfor med IBCT meget nemmere at aflevere en præcis mængde energi til en tumor og samtidig passe på skrøbeligt omkringliggende væv.

På mikroskopisk niveau ved vi, at kulstofkernerne fra strålen kolliderer med molekyler i kræftcellerne. Hovedparten af skaden til kræftcellen forårsages af sekundære elektroner eksempelvis produceret ved kollision mellem kulstofkernerne og vandmolekyler. Nogle af kulstofkernerne vil dog kolliderer med DNA i kræftcellen, og vi har i dette projekt undersøgt, hvad der sker på kvantemekanisk niveau under sådan en kollision. Vi ved, at en stor del af den skade, IBCT forårsager på kræftceller, er resultat af frie elektroner med høj energi [3, 4]. Det er derfor vigtigt og relevant at undersøge elektronernes dynamik for at forstå oprindelsen til den kaskade af effekter, der i sidste ende fører til kræftcellens død [5]. Det er her, kvantemekanikken kommer os til hjælp, og ved hjælp af supercomputeren Abacus 2.0 har vi opsat en række simuleringer, som afklarer, hvordan elektronerne (i fx kræftcellens DNA) reagerer på kollisionen.

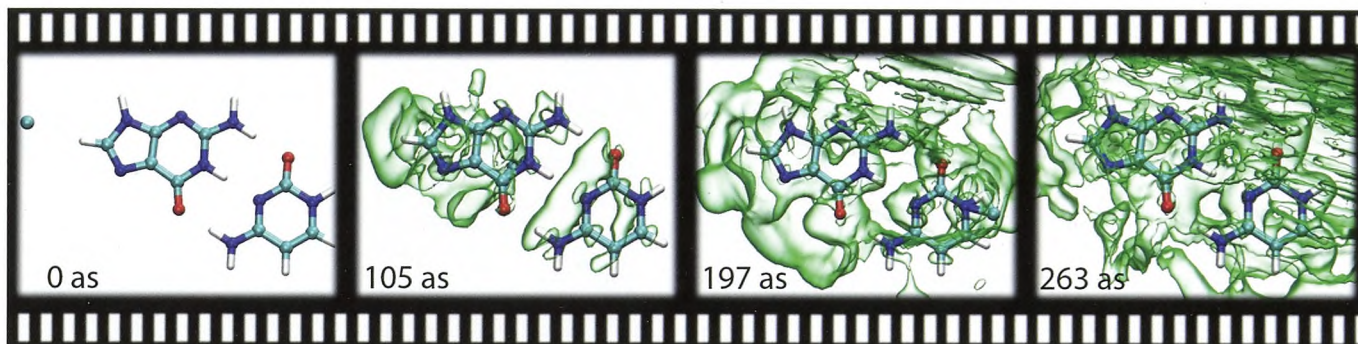
## Computersimulering af kvantemekanik

Vi har i vores undersøgelse brugt et stykke DNA bestående af et enkelt basepar indeholdende cytosin og guanin og brugt en kulstofion med kraftig positiv ladning som projektil, så det stemmer overens med en realistisk situation ved IBCT. Det vil sige, at den proces, vi modellerer, er en kollision mellem en  $C^{4+}$ -ion og et cytosin-guanin-basepar [6].

Kvantemekanik tager udgangspunkt i Schrödinger-ligningen,

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2 \Psi(x, t)}{\partial x^2} + V(x) \Psi(x, t) = i\hbar \frac{\partial \Psi(x, t)}{\partial t}, \quad (1)$$

<sup>1</sup>Denne artikel var en af vinderne i DFSs posterkonkurrence på årsmødet i år.



**Figur 2.** Videoillustration af en eksplosiv kollision mellem  $C^{4+}$  og cytosin-guanin-basepar. Den grønne sky beskriver skyen af elektroner, som rives løs fra baseparret i løbet af kollisionen. Den illustrerede proces er ovre i løbet af nogle få hundrede attosekunder (as). Et attosekund svarer til  $10^{-18}$  sekunder.

som beskriver, hvordan kvantepartikler, såsom elektroner, opfører sig. I bund og grund handler simuleringen om at løse denne ligning for alle elektronerne i systemet, og på denne måde kan vi beskrive den tidlige udvikling af kollisionen og dermed undersøge elektronerens udbredelse i forløbet.

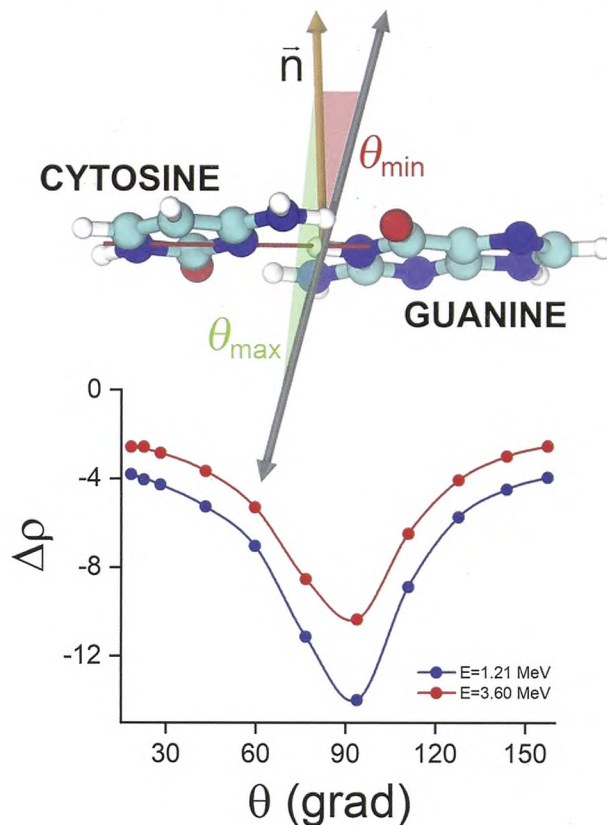
Den specifikke metode, vi har brugt til at løse ligningerne for elektronernes bevægelse, er det, man kalder tæthedsfunktionalteori (engelsk density functional theory, fork. DFT [7, 8]), som er en metode, der bruger den rumligt afhængige elektrontæthed til at beskrive systemer med mange elektroner. Det er en fordelagtig metode til at simulere systemet, da beregningerne bliver mindre krævende end ved at løse Schrödingerligningerne.

Beregningerne begrænses til et rumligt område, der lige akkurat er stort nok til at indeholde baseparret og projektilet i sin bane gennem kollisionprocessen. Systemet er således blevet simuleret i en kasse, hvor ligning (1) løses i hvert punkt i kassen.

Resultaterne fra simuleringerne blev undersøgt af et analyseprogram, som vi udviklede specielt til formålet, så der kunne holdes øje med udviklingen af elektrontætheden omkring udvalgte dele af systemet. Resultatet fra en af simuleringerne er illustreret på figur 2, hvor den grønne sky beskriver skyen af elektroner, som bliver revet løs i løbet af kollisionen. Figuren viser, at effekten af kollisionen eksplosivt skyder elektroner ud af molekylet i løbet af nogle få hundrede attosekunder.

For at kunne danne et komplet billede af, hvordan en kollisionproces forløber, er vi nødt til at tage højde for, at baseparret kan vendes på mange forskellige måder, og at kulstofkernen kan ramme andre steder end blot i centrum af baseparret. Derfor blev der kørt 50 simuleringer sideløbende, hvor der mellem hver simulering var ændret en lille smule på vinklen mellem kulstofkernens bane og baseparret, samt hvor på molekylet projektilet ville ramme. Figur 3 viser effekten af at beskyde baseparret fra forskellige vinkler,  $\theta$ , med to forskellige værdier for den kinetiske energi af kulstofkernen, specifikt 3.60 MeV (rød) og 1.21 MeV (blå). Vinklen  $\theta$  defineres som vinklen mellem normalvektoren for planet, som baseparret ligger i, og projektilets bane. Den største effekt blev observeret ved  $\theta = 90^\circ$ , hvilket svarer til, at kulstofkernen rammer baseparret

langs dets plan og derfor har en lang bane igennem målet. Mængden af "elektrontæthed", der forsvinder fra baseparret i løbet af kollisionen, angives med  $\Delta\rho$ , og ud fra kurverne vil man så derfor forvente, at der vil blive slået op mod 13 elektroner løs ved en sådan kollision.



**Figur 3.** Effekten af at rotere cytosin-guanin-parret har markant indflydelse. Når vinklen mellem kulstofkernens bane og baseparret justeres, har det stor indflydelse på, hvor mange elektroner, der bliver slået fri.

Det går meget godt i tråd med Bragg-kurven, da en kulstofkerne har en kinetisk energi på omtrent 3.6 MeV lige inden Bragg-kurvens top, mens en kinetisk energi på 1.21 MeV passer på en kulstofkerne omkring Bragg-kurvens toppunkt (se figur 1).

### Perspektivering

Med vores simuleringer kan vi forhåbentlig bidrage til en større generel forståelse af sammenhængen mellem

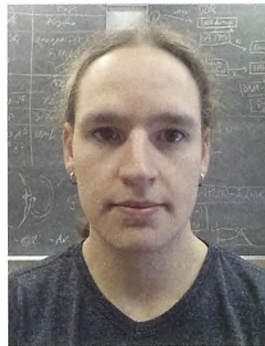
alle de processer, der er en del af IBCT. Vi har meget konkret vist, at tilstedeværelsen af en kraftigt ladet kulstofion forstyrrer baseparret nok til, at der er grobund for dannelsen af frie elektroner, som kan vekselvirke med den indeholdende celle, og derved starte den kaskade af effekter, der i sidste ende fører til cellens død. Vi har vist, at orienteringen af baseparret kan have en stor indflydelse på mængden af elektroner, der frigøres, og der er derfor behov for yderligere teoretiske og beregningsmæssige studier, så de opnåede resultater kan kobles sammen med eksisterende teoretiske modeller, samt fysiske observable, der kan måles eksperimentelt.

Det arbejder vi på allerede nu, hvor vi bruger data fra simuleringerne til at beregne tværsnittet for kollisionsprocessen og derved komme tættere på at give et tal på, hvor mange elektroner man gennemsnitligt kan forvente at slå fri per kollision.

I sidste ende er målet at bidrage til, at hospitalsfysikerne kan beregne dosis endnu mere præcist, så behandlingerne kan blive så skånsomme og effektive som muligt.

## Litteratur

- [1] Christian Skou Søndergaard. Strålebehandling med partikler. *Kvant*, 27(2):28–31, 2016.
- [2] Pernille Bræmer-Jensen and Ulrik I. Uggerhøj. Protonterapiens fysik – en kort udledning af bragg-kurven og dens top. *Kvant*, 28(2):13–18, 2017.
- [3] William P. Levin, Hanne Kooy, Jay S. Loeffler, and Thomas F. DeLaney. Proton beam therapy. *British Journal of Cancer*, 93:849–854, 2005.
- [4] Eugene Surdutovich and Andrey V. Solov'yov. Multi-scale approach to the physics of radiation damage with ions. *The European Physical Journal D*, 68:353–383, 2014.
- [5] Eugene Surdutovich, Oleg I. Obolensky, Emanuele Scifoni, Igor Pshenichnov, Ivan Mishustin, Andrey V. Solov'yov, and Walter Greiner. Ion-induced electron production in tissue-like media and dna damage mechanisms. *The European Physical Journal D*, 51:63–71, 2009.
- [6] Adrian Bøgh Salo, Andreas Alberg-Fløjborg, and Ilia A. Solov'yov. Free-electron production from nucleotides upon collision with charged carbon ions. *Phys. Rev. A*, 98:012702, 2018.
- [7] Miguel A. L. Marques, Neepta T. Maitra, Fernando M. S. Nogueira, Eberhard K. U. Gross, and Angel Rubio. *Fundamentals of Time-Dependent Density Functional Theory*, volume 837. Springer, 2012.
- [8] Erich Runge and Eberhard K. U. Gross. Density-functional theory for time-dependent systems. *Physical Review Letters*, 52:997–1000, 1984.



*Adrian B. Salo* specialestuderende på SDU med Ilia Solov'yov som vejleder, og beskæftiger sig med udvikling og anvendelse af software til kvantemekaniske beregninger på biomolekyler, samt analyse af store datasæt.



*Andreas Alberg-Fløjborg* er specialestuderende på SDU med Ilia Solov'yov som vejleder, og beskæftiger sig med simulering af kollisioner mellem ioner og cellemembraner, som eksemplificeres i de tidlige faser af ionstråleterapi.



*Ilia Solov'yov* er lektor ved SDU med en baggrund i teoretisk og beregningsmæssig fysik og biofysik. Hans gruppe (quantbiolab.com) beskæftiger sig med simuleringer på mange niveauer for at undersøge teori og egenskaber i biomolekyler og uorganiske intelligente materialer.

**PFEIFFER** **VACUUM**

## Vacuum pumper



**To-trins olielampumper**  
**Promotionpris fra DKK 8.000**

Tlf. 3166 8708  
Lars.Scholte@pfeiffer-vacuum.dk  
www.pfeiffer-vacuum.com