

**Mémoire**

présenté

à l'**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1**

pour l'obtention du diplôme d'**Habilitation à Diriger des Recherches**

(arrêté du 23 novembre 1988, modifié par les arrêtés du 13 février 1992 et du 13 juillet 1995)

par

**Michaël BEUVE**

**Modélisation de l'interaction des ions de haute énergie avec la matière inerte, la matière vivante et la matière en mouvement**

Soutenue le 5 décembre 2007 devant la Commission d'Examen :

M Amaldi Ugo (rapporteur)	Professeur de l'Université de Milan Doctor h.c. de l'Université Claude Bernard Lyon 1 Président de la Fondation TERA (Italie) Membre de l'Accademia Nazionale delle Scienze (Italie)
M Balanzat Emmanuel (rapporteur)	Directeur adjoint du CIRIL Directeur de recherche au CNRS
M Delingette Hervé (rapporteur)	Directeur de recherche à l'INRIA
M Ille Bernard	Directeur de l'IPNL
M Moretto Philippe	Professeur à l'Université Bordeaux 1, CENBG
M Mueller Alex	Directeur Adjoint Scientifique CNRS-IN2P3, IPNO
M Rémillieux Joseph (invité)	Professeur émérite à l'Université Claude Bernard Lyon 1 Directeur scientifique du projet ETOILE
M Shariat Behzad	Professeur à l'université Lyon 1, LIRIS



# Table des matières

<b>I</b>	<b>SYNTHÈSE DES TRAVAUX DE RECHERCHE</b>	<b>5</b>
<b>1</b>	<b>Introduction générale</b>	<b>7</b>
1.1	Les traits essentiels de l'interaction ion-matière . . . . .	7
1.2	Des recherches interdisciplinaires . . . . .	9
<b>2</b>	<b>Interaction des ions avec la matière inerte</b>	<b>11</b>
2.1	Introduction . . . . .	11
2.2	Simulation Monte-Carlo de l'émission induite par l'interaction ion-solide . .	11
2.3	Simulation par dynamique moléculaire de la pulvérisation . . . . .	13
2.4	Conclusion et perspectives du chapitre . . . . .	14
<b>3</b>	<b>Interaction des ions avec la matière vivante</b>	<b>17</b>
3.1	Introduction . . . . .	17
3.2	Stratégie de recherche . . . . .	18
3.3	Principe du LEM et influence des principaux paramètres . . . . .	21
3.4	Évaluation expérimentale du LEM . . . . .	24
3.4.1	Choix d'un système biologique <i>in vitro</i> . . . . .	24
3.4.2	Choix des lignées cellulaires . . . . .	25
3.4.3	Principe des expériences . . . . .	25
3.4.4	Dosimétrie . . . . .	26
3.4.5	Principaux résultats . . . . .	28
3.5	Analyse théorique du LEM . . . . .	33
3.5.1	Formalisation . . . . .	33
3.5.2	Distribution de doses locales . . . . .	35
3.5.3	Vers une nouvelle théorie . . . . .	38
3.6	Rôle du système oxydant et antioxydant de la cellule . . . . .	39
3.6.1	La simulation en bref . . . . .	39
3.6.2	Rendements, distribution locales et antioxydants . . . . .	44
3.6.3	Etude de l'effet oxygène sur les rendements . . . . .	46
3.7	Conclusion et perspectives du chapitre . . . . .	51
<b>4</b>	<b>Interaction des ions avec la matière en mouvement</b>	<b>53</b>
4.1	Introduction . . . . .	53
4.2	Insertion dans une équipe d'informaticiens de l'image . . . . .	54
4.3	Introduction et stratégie de recherche . . . . .	55
4.4	Mécanique du poumon . . . . .	58
4.4.1	Modélisation mécanique par éléments finis du mouvement pulmonaire	58
4.4.2	Résolution par la méthode des éléments finis . . . . .	60
4.4.3	Résultats et premières évaluations cliniques . . . . .	62

4.5	Mécanique de la paroi thoracique . . . . .	69
4.5.1	Stratégie et modèle . . . . .	69
4.6	Transformation des mouvements simulés en imagerie scanner 4D . . . . .	71
4.6.1	Les besoins . . . . .	71
4.6.2	Imagerie scanner en quelques mots . . . . .	72
4.6.3	Principe de la modélisation . . . . .	72
4.6.4	Calcul de la densité de matière . . . . .	73
4.6.5	Conversion de la densité de matière en image scanner . . . . .	75
4.6.6	Validation numérique et application au poumon . . . . .	76
4.7	Conclusions du chapitre et perspectives . . . . .	80
<b>5</b>	<b>Conclusion générale</b>	<b>83</b>
<b>6</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>87</b>
<b>7</b>	<b>Annexes de l'interaction ion-matière inerte</b>	<b>95</b>
<b>8</b>	<b>Annexes de l'interaction ion-matière vivante</b>	<b>117</b>
<b>9</b>	<b>Annexes de l'interaction ion-matière en mouvement</b>	<b>163</b>

Première partie

**SYNTHÈSE DES TRAVAUX DE  
RECHERCHE**



# Chapitre 1

## Introduction générale

### 1.1 Les traits essentiels de l'interaction ion-matière

Un ion est un atome qui a perdu des électrons. Il est caractérisé par un numéro atomique  $Z_p$  (nombre de protons du noyau), un nombre de masse  $A_p$  (nombre de protons + nombre de neutrons) et une charge  $Q_p$  (nombre d'électrons perdus). Lorsqu'ils sont accélérés à moyenne et haute énergie<sup>1</sup> (de 0,5 à 400  $MeV/n$ ), les ions interagissent essentiellement avec les électrons de la matière traversée. Les électrons concernés par cette interaction coulombienne peuvent être élevés vers des états de plus haute énergie et même être éjectés de leurs atomes. On parle alors de processus *d'ionisation*. Les ions sont donc des *rayonnements dits ionisants*.

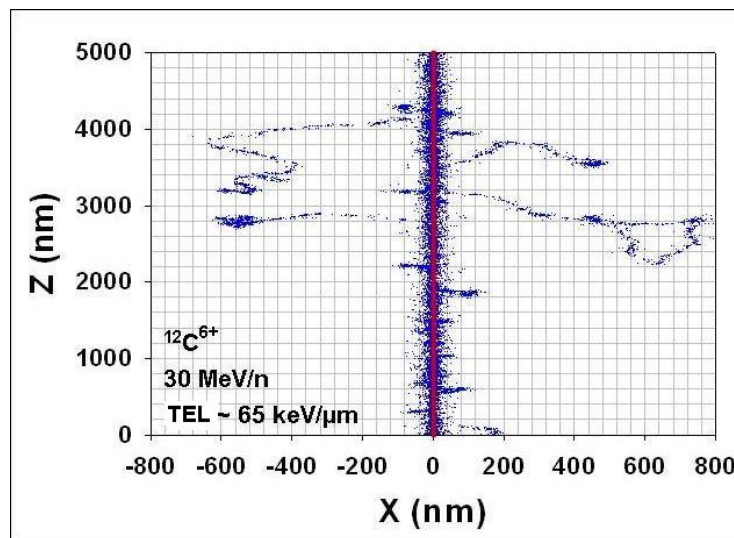


FIG. 1.1 – Exemple de trace simulée dans l'eau par méthode Monte-Carlo. La ligne rouge représente la trajectoire de l'ion. Chaque point bleu représente une ionisation

Les électrons qui sont éjectés de leurs sites se propagent et interagissent avec la matière. Ils peuvent éjecter à leur tour d'autres électrons. Finalement, dans son transport, l'ion génère autour de sa trajectoire des cascades électroniques. La figure 1.1 montre un exemple de distribution spatiale d'ionisation créée par la pénétration d'un ion dans une cible d'eau liquide. On peut observer une zone assez dense que l'on appelle cœur de trace. Dans les cibles solides ou liquides, les électrons proches de la surface peuvent sortir de la cible. Il s'agit de **l'émission électronique**.

<sup>1</sup>Energie cinétique exprimée en Electron-Volt puis divisée par  $A_p$ . Un Electron-Volt est l'énergie cinétique d'un électron accéléré par une tension de un Volt.

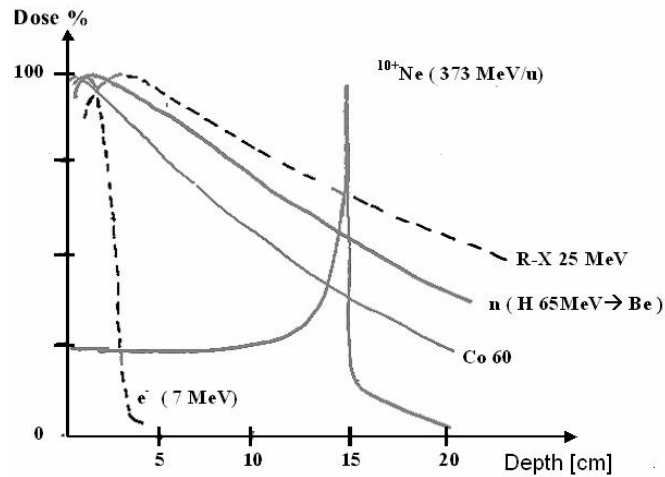


FIG. 1.2 – Dose relative déposée dans l'eau par différents rayonnements ionisants (ions Néon, rayons X, neutrons, rayons  $\gamma$  du Cobalt-60, électrons). L'axe des abscisses représente la profondeur dans l'eau

L'énergie déposée sur le système électronique par l'ion est ensuite transmise aux noyaux des atomes de la cible sous forme d'énergie cinétique. Des atomes de la surface cible peuvent alors être éjectés. C'est le phénomène de **pulvérisation**. Des modifications permanentes de la structure du matériau sont également possibles (amorphisation, cassures de liaisons chimiques...). Du fait de la géométrie du dépôt d'énergie, le passage de l'ion laisse dans certains cas une zone d'endommagement de forme cylindrique, appelée trace amorphe.

Pour qualifier les rayonnements ionisants, a été défini le TEL (Transfert d'Énergie Linéique). Il s'agit de l'énergie moyenne déposée dans la matière par unité de longueur parcourue par les rayons ionisants. Pour les ions de moyenne et haute énergie, le TEL décroît avec l'énergie. Par conséquent, lorsqu'un ion de haute énergie pénètre dans la matière (solide ou liquide), il dépose peu d'énergie à l'entrée de la cible. Cependant, tout au long de son parcours, l'ion perd de l'énergie et donc ralentit. Au fur et à mesure qu'il traverse la cible, l'ion dépose donc de plus en plus d'énergie. Nous pouvons observer sur la figure 1.2 un pic de dépôt d'énergie en fin de parcours. Ce pic, nommé *pic de Bragg*, est le point clé de l'hadronthérapie par faisceau d'ions de haute énergie. Le terme «hadron» de *hadronthérapie* désigne, au sens général, une classe de particules. Dans le cadre de l'hadronthérapie, il se limite aux protons, neutrons et, plus récemment, aux ions légers. Sauf indication contraire, le terme hadronthérapie devra être compris, dans la suite, comme le traitement des tumeurs cancéreuses par faisceau d'ions légers de hautes énergies. Cette radiothérapie est en pleine expansion. A l'échelle mondiale, deux centres d'hadronthérapie (par ions légers) existent au Japon. Deux sont en construction, l'un en Allemagne et l'autre en Italie. La construction d'un centre à Lyon devrait commencer d'ici peu et un projet est à l'étude en Autriche. Le principe de l'hadronthérapie se calque sur celui de la radiothérapie par rayons X. Il s'agit d'irradier de façon optimale le volume tumoral pour détruire la tumeur, tout en épargnant les tissus sains pour réduire les complications. Vis-à-vis des rayonnements X, les faisceaux d'ions sont d'abord intéressants pour leur balistique. D'une part, ces faisceaux ne s'élargissent que très peu lorsqu'ils pénètrent dans la matière — par exemple, à une profondeur de 20 cm dans l'eau, l'élargissement latéral d'un faisceau d'ion carbone est de l'ordre du mm. D'autre part, les ions déposent nettement plus de dose à la fin de leur parcours, ce qui est fondamental pour le traitement des tumeurs profondes (Pic de Bragg cf. figure 1.2).



Le deuxième point fort de la thérapie par ions légers vient des **propriétés radiobiologiques** des irradiations aux ions. Pour une même dose d'irradiation, les effets radiobiologiques dépendent de la nature et de l'énergie de l'ion. Ce qui est remarquable avec les faisceaux d'ions carbone, c'est que pour une même dose d'irradiation, les effets biologiques sont plus importants au pic de Bragg, et donc dans la tumeur, qu'à l'entrée du faisceau dans le patient (tissus sains). Autrement dit, le différentiel tissus sains / tumeur est encore amplifié (cf. figure 1.3).

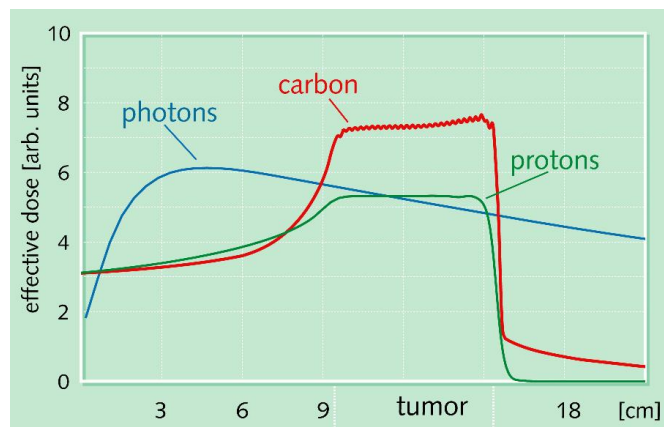


FIG. 1.3 – Dose biologique<sup>2</sup> calculée pour un traitement à un champ d'irradiation. L'axe des abscisses représente la profondeur dans les tissus.

Le dernier atout de l'hadronthérapie vient des interactions nucléaires des ions. Si la probabilité de collision d'un ion avec un noyau est plus faible que la probabilité d'interaction d'un ion avec un électron, le processus n'est pas négligeable. Les processus d'excitation et de fragmentation<sup>2</sup> des noyaux génèrent directement et indirectement des rayons  $\gamma$  que l'on peut détecter à l'extérieur du patient. Comme cette émission est corrélée à la dose déposée, elle offre un moyen de contrôle qualité des séances d'irradiation.

## 1.2 Des recherches interdisciplinaires

L'interaction des ions avec la matière constitue le fil conducteur de l'ensemble de mes activités de recherche. Mon travail de thèse, réalisé au CIRIL<sup>3</sup>, consistait dans le développement d'une simulation Monte-Carlo de l'émission électronique induite par la pénétration d'un ion dans un solide (cf. section 2.2). L'idée était de comprendre et de décrire les mécanismes d'interaction primaire des ions en comparant les prédictions des modèles aux résultats expérimentaux. Un des résultats importants a été de démontrer une limite des théories linéaires lorsque la charge des ions augmentait ou que leur vitesse diminuait. Réalisés dans le cadre du programme Ecos-Sud, mes séjours au CAB<sup>4</sup> et à l'IFIR<sup>5</sup> m'ont permis d'étendre un modèle non linéaire de la physique atomique à la physique du solide. Nous avons montré que ce modèle donnait de bien meilleurs résultats que les théories linéaires.

Plus tard, je me suis intéressé aux processus de transfert de l'énergie cédée initialement au système électronique vers les atomes du matériau (cf. section 2.3). Ce travail postdoc-

<sup>2</sup>Cassure du noyau en plusieurs morceaux

<sup>3</sup>Centre Interdisciplinaire de Recherche avec les Ions Lourds - Caen

<sup>4</sup>Centro Atomico de Bariloche - Argentine

<sup>5</sup>Instituto de Fisica de Rosario - Argentine

toral que j'ai réalisé au HMI<sup>6</sup>, à l'université de Kaiserslautern et au GSI<sup>7</sup>, avait pour objet de simuler, par dynamique moléculaire, le processus de pulvérisation des atomes.

Aujourd'hui les ions ont encore élargi mon champ de vision. Ils m'ont conduit vers le domaine médical, plus précisément : l'interaction des ions avec la matière vivante (cf. chapitre 3) et les calculs de dose dans les organes en mouvement (cf. chapitre 4). En effet, lorsque j'ai été recruté à l'Université Claude Bernard de Lyon 1, sur un poste classé en sections 27 et 29 (informatique et physique), la mission qui m'a été confiée était de jouer un rôle de charnière entre la physique, l'informatique et la radiobiologie. Cette mission, qui avait été définie dans le cadre de la construction du centre *ETOILE* (Espace de Traitement Oncologique par Ions Légers à l'échelle européenne) et du développement des recherches associées, avait pour objet d'améliorer la qualité des soins contre le cancer.

L'interface entre la physique et la radiobiologie est indispensable car les effets radiobiologiques des ions dépendent des processus fondamentaux d'interaction ion-matière. Il est même déraisonnable d'envisager une modélisation et une compréhension fine des phénomènes radiobiologiques sans rendre compte de traits essentiels de cette interaction. L'interface entre physique et informatique est déjà présent en radiothérapie conventionnelle, entre autres dans la problématique des organes en mouvement. Elle est amplifiée en hadronthérapie. En effet, quel que soit le raffinement apporté à la modélisation de la dose physique et de la dose biologique, si le mouvement des organes n'est pas intégré, les calculs dosimétriques seront inappropriés. Les systèmes de contention permettent de réduire certains mouvements externes (tête, cou, membres...), mais pas les mouvements internes (cœur, poumons, intestins...). Selon différentes approches, l'informatique offre des perspectives de suivi des mouvements internes. L'exigence en précision est plus marquée pour l'hadronthérapie parce que cette dernière offre une balistique très précise qu'il faut mettre à profit. De plus, en hadronthérapie, il est nécessaire de connaître également le mouvement et les déformations des organes traversés par le rayonnement, car la position du pic de Bragg dépend du transport des ions dans l'ensemble des tissus traversés. Une dernière particularité de l'hadronthérapie concerne le contrôle de la dose par l'imagerie TEP. Après arrêt dans les tissus, les fragments émetteurs de positons sont bercés par le mouvement des organes. L'image obtenue est brouillée et le contrôle de l'irradiation sera bien moins quantitatif.

Pour assurer mon rôle de charnière, il m'a semblé important de m'investir concrètement dans chacun des domaines. Ce manuscrit résume les activités de recherche que j'ai exercées dans ces disciplines. Il est décomposé en trois parties. Le premier chapitre s'intéresse aux processus fondamentaux d'interaction ion-matière. Il fait donc référence aux travaux réalisés dans le cadre de ma thèse de doctorat et de mon stage postdoctoral, mais il mentionne également une collaboration franco-indienne initiée depuis un an sur la simulation par dynamique moléculaire des processus d'irradiation. Le second chapitre fait référence aux activités de modélisation et de mesure des effets radiobiologiques des ions. Ces travaux sont réalisés essentiellement en collaboration avec le CIRIL, le laboratoire de radiobiologie cellulaire et moléculaire du CHU Lyon-Sud et, plus récemment, le LPC<sup>8</sup> de Clermont Ferrand. Le dernier chapitre résume mes activités en matière de modélisation de l'appareil respiratoire avec l'objet de réaliser des calculs de dosimétrie dynamique. Nos principaux partenaires sont le Centre Léon Bérard, l'hôpital Louis Pradel et le Christie Hospital (Manchester).

---

<sup>6</sup>Hahn-Meitner Institut, Berlin

<sup>7</sup>Gesellschaft für Schwerionenforschung - Darmstadt (Allemagne)

<sup>8</sup>Laboratoire de Physique Corpusculaire de Clermont Ferrand

# Chapitre 2

## Interaction des ions avec la matière inerte

### 2.1 Introduction

Ce chapitre aborde des aspects fondamentaux de l'interaction des ions avec la matière. Nous savons depuis très longtemps qu'une irradiation des matériaux avec des ions de hautes énergies peut induire de profondes modifications. Le spectre de ces modifications est assez large. Il s'étend des modifications localisées de liaisons chimiques à la formation de zones amorphes étendues. Nous savons que ces transformations dépendent des caractéristiques de l'ion et du matériau. En revanche, ce qui est bien moins clair, c'est la manière dont l'énergie, qui est déposée initialement sur les électrons du matériau, se transmet aux atomes. Divers scénarios ont bien sûr été proposés, mais à l'heure actuelle, la quantification de ces mécanismes de transfert reste un verrou essentiel pour la communauté internationale. Les travaux présentés dans ce chapitre ont été réalisés avec l'idée d'apporter une contribution à cette problématique. La section 2.2 se focalise sur l'énergie perdue par le projectile et sur le transport de cette énergie dans le système électronique du matériau. Les résultats sont issus de ma thèse de doctorat réalisée au CIRIL et de mon stage doctoral effectué en Argentine. La section 2.3 s'intéresse au transfert de l'énergie déposée sur les électrons vers les atomes du matériau. Ce travail a été réalisé pendant mon stage postdoctoral en Allemagne. Il se prolonge depuis 2005 dans le cadre d'une collaboration avec l'IUAC de New-Delhi (Inde) et avec le CIRIL. Il fera très probablement l'objet de la thèse de Saif Khan que je devrais co-diriger.

### 2.2 Simulation Monte-Carlo de l'émission induite par l'interaction ion-solide

Ma thèse de doctorat s'est positionnée dans le contexte de la compréhension des mécanismes de transfert d'énergie entre un ion de haute énergie ( $> MeV/n$ ) et une cible solide. Dans ce domaine de vitesse, le transfert d'énergie se fait essentiellement par collisions (très brèves  $10^{-18}$  s) de l'ion avec les électrons de la cible. La mesure de l'énergie du projectile après traversée d'une feuille mince de solide permet de déterminer le transfert d'énergie linéique (TEL), mais ne donne aucune indication quant à la manière dont l'énergie est déposée dans le solide. La caractérisation expérimentale (nombre et vitesse) des électrons éjectés du solide apporte une information plus complète, mais très difficile à interpréter puisqu'avant de sortir les électrons interagissent fortement avec le solide. Non seulement ces électrons «primaires» perdent de l'énergie et diffusent, mais ils éjectent d'autres électrons (secondaires). Mon travail de thèse consistait à développer une simu-

lation Monte-Carlo de l'émission électronique induite par la pénétration des ions dans des feuilles minces, et de comparer les prédictions aux données expérimentales issues, en particulier, d'une autre équipe du laboratoire. Le transport de l'ion et des électrons a été décrit comme une succession aléatoire de collisions séparées par une évolution libre dans le potentiel de la cible. Nous avons dans un premier temps calculé les lois de probabilité de ces collisions grâce à des méthodes standard de la mécanique quantique. Les processus d'interaction ont été modélisés en fonction de la nature des collisions :

- Les collisions avec les électrons des couches profondes ont été modélisées dans le cadre des interactions ion-atome isolé. L'énergie de ionisation a été cependant ajustée sur les valeurs du solide,
- Les collisions avec les électrons de valence ont été modélisées en utilisant le formalisme de la constante diélectrique. Ce formalisme décrit les électrons de valence comme un gaz d'électrons en interaction. Il permet de prendre en compte des effets collectifs tels que la création de plasmons<sup>1</sup>,
- La diffusion élastique des particules sur le potentiel des atomes a été traitée en modifiant un potentiel modèle issu de la physique atomique pour rendre compte de la structure locale du solide.

Nous avons démontré [Caron et al., 1998a] qu'une part importante des électrons éjectés du solide provenait des cascades électroniques et non de l'interaction directe de l'ion avec le solide. En étudiant le cas particulier d'une irradiation aux protons de 1 à 10 MeV, nous avons remis en question la relation empirique de proportionnalité entre le nombre d'électrons éjectés et le TEL. Précisément nous avons démontré que cette relation, pourtant acceptée par la communauté, n'était vraie fortuitement que pour l'épaisseur de cible utilisée dans les expériences [Beuve et al., 2001] [Dubus et al., 2002]. Nos prédictions ont d'ailleurs été confirmées plus tard par l'expérience.

Par ailleurs, en collaboration avec l'équipe expérimentale, nous avons défini les paramètres d'expériences qui ont permis de démontrer une limite du formalisme de la constante diélectrique pour traiter la collision des ions avec les électrons de valence du solide [Beuve et al., 2000]. Cette théorie linéaire, souvent utilisée, n'est pas valide lorsque la charge du projectile devient élevée, ou lorsque que sa vitesse devient trop faible.

Dans le cadre d'une collaboration franco-argentine financée par le programme Ecosud, j'ai pu étendre au solide le modèle non-linéaire CDWEIS [Galassi et al., 2000] conçu pour des cibles gazeuses. Les résultats [Beuve et al., 2002] obtenus ont démontré que même dans les solides, la charge du projectile n'induit pas seulement une impulsion sur les électrons cible, mais elle attire véritablement ces électrons et les oriente dans la direction du projectile.

Notre simulation a offert une analyse quantitativement plus fiable des données produites par l'équipe expérimentale. Nous avons pu quantifier la proportion de simple ionisation et de double ionisation en couche profonde des atomes du solide [Caron et al., 1998b] [Caron et al., 1999] [Caron et al., 2001]. La comparaison de ces résultats avec la version améliorée de notre simulation, nous a permis de dresser une nouvelle limite aux modèles de collision ion-atome dans les solides [Gervais et al., 2003]. Ce problème reste ouvert à l'heure actuelle.

---

<sup>1</sup>Pseudo particule représentant les modes d'excitation collectives des électrons.

## 2.3 Simulation par dynamique moléculaire de la pulvérisation

Ce travail a fait l'objet d'une collaboration entre le Hahn Meitner Institut de Berlin, l'institut GSI de Darmstadt et l'Université de Kaiserslautern. L'objectif était de mieux comprendre les dommages induits dans les solides par le bombardement d'ions de hautes énergies. La problématique est complexe puisque plus de 99% de l'énergie perdue par les ions est transmise aux électrons de la cible. Par conséquent, la mise en mouvement des atomes, et donc, les modifications de la structure du solide, résultent du transfert d'énergie entre le système électronique et les atomes du solide. Une des grandes questions de la communauté internationale concerne l'identification des mécanismes de transfert d'énergie. Certains auteurs évoquent une modification sévère de la structure électronique réduisant les liaisons chimiques entre les atomes. La densité d'ionisations étant, pour les ions très chargés, extrêmement forte au voisinage de la trajectoire de l'ion, le solide subirait localement une *explosion coulombienne* qui expliquerait l'apparition dans les cristaux de zones amorphes de forme cylindrique (les traces).

Un scénario thermodynamique s'oppose à cette interprétation. Il considère que la durée de vie de ces excitations est trop courte pour induire un mouvement significatif des atomes. En revanche, l'énergie perdue par l'ion se traduit par un échauffement local du système électronique, qui par couplage électron-phonon<sup>2</sup>, augmente violemment la température des atomes du solide (pointe thermique). Au voisinage de la trajectoire de l'ion la température du solide dépasserait le seuil de fusion expliquant la formation des traces amorphes.

Quel que soit le scénario, le transfert d'énergie est extrêmement rapide ( $< ps$ ) et se déroule à l'échelle nanométrique, ce qui rend l'analyse expérimentale en temps réel du mécanisme difficile, voire impossible. La caractérisation expérimentale des atomes éjectés du solide pendant l'irradiation (pulvérisation), couplée à la modélisation du mécanisme, devrait apporter un éclairage à cette problématique. En effet, les traits majeurs de la pulvérisation sont figés en des temps inférieurs à  $100ps$ .

L'approche théorique la plus fine pour décrire le phénomène de pulvérisation consiste à définir dans le solide un cylindre centré sur la trajectoire de l'ion et de répartir l'énergie perdue par l'ion sur les atomes situés à l'intérieur du cylindre. Ensuite les mouvements des atomes du solide sont simulés par résolution numérique des équations de la mécanique classique pour ce système de particules en interaction (simulation de dynamique moléculaire). Ces modèles ont permis d'apporter une description détaillée du processus de pulvérisation et de la formation des traces amorphes. Ils ont permis de mettre en évidence la formation d'une onde de choc générée par la forte concentration d'énergie et ont remis en question l'usage de l'équation de la chaleur et des considérations thermodynamiques pour décrire l'évolution de la structure du solide. Cependant, ces modèles n'apportent aucune information sur la manière dont l'énergie est transférée du système électronique vers les atomes du solide. De plus, la relation entre les taux de pulvérisation et le transfert linéique d'énergie (TEL) n'est pas en accord avec les données expérimentales. En particulier, la théorie ne reproduit pas la dépendance des rendements de pulvérisation avec la vitesse du projectile.

Le seul modèle capable de prendre en compte les caractéristiques de l'irradiation est le modèle dit de la *pointe thermique*. Ce modèle intègre une description de l'interaction des ions avec les électrons, de la diffusion radiale de cette énergie et du couplage entre le système électronique et les atomes (couplage électron-phonon). Le couplage électron-phonon, c'est-à-dire le transfert d'énergie par unité de volume et de temps, est donné

---

<sup>2</sup>Le phonon est la pseudo particule qui représente les modes de vibrations collectives des atomes du solide. L'interaction des électrons avec les atomes peut générer, détruire ou modifier un phonon.

par :

$$\frac{\partial W}{\partial t \partial V} = g.(T_e(\mathbf{r}, t) - T_a(\mathbf{r}, t)) \quad (2.1)$$

Où  $T_a(\mathbf{r}, t)$  (resp.  $T_e(\mathbf{r}, t)$ ) représente la température du système atomique (resp. électronique) au point  $\mathbf{r}$  à l'instant  $t$ , et  $g$  est une constante de couplage.

Néanmoins, ce modèle décrit l'évolution de la structure du solide par l'équation de la chaleur, ce qui le rend *à priori* inapproprié. Nous avons donc développé une simulation intégrant les points forts de chacun des modèles. C'est-à-dire un modèle de pointe thermique pour lequel l'évolution des atomes du solide est simulée par dynamique moléculaire. Le couplage entre les deux modèles était assez délicat puisque le couplage électron-phonon est décrit dans le modèle de la pointe thermique selon le formalisme de la thermodynamique (température) tandis que la dynamique des atomes est représentée par les variables du formalisme newtonien (ensemble de positions et de vitesses). Finalement grâce à cette simulation, pour la première fois les rendements de pulvérisation issus d'une description newtonienne ont présenté une dépendance bien plus réaliste vis-à-vis des paramètres d'irradiation [Beuve et al., 2003].

## 2.4 Conclusion et perspectives du chapitre

L'étude de l'émission d'électrons, au travers de la comparaison entre les données expérimentales et les simulations, a permis de mettre en évidence des traits fondamentaux de l'interaction des ions avec les solides. Elle devrait pouvoir encore apporter d'autres réponses. Nous pouvons citer, par exemple, la question de la limite de la théorie CDWEIS pour la collision avec les électrons de cœur.

En revanche, la forte sensibilité de l'émission électronique à l'état de surface ouvre la porte à des incertitudes qu'il faudrait réduire au prix d'une description fine de la structure de surface du solide. Quel que soit le niveau de raffinement des expériences et des simulations, cette même surface nous privera dans tous les cas d'informations intéressantes. En effet, les électrons qui sortent du solide sont des électrons d'énergie suffisante pour franchir la barrière de potentiel de la surface (quelques eV). Pourtant il serait très intéressant de caractériser le transport des électrons de basse énergie. Ceci serait intéressant sur le plan purement théorique puisque même si les collisions sont décrites en utilisant le formalisme de la mécanique quantique, les simulations Monte-Carlo décrivent les électrons par des variables classiques (position et vitesse). Cette approximation classique est acceptable pour les électrons rapides car la longueur d'onde est suffisamment petite. Qu'en est-il pour les électrons de basse énergie ?

L'information sur le transport des électrons de basse énergie serait également intéressante sur le plan de la compréhension de l'interaction ion-matière. Par exemple, dans les cibles d'eau, nous savons que les rendements de radicaux libres produits par radiolyse (3.6) sont sensibles au transport des électrons de basse énergie. Dans les cibles solides, si le couplage électron-phonon contribue significativement au transfert d'énergie entre le système électronique et le système atomique, le rôle du transport des électrons de basses énergies est évident.

La représentation du couplage électron-phonon que nous avons utilisée dans nos simulations de la pulvérisation peut être discutable. En effet, si l'expression (2.1) est tirée des premiers principes (physique statistique quantique) moyennant quelques approximations, son application devrait être réservée à des systèmes à l'équilibre. Sur le plan spatial, les gradients de température sont élevés, en particulier en cœur de trace. Sur le plan temporel, le transfert d'énergie est très rapide et l'essentiel de l'énergie est déposé avant que

l'on puisse réellement parler de température atomique. Autrement dit, même l'équilibre local n'est pas réalisé.

Une approche plus correcte serait de réaliser une dynamique moléculaire pour laquelle l'évolution du système électronique serait décrite par l'équation de Schrödinger. Ce type de simulation *ab-initio* existe. Cependant, pour des raisons de ressources informatiques, ces simulations sont limitées à l'étude de systèmes formés de quelques atomes. Actuellement, ces méthodes ne sont pas directement applicables à notre problématique car le système modélisé doit comprendre quelques dizaines voire quelques centaines de milliers d'atomes.

Malgré ces imperfections, le terme de couplage (2.1) peut être vu comme un moyen de modifier l'interaction entre les deux systèmes. Il devrait permettre à court terme d'établir des liens entre les mesures de pulvérisation, le processus de transfert d'énergie et les modifications de structure des solides, notamment la formation des traces amorphes. Dans le cadre d'une collaboration franco-indienne<sup>3</sup>, nous avons rédigé un programme de recherche sur 3-4 ans (cf. Annexes) qui s'inscrit dans la continuité des travaux déjà réalisés. Ce programme fera très probablement l'objet du travail de thèse de Saif Khan.

A moyen terme, il me semble que les approches *ab-initio* devraient apporter leur contribution. Par exemple, il serait intéressant de construire des systèmes à faible nombre d'atomes pour limiter les temps de calculs, mais avec des conditions périodiques pour représenter un solide. Avec ces systèmes, le couplage entre les électrons et les atomes pourrait être mieux décrit. Il serait alors intéressant de construire des lois de couplage qui pourraient être injectées dans les simulations standard. Avec cette approche multi-échelles, la modélisation devrait être à la fois plus réaliste et plus acceptable en terme de ressources informatiques.

---

<sup>3</sup>Cette collaboration implique l'Inter University Accelerator Centre de New Delhi, le CIRIL, le LIRIS et l'IPNL





# Chapitre 3

## Interaction des ions avec la matière vivante

### 3.1 Introduction

Dans ce chapitre, s'ajoute un degré de complexité à la problématique de l'interaction ion-matière puisque la cible irradiée est maintenant constituée de cellules vivantes. La complexité est en fait multiple. Sur le plan structural, si environ 80% de la cellule est constituée d'eau, les 20% restant forme un ensemble fortement diversifié de structures moléculaires. Sur le plan des endomagements, les cellules intègrent des mécanismes actifs de réparation des lésions radioinduites. Enfin, si l'on s'intéresse au comportement macroscopique des cellules, notamment à la mort cellulaire, le destin de la cellule est régi par des cascades de signaux propres à chaque lignée cellulaire. Malgré cette complexité, la modélisation est indispensable car nous savons que la dose physique ne suffit pas à décrire les effets biologiques. Autrement dit, les mécanismes d'interaction ion-matière doivent être intégrés.

Parmi les approches existant dans la littérature, j'ai choisi de m'intéresser au *Local Effect Model* (LEM). Les raisons scientifiques de ce choix sont détaillées dans la section suivante 3.2. Une raison plus pragmatique est liée au fait que le modèle LEM est utilisé depuis une dizaine d'année au GSI pour planifier le traitement des tumeurs par hadronthérapie. Ce modèle sera d'ailleurs probablement intégré aux logiciels de planification du centre d'Heidelberg, des centres européens et peut-être même des centres Japonais. Dans le cadre de la thèse de Patrice Jalade, nous avons abordé l'étude du LEM selon deux aspects : un aspect théorique, en étudiant l'influence des paramètres du modèle (cf. section 3.3) ; un aspect expérimental, puisque nous avons réalisé des mesures de survie cellulaire à une irradiation aux ions pour évaluer la qualité des prédictions du LEM (cf. section 3.4). Au cours de ces travaux, je me suis progressivement rendu compte que la comparaison de la théorie avec l'expérience n'était pas suffisante pour étudier et évaluer le LEM. Il manquait dans les développements du LEM un travail de formalisation. J'ai donc entrepris une analyse purement théorique de ce modèle (cf. section 3.5). Nous verrons que cette étude a révélé une faiblesse dans les fondements du LEM qu'il faudra absolument dépasser pour améliorer la qualité de la planification des traitements par hadronthérapie. Dans le cadre d'une collaboration avec le LPC Clermont Ferrand, nous poursuivons ces travaux de modélisation, mais nous nous sommes ouverts à un champ plus large d'approches théoriques et d'observables biologiques (thèse de Djamel Dabli).

La dernière section (section 3.6) s'intéresse aux mécanismes fondamentaux de l'interaction des ions avec la matière vivante. Précisément, l'objet est de mieux comprendre ce qui distingue fondamentalement les ions des rayonnements plus conventionnels. Aujourd'hui l'efficacité radiobiologique des ions légers de haut TEL est indiscutable, pourtant la

question des mécanismes responsables reste ouverte. Une autre question ouverte concerne le rôle de l'oxygène de l'environnement. Nous savons que la présence naturel d'oxygène augmente la radiosensibilité des cellules aux rayonnements de bas TEL. Ceci est d'ailleurs un obstacle à la radiothérapie, car les tumeurs ont tendance à être moins vascularisées et deviennent par là même radiorésistantes aux traitements. L'expérience a démontré que l'effet oxygène est réduit lorsque le TEL augmente, ce qui est un atout supplémentaire de l'hadronthérapie. Les raisons de l'effet oxygène et de sa réduction sont loin d'être claires. L'objet de la thèse d'Anthony Colliaux est d'apporter à ces problématiques l'éclairage de la simulation numérique. La section 3.6 apportera des éléments de réponses.

## 3.2 Stratégie de recherche

Lors de mon arrivée en 2001 au sein du groupe Phabio<sup>1</sup> de l'IPNL (appelé à l'époque groupe Hadronthérapie), avec la mission de développer la modélisation des effets radiobiologiques des ions (cf. section 1), ce groupe n'exerçait aucune activité dans ce domaine. Autrement dit, tout était à construire. Cette thématique était d'ailleurs également nouvelle pour moi puisque, autant mes travaux de thèse, que mes activités postdoctorales concernaient la physique des interactions ion-solide, mais ne faisaient aucune allusion à la radiobiologie. J'ai donc d'abord réalisé un état des lieux, en particulier, en me greffant au réseau européen ENLIGHT dont l'objectif était de coordonner les recherches européennes en hadronthérapie. J'ai ensuite choisi de lancer en synergie trois axes de recherche :

1. Le développement de modèles de prédictions quantitatives des effets biologiques des ions, pour une intégration dans les logiciels de planification de traitement,
2. le développement de modèles de description qui cherchent à comprendre les mécanismes responsables de l'efficacité biologique des ions vis-à-vis des rayonnements conventionnels,
3. le développement de mesures expérimentales, d'abord pour évaluer la qualité des modèles prédictifs, mais également pour contribuer à la mise en lumière des traits principaux de l'hadronbiologie (radiobiologie des hadrons).

Durant ma thèse, j'avais déjà expérimenté l'intérêt bilatéral de travailler en étroite collaboration avec une équipe expérimentale. Ici, les modèles nous ont permis de définir les expériences à réaliser (choix des ions, des énergies et des doses) ainsi que du protocole à utiliser (expérience à segment de trace). Les expériences ont produit des données de référence (courbes de survie cellulaire) très utiles pour évaluer les prédictions théoriques. Par ailleurs, la participation des théoriciens aux expériences leur a permis de mieux s'imprégner de la signification des observables expérimentales, particulièrement complexes et indirectes en radiobiologie, et d'en appréhender les limites. Le découpage entre modèle prédictif et modèle de description doit être précisé puisque, comme nous le verrons, le modèle de description qui nous a intéressé est capable de reproduire quantitativement certaines données expérimentales. Le mot *prédiction* sous-entend ici la prédiction de données aussi complexes que les données utilisables en clinique. Autrement dit, il s'agit de modèles devant faire le gigantesque pont entre les processus d'interaction ion-matière et la réponse d'un patient à des séances de traitement. Nous verrons dans la conclusion (section 3.7) comment la synergie entre ces deux types de modélisation nous a permis de progresser dans nos recherches.

Le premier axe a été initié par le stage de Maxime Duraux que j'ai pu encadrer en 2002. Son développement s'est poursuivi dans le cadre de la thèse de Patrice Jalade que j'ai co-encadré avec Albert Demeyer (physicien nucléaire à l'IPNL). Profitant des contacts

---

<sup>1</sup>PHysique Appliquée à La Biologie

et des initiatives de Patrice, à l'époque radiophysicien à mi-temps à l'hôpital Lyon-Sud, nous avons démarré les activités expérimentales (axe 3) et la collaboration avec l'équipe de Claire Rodriguez du Laboratoire de Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire EA 3738 UFR Médicale Lyon-Sud. Il s'agissait de mesurer les taux de survie cellulaire en fonction de la dose d'irradiation pour différents couples (ion, vitesse de projectile). Cette collaboration s'est d'ailleurs étendue, par la suite, à l'évaluation de la signature de la mort cellulaire induite par des ions et à l'étude de l'effet de débit de dose. En parallèle, j'ai initié le axe 2 au travers d'une collaboration avec Benoit Gervais du laboratoire CIRIL à Caen, Mariel Galasi de l'Instituto de fisica de Rosario (Argentine) et Gustavo Olivera à l'Université du Wisconsin. Ce travail fait l'objet de la thèse d'Anthony Coliaux que je co-encadre avec Claire Rodriguez.

Lors de l'étape du choix des modèles à développer, j'ai suivi le raisonnement suivant : un trait fondamental des effets radiobiologiques des ions est que ces effets ne dépendent pas simplement de la dose, mais également du TEL<sup>2</sup> du projectile. Cette dépendance ne se limite pas à ces deux paramètres, puisque pour un même TEL et une même dose les effets biologiques peuvent être considérablement différents. Ceci suffit à démontrer que les effets biologiques dépendent de la manière dont un ion transfère son énergie à la cible. Chetoui *et al.* [Chetioui-A et al., 1994, Touati-A et al., 1997] [Touati-A et al., 2002] ont, dans ce cadre, noté que les sections efficaces d'inactivation des cellules (probabilité d'induire la mort cellulaire), exprimées en fonction de la nature et de la vitesse de l'ion, présentaient des variations très semblables à celles des section efficaces de collision des ions avec les électrons de cœur des atomes cibles. Ils ont poursuivi le raisonnement en suggérant pour expliquer l'effet biologique remarquable des ions que : 1) l'ion éjectait un électron de cœur d'un atome situé sur un brin d'ADN, induisant l'endommagement de ce brin 2) la cascade d'électrons Auger qui en résulte pouvait endommager l'autre brin d'ADN. Comme les cassures double-brin sont difficiles à réparer, la probabilité que la cellule meurt est importante. Plus récemment, les auteurs de ce scénario ont suggéré que ce mécanisme s'ajoutait à la contribution des autres électrons éjectés par l'ion. Si le rôle des trous en couche K a été démontré par des expériences d'irradiation aux rayons X mous, il est raisonnable de se demander si un tel mécanisme peut prédominer. D'abord d'un point de vue énergétique, la collision avec les électrons de cœur ne représente qu'une portion de l'énergie déposée. Lorsque la cible est l'eau liquide, la collision avec les électrons de cœur ne représente que 5% de l'énergie déposée. Par ailleurs, ce mécanisme implique que l'ion passe au voisinage d'un des atomes de l'ADN et éjecte un électron de cœur (section efficace  $10^{-17} \text{cm}^{-2}$  pour un ion carbone de  $10 \text{ MeV/n}$ ). Sachant que le nombre d'atomes constituant la molécule l'ADN est de l'ordre de  $3.10^{11}$ , le nombre de ces événements s'élève à environ une vingtaine par ion  $C[10 \text{ MeV/n}]$  et par cellule. Pour  $1 \text{ Gy}^3$ , ceci fait 600 événements à comparer aux 40 cassures double-brin induites par une irradiation de faible TEL. L'efficacité des ionisations en couche K doit être de l'ordre de 7%, ce qui semble important étant donné que l'émission de l'électron Auger est isotrope et que l'efficacité des trous en couche K est probablement dépendante de l'atome concerné. Enfin, les traits de la section efficace d'inactivation des cellules peuvent aussi être reproduits par une autre classe de modèles : les modèles de trace [Katz et al., 1971].

C'est vers les modèles de trace que je me suis donc orienté et, en particulier, vers le *Local Effect Model* (LEM) [Scholz et al., 1997]. D'une part, ce modèle donne des résultats en bon accord avec l'expérience, d'autre part, le LEM est déjà utilisé pour construire la planification des traitements réalisés au GSI [Kraft et al., 1999], [Krämer et al., 2000], [Krämer and Scholz, 2000], [Krämer et al., 2001], [Jäkel et al., 2001], [Krämer et al., 2003],

<sup>2</sup>Transfert Linéique d'Énergie (en anglais LET Linear Energy Transfert) : représente l'énergie transmise par le rayonnement au matériau par unité de longueur.

<sup>3</sup>1 Gray = 1 Joule par kilogramme

[Krämer and Scholz, 2006] et sera très probablement intégré dans les logiciels de planification des traitements des centres européens d'hadronthérapie. Les modèles de trace<sup>4</sup> s'appuient sur l'idée que les effets biologiques des ions sont directement liés à la dose locale, c'est-à-dire à une dose définie à l'échelle microscopique. La relation entre cette dose locale et les effets biologiques n'est pas décrite en termes de mécanisme, mais est postulée et quantifiée de manière empirique. Dans la première section de ce chapitre, seront exposés les principes du LEM et une étude d'influence des principaux paramètres. La seconde section abordera l'évaluation expérimentale de ce modèle pour deux lignées cellulaires humaines extraites de patients atteints de tumeurs localisées dans la région ORL.

Deux mécanismes sont avancés pour expliquer l'effet biologique de ces traces : les mécanismes directs et les mécanismes indirects. Dans le premier cas, l'ion génère une suite d'ionisations et d'excitations. Les électrons éjectés se propagent et éjectent à leur tour d'autres électrons. Notons que dans cette cascade électronique, une partie des électrons de basse énergie s'attache aux molécules du milieu et forme des ions négatifs. Finalement, de cette phase *physique* résulte une trace constituée de molécules ionisées ou excitées. Dans une phase suivante, la phase *physico-chimique*, ces molécules peuvent retourner dans leur état initial, se fragmenter ou évoluer vers une autre structure. Le mécanisme direct est par définition l'endommagement des structures biologiques sensibles par ces processus physique et physico-chimique.

Dans le cadre des mécanismes indirects, l'endommagement est produit par une dernière phase dite *chimique* qui donne un rôle fondamental au solvant biologique : l'eau. L'eau représente 80% de la masse des cellules. Aussi, la majorité des molécules concernées par les phases physique et physico-chimique sont les molécules d'eau. Les radicaux libres ainsi produits sont chimiquement très agressifs et peuvent endommager les molécules biologiques qui les entourent. C'est l'effet indirect. Selon le consensus actuel, si les effets indirects prédominent pour les rayonnements de faible LET, il est suggéré que les mécanismes directs sont majoritaires (par exemple dans [Blakely et al., 1984]) lorsque le rayonnement est de haut TEL. Ce consensus s'appuie sur les arguments suivants :

- L'argument le plus cité consiste en une estimation expérimentale de la part des effets directs et des effets indirects pour ces deux classes de rayonnement [Blakely et al., 1984] [Roots et al., 1985]. Blakely *et al.* ont irradié des cellules après avoir ajouté aux échantillons une quantité croissante de scavenger<sup>5</sup> du radical hydroxyle. Ils ont constaté une augmentation de la survie cellulaire, puis une saturation. En interprétant la saturation comme une mise en évidence des mécanismes d'action directe, ils ont quantifié la proportion d'effets directs et d'effets indirects. Les proportions généralement reprises sont de 20% d'effets directs pour les rayonnements de faible TEL et 80% pour les rayonnements de haut TEL.
- Le deuxième argument s'appuie sur l'observation des rendements de production de radicaux libres, c'est-à-dire le nombre de radicaux produits par unité de dose déposée. Il est en effet observé que les rendements diminuent lorsque le TEL augmente. Autrement dit, la part des effets indirects est *considérée* réduite lorsque le TEL augmente.
- Le dernier argument est lié au rôle de l'oxygène dans le processus de mort cellulaire. La mortalité cellulaire aux rayonnements de faible TEL est augmentée par la présence d'oxygène dans la cellule. Ceci rend d'ailleurs difficile le traitement de certaines tumeurs qui se trouvent en état d'hypoxie. Cette dépendance est expliquée par des réactions chimiques que nous détaillerons plus loin. Lorsque l'on augmente

---

<sup>4</sup>Le terme trace fait référence au fait que pour les ions de haute énergie, le dépôt de dose locale est concentré autour de la trajectoire de l'ion. Dans certains matériaux, la dose locale est suffisamment importante pour transformer le matériau et laisser une trace du passage de l'ion.

<sup>5</sup>Espèce chimique ajoutée à la solution pour consommer efficacement une espèce donnée.

le TEL, la dépendance en oxygène diminue et devient négligeable. Ceci amène à penser que le processus biologique dominant n'est plus un effet chimique, mais au contraire un endommagement direct.

Malgré ces arguments, j'ai tenu à étudier plus en détail ces effets indirects. Rappelons que plus de 80% de la cellule est constituée d'eau. Autrement dit, l'essentiel de l'énergie déposée produit des radicaux libres de l'eau. Par ailleurs, pour que l'effet direct passe d'une contribution mineure pour les faibles TEL à une contribution majeure pour les hauts TEL, il faut que l'efficacité des effets directs soit fortement amplifiée par l'augmentation du TEL. En effet, si l'on poursuit le raisonnement de Blakely *et al.*, cette efficacité doit être multipliée par  $\frac{80\%}{20\%} = 12$  pour expliquer une EBR<sup>6</sup> de 3. Enfin, très récemment, [Douki et al., 2006] ont montré en quantifiant les endommagements des bases de l'ADN, que la proportion relative des bases atteintes s'apparentait à celle d'une attaque chimique (proportion équivalente de dommages des 4 bases) et non à une attaque directe (prédominance de l'endommagement de la guanine).

Si l'effet indirect est bien prédominant, il reste à découvrir l'origine de l'efficacité radiobiologique des ions de haut TEL et à expliquer la réduction de l'effet oxygène. Dans la dernière section de ce chapitre (cf. section 3.6), j'apporterai l'éclairage de la simulation numérique.

### 3.3 Principe du LEM et influence des principaux paramètres

Parmi les effets biologiques des ions, le taux de survie cellulaire mesuré en fonction de la dose d'irradiation est une grandeur intéressante pour la clinique car elle peut être reliée à la probabilité de détruire la tumeur par irradiation (probabilité de contrôle de la tumeur). Pour les auteurs du LEM, la cellule survit si elle ne subit aucun événement léthal. En supposant que la distribution du nombre d'événements létaux créés suit une loi de Poisson, les auteurs déduisent que la probabilité qu'une cellule survive est :

$$S = e^{-N_{lethal}} \quad (3.1)$$

Où  $N_{lethal}$  est le nombre moyen d'événements létaux créés dans la cellule. Il est donc alors possible de déduire d'une courbe de survie cellulaire, la relation entre le nombre moyen d'événements létaux et la dose d'irradiation. Pour une irradiation aux rayons X, cette relation n'est pas simplement linéaire car les courbes de survie, en particulier pour les lignées radiorésistantes, présentent un épaulement au-delà de quelques Gy. Ainsi, une relation polynomiale d'ordre deux reflète bien mieux l'expérience : c'est le modèle Linéaire Quadratique (LQ).

Le premier point important du LEM est de considérer que les événements létaux sont des défauts ponctuels résultant de la dose locale. Précisément, le nombre moyen d'événements létaux est la somme des contributions réparties sur tout le volume sensible de la cellule :

$$N_{lethal} = \iiint_{\mathbf{r} \in Sens.Vol.} \rho_{lethal}(D(\mathbf{r}), \mathbf{r}) \cdot d\mathbf{r} \quad (3.2)$$

$\rho_{lethal}$  représente la densité d'événements létaux et  $D(\mathbf{r})$  la dose locale au point  $\mathbf{r}$ . La sensibilité de la cellule est supposée limitée au noyau cellulaire et répartie uniformément.

---

<sup>6</sup>L'Efficacité Biologique Relative (EBR) d'une particule est le rapport entre la dose nécessaire pour obtenir un certain effet radiobiologique avec cette particule et la dose nécessaire pour obtenir le même effet avec un rayonnement conventionnel.

Le second point clé du LEM est de déduire la densité locale d'événements létaux des courbes de survie cellulaire aux rayons X. Considérant que, pour une irradiation aux rayons X, la dose est uniforme, les auteurs déduisent la relation :

$$\rho_{letal}(D) = -\frac{\ln(\langle S_X(D) \rangle)}{V_n} \quad (3.3)$$

$V_n$  est le volume du noyau cellulaire. Pour les auteurs du LEM, c'est dans l'épaulement des courbes de survie aux rayons X qu'apparaît l'explication de l'efficacité des ions vis-à-vis des rayons X : pour une même dose physique, la dose en cœur de trace des ions est très élevée, et le nombre d'événements létaux est bien plus que proportionnel à la dose (contribution du terme de second d'ordre dans le modèle LQ). La survie chute donc fortement.

Finalement, si l'on irradie une cellule avec un nombre  $N_{ion}$  d'ions de numéro atomique  $Z_p$ , de nombre de masse  $A_p$  et d'énergie  $E_p$ , le nombre moyen d'événements létaux se calcule en prenant en compte le fait que cette fois la dose déposée par les ions est très hétérogène :

$$D(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^{N_{ion}} D_i(\mathbf{r}, A_p, Z_p, E_p) \quad (3.4)$$

où  $D_i(\mathbf{r}, A_p, Z_p, E_p)$  représente la dose locale déposée au point  $\mathbf{r}$  par le  $i^{ime}$  ion.

A cette base s'ajoutent quelques approximations. L'énergie de l'ion est considérée assez grande pour que la vitesse puisse être supposée constante lors de l'interaction ion-cellule. La dose déposée par chaque ion est approchée par une dose à symétrie radiale par rapport à la trajectoire de l'ion :

$$D_i(\mathbf{r}, A_p, Z_p, E_p) = d(r_i) \quad (3.5)$$

qui prend la forme :

$$d(r) = \begin{cases} \frac{\lambda}{r_{min}^2} & \text{si } r < r_{min} \\ \frac{\lambda}{r^2} & \text{si } r_{min} \leq r < r_{max} \\ 0 & \text{si } r_{max} \leq r \end{cases}$$

avec

$$\begin{aligned} r_{min} &= 10 \text{ nm} \\ r_{max}(um) &= 0,05E_p^{1,7} \end{aligned} \quad (3.6)$$

$r_{max}$  correspond à la distance maximale parcourue par les électrons  $\delta$ .  $E_p$  est l'énergie spécifique de l'ion (en  $MeV/n$ ).  $\lambda$  est obtenu par normalisation, au TEL de l'ion, de la dose radiale intégrée. Le problème volumique est ensuite ramené à un problème surfacique approchant la forme du noyau par un cylindre de rayon le rayon du noyau cellulaire et d'axe la direction du faisceau d'ions.

En pratique, la survie cellulaire à une dose d'irradiation  $D_{ion}$  (fluence  $F_{ion} = \frac{D_{ion}}{TEL}$ ) est calculée par simulation Monte-Carlo selon un protocole qui calque une irradiation expérimentale. Tout d'abord, un disque centré sur le noyau est défini de sorte que son rayon  $R$  couvre la portée des ions. On tire selon une loi de Poisson de paramètre  $F_{ion} \times \pi R^2$  un nombre d'ions dans cette surface et on les répartit aléatoirement de manière uniforme. En chaque point du noyau, la dose locale est calculée par simple superposition de la dose locale générée par chaque ion et la densité du nombre moyen d'événements létaux est déduite des courbes de survie aux photons selon l'équation 3.3. Le nombre moyen d'événements létaux est obtenu par intégration sur la surface du noyau. Finalement la probabilité que la cellule meure se trouve calculée pour cette configuration d'irradiation à partir de l'équation 3.1. Pour obtenir une erreur statistique acceptable, le processus est réitéré et la survie est moyennée sur un grand nombre de configurations d'irradiation.

La réalisation du calcul ne peut cependant pas encore être achevée sans ajouter une autre hypothèse. En effet, la dose locale au voisinage du cœur de trace peut aisément atteindre plusieurs centaines de  $kGy$ . Autrement dit, la détermination du nombre d'événements létaux doit se faire dans un domaine de doses où la courbe de survie cellulaire aux rayons X ne peut être mesurée (cf. section 3.4). Cette courbe doit donc être extrapolée et les auteurs du LEM proposent le paramétrage suivant :

$$S_X = \begin{cases} \exp(-\alpha D - \beta D^2) & \text{si } D \leq D_0 \\ \exp(-\alpha D_0 - \beta D_0^2 - s_{max} \cdot (D - D_0)) & \text{si } D > D_0 \end{cases}$$

*hspace-1cmavec*

$$s_{max} = (\alpha D_0 + 2\beta D_0^2) \tag{3.7}$$

On reconnaît une forme linéaire quadratique en dessous d'une dose seuil  $D_0$ , puis une extrapolation linéaire continue, de dérivée également continue, au-delà. Sur le plan du principe, cette extrapolation transforme un modèle annoncé sans paramètre libre en un modèle pour lequel la valeur de  $D_0$  n'est pas connue et doit être choisie, soit arbitrairement, soit par l'ajustement des prédictions aux données expérimentales. Sur le plan clinique, ceci implique malheureusement que la planification de la thérapie par ions légers ne peut pas être simplement déduite des résultats cliniques de la radiothérapie : *des résultats expérimentaux obtenus avec des rayonnements de haut TEL sont nécessaires.*

Dans le cadre de la thèse de Patrice Jalade nous avons étudié l'influence des paramètres importants du LEM. Nous avons limité cette étude principalement aux ions de la thérapie : le carbone et le proton avec une gamme de TEL s'étendant du proton de 200 MeV au carbone de 1 MeV/n. Nous avons obtenu les résultats suivants :

- Nous avons d'abord constaté que la forme utilisée de la dose radiale 3.6 était tout-à-fait acceptable puisque une forme plus réaliste ([Waligorski and Hamm, 1986]) produit sensiblement les mêmes résultats.
- La survie varie assez peu avec la taille du noyau cellulaire. Précisément, dans le domaine d'intérêt, la relation entre survie et rayon du noyau est une relation affine. Par conséquent, la moyenne de la survie sur une population de cellules dont le rayon est distribué autour d'une valeur moyenne est égale à la survie obtenue pour le rayon moyen.
- Le paramètre  $\alpha$  des courbes de survie aux rayons X joue un rôle assez mineur. C'est-à-dire que la survie aux ions est peu sensible aux variations de ce paramètre. Au contraire, les paramètres  $\beta$  et  $D_0$  sont très critiques. Ceci vient du fait qu'à l'exception des protons de hautes énergies  $E_p > 100 \text{ MeV/n}$ , plus de 70% des événements létaux sont créés par des doses locales supérieures à  $D_0$ . Autrement dit, l'extrapolation de la courbe de survie joue un rôle prédominant.
- Nous avons également étudié la sensibilité du modèle à l'hypothèse de localité en définissant une dimension à cette localité. Pour cela, nous avons remplacé dans l'équation 3.4 la dose ponctuelle par la dose moyennée sur un petit volume. Nous avons observé que cette modification n'avait une influence que pour une dimension du volume élémentaire supérieure à 100 nm. Ceci vient du fait que le nombre moyen d'événements létaux est essentiellement en relation affine avec la dose locale (sauf pour des doses comprises entre  $\alpha/\beta$  et  $D_0$ ). Par conséquent, le nombre moyen d'événements létaux sur le petit volume est égal au nombre d'événements létaux pour la dose moyenne. Pour une extension du volume supérieure à 100 nm, l'effet *cœur de trace* s'estompe progressivement.
- Nous avons d'ailleurs noté que le cœur de trace jouait un rôle important sur la survie. Par exemple, si l'on considère une lignée cellulaire caractérisée par les paramètres  $\alpha = 0,0338 \text{ Gy}^{-1}$ ,  $\beta = 0,0742 \text{ Gy}^{-2}$ ,  $D_0 = 10 \text{ Gy}$  et  $R_{noyau} = 7.9 \text{ }\mu\text{m}$ , la survie à une irradiation de 1 Gy avec des ions C[30MeV/n] est de 53%. Si on restreint la

portée de la dose radiale à 100 nm, la dose d'irradiation est réduite de 65%, mais la survie n'est encore que de 60%.

A l'heure actuelle, nous n'avons pas publié ces résultats car l'étude expérimentale et théorique du LEM (cf. 3.5) tendent à remettre en question la cohérence et la pertinence du modèle.

rt

## 3.4 Évaluation expérimentale du LEM

Cette évaluation consiste à déterminer expérimentalement la réponse cellulaire à une irradiation aux ions, plus précisément les courbes de survie cellulaire exprimées en fonction de la dose d'irradiation, puis à les comparer aux prédictions théoriques. L'aspect expérimental comprend également la mesure du rayon moyen des noyaux cellulaires et la détermination des courbes de survie en réponse à une irradiation aux rayons X, car il s'agit de données d'entrée indispensables pour le LEM. Nous avons tenu, dans ces mesures, à définir méticuleusement le protocole expérimental pour que les résultats ne soient pas simplement qualitatifs, mais permettent d'évaluer quantitativement les prédictions du modèle. Ceci inclut le soin de la dosimétrie, l'application d'un protocole biologique rigoureux, la répétition des expériences, l'optimisation de la statistique et le calcul de barres d'erreurs. Cette rigueur était d'autant importante que l'objectif de ces mesures étant également de contribuer à la construction à l'échelle européenne (*WorkPackage* Radiobiologie du Réseau ENLIGHT) d'une base de données d'effets biologiques des ions avec un protocole commun et surtout compatible avec l'application clinique. L'activité professionnelle de Patrice Jalade (radiophysicien à mi-temps à l'hôpital Lyon-Sud en parallèle de sa thèse) a été un atout autant pour les aspects de dosimétrie clinique que le montage de la collaboration avec l'équipe de Claire Rodriguez du Laboratoire de radiobiologie cellulaire et moléculaire de Lyon-Sud. En biologie, le geste expérimental, garant de la reproductibilité des expériences, joue un rôle important (sensibilité des résultats à l'expérimentateur). Nous nous sommes donc arrangés, dans la mesure du possible, à ce que certaines étapes soient toujours réalisées par les mêmes expérimentateurs (geste expérimental).

### 3.4.1 Choix d'un système biologique *in vitro*

Les mesures réalisées sur petit animal présentent l'avantage d'être plus proche de l'application clinique, quoique le transfert à l'homme reste discuté. En revanche, ces expériences sont moins reproductibles que les expériences *in vitro* car le degré de complexité biologique est plus important. De plus, elles sont gourmandes en temps et sont très coûteuses. Le contrôle de l'irradiation est également plus difficile (définition du volume tumoral, irradiation des tissus environnants...). Les observables sont moins directes car pour irradier une zone étendue avec une dose donnée, il est nécessaire de disperser le faisceau en énergie (spectre d'énergie). Par conséquent, l'effet biologique sera hétérogène, bien que mesuré globalement (probabilité de contrôle de la tumeur, taux de complication). Enfin, cet effet biologique mesuré ne pourra pas être exprimé en fonction d'une seule énergie du projectile.

Au-delà de ces difficultés, ce qui nous a décidés à choisir, au moins dans un premier temps, des expériences *in vitro* est l'idée *qu'un modèle qui doit prédire de bons résultats in vivo doit au moins fournir des résultats satisfaisants pour des expériences in vitro*.



### 3.4.2 Choix des lignées cellulaires

Dans le cadre de l'hadronthérapie, les données expérimentales sont encore très peu nombreuses. Il est utile d'évaluer :

- les complications induites dans les tissus sains par des ions dont les caractéristiques correspondent à celles du plateau du pic de Bragg étalé (ion carbone d'énergie supérieure à  $100 \text{ MeV/n}$ ),
- le contrôle de la tumeur avec des ions correspondant à des énergies que l'on retrouve dans le pic de Bragg (ion Carbone d'énergie inférieure à  $100 \text{ MeV/n}$ ).

Etant donné les compétences et les intérêts de notre équipe de biologistes, nous nous sommes orientés vers le second point. Parmi les lignées disponibles, nous avons choisi des lignées cellulaires prélevées sur des patients atteints de tumeurs radio-résistantes, cibles de l'hadronthérapie. Finalement, les lignées SQ20B et SCC61 (carcinome squameux de la région tête et cou) ont été retenues car elles présentent un assez bon comportement vis-à-vis du protocole expérimental.

### 3.4.3 Principe des expériences

Pour les irradiations aux ions, nous avons appliqué le protocole dit de «*track-segment*» qui consiste à irradier des cellules *in vitro* dans des conditions où la vitesse du projectile et sa direction sont les mêmes pendant toute la traversée de la cellule (cf. figure 3.1). En pratique, un nombre connu de cellules estensemencé dans une flasque contenant un liquide de culture. Les flasques sont laissées environ 8 heures à plat dans un environnement contrôlé (température + % CO<sub>2</sub>), ce qui laisse le temps aux cellules de se répartir sur la surface et de s'y *coller* (*plating*). Les flasques sont alors irradiées avec un faisceau monocinétique d'ions, balayé pour uniformiser l'irradiation. Avant d'atteindre les cellules, le faisceau traverse la fenêtre du vide et une des parois des flasques. Nous avons vérifié que la dispersion en énergie et en angle du faisceau était négligeable et nous avons calculé la perte de vitesse du projectile pour connaître les caractéristiques du faisceau à l'impact des cellules.

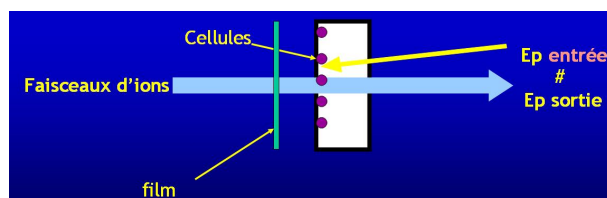


FIG. 3.1 – Schéma de principe des mesures en condition de *track-segment*

Nous irradiions au GANIL avec un faisceau d' $^{36}\text{Ar}$  de  $95 \text{ MeV/n}$  ( $85 \text{ MeV/n}$  dans les cellules) et un faisceau de  $^{13}\text{C}$  de  $75 \text{ MeV/n}$  ( $72 \text{ MeV/n}$  dans les cellules). Nous irradiions également au GSI avec un faisceau de  $^{12}\text{C}$  de  $11,1 \text{ MeV/n}$ . Etant donnée la faible capacité de pénétration de ces ions, un protocole adapté a dû être appliqué (décrit dans [Kraft-Weyrather et al., 1989]). Finalement, l'énergie des ions dans la cellule était de  $9,8 \text{ MeV/n}$ . Après irradiation et changement de milieu de culture, les flasques retournent en étuve. Les cellules qui n'ont pas été désactivées par l'irradiation continuent leur développement et forment, après plusieurs jours, des colonies. Le rapport du nombre de colonies formées au nombre de cellulesensemencées donne la probabilité moyenne qu'une cellule survive à l'irradiation. En réalité, ce rapport doit être corrigé par un facteur (*plating efficiency*) qui rend compte du fait que, même en l'absence d'irradiation, les cellulesensemencées ne donneront pas toutes des colonies (mauvais collage de la cellule, stress...). En pratique ce coefficient est obtenu grâce à des flasques témoins et quelques corrections

supplémentaires (cf. Annexe). Le protocole utilisé au GSI est une variante de ce protocole standard de mesure de la mort clonogénique. Les cellules sontensemencées dans des récipients et laissées en croissance. Lorsque la confluence est obtenue<sup>7</sup>, les cellules sont irradiées, trypsinées<sup>8</sup> et réensemencées dans des flasques pour le comptage de colonies. Nous avons essayé d'éviter ce protocole dans la mesure du possible pour deux raisons. D'une part, le processus de trypsination est un processus stressant pour les lignées cellulaires qui risque de biaiser les résultats. D'autre part, le fait de décoller les cellules après irradiation les rend indiscernables. Autrement dit, même si l'on constatait des zones non irradiées ou sous-irradiées, il est impossible d'exclure les cellules concernées. Pourtant 1% de cellules non irradiées peut induire 100% d'erreurs sur une mesure de survie pour des doses de quelques Gy.

Les irradiations aux photons ont été réalisées avec un accélérateur clinique dans des conditions d'équilibre de particules chargées (dit aussi équilibre électronique). Les deux protocoles d'irradiation ont été appliqués (celui utilisé au GSI et celui utilisé au GANIL).

### 3.4.4 Dosimétrie

Le contrôle de la dose d'irradiation est absolue et relatif. Il faut s'assurer que toutes les cellules soient irradiées avec la même dose, c'est la dosimétrie relative. Il faut contrôler la valeur absolue<sup>9</sup> de cette dose, c'est la dosimétrie absolue. Pour les irradiations aux rayons X, nous avons utilisé les protocoles internationaux [Andreo et al., 2000] : la dose absolue est mesurée par une chambre d'ionisation calibrée par un bureau d'étalonnage agréé. La dose relative est contrôlée par des films radiosensibles (X-Omat) préalablement étalonnés grâce aux chambres d'ionisation. Pour les irradiations réalisées au GSI, nous avons appliqué le protocole décrit dans [Kraft-Weyrather et al., 1989]. Pour les irradiations réalisées au GANIL, nous avons appliqué un protocole similaire à celui des irradiations aux rayons X, auquel nous avons ajouté un contrôle supplémentaire de la dose absolue en utilisant des détecteurs de trace passifs (plaques CR39). En effet, le comptage des traces laissées par les ions donne une mesure de la fluence et donc de la dose grâce à la relation :

$$Dose = Fluence \times LET \quad (3.8)$$

D'après la mesure, la dose obtenue par les CR39 et celle donnée par la chambre d'ionisation sont identiques à 10% près. Nous n'avons pu établir de comparaison plus fine étant donné les soucis d'hétérogénéité que nous allons décrire plus loin. Le protocole d'irradiation diffère selon que nous travaillions dans la salle G4 ou la salle D1. En salle G4

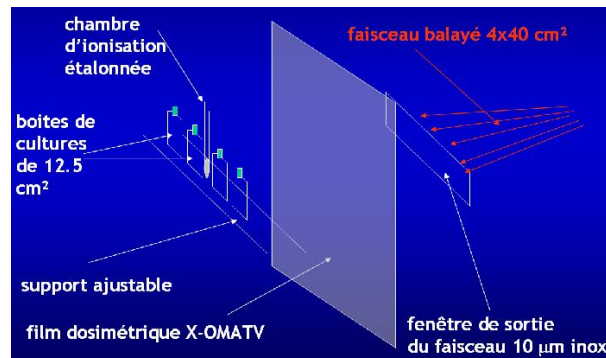


FIG. 3.2 – Schéma du protocole de dosimétrie utilisé en salle G4 du GANIL

<sup>7</sup> Croissance des cellules sur une monocouche jusqu'à atteinte des bords du récipient.

<sup>8</sup> Décollées par une attaque chimique qui brise les ponts reliant la membrane et la surface du récipient.

<sup>9</sup> ne pas confondre avec la fonction *valeur absolue* des mathématiques

(cf. figure 3.2), le balayage latéral est suffisamment large pour permettre un contrôle de la dose par une chambre d'ionisation (Champ  $4\text{ cm} \times 40\text{ cm}$ ). Dans la salle D1, le champ

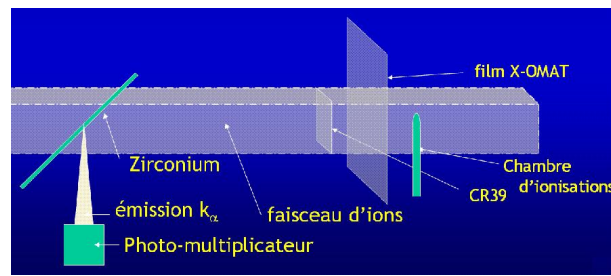


FIG. 3.3 – Schéma du protocole de dosimétrie utilisé en salle D1 (ligne Irrabat) du GANIL

est trop étroit (actuellement  $6\text{ cm} \times 6\text{ cm}$ ) et nous avons utilisé le système développé par le laboratoire CIRIL (cf. figure 3.3) : une feuille mince de Zirconium est placée dans le faisceau. Les rayons X émis par l'interaction des ions avec la feuille sont détectés dans une direction et comptabilisés. Après étalonnage du nombre de coups photon à partir de la fluence mesurée par les CR39, on dispose d'un contrôle en ligne de la dose. Notons que l'étalonnage doit être réalisé avec précaution car si le nombre de coups photon par seconde devient trop important, l'empilement des impulsions associées se traduit par une sous-estimation de la dose. Nous avons, en particulier, pu observer qu'un changement des paramètres du faisceau (changement du débit de dose, activation du hacheur<sup>1</sup>...) pouvait engendrer un dépassement de la zone de linéarité du détecteur, comme l'illustre la figure 3.4.

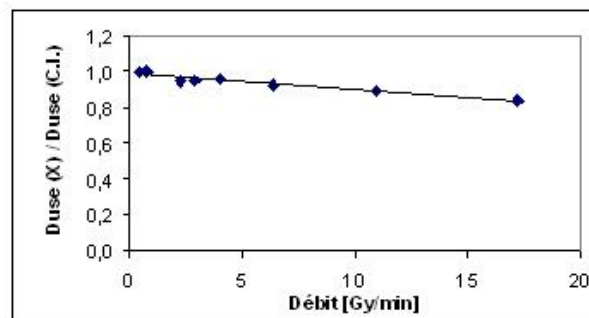


FIG. 3.4 – Rapport entre la dose mesurée par comptage des photons X et la dose mesurée par la chambre d'ionisation (C.I.) *versus* le débit de dose. La décroissance de ce rapport est liée à l'empilement des signaux émis par les photons détectés

Même si en salle G4, la fenêtre du vide est relativement large ( $4\text{ cm} \times 40\text{ cm}$ ), le balayage (cf. figure 3.5) ne permet pas l'irradiation de flasques standard ( $25\text{ cm}^2$ ).

Pour garantir une dose à 10%, nous avons dû ne considérer qu'une portion de la surface des flasques (environ  $2,5\text{ cm} \times 3,5\text{ cm}$ ), ce qui réduit fortement les statistiques.

Depuis l'amélioration du balayage de la salle D1, le champ d'irradiation permet d'irradier des flasque standard de  $25\text{ cm}^2$ . Nous avons néanmoins constaté que la dose n'était pas toujours répartie de manière uniforme. La figure 3.6 illustre les raies de surdose et de sous-dose qui peuvent apparaître. D'autres formes géométriques ont été également observées (cf. figure 3.7) faisant penser à un phénomène de Lissajous entre le balayage et le faisceau du GANIL.

<sup>1</sup>Dispositif coupant régulièrement (530Hz) le faisceau d'une portion du temps pour le diagnostic du faisceau.

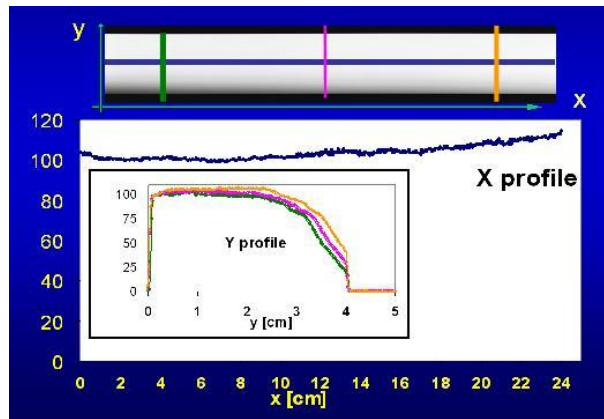


FIG. 3.5 – En haut : exemple de film radiosensible révélé après irradiation en salle G4 par un faisceau de Carbone de  $75 \text{ MeV/n}$ . En bas : les courbes représentent quelques profils de dose. La dose est ici donnée en % de la dose nominale

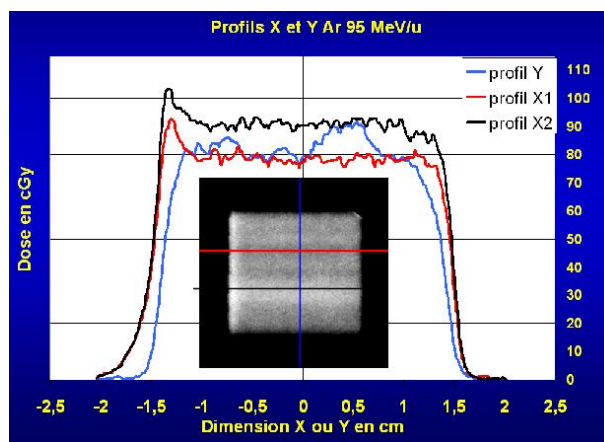


FIG. 3.6 – Exemple de film radiosensible révélé après irradiation en salle D1 (ancien système de balayage) par un faisceau d'Argon de  $95 \text{ MeV/n}$ . Les courbes représentent quelques profils de dose

Dans le cadre du stage de Johan Gasteuil (magistère de l'ENS de Lyon), nous avons développé une simulation du faisceau et du balayage et réalisé une analyse algébrique du phénomène. En simulant des coupures régulières du faisceau, en particulier les coupures générées par le hacheur<sup>1</sup>, nous avons pu obtenir des figures d'hétérogénéité similaires à celles observées expérimentalement (cf. figure 3.8). Cependant, nous avons aussi conclu que les figures étaient extrêmement sensibles au rapport entre la fréquence du balayage du faisceau et la fréquence de hachage. Une variation de quelques pourcents des fréquences peut détruire totalement ces figures. Le problème reste donc ouvert et surtout une solution doit être trouvée pour garantir une qualité dosimétrique aux expériences de radiobiologie réalisées au GANIL. Des études sont en cours au Laboratoire de Physique Corpusculaire de Caen. Notons enfin que nous envisageons également de réaliser des études dosimétriques au GSI.

### 3.4.5 Principaux résultats

Les résultats des mesures de survie cellulaire sont rassemblés sur la figure 3.9. On constate que si la lignée SQ20B présente une réponse indépendante du protocole biologique, la lignée SCC61 y est relativement sensible. Aussi, pour comparer les données expérimentales aux prédictions, nous avons dû paramétrer les courbes de survie pour les

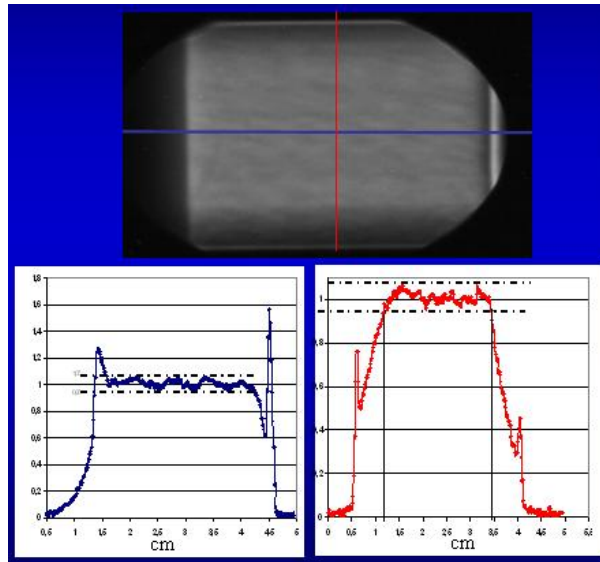


FIG. 3.7 – En haut : exemple de film radiosensible révélé après irradiation en salle D1 (ancien système de balayage) par un faisceau de Carbone  $75 \text{ MeV}/n$ . En bas : les courbes représentent deux profils de dose

deux protocoles et injecter l'un ou l'autre des jeux de paramètres dans le LEM, selon que les irradiations expérimentales aux ions aient été réalisées au GSI ou au GANIL.

Les courbes de survie aux rayons X ont été paramétrées par ajustement du modèle LQ (cf. Equation 3.7) sur les données expérimentales. En pratique, on ajuste un polynôme de degré 2,  $c + \alpha.D + \beta.D^2$ , sur le logarithme de la survie. La constante  $c$  permet de rendre compte des imperfections de la correction de la survie par le coefficient de collage (*plating efficiency*). Cette seconde correction est en général du second ordre par rapport à la mesure du *plating efficiency*. Nous avons observé que d'une expérience à l'autre, pourtant réalisées dans les mêmes conditions, les valeurs des paramètres  $\alpha$  et surtout  $\beta$  variaient considérablement, même si visuellement les points expérimentaux se superposaient assez bien. En fait, nous avons constaté que déplacer légèrement un point induisait des modifications importantes du jeu de paramètres ( $\alpha, \beta$ ). Cette sensibilité vient du fait que la forme LQ contient au moins deux paramètres libres (trois avec  $c$ ), alors que les données expérimentales ne sont constituées que de 5 à 10 points pour des raisons pratiques. De plus, les barres d'erreurs sont loin d'être négligeables.

Pour remédier à ce problème, nous avons développé des outils statistiques adaptés. D'abord nous avons construit un estimateur optimisé permettant de moyenniser au sein d'une expérience les résultats donnés par plusieurs flasques irradiées à la même dose, mais ensemencées à des valeurs différentes (comme c'est l'usage en radiobiologie). Nous avons également proposé un estimateur pour moyenniser les résultats d'expériences indépendantes. Enfin, nous avons défini le nombre de boîtes à irradier de sorte que la barre d'erreur statistique devienne négligeable vis-à-vis des autres sources de fluctuations.

Par ailleurs, plutôt que d'ajuster un polynôme du second degré sur le logarithme de la survie, nous avons ajusté la forme  $\frac{c}{D} + \alpha + \beta.D$  sur  $\frac{-\ln(S)}{D}$  pour des doses supérieures à 1 ou 2 Gy. En pratique,  $c \ll \alpha$ , ceci revient donc à ajuster la droite  $\alpha + \beta.D$ , ce qui fournit les avantages suivants :

- l'ajustement est plus facile à réaliser et peut être contrôlé visuellement,
- les points aberrants sont reconnaissables puisqu'ils s'écartent sensiblement de la droite,
- le fait de diviser par la dose donne plus de poids aux grandes doses et favorise donc le paramètre  $\beta$  plus sensible pour les prédictions que  $\alpha$  (cf. section 3.3).



FIG. 3.8 – Exemple de film simulé pour une irradiation de 1 Gy en 196 secondes par un faisceau d'Ar [95MeV/n]. La largeur du faisceau est de 1.7 mm (FWHM). Le faisceau est balayé à 3 Hz en horizontal et 540 Hz en vertical sur une surface 2 cm × 2 cm (ancien système de balayage). Echelle de gris : le noir représente la dose zéro et le blanc la dose maximale

La figure 3.9 présente également les courbes de survie en réponse aux irradiations aux ions. Elle suggère que l'hadronthérapie semble être indiquée pour traiter ce type de tumeur puisque l'EBR varie de 1.4 à 4.0 pour la lignée SCC61 et de 2, 1 à 3, 0 pour la lignée SQ20B. La lignée la plus radiorésistante aux photons (SQ20B) reste la plus résistante aux hauts TEL.

La figure 3.10 compare les données de l'expérience avec la théorie. Nous avons constaté que la valeur de  $D_0$  ne peut pas être fixée arbitrairement. Il est, en fait, indispensable d'ajuster  $D_0$  pour que les prédictions s'accordent au mieux avec l'expérience. Ce constat a déjà été fait par [Paganetti-H and Goitein-M, 2001] et plus récemment par [Elsasser and Scholz, 2007]. Il n'est pas sans conséquence sur la stratégie des soins par hadronthérapie puisque, en pratique, ceci signifie que l'on ne peut pas simplement extrapoler par le LEM, les réponses cellulaires utilisées pour les traitements aux rayons X. Il est, en fait, nécessaire de connaître, pour chaque type de tumeurs qui seront traitées par hadronthérapie, au moins une courbe de réponse pour un ion de haut TEL. En procédant à une série d'ajustements, nous avons constaté que  $D_0$  n'était pas le paramètre le plus pertinent pour décrire l'extrapolation aux fortes doses des courbes de survie aux photons. Au contraire, la pente  $s_{max}$  de cette extrapolation est plus directe (Equation 3.7) et donne des résultats bien moins sensibles à la valeur de  $\beta$ . C'est donc ce paramètre qui devra être utilisé dans les logiciels de planification de traitement si le LEM est le modèle de référence. Pour les lignées SCC61 et SQ20B, la valeur  $s_{max} = 2.5 Gy^{-1}$  est optimale.

Nous constatons qu'en dépit de l'ajustement d'un paramètre ( $s_{max}$  ou  $D_0$ ), les prédictions ne sont pas encore satisfaisantes. Il est difficile d'obtenir un bon accord entre expérience et théorie à la fois pour les ions induisant de forts effets biologiques et les ions d'impact moins conséquent. Notons que cette conclusion a déjà été évoquée par [Paganetti-H and Goitein-M, 2001] dans une confrontation du LEM avec des mesures de survie de la lignée V79 irradiée avec des protons de moyenne énergie. Très récemment, ce constat a été fait par les auteurs du LEM et une correction a été proposée [Elsasser and Scholz, 2007].

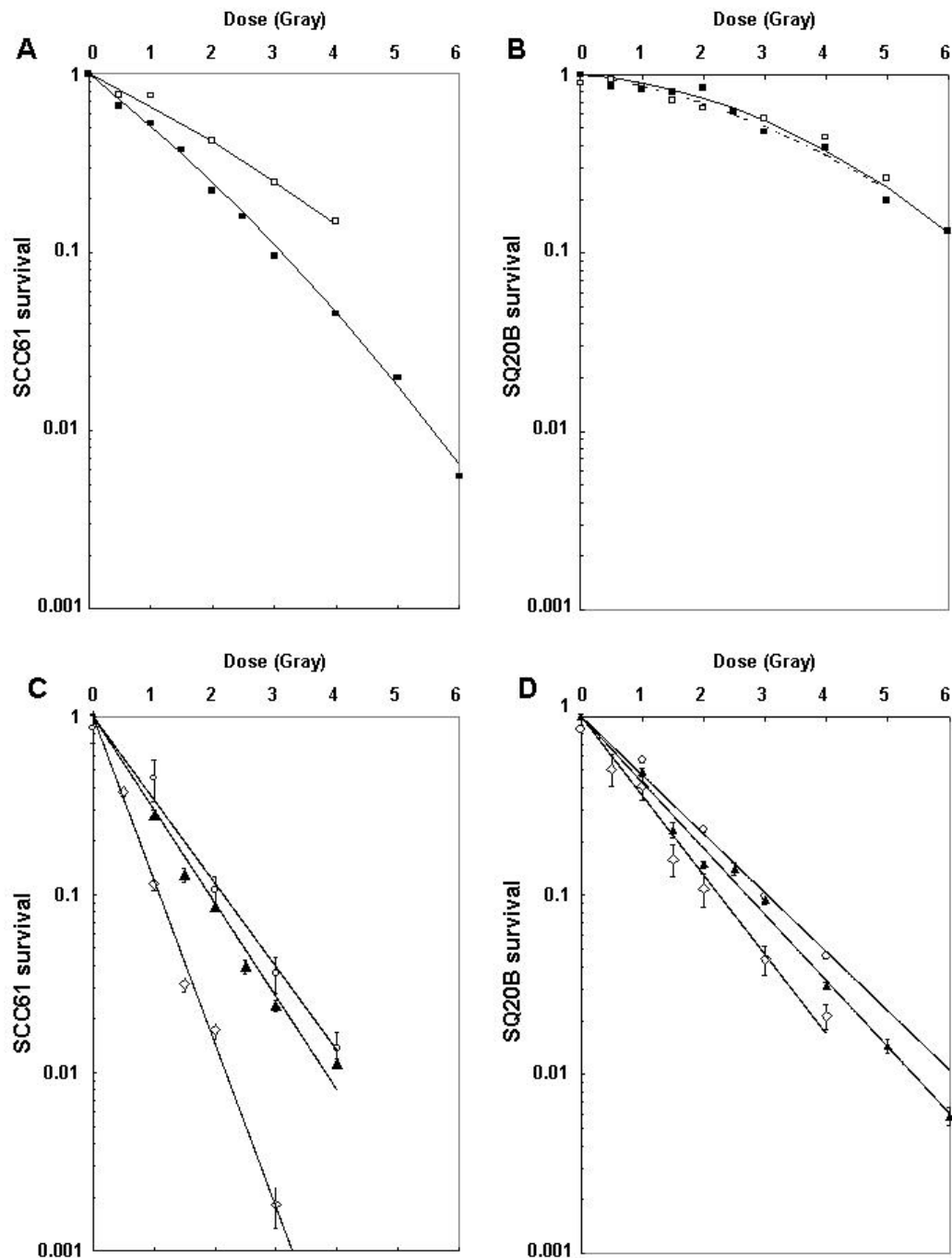


FIG. 3.9 – Survie cellulaire exprimée en fonction de la dose d'irradiation. La colonne de gauche fait référence à la lignée radiosensible SCC61, celle de droite à la lignée radiorésistante SQ20B. Les courbes du haut font référence aux irradiations aux rayons X avec les protocoles utilisés au GANIL (méthode 1 : carrés pleins) et au GSI (méthode 2 : carrés vides). Les courbes du bas ont été réalisées avec des irradiations aux ions :  $C[9.8 \text{ MeV}/n]$  (losanges) ;  $Ar[85 \text{ MeV}/n]$  (triangles pleins) ;  $C[72 \text{ MeV}/n]$  (cercles)

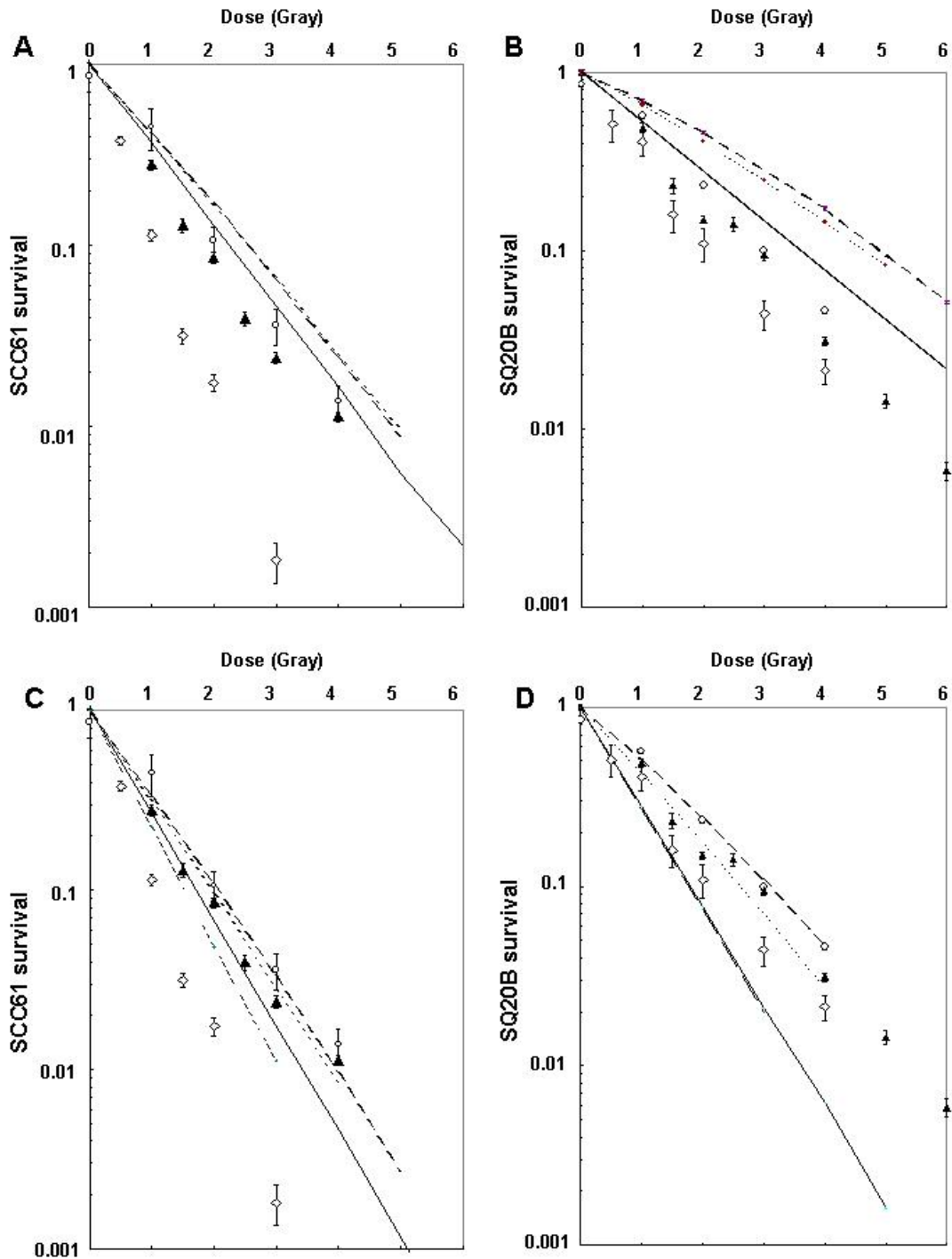


FIG. 3.10 – Survie cellulaire exprimée en fonction de la dose d’irradiation. La colonne de gauche fait référence à la lignée radiosensible SCC61, celle de droite à la lignée radiorésistante SQ20B. Les lignes représentent les prédictions du LEM ( $C[9.8 \text{ MeV}/n]$  : continue ;  $Ar[85 \text{ MeV}/n]$  : pointillée ;  $C[72 \text{ MeV}/n]$  : discontinue). Les points sont les données expérimentales :  $C[9.8 \text{ MeV}/n]$  (losanges) ;  $Ar[85 \text{ MeV}/n]$  (triangles pleins) ;  $C[72 \text{ MeV}/n]$  (cercles). En haut le seuil  $D_0$  a été fixé à 10 Gy (valeur retenue pour la lignée de référence V79). En bas, la pente  $s_{max}$  a été ajustée pour obtenir un bon accord entre les prédictions et les données expérimentales ( $s_{max} = 2.5 \text{ Gy}^{-1}$ )



## 3.5 Analyse théorique du LEM

L'évaluation expérimentale du LEM est inévitable d'autant plus que l'intérêt majeur de ce modèle est son application clinique. Cependant, cette évaluation, qui doit être réalisée avec un grand nombre de précautions, exige beaucoup de temps et de moyens. De plus, les expériences ne peuvent être réalisées qu'avec les cellules qui supportent le protocole expérimental. C'est la raison pour laquelle nous avons aussi réalisé une analyse purement théorique du modèle.

### 3.5.1 Formalisation

Le modèle LEM est présenté par ses auteurs de manière assez claire pour laisser la possibilité au lecteur de le coder, mais les limites ne sont que peu abordées. Pour combler cette lacune, nous avons proposé une formalisation du LEM en dégagant des postulats fondamentaux définissant les bases du modèle et en ajoutant les approximations qui donnent au LEM sa forme actuelle. Ce travail est détaillé en Annexes. Nous allons ici nous concentrer sur les points à retenir.

Dans cette étude, nous nous sommes limités à l'observable survie cellulaire que l'on peut définir comme la probabilité que la cellule ne subisse aucun événement létal :

$$S = P(\text{no lethal event}) \quad (3.9)$$

**Postulat P1 des événements locaux :** *L'extension des événements létaux est suffisamment petite pour permettre la définition en un point d'une densité d'événements létaux.*

Ceci permet en particulier de définir une probabilité  $dP(\mathbf{r})$  pour qu'une irradiation génère au moins un défaut létal dans un volume élémentaire  $d\mathbf{r}$  centré sur la position  $\mathbf{r}$ .

**Postulat P2 de la dose locale :** *La probabilité  $dP(\mathbf{r})$  est une fonction de la position  $\mathbf{r}$  et de la dose locale  $D(\mathbf{r})$  déposée dans le volume  $d\mathbf{r}$  :*

$$dP = \rho_{lethal}(D(\mathbf{r}), \mathbf{r}) \cdot d\mathbf{r} \quad (3.10)$$

$\rho_{lethal}$  est donc une densité de probabilité que se produise au moins un événement létal.

Puisque ces probabilités ne dépendent que de grandeurs locales, ceci implique que la probabilité qu'aucun événement létal ne se produise dans la cellule est le produit des probabilités qu'aucun événement létal ne se produise dans chacun des volumes élémentaires. Après quelques lignes de calculs, on peut en déduire que la survie vérifie :

$$-\ln(S) = \iiint_{\mathbf{r} \in Cell} \rho_{lethal}(D(\mathbf{r}), \mathbf{r}) \cdot d\mathbf{r} \quad (3.11)$$

Le terme de droite n'est rien d'autre que le nombre moyen d'événements létaux générés dans la cellule. On retrouve donc les relations (3.2) et (3.1) postulées par les auteurs du LEM. Le premier intérêt de ce travail de formalisation est donc de démontrer ces deux relations.

Pour être comparée à l'expérience, la survie doit être moyennée. Sur le plan expérimental, nous avons vu que la moyenne est obtenue en irradiant plusieurs cellules avec un champ large. Sur le plan de la simulation, il est plus commode de considérer une seule cellule et de tirer un grand nombre de configurations d'irradiation vérifiant les caractéristiques du faisceau. Cette commodité exclut une prise en compte explicite d'un effet collectif des cellules tel que l'effet Bystander.

En condition de «*track-segment*», la survie moyenne s'exprime selon l'équation :

$$\langle S \rangle = \sum_{N_{ion}=1}^{\infty} P(N_{ion}, D_{ion}, \Sigma) \iiint_{\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2 \dots} \left[ \prod_{i=1}^{N_{ion}} P(\mathbf{r}_i) d\mathbf{r}_i \right] S \quad (3.12)$$

$$S = \exp \left( - \iiint_{Cell} d\mathbf{r} \rho_{lethal} \left( \sum_{i=1}^{N_{ion}} D(\mathbf{r}, \mathbf{r}_i, A_p, Z_p, E_p), \mathbf{r} \right) \right) \quad (3.13)$$

Où :

$\langle S \rangle$  est la survie moyenne,

$E_p$  est l'énergie de l'ion,

$(A_p, Z_p)$  est la nature de l'ion,

$\Sigma$  est la surface d'irradiation englobant la cellule,

$P(N_{ion}, D_{ion}, \Sigma)$  est la probabilité pour que, à la dose macroscopique  $D_{ion}$ , un nombre  $N_{ion}$  d'ions frappe la surface  $\Sigma$ ,

$P(\mathbf{r}_i, \Sigma)$  est la probabilité que l'ion  $i$  frappe la surface à la position  $\mathbf{r}_i$ ,

$D(\mathbf{r}, \mathbf{r}_i, A_p, Z_p, E_p)$  est la dose locale déposée en  $\mathbf{r}$  par l'ion  $i$ .

**Postulat P3 : expression de  $\rho_{lethal}$  :** Ce postulat définit l'expression de  $\rho_{lethal}(D, \mathbf{r})$ .  $\rho_{lethal}(D, \mathbf{r})$  est nulle en dehors d'un volume sensible  $V_{sens}$  et uniforme à l'intérieur de ce volume. Son expression est déduite de la courbe de survie cellulaire en réponse à une irradiation uniforme de rayon  $X$  selon :

$$\rho_{lethal}(D) = \frac{-\ln(S_X(D))}{V_{sens}} \quad (3.14)$$

À ces trois postulats s'ajoutent trois approximations qui conduisent à la forme actuelle du LEM. Ces approximations sont moins fondamentales et peuvent être retrouvées en Annexes. De même, nous ne reprendrons pas en détail la discussion des trois postulats, mais retiendrons le point le plus critique de ce modèle : *la notion d'échelle de temps et d'espace*.

Le fait de supposer que les événements létaux sont ponctuels signifie qu'ils ne peuvent résulter de la formation de deux événements sublétaux distants. Ceci exclut, par exemple, l'attaque d'un allèle sur les deux chromosomes d'une paire. Le défaut ainsi formé est difficile à réparer puisqu'un mécanisme de réparation d'une cassure double-brin sur un chromosome s'appuie sur la réplication du gène associé à l'autre chromosome de la paire. Il est à noter que très récemment [Elsasser and Scholz, 2007], les auteurs du LEM ont corrélié les événements létaux à la formation de cassures double-brin formées par le création de deux cassures simple-brin séparées d'une distance comprise entre 10 et 25 paires de bases. Cette modification entre en contradiction avec les principes du LEM puisqu'il s'agit de la formation d'un événement létaux à partir de la génération de deux événements sublétaux distants.

L'échelle de localité n'est pas clairement précisée par les auteurs du LEM. Elle est évidemment minorée par la dimension de l'atome. Aucune limite supérieure n'est explicitement mentionnée, cependant considérant les derniers travaux des auteurs, cette échelle est majorée par l'extension d'une cassure double-brin.

Le point le plus critique du LEM vient du troisième postulat qui mélange deux échelles d'espace et de temps. La partie gauche de l'expression (3.14) fait référence à une échelle microscopique. La résolution spatiale de la dose locale est de l'ordre du nanomètre et l'échelle de temps est de l'ordre de la picoseconde pour les effets physiques, au plus de

l'ordre d'une microseconde si l'on ajoute la diffusion des radicaux libres. Au contraire, la partie droite se rapporte à une échelle macroscopique. La durée des expériences d'irradiation aux photons est, en général, de l'ordre de la seconde voire de la minute. L'uniformité de l'irradiation n'est contrôlée au mieux au dixième de millimètre.

Concernant l'échelle de temps, il est vrai que des irradiations réalisées avec des pulses picoseconde de rayons X [Hill et al., 2002] donnent, pour la lignée cellulaire V79, des résultats similaires à ceux obtenus avec des irradiations standard. Il serait intéressant d'étendre ce type d'expérience à d'autres lignées cellulaires.

Qu'en est-il de l'échelle spatiale ? Pour justifier la relation (3.14), les auteurs du LEM considèrent que la distribution de la dose locale déposée par les photons est uniforme. Reprenant l'équation (3.11) du nombre moyen d'événements létaux, on peut en déduire que pour une dose  $D_X$  d'irradiation photon :

$$\begin{aligned} -\ln(S[D_X]) &\approx \iiint_{\mathbf{r} \in \text{Cell}} \rho_{lethal}(D_X, \mathbf{r}) \cdot d\mathbf{r} \\ &\approx \rho_{lethal}(D_X) \iiint_{\mathbf{r} \in V_{sens}} d\mathbf{r} \\ &\approx \rho_{lethal}(D_X) \cdot V_{sens} \end{aligned} \tag{3.15}$$

$$\tag{3.16}$$

L'irradiation aux photons est certes uniforme à l'échelle macroscopique, qui est au mieux de l'ordre du dixième de millimètre, mais rien ne garantit qu'elle soit uniforme à l'échelle des événements létaux. Nous nous proposons d'étudier plus en détail ce point dans la section suivante.

### 3.5.2 Distribution de doses locales

Pour évaluer la distribution de dose locale, nous avons simulé, par simulation Monte-Carlo, l'irradiation d'un volume d'eau. La simulation consiste à suivre les particules incidentes, ainsi que les électrons des cascades électroniques induites par les particules incidentes. Le résultat de la simulation est une distribution spatiale d'électrons de basses énergies ( $< \text{meV}$ ), de molécules d'eau excitées et ionisées. Les détails de la simulation Monte-Carlo [Gervais et al., 2006] [?] peuvent être trouvés en Annexes. Des conditions périodiques ont été appliquées pour simuler les conditions d'équilibre électronique. Le volume d'eau a été choisi assez grand pour éviter d'éventuels effets de corrélation. Une dimension typique est de  $50 \times 50 \times 10 \mu\text{m}^3$ . Nous avons simulé des irradiations aux ions  $H[10 \text{ MeV}]$ ,  $C[10 \text{ MeV}/n]$  et aux photons d'énergie 1.3 MeV. L'énergie des photons colle s'apparente bien au spectre d'émission d'une source de cobalt 60. A cette énergie, l'interaction Compton domine.

Le volume d'eau a ensuite été maillé par une grille de cubes définissant l'échelle locale. La dose déposée dans un cube a été calculée en sommant l'énergie des espèces situées dans ce cube à la fin de la simulation. Le choix de la taille des cubes est crucial, puisqu'il définit le niveau de localité. L'extension spatiale de 20 paires de bases (cassure double-brin) est de l'ordre de 6 nm. Ajoutant la diffusion des radicaux libres associés à l'action indirecte (4 nm), nous avons retenu 10 nm.

Que cela soit pour des irradiations aux photons ou aux ions, nous avons constaté que pour une dose d'irradiation de 1 Gy, *plus de 99% des cubes ne contenait pas de dose*. Autrement dit, la distribution de dose locale, même pour une irradiation aux photons, est fortement hétérogène et l'hypothèse d'uniformité de la dose locale pour des rayonnements X est cruellement contestable.

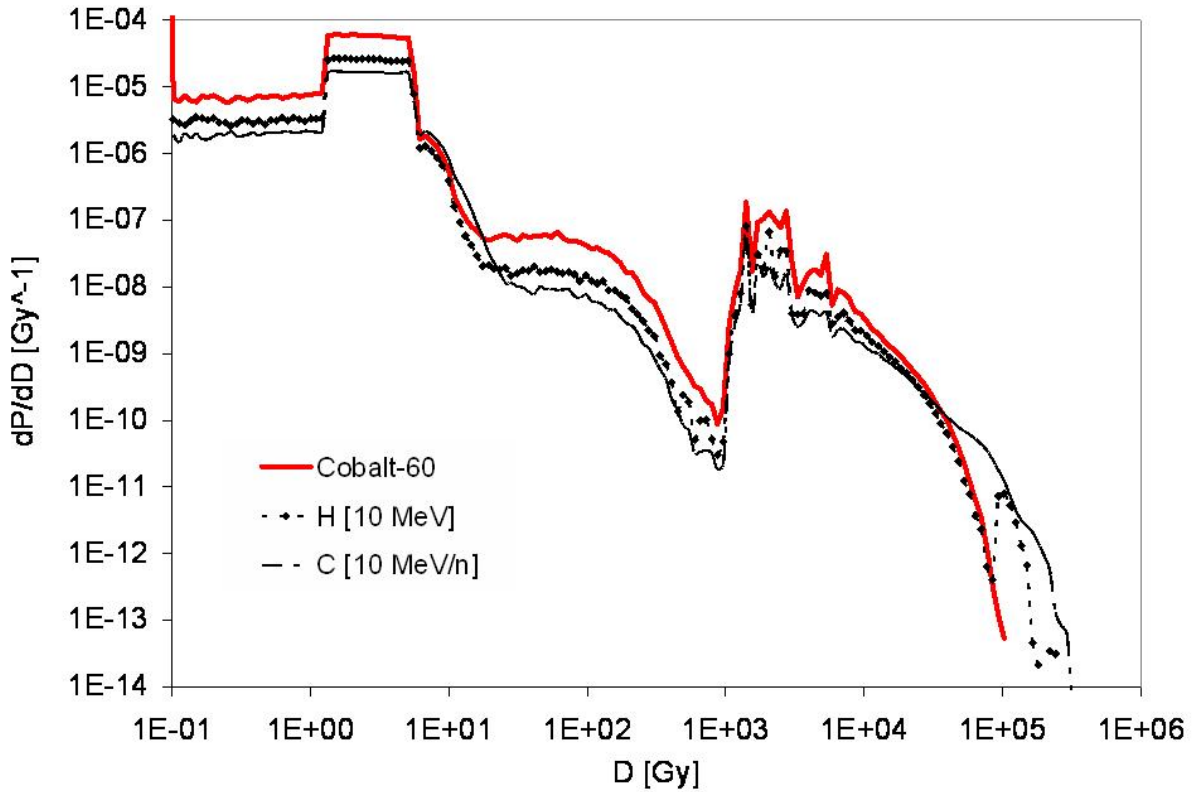


FIG. 3.11 – Histogrammes de doses locales déposées dans un volume d'eau de  $50 \times 50 \times 10 \mu\text{m}^3$  par une irradiation uniforme de  $1 \text{ Gy}$  avec les ions  $H[10 \text{ MeV}]$ ,  $C[10 \text{ MeV/n}]$  et avec les rayons  $\gamma$  du Cobalt-60. La résolution de la grille de cubes est de  $10 \text{ nm}$ . L'axe des ordonnées représente la probabilité qu'un cube reçoive une certaine dose locale

La figure 3.11 présente les distributions de dose locale sous forme d'histogramme. Nous pouvons constater que la dose locale varie de  $0.1 \text{ Gy}$  à  $10^5 \text{ Gy}$  pour les irradiations aux photons. Autrement dit, à une valeur de survie cellulaire correspond une distribution fortement dispersée de doses locales et donc de valeurs de densité d'événements létaux. Nous confirmons donc le rejet de la relation (3.14)

En dessous de  $10^4 \text{ Gy}$ , les traits des histogrammes sont similaires quelle que soit la particule incidente. Des pics clairement visibles peuvent être attribués aux modes de vibrations et aux seuils d'excitation et d'ionisation de la molécule d'eau en phase liquide. Au-delà de  $10^4 \text{ Gy}$ , d'autres structures sont visibles mais uniquement pour les irradiations aux ions. Elles révèlent les forts dépôts de dose locale en cœur de trace. C'est à mon avis dans cette fenêtre de dose locale qu'il faut chercher l'efficacité radiobiologique des ions légers.

Après avoir démontré que la densité d'événements létaux ne pouvait pas être directement déduite des courbes de survie cellulaire, nous nous sommes posés la question de savoir s'il pouvait exister une fonction reliant, la densité d'événements létaux et la dose locale. Appelons  $f$  cette fonction. Le nombre moyen d'événements létaux s'écrit donc :

$$N_{lethal} = \iiint_{\mathbf{r} \in V_{sens}} f(D(\mathbf{r})) \cdot d\mathbf{r} \quad (3.17)$$

Expression que l'on peut ré-écrire :

$$N_{lethal} = \iiint_{\mathbf{r} \in V_{sens}} \left( \int_d \delta(D(\mathbf{r}) - d) f(d) \cdot dd \right) \cdot d\mathbf{r} \quad (3.18)$$

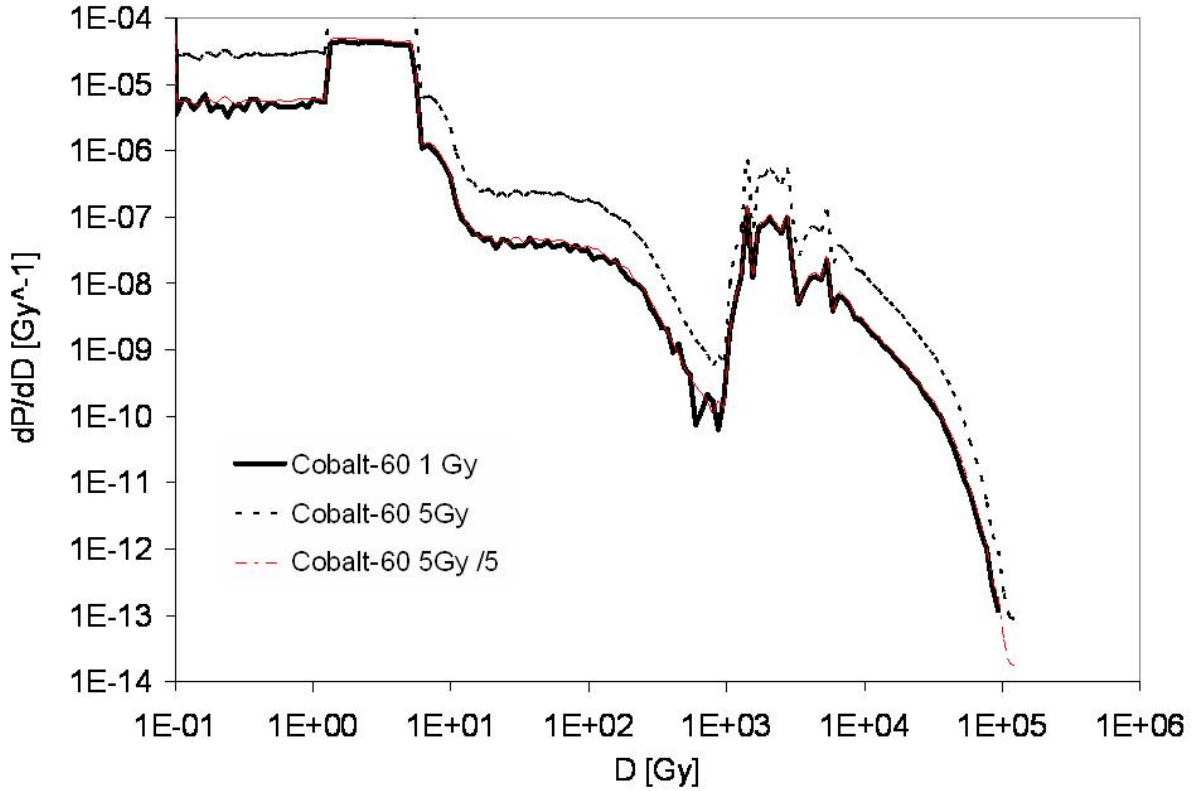


FIG. 3.12 – Histogrammes de doses locales déposées dans un volume d'eau de  $50 \times 50 \times 10 \mu\text{m}^3$  par une irradiation uniforme de 1 Gy et 5 Gy les rayons  $\gamma$  du Cobalt-60. La résolution de la grille de cubes est de  $10 \text{ nm}$ . L'axe des ordonnées représente la probabilité qu'un cube reçoive une certaine dose locale. La courbe rouge représente l'histogramme calculé pour l'irradiation de 5 Gy après renormalisation par un facteur 5

Soit encore :

$$N_{lethal} = \int_d f(d) \left( \iiint_{\mathbf{r} \in V_{sens}} \delta(D(\mathbf{r}) - d) \cdot d\mathbf{r} \right) \cdot dd \quad (3.19)$$

Ce qui permet d'introduire l'histogramme de dose locale de la figure 3.11 :

$$h(d) = \iiint_{\mathbf{r} \in V_{sens}} \delta(D(\mathbf{r}) - d) \cdot d\mathbf{r} \quad (3.20)$$

$$N_{lethal} = \int_d f(d) \cdot h(d) \cdot dd \quad (3.21)$$

La figure 3.12 superpose les histogrammes de doses locales calculées pour une irradiation photons de 1 Gy et de 5 Gy. On constate entre les histogrammes une relation de proportionnalité que nous pouvons étendre sans risque à une dose  $D$  d'irradiation inférieure à 5 Gy :

$$h_D(d) = D \cdot h_1(d) \quad \forall d \neq 0 \quad (3.22)$$

Ce résultat signifie que pour ces doses d'irradiation, la probabilité que deux photons contribuent à un site sensible est négligeable. Augmenter la dose ne fait que multiplier le nombre de sites touchés. Ce résultat est robuste puisqu'étendre la largeur des cubes, et donc la notion de localité, à  $100 \text{ nm}$  ne modifie pas cette conclusion.

Injecter ce constat dans l'équation (3.21), nous permet alors d'écrire :

$$N_{lethal}(D) = D \cdot N_{lethal}(1) \quad \forall D \quad (3.23)$$

Par conséquent, la survie cellulaire en réponse à une irradiation aux photons vérifie :

$$S_X(D) = \exp(-\alpha D) \quad (3.24)$$

$$\text{avec } \alpha = N_{lethal}(1) \quad (3.25)$$

Nous constatons que cette réponse est purement linéaire. Nous concluons donc qu'une théorie purement locale (de résolution  $< 100$  nm) ne permet pas de reproduire le phénomène d'épaulement qui est observé expérimentalement (à des doses d'irradiation inférieures à 5 Gy) avec les rayonnements de faible TEL. Par conséquent, le LEM ne peut pas donner, en toute rigueur, des résultats corrects pour les ions de faible TEL. Il n'est alors pas surprenant qu'après ajustement du paramètre  $D_0$ , les prédictions du LEM ne soient pas satisfaisantes simultanément pour les faibles et les forts TEL.

### 3.5.3 Vers une nouvelle théorie

L'analyse théorique du LEM a révélé des incohérences et des lacunes inscrites dans ses principes. Des modifications profondes sont donc nécessaires pour l'améliorer voire pour construire une nouvelle théorie. Nous avons achevé une première étape visant à élaborer un support théorique qui sépare clairement les échelles microscopique et macroscopique. Cette théorie suppose qu'il existe pour la cellule dans son environnement une réponse intrinsèque. Cette réponse est représentée par un opérateur. La réponse de la cellule à une irradiation est alors obtenue par l'application de cet opérateur à une fonction d'excitation décrivant l'irradiation à l'échelle microscopique. La fonction d'excitation peut, par exemple, être la distribution de dose locale. Le plus difficile reste évidemment à construire l'opérateur «réponse intrinsèque». Une construction purement théorique ne semble pas envisageable, au moins dans un délai court. On peut suggérer de l'approcher par une forme paramétrée. Grâce à des données expérimentales, nous pourrions ajuster ces paramètres de la manière suivante :

Pour chaque donnée expérimentale :

- On simule l'irradiation par méthode Monte-Carlo et on construit la fonction d'excitation,
- On applique l'opérateur «réponse intrinsèque» et on obtient une réponse cellulaire théorique,
- On écrit que la réponse cellulaire théorique doit égaler la mesure. Ceci fournit une équation à laquelle doit obéir l'ensemble des paramètres.

A chaque donnée expérimentale correspond donc une équation. L'ensemble de ces équations forme un système d'équations de dimension : le nombre de données expérimentales. Si le nombre de paramètres est inférieur à la taille de ce système et si les données expérimentales sont assez complémentaires, les paramètres devraient pouvoir être ajustés. Dans la pratique, il est probable que cette étape s'avère complexe sur le plan calculatoire.

Sur le plan théorique, il sera indispensable de s'appuyer sur les autres modèles pour trouver une forme empirique pertinente à l'opérateur réponse intrinsèque. Parmi les différentes approches trouvées dans la littérature, on peut citer le modèle développé par Katz *et al.* [Katz et al., 1971]. C'est de ce modèle que se sont inspirés les auteurs du LEM. Le modèle de Katz sépare explicitement les effets de cœur de trace, qu'il nomme *ion-kill*, des effets des électrons- $\delta$ , qu'il nomme  *$\gamma$ -kill*. Nous devons aussi nous inspirer des modèles de microdosimétrie [Lea, 1955]. Ces modèles proposent que les lésions radiobiologiques résultent de l'interaction de deux sublésions. Ces approches permettent de

prédire des formes quadratiques dont le coefficient d'ordre deux est significatif dès lors que la dimension du site est de l'ordre du micromètre pour les modèles de microdosimétrie de site et de quelques centaines de nanomètres pour la microdosimétrie structurale [A.M.Kellerer and H.Rossi, 1978]. Enfin, nous pouvons citer l'approche développée par Kundrat *et al.* [Kundrat et al., 2005] [Kundrat, 2006] qui classe les défauts en dommages létaux et dommages sublétaux, et, qui intègre des fonctions de réparation des dommages. Ce modèle permet, entre autres, de décrire les structures visibles sur les courbes de survie pour les très faibles doses. Ce travail de modélisation est réalisé en collaboration avec G. Montarou du Laboratoire de Physique Corpusculaire de Clermont-Ferrand et fait l'objet de la thèse de D. Dabli.

## 3.6 Rôle du système oxydant et antioxydant de la cellule

Mettre en évidence les mécanismes radiobiologiques qui prédominent devrait certainement aider à construire des modèles prédictifs plus précis. En étudiant plus en détail les mécanismes d'action indirecte, nous avons cherché à apporter une contribution à cette gigantesque problématique. Plus précisément, nous proposons d'amener, à travers cette section, l'éclairage de la simulation numérique.

Idéalement, le système à simuler devrait comprendre une description fine de la cellule dans son environnement. C'est évidemment inconcevable techniquement, au moins à l'heure actuelle. Plus raisonnablement, nous avons simulé la production de radicaux libres dans l'eau pure, élément essentiel de la cellule (80% de la cellule), à laquelle nous avons ajouté progressivement d'autres espèces.

Le scénario de la prédominance de l'action directe aux grands TEL était relativement confortable puisqu'il était cohérent avec la réduction de l'effet oxygène et la baisse des rendements radiolytiques<sup>10</sup>. En redonnant un rôle mineur à l'action directe, même pour les grands TEL, Douki *et al.* [Douki et al., 2006] chamboulent le schéma standard de pensée. Comment expliquer alors l'augmentation, avec le TEL, de l'efficacité biologique avec baisse relative de la production de radicaux libres ? Pourquoi l'effet oxygène diminue-t-il avec le TEL, jusqu'à disparition totale, alors que le rôle de la radiochimie domine ?

Dans la section 3.6.2, nous étudierons de plus près la baisse des rendements radiolytiques. Nous confirmerons qu'effectivement, augmenter le TEL de la particule doit très probablement réduire le niveau global d'intoxication de la cellule. En revanche, nous verrons que la baisse des rendements radiolytiques signe la présence, en cœur de trace, de concentrations extrêmement élevées de radicaux libres susceptibles de créer des dommages létaux. Nous aborderons une étude du système antioxydant de la cellule. Dans la section 3.6.3, nous évaluerons dans quelle mesure la production de radicaux libres peut être modifiée par la présence d'oxygène et nous étudierons le scénario *oxygène-in-the-track* qui a été proposé pour expliquer la réduction de l'effet oxygène aux grands TEL.

### 3.6.1 La simulation en bref

L'essentiel du développement de la simulation que nous avons modifiée, et que nous continuons à développer, a été réalisé au CIRIL grâce aux travaux de Gustavo Olivera et de Benoît Gervais. Cette simulation Monte-Carlo est très inspirée des travaux de l'équipe de Jay-Gérin [Cobut et al., 2005] [Frongillo et al., 1998] sur la radiolyse de l'eau induite par des rayonnements de faible TEL (rayonnement X et  $\gamma$ , électrons et protons de hautes

<sup>10</sup>nombre de radicaux libres produits par unité d'énergie déposée.

énergies). La contribution du CIRIL a été d'étendre ce type de simulations aux rayonnements de TEL plus élevé. Le processus de radiolyse complet est décomposé en trois étapes indépendantes et successives : l'étape physique, l'étape physico-chimique et l'étape chimique. Nous allons à présent les décrire très brièvement. Plus de détails peuvent être trouvés en Annexes.

## Phase physique

La phase physique comprend la description du processus de transport de l'ion incident et des électrons des cascades électroniques induites. L'ion et les électrons, décrits par des variables classiques (position et vitesse), évoluent librement et subissent aléatoirement des collisions. Les lois de probabilité de ces collisions sont, soit extraites de données mesurées pour la glace amorphe, soit calculées dans le cadre de la mécanique quantique. Le plus souvent, les calculs de sections efficaces ont été réalisés avec des molécules d'eau en phase gazeuse après ajustement de certaines de leurs caractéristiques (énergies d'ionisation) sur des calculs de structure dans la glace. Nous avons vu lors de mes travaux de thèse sur l'émission d'électrons [Beuve et al., 2002] que cette approche donnait de bons résultats, même en présence d'effets collectifs (création de plasmons). Les collisions résultent de l'interaction coulombienne de ces particules avec les molécules d'eau. En pratique, l'interaction est décomposée en processus physiques décorrélés :

- *L'ionisation* des molécules d'eau. Dans le contexte de l'eau liquide, il serait plus rigoureux de parler de transition d'un électron vers des états de la bande de conduction. Ce processus est le processus dominant pour l'ion incident car son énergie est importante dans notre étude ( $\geq MeV/n$ ). Pour les électrons des cascades électroniques, l'ionisation domine dès que leur énergie est supérieure à quelques dizaines d'électron-volts (cf. figure 3.13). L'ionisation peut être simple ou multiple (éjection de plusieurs électrons). Pour les électrons, l'ionisation multiple se limite essentiellement à l'ionisation double. Il s'agit en fait d'une ionisation en couche K suivie d'une deuxième ionisation par recombinaison Auger.
- *L'excitation électronique* des molécules d'eau. Là encore, il serait plus rigoureux de parler de création d'un exciton puisque la cible est une matière condensée. Ce processus n'est pas très probable. Il représente pour l'ion incident au plus 2% du processus d'ionisation.
- *La diffusion élastique*. Il s'agit de la déviation des particules par le potentiel statique des molécules d'eau. Ce processus peut-être négligé pour l'ion incident, du fait de sa vitesse et sa masse. Pour les électrons, cette interaction joue un rôle important sur la distribution spatiale des radicaux libres produits. Lorsque l'énergie des électrons est faible, il est nécessaire d'ajouter la diffusion élastique sur les phonons acoustiques.
- *L'excitation vibrationnelle* des molécules d'eau. Cette interaction peut être négligée pour les ions incidents et pour les électrons rapides. En revanche, dès que l'énergie des électrons est inférieure ou égale au seuil d'ionisation de la molécule d'eau, ce mécanisme est le seul qui ralentit les électrons jusqu'à leur thermalisation (énergie  $\approx 25 meV$ ).
- *L'attachement dissociatif des électrons*. Pour des électrons d'énergie comprise entre  $6,25 meV$  et  $12,40 meV$ , l'attachement des électrons sur les molécules d'eau n'est pas tout-à-fait négligeable. Ce mécanisme produit des molécules d'eau chargées négativement  $H_2O^-$  qui se fragmentent en produisant le radical  $H^*$  et l'ion hydroxyde  $OH^-$ .

Comme nous l'avons signalé, la spécificité de la simulation réside dans son adaptation aux ions de TEL élevés. Cette extension vient, en particulier, de la description du processus d'ionisation par les ions. Le plus souvent cette interaction est traitée en utilisant



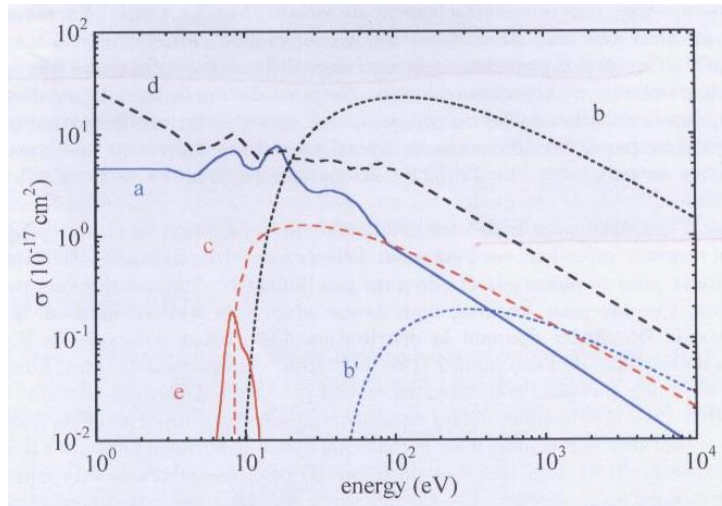


FIG. 3.13 – Sections efficaces de collision d'un électron exprimées en fonction de son énergie : a- collision élastique ; b- ionisation simple ; b'- ionisation double ; c- excitation électronique ; d- excitation vibrationnelle ; e- attachement dissociatif

une approximation de Born au premier ordre. Dans cette approximation, l'interaction de l'ion induit la transition des électrons vers des états d'ionisation de la molécule d'eau. Le résultat le plus représentatif de ce traitement est la proportionnalité des sections efficaces vis-à-vis du carré de la charge de l'ion. Cependant nous avons montré [Beuve et al., 2000] [Beuve et al., 2002] que cette approximation donne des résultats incorrects dans les cibles solides dès lors que le rapport de la charge sur la vitesse du projectile (exprimée en unités atomiques) n'est plus négligeable devant 1. Nous avons donc utilisé l'approximation CD-WEIS qui donne de bons résultats même si le rapport dépasse légèrement un. Dans cette approximation, les fonctions d'onde de l'état initial et de l'état final ne sont pas simplement des états de la molécule d'eau. Elles sont véritablement marquées par la présence de l'ion incident, même lorsque ce dernier est loin. Cette méthode, développée initialement pour des cibles atomiques, donne de bons résultats pour des cibles moléculaires [Galassi et al., 2000], et pour des cibles solides [Beuve et al., 2002], moyennant bien sûr quelques approximations supplémentaires. Une limite plus ennuyeuse provient d'une interaction que nous n'avons pas encore mentionnée. Il s'agit de l'échange de charges. Le projectile dans sa progression peut, soit perdre des électrons, soit en capturer. Un équilibre s'établit rapidement, ce qui permet de définir une charge moyenne. Cette charge moyenne dépend de la vitesse du projectile. Toutes les simulations qui vont suivre ont été réalisées avec des segments de trace suffisamment courts pour garantir que la vitesse de l'ion, et donc sa charge d'équilibre, restent quasi-constantes. La plupart de ces résultats ont été de plus obtenus dans des conditions où l'ion est nu à l'équilibre de charge. Dans le cas contraire, nous avons affecté à l'ion une charge moyenne dont nous avons ajusté la valeur pour que le TEL soit conforme aux valeurs expérimentales (code SRIM 2003).

Le résultat de la phase physique est une distribution spatiale d'électrons thermalisés et de molécules excitées, ionisées ou multi-ionisées. Il est souvent mentionné que cette phase s'achève à des temps de  $10^{-15}$  s, ce qui est assez vrai pour la distribution de molécules ionisées. En revanche, la thermalisation des électrons n'est probablement achevée que vers des temps de l'ordre de  $10^{-13}$  s. A cet instant, la phase physico-chimique a déjà commencé.

### Phase physico-chimique

Les espèces créées dans la phase physique ne sont pas stables. L'objet de cette phase est de simuler leur évolution vers des états stables physiquement. Les principales voies

d'évolution sont rassemblées dans le tableau de la figure 3.14. Les rapports de branchement, probabilités d'évolution vers les différentes voies de stabilisation, ont été, soit tirés d'expériences réalisées en phase gazeuse, soit ajustés de manière à donner des rendements radiolytiques comparables aux résultats expérimentaux pour les rayonnements de faible TEL. Les expériences réalisées en phase gazeuse sont à prendre avec précaution. Par exemple, elles n'intègrent pas le phénomène de cage imposé, en phase liquide, par les molécules voisines. Dans certains cas les rapports de branchement ont dû donc être réajustés.

Parmi les molécules ionisées, une partie se fragmente pour donner des espèces chimiques réactives. L'autre partie recapture leurs électrons et forme ainsi des molécules excitées. Il s'agit de la recombinaison géminée. Les recombinaisons mettant en scène des électrons issus d'autres molécules ne sont pas simulées. Il faudrait pour cela ajouter explicitement le paramètre temps (depuis la phase physique) et coupler l'évolution temporelle des espèces, ce qui n'est pas modification majeure. Négliger ces recombinaisons est raisonnable pour les rayonnements de faible TEL. Qu'en est-il dans le cœur de trace des ions de très haut TEL ? Les molécules excitées par collision ou par recombinaison géminée peuvent s'auto-ioniser, se fragmenter ou retourner dans leur état fondamental. Enfin, les électrons qui ont été ni capturés, ni attachés aux molécules d'eau vont se solvater, c'est-à-dire polariser les molécules d'eau voisines. L'ensemble forme une entité chimique aux propriétés réductrices marquées. Il s'agit de l'électron aqueux ( $e_{aq}$ ).

## Phase chimique

Après réarrangement des molécules d'eau et solvation des électrons libres, le système est constitué d'espèces stables sur le plan physique, mais pour la plupart très réactives chimiquement. Trois espèces sont formées majoritairement :  $e_{aq}$ ,  $OH^*$ ,  $H_3O^+$ . Les espèces les plus réactives sont les radicaux libres car, par définition, au moins un de leurs électrons n'est pas apparié :  $e_{aq}$ ,  $OH^*$ ,  $H^*$ ,  $O(3P)^{**}$ ,  $O(1D)^{**}$  (le point représente l'électron non apparié). Les espèces en contact peuvent réagir et libérer des produits de réaction. Ces réactions immédiates se produisent surtout dans les grappes d'ionisations et en cœur de trace. A partir de  $10^{-12}$  s, le processus de diffusion devient significatif et les réactions s'enchaînent. C'est la phase chimique.

Parce que la distribution des espèces est fortement hétérogène, les modèles standard de cinétique chimique sont inadaptés. L'étape chimique est simulée par la méthode IRT (*Independent Reaction Time*) [Goulet et al., 1998] proposée par Green *et al.* [Green et al., 1990]. Le principe consiste à décomposer l'évolution du système en une suite d'étapes élémentaires de faible durée. A chaque étape élémentaire, on tire aléatoirement les réactions qui apparaissent pendant la durée de l'étape. Les réactants sont alors remplacés par les produits de réaction. Les espèces qui ne réagissent pas diffusent simplement. Leurs positions sont tirées aléatoirement selon les lois de la diffusion et les coefficients de diffusion. Une nouvelle étape élémentaire peut alors commencer.

La durée de chaque étape élémentaire est choisie suffisamment petite pour que les probabilités de réaction restent faibles. Ainsi la probabilité qu'une espèce réagisse plus d'une fois est négligeable. Garantir de faibles probabilités permet de calculer la probabilité de réaction d'une paire de réactants indépendamment du reste du système.

Il existe plusieurs classes de réaction. Les *réactions totalement contrôlées par la diffusion* se réalisent dès que les réactants entrent en contact. Un paramètre, le rayon de réaction, suffit donc à décrire complètement la réaction. Plus les coefficients de diffusion des réactants sont importants plus la vitesse de réaction est élevée. Pour les *réactions partiellement contrôlées par la diffusion*, il faut ajouter un second paramètre, car le contact ne suffit pas. Les lois de probabilités sont encore différentes pour les *réactions entre es-*

$H_2O^+$	$\longrightarrow$	$OH + H_3O^+$	100%	$d_{OH-H_3O^+} = 0.30$
$H_2O^*(A^1B_1)$	$\longrightarrow$	$H_2O$	30%	
	$\longrightarrow$	$OH + H$	70%	$d_{OH-H} = 0.80$
$H_2O^*(B^1A_1)$	$\longrightarrow$	$H_2O^+ + e^-$	25.00%	
	$\longrightarrow$	$H_2O$	22.50%	
	$\longrightarrow$	$OH + H$	40.95%	$d_{OH-H} = 0.80$
	$\longrightarrow$	$O + 2H$	6.30%	$d_{O-H} = 0.80$
	$\longrightarrow$	$O(^1D) + H_2$	5.25%	$d_{O-H_2} = 0.36$
	$\longrightarrow$	$H_2O$	40%	
$\dot{H}_2O^+ + e^-$	$\longrightarrow$	$OH + H$	30%	$d_{OH-H} = 0.80$
	$\longrightarrow$	$O + 2H$	15.6%	$d_{O-H} = 0.80$
	$\longrightarrow$	$O(^1D) + H_2$	14.4 %	$d_{O-H_2} = 0.36$
	$\longrightarrow$	$H_2O$	40%	
$H_2O^-$	$\longrightarrow$	$H^- + OH$	100%	$d_{OH-H_2} = 0.36$ $d_{H_2-OH^-} = 0.30$
$H_2O^{q+} (q \geq 3)$	$\longrightarrow$	$H^+ + H^+ + O^{(q-2)+}$	100%	$d_{O^+-H^+} = 1.20$
	$\longrightarrow$	$H^+ + OH^+$	29%	$d_{H^+-OH^+} = 1.20$
$H_2O^{2+}$	$\longrightarrow$	$H^+ + H + O^+$	16%	$d_{H^+-O^+} = 1.20$
	$\longrightarrow$	$H^+ + H^+ + O$	55%	$d_{H^+-O^+} = 0.80$
	$\longrightarrow$	$2H_3O^+ + O$		$d_{O-H^+} = 1.20$

FIG. 3.14 – Liste des voies de stabilisation simulées dans la phase physico-chimique.  $d_{X-Y}$  est, en nanomètre, la distance séparant les fragments après ralentissement

*pèces chargées*. Il faut en effet prendre en compte le potentiel coulombien. De même, pour certaines réactions l'état de spin de la paire de réactants doit absolument être considéré. Ceux sont les *réactions contrôlées par le spin*. Les réactions  $H^* + H^*$ ,  $H^* + e_{aq}$  et  $e_{aq} + e_{aq}$  ne peuvent pas se produire lorsque la paire de réactants est en état triplet.

### 3.6.2 Rendements, distribution locales et antioxydants

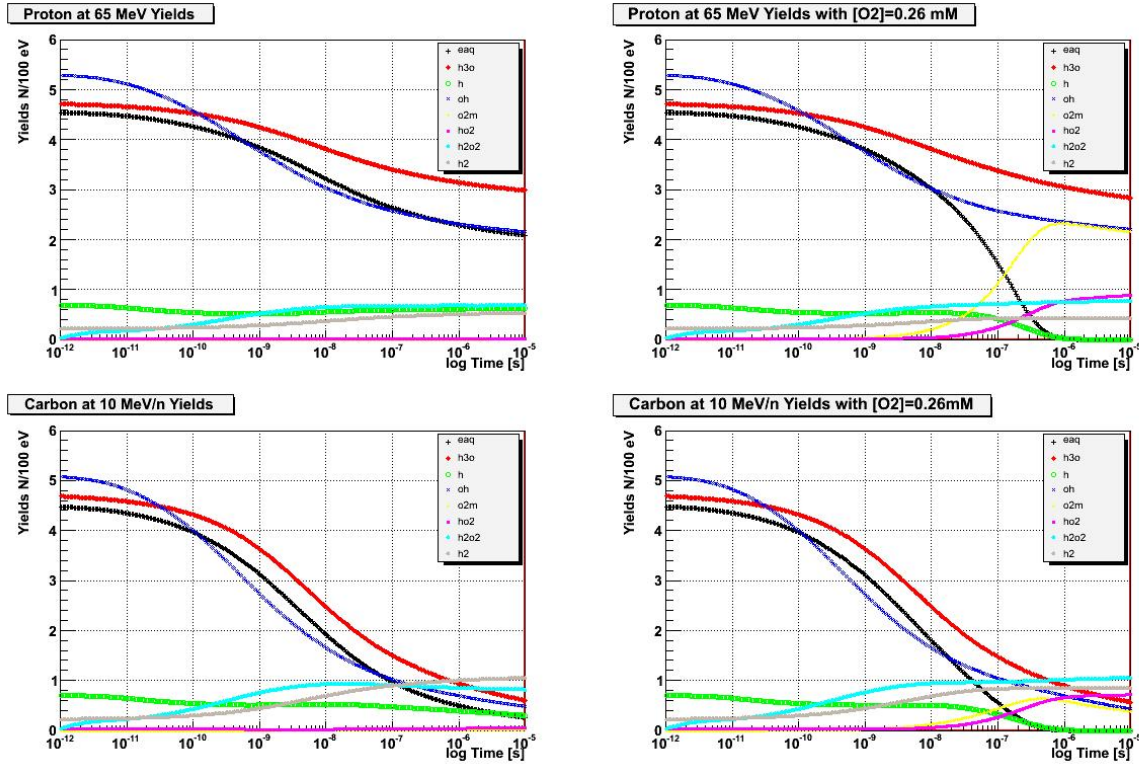
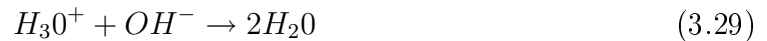


FIG. 3.15 – Rendements, exprimés en fonction du temps, des principales espèces chimiques créées par radiolyse de l'eau pure (colonne de gauche) ou en présence d'oxygène (colonne de droite). Le projectile est le  $H[65 \text{ MeV}]$  (en haut) ou le  $C[10 \text{ MeV/n}]$  (en bas)

La figure 3.15 compare l'évolution dans le temps des rendements radiolytiques<sup>11</sup> produits par un rayonnement de faible TEL et un rayonnement de TEL élevé. Nous observons dans les deux cas que les rendements des espèces prépondérantes ( $e_{aq}$ ,  $OH^*$ ,  $H_3O^+$ ) décroissent avec le temps. Les réactions prépondérantes sont les réactions :



Cette décroissance s'accompagne de la production d'espèces moléculaires ( $H_2$  et  $H_2O_2$ ). Si l'évolution des rendements est assez similaire pour les deux rayonnements, nous observons néanmoins [Baldacchino et al., 1998] [Laverne, 2000] [Gervais et al., 2006] que les rendements à une microseconde sont nettement plus faibles pour les rayonnements de haut TEL. Par conséquent, le niveau d'intoxication de la cellule est *a priori* plus important pour les rayonnements de faible TEL. On peut alors se demander d'où vient l'efficacité des ions.

<sup>11</sup>Nombre d'espèces chimiques par unité d'énergie déposée.

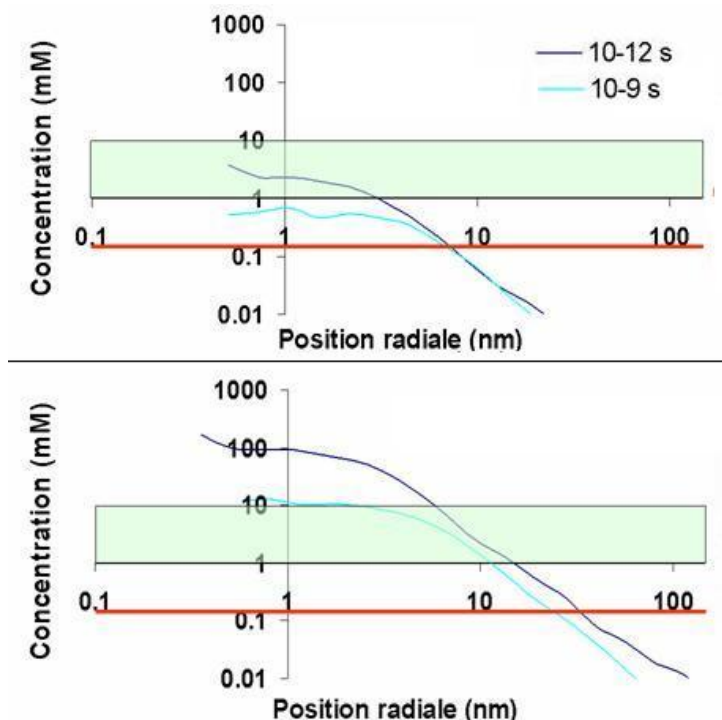


FIG. 3.16 – Concentration radiale en radical hydroxyle calculée à deux instants pour un rayonnement de  $H[30 \text{ MeV}]$  (en haut) et de  $C[30 \text{ MeV}/n]$  (en bas). Le cadre représente le domaine de concentration cellulaire en glutathion et la ligne rouge marque la concentration maximale en oxygène dans de l'eau aérée en conditions normales de température et de pression ( $[O_2] = 0.26 \text{ mM}$ )

Lors de l'étude théorique du modèle LEM (section 3.5.2), nous avons démontré que l'épaule qui caractérise les rayonnements de faible TEL est associé à des effets non locaux. Pour les rayonnements de haut TEL, cet épaule disparaît complètement si bien qu'il semble que les effets biologiques locaux prédominent. Parmi les événements locaux, nous avons souligné la contribution du cœur de trace qui distingue les ions de TEL élevé des rayonnements de faible TEL.

Les rendements radiolytiques (à une microseconde) qui sont mentionnés dans la littérature, ne sont pas des quantités locales. Un rendement radiolytique représente un nombre *global* d'espèces chimiques. A une microseconde le processus de diffusion a déjà commencé à disperser les espèces (diffusion  $> 0.1 \mu\text{m}$ ). Nous pouvons d'ailleurs noter qu'à des temps plus courts ( $\approx 10^{-9} \text{ s}$ ), les rendements sont très similaires quel que soit le rayonnement.

Plutôt que de nous limiter à l'observation des rendements, nous proposons d'analyser les distributions locales de radicaux libres aux temps courts et, plus précisément, à la distribution du radical hydroxyle car ce radical est de loin le plus délétère. La figure 3.16 compare les concentrations radiales<sup>12</sup> en radical  $OH^*$  produit par un rayonnement de faible TEL et un rayonnement de TEL élevé. Nous pouvons clairement observer que les concentrations sont très élevées en cœur de trace pour les rayonnements de TEL élevé. Nous pouvons donc nous attendre à ce qu'au voisinage de la trajectoire de l'ion, les molécules biologiques sensibles soient fortement endommagées. Ainsi, l'attaque de plusieurs sites de la molécule d'ADN pourrait générer des cassures double-brin voire des clusters de dommages.

Nous pensons que la présence du système antioxydant de la cellule devrait amplifier le contraste entre rayonnements faible TEL et rayonnements de TEL élevé. La cellule

<sup>12</sup>Concentration moyenne dans une couronne cylindrique mince axé sur la trajectoire de l'ion.

produit naturellement des radicaux libres, par exemple dans le cycle d'énergie. Pour se protéger elle dispose d'un ensemble varié d'antioxydants. Dans le noyau, l'antioxydant majoritaire est le glutathion (*GSH*). Nous savons que le système antioxydant joue un rôle sur la réponse radiobiologique des cellules, puisqu'il a été noté une relation entre la radiosensibilité des cellules et le taux d'antioxydants. Sur la figure 3.16 nous avons reporté le domaine de concentration cellulaire en glutathion (données de la littérature). Nous pouvons observer qu'au cœur de la trace de l'ion de TEL élevé, la concentration en radical hydroxyle dépasse la concentration en glutathion. On peut alors s'attendre à ce que, pour ces ions, le système antioxydant cellulaire soit dépassé. Ce ne sont pour l'instant que des suggestions. Nous prévoyons d'introduire le glutathion dans notre simulation pour quantifier cette proposition.

### 3.6.3 Etude de l'effet oxygène sur les rendements

La dépendance de la radiosensibilité vis-à-vis de l'oxygène a été établie en 1923 par Pe-try *et al.* [Hall, 2000] bien que déjà en 1921 les travaux de Holthusen *et al.* mentionnaient déjà une augmentation de la radiorésistance en condition d'hypoxie. Quelques années plus tard, les études entreprises [Blakely *et al.*, 1984] conduisirent à la définition du coefficient OER «*Oxygen Enhancement Ratio*». L'OER est le rapport entre la dose nécessaire pour obtenir un certain effet radiobiologique en conditions d'hypoxie et la dose nécessaire pour obtenir le même effet en présence d'oxygène. L'effet oxygène se détecte à une pression en oxygène aussi faible que 3 *mmHg*, c'est-à-dire à une concentration de 5  $\mu\text{M}$ <sup>13</sup>. La radiosensibilité augmente avec la pression d'oxygène [Hall, 2000], mais sature à partir d'une pressions d'environ 30 *mmHg* (à comparer à la pression partielle d'oxygène dans l'air  $PO_2 = 160 \text{ mmHg}$  en condition normale de température et de pression). Il a été observé que l'effet oxygène se manifeste que si l'oxygène est présent dans les 5 microsecondes qui suivent l'irradiation. D'après des mesures de RMN [McGovern *et al.*, 1992] et ESR [Chen *et al.*, 1994] [Glockner *et al.*, 1989]), en l'absence de stimulation, les concentrations en oxygène sont les mêmes dans la cellule et dans le milieu extra-cellulaire. "L'augmentation de la radiosensibilité cellulaire avec l'oxygène est souvent attribuée au processus de fixation des dommages [Hall, 2000] [Pouget and Mather, 2001]. Dans ce scénario, le radical hydroxyle attaque les cibles biologiques sensibles et forme des radicaux libres  $T^*$  :



Ces dommages peuvent être simplement restaurés par régénération grâce aux donneurs de protons de la cellule tels que le glutathion :

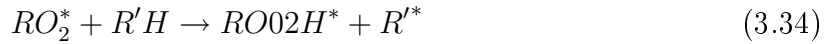


En présence d'oxygène, le radical  $T^*$  peut réagir et former un radical peroxyde  $TOO^*$  qui ne pourra pas être régénéré par un donneur de  $H$ . Partant des constantes de réactions données dans [Liphard1 *et al.*, 1990] [Prise *et al.*, 1999] [Fahey *et al.*, 1991], nous avons estimé que le temps caractéristique de fixation d'une cassure double-brin est de l'ordre de 2,  $10^{-4} \text{ s}$  à une pression en oxygène de 30 *mmHg*. Le temps caractéristique de régénération par le *GSH* est de l'ordre de  $5 \cdot 10^{-4} \text{ s}$  avec une concentration de 10 *mM* de glutathion. Autrement dit, il y a une compétition entre les deux processus.

Les cascades de peroxydation forment un autre mécanisme proposé pour expliquer l'effet oxygène :

---

<sup>13</sup>Concentration d'oxygène dissout dans l'eau pure à 37 degrés à une pression partielle d'oxygène de 3 *mmHg*.



Ce scénario est en général limité à l'explication de l'attaque des chaînes lipidiques qui forment la membrane cellulaire, car il est nécessaire que les molécules ou terminaisons  $RH, R'H \dots$  soient voisines pour que le processus soit efficace.

La décroissance, jusqu'à disparition totale, de l'effet oxygène avec le TEL a d'abord été observée pour des neutrons et pour des particules  $\alpha$  [Hall, 2000] [?]. En irradiant des cellules avec des pulses microseconde de rayons X, [Hill et al., 2002] ont cherché sans succès une explication au travers d'un effet temporel. A notre connaissance, il existe trois scénarios pour expliquer cette réduction. Nous avons déjà mentionné le scénario de prédominance de l'action directe. Nous proposons d'étudier ici deux scénarios.

### Scénario de l'oxygène dans la trace

Dans ce scénario, évoqué dans [Blakely et al., 1984] [Swallow and Velandia, 1962] et soutenu plus récemment par d'autres auteurs [Spotheim-Maurizot et al., 1991], les ions de haut TEL produisent en cœur de trace de l'oxygène qui permet de fixer les dommages, même en absence d'oxygène. Autrement dit, l'oxygène produit dans la trace compenserait l'oxygène manquant en condition d'hypoxie. [Olivera et al., 1998] ont suggéré que l'oxygène serait produit à partir de la multi-ionisation de molécules d'eau. Une partie des molécules multi-ionisées se fragmente et produit soit des atomes d'oxygène, soit des ions oxygène qui se neutralisent en capturant les électrons des molécules voisines (cf. figure 3.14).

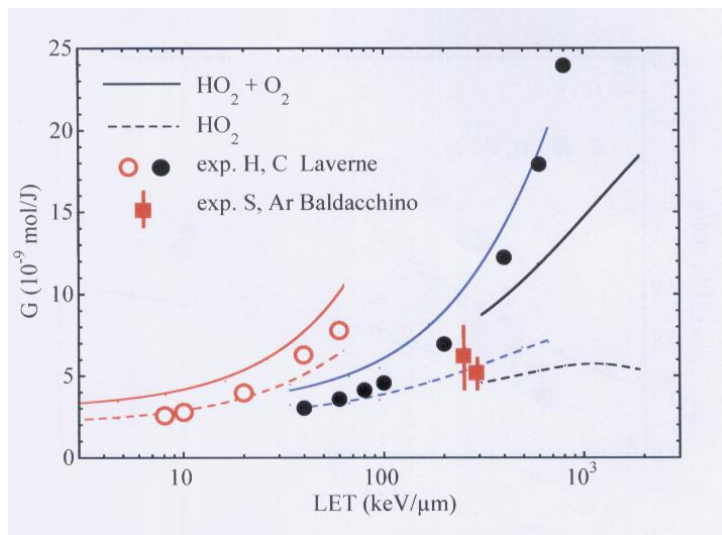
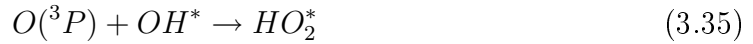


FIG. 3.17 – Rendements de formation de  $HO_2^*$  et de  $O_2$  exprimés en fonction du TEL pour des irradiations aux protons, carbones et argons. Les données expérimentales sont issues de [Laverne and Schuler, 1992] et [Baldacchino et al., 1998]. Le rendement de  $HO_2^*$  comprend la forme déprotonée  $O_2^{*-}$ .

L'oxygène moléculaire est produit essentiellement par réaction avec le radical hy-

droxyle :



Dans le cadre d'une collaboration avec Benoît Gervais du CIRIL (Caen), Mariel Galassi de l'IFIR (Rosario- Argentine) et de Gustavo Olivera de l'université du Wisconsin (USA), nous avons simulé le processus complet. La figure 3.17 montre que les prédictions de la simulation sont en bon accord avec les données expérimentales et illustre l'augmentation de la production d'oxygène moléculaire avec le TEL de la particule.

La figure 3.18 compare, pour deux ions de TEL élevé, la distribution en molécule d'oxygène (à  $10^{-9}$  s et  $10^{-7}$  s) et la distribution en radical hydroxyle (à  $10^{-9}$  s). Cette figure comprend également, pour deux pressions d'oxygène, un exemple de distribution d'oxygène moléculaire provenant de l'environnement. Les deux pressions correspondent au seuil d'apparition et à la saturation de l'effet oxygène. Nous pouvons observer qualitativement que, localement, la concentration d'oxygène créée dans la trace est comparable voire même supérieure à la concentration en oxygène de l'environnement. Cependant, rapporté au nombre d' $OH^*$ , le nombre de molécules d'oxygène est extrêmement faible. A  $10^{-9}$  s, nous avons estimé qu'il y a 100 fois plus de  $OH^*$  que d'oxygène pour le  $C[10 MeV/n]$ . A  $10^{-7}$  s, il y en a encore 20 fois plus. On peut donc s'attendre à ce qu'un nombre important de dommages créés par attaque radicalaire ne soit pas fixé par l'oxygène. Ces dommages pourraient donc être fixés par l'oxygène de l'environnement. Autrement dit, malgré l'oxygène créé dans la trace, l'oxygène de l'environnement devrait encore jouer un rôle.

Finalement si de l'oxygène est bien créé dans la trace, il nous semble que les quantités soient trop faibles pour compenser une absence d'oxygène dans l'environnement. Nous restons cependant prudents dans nos conclusions. En effet, le système simulé ne contient pas encore d'antioxydants. Ces derniers pourraient réduire le nombre d'attaque des sites biologiques et régénérer une partie importante des sites endommagés. Nous prévoyons d'insérer dans les simulations des cibles pour quantifier l'importance de chacun des processus.

### Rendements radiolytiques en présence d'oxygène

Nous avons cherché des réponses en étudiant la modification des rendements radiolytiques par la présence d'oxygène. La figure 3.15 compare les rendements de production des radicaux libres en présence (eau aéré  $P(O_2) = 160 mmHg$ ) ou en absence d'oxygène pour un proton de faible TEL. Nous observons de forts changements dans un intervalle de temps compris entre  $10^{-8}$  s et  $10^{-6}$  s. Tout d'abord une chute brutale du rendement d'électrons aqueux s'accompagne d'une augmentation du rendement de l'anion superoxyde  $O_2^-*$  du fait de la réaction :



De même la chute du rendement d'hydrogène est associée à une augmentation de la production de  $HO_2^*$  du fait de la réaction :



Nous observons enfin une diminution du rendement de la molécule d'hydrogène, ce qui n'est pas surprenant puisqu'il est produit essentiellement par la réaction de deux électrons aqueux.



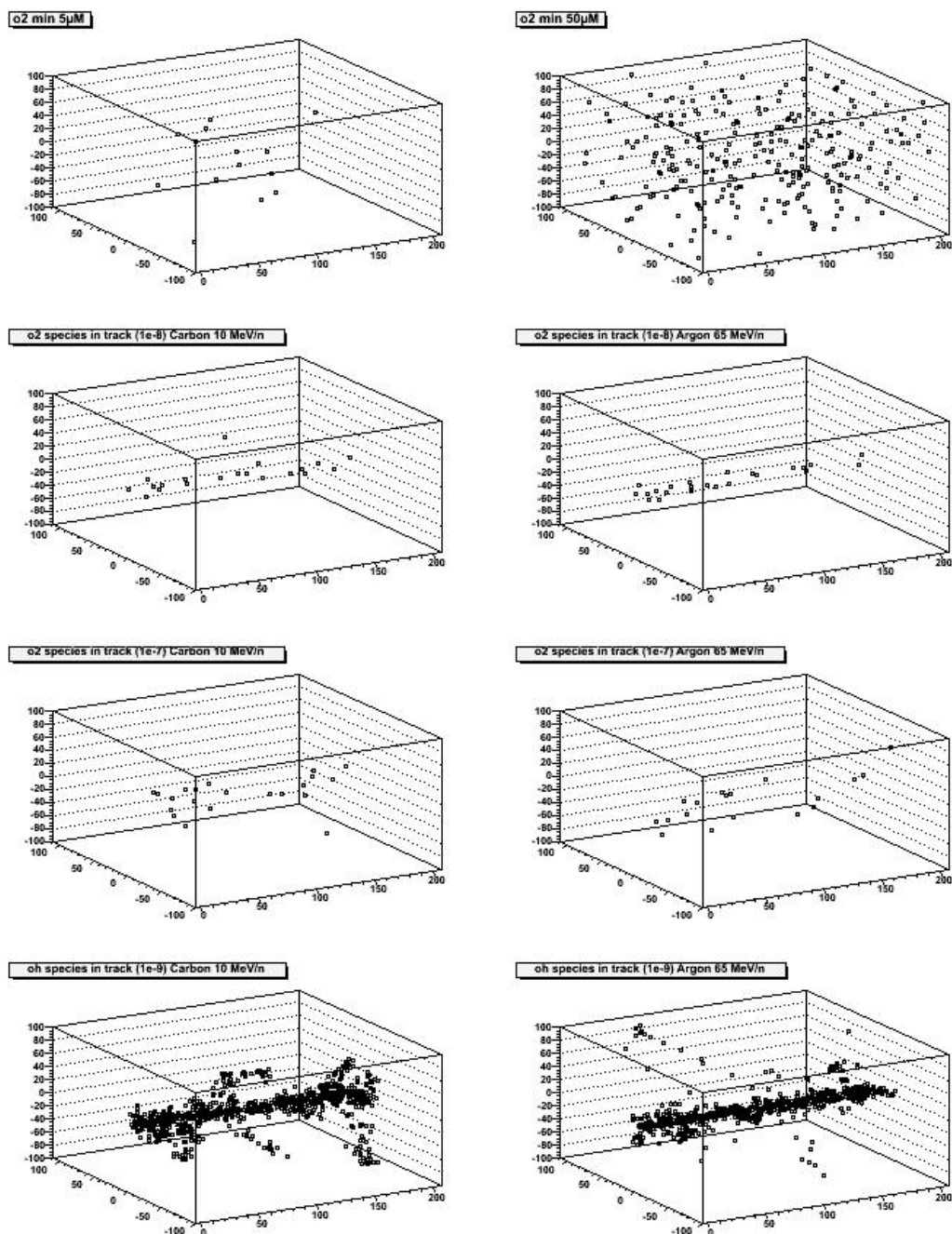


FIG. 3.18 – Distributions spatiales de quelques espèces chimiques : oxygène de l'environnement pour une pression d'oxygène de 3 *mmHg* (A) et 30 *mmHg* (B); oxygène de la trace à  $10^{-9}$  s pour un ion *C*[10 *MeV/n*] (C) et un ion *Ar*[65 *MeV/n*] (D); oxygène de la trace à  $10^{-7}$  s pour un ion *C*[10 *MeV/n*] (E) et un ion *Ar*[65 *MeV/n*] (F); *OH\** de la trace à  $10^{-9}$  s pour un ion *C*[10 *MeV/n*] (G) et un ion *Ar*[65 *MeV/n*] (H)

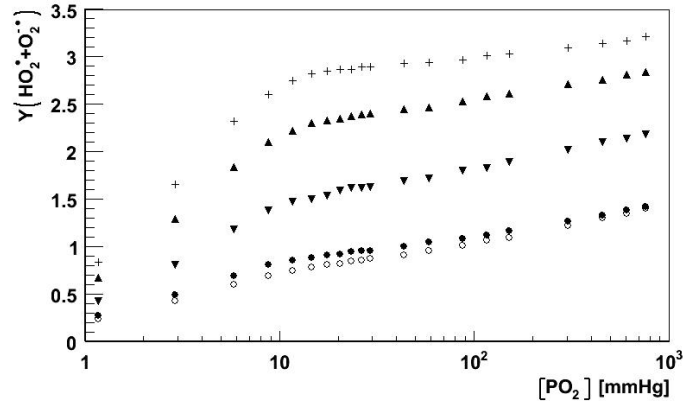
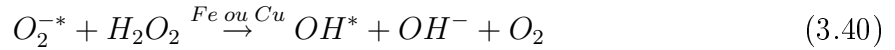
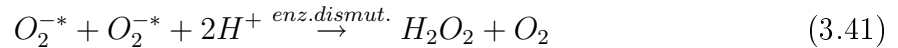


FIG. 3.19 – Rendements en  $O_2^{-*}$  et  $HO_2^*$  calculés à une microseconde et tracés en fonction de la pression d'oxygène. Les simulations ont été réalisées de haut en bas avec les ions H[65 MeV], H[10MeV], C[65MeV/n], Ar[65MeV/n] et C[10MeV/n]

La figure 3.19 représente les rendements à une microseconde de  $O_2^{-*}$  et de sa forme protonée  $HO_2^*$  en fonction de la pression d'oxygène. Nous observons une augmentation du rendement avec la pression jusqu'à une quasi-stabilisation. Cette quasi-stabilisation est liée au fait qu'il n'est pas possible de produire plus de  $O_2^{-*}$  et  $HO_2^*$  qu'il n'en est formé par rayonnement. Cette saturation a attiré notre attention puisque l'évolution des rendements avec la pression d'oxygène se calque sur l'évolution de l'effet oxygène. Mieux, la pression en oxygène à laquelle apparaît la saturation de l'effet oxygène est la même que la pression de saturation des rendements de  $O_2^{-*}$  et  $HO_2^*$ . Est-ce une coïncidence ? Cette similitude signe-t-elle le mécanisme prépondérant de l'effet oxygène ? Bien que la réactivité de l'anion superoxyde soit assez faible, son rôle indirect dans l'induction d'effets radiobiologiques a été suspecté [Mikkelsen and Wardman, 2003]. Par la réaction d'Haber-Weiss  $O_2^{-*}$  peut réagir avec le peroxyde d'hydrogène et libérer un radical hydroxyle.



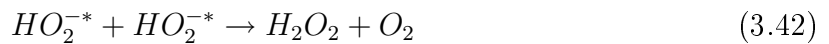
En présence de l'enzyme dismutase,  $O_2^{-*}$  peut se dismuter en  $H_2O_2$



et générer des radicaux hydroxyles selon la réaction de Fenton.

Enfin,  $O_2^{-*}$  peut réagir avec le monoxyde d'azote produit par la cellule et libérer l'ion peroxyne  $ONONO$  dont les capacités destructrices sont importantes.

Le radical perhydroxyle  $HO_2^*$  est plus réactif que  $O_2^{-*}$ . Il peut directement attaquer des cibles biologiques ou se dismuter en peroxyde d'hydrogène selon :



Finalement, il est raisonnable de penser que l'augmentation de la radiosensibilité de la cellule avec la pression d'oxygène pourrait être due à la formation du radical perhydroxyle et de l'anion superoxyde.

Regardons maintenant ce qui se produit lorsqu'on augmente le TEL de la particule. Sur les figures 3.15 et 3.19, on peut observer que les mêmes phénomènes se produisent. En revanche, on observe aussi que le rendement de  $HO_2^* + O_2^{-*}$  est plus faible étant donné

que moins de radicaux libres sont disponibles à l'instant où commencent les réactions avec les molécules d'oxygène. Autrement dit, comme le suggère le scénario *interacting radical* [Blakely et al., 1984] [Alper and Howard-Flanders, 1956] [Hendry and Howard, 1978], les réactions entre radicaux libres de l'eau réduisent les réactions entre oxygène et produits de la radiolyse. Finalement, si  $HO_2^*$  et  $O_2^{*-}$  jouent un rôle dans l'effet oxygène, nous comprenons que ce rôle, et donc l'amplitude de l'effet oxygène, soit réduit avec l'augmentation du TEL de la particule.

### 3.7 Conclusion et perspectives du chapitre

Les mesures de survie cellulaire en réponse à une irradiation aux ions sont des mesures complexes à mettre en place. A chaque mesure, elles mobilisent une équipe de physiciens et de biologistes. Les accélérateurs d'ions de hautes énergies sont relativement rares au niveau européen et international. L'accès est donc limité par le rapport offre sur la demande. Etant donné qu'en biologie il est absolument nécessaire de répéter plusieurs fois les expériences pour garantir une certaine reproductibilité, l'obtention de résultats peut prendre facilement plusieurs années. Les accélérateurs tels que le GANIL ou le GSI présentent des bonnes caractéristiques pour les expériences de physique d'interaction ion-matière. En revanche, ils ne sont pas toujours adaptés aux mesures de radiobiologie cellulaire. Par exemple, un retard dans les irradiations de quelques heures (pannes, imprévus) peut nuire à la fiabilité des résultats, voire n'aboutir à aucune donnée exploitable. Les développements réalisés par le CIRIL sur la ligne D1 du GANIL ont permis d'améliorer clairement les conditions d'irradiation (élargissement du balayage, nouveau passeur d'échantillon...). Cependant, des améliorations sont encore possibles quant à l'uniformité du faisceau. Les développements réalisés par une équipe du LPC de Caen vont d'ailleurs dans ce sens.

Malgré les difficultés et les ressources nécessaires, ces expériences doivent être réalisées car les données expérimentales sont indispensables pour planifier de manière optimale les séances de traitement par hadronthérapie. Nous avons donc réalisé des mesures de survie cellulaire sur des lignées extraites de patients atteints de tumeurs de la région ORL. Pour obtenir des résultats exploitables en clinique, nous avons méticuleusement défini et respecté le protocole biologique. Nous avons également attaché beaucoup d'importance à la qualité de la dosimétrie des irradiations en essayant, dans la mesure du possible, de régler les paramètres faisceaux pour garantir une valeur fiable de la dose absolue, une uniformité de l'irradiation et un débit de dose constant.

Les résultats que nous avons obtenus avec les lignées SQ20B et SCC61 nous conduisent à suggérer le traitement des tumeurs ORL par hadronthérapie. L'efficacité biologique relative (EBR) s'élève, en effet, à 3-4 pour les irradiations aux ions carbone d'énergie une énergie que l'on retrouve dans le pic de Bragg.

La comparaison du modèle LEM avec les données expérimentales nous a révélé que les prédictions théoriques sont extrêmement sensibles à la paramétrisation des courbes de survie aux rayons X (donnée d'entrée du LEM). Beaucoup plus fâcheux, l'essentiel des effets biologiques des ions de TEL élevé est produit par des doses locales pour lesquelles la survie aux rayons X n'est pas mesurable. Autrement dit, l'extrapolation des courbes de survie aux rayons X est donc nécessaire et cruciale. Nous avons montré que cette extrapolation devait être paramétrée et que l'ajustement de la paramétrisation nécessitait un minimum de mesures avec des irradiations aux ions. Sur le plan clinique, ceci implique que les planifications de traitement par hadronthérapie ne peuvent pas être directement déduites des données cliniques cumulées en radiothérapie conventionnelle. Comme en radiothérapie, des données expérimentales sont nécessaires, ce qui renforce l'intérêt de réaliser des mesures de survie cellulaire en réponse à une irradiation aux ions.

Après ajustement, les prédictions du LEM reproduisent globalement les données expérimentales. Cependant nous avons noté une difficulté pour obtenir avec le LEM de bons résultats à la fois pour les ions à fort et à faible impact radiobiologique.

A la lumière de notre analyse théorique, ce résultat n'est en fait pas très surprenant. L'intégration dans le LEM des courbes de survie cellulaire aux rayons X s'appuie sur une relation qui mélange deux échelles d'espace et de temps. L'échelle microscopique qui est celle de la dose locale et l'échelle macroscopique qui est l'échelle de la mesure de survie cellulaire. Pour justifier cette relation, les auteurs du LEM considèrent que la dose locale déposée par une irradiation aux rayons X est uniforme dans le noyau cellulaire. Nous avons démontré que cette hypothèse est fortement incorrecte à l'échelle locale. Plus généralement, nous avons démontré qu'une théorie s'appuyant uniquement sur des effets locaux ne pouvait pas prédire le phénomène d'épaule que l'on observe sur les courbes de survie aux rayons X. Par conséquent, il n'est pas surprenant qu'il soit difficile d'obtenir avec le LEM de bonnes prédictions à la fois pour les ions du pic de Bragg et les ions dont les effets biologiques se rapprochent des effets des rayons X.

Mon intuition est que l'inactivation des cellules par un rayonnement est le résultat cumulé d'effets locaux et non locaux. En augmentant le TEL de la particule (ions légers au pic de Bragg, protons de recul des rayonnements de neutrons), on augmente la part des effets locaux. Ce scénario est cohérent avec la disparition de l'épaule aux rayonnements de TEL élevé.

Ce scénario est également cohérent avec les premières conclusions que nous avons tirées de nos études sur l'effet indirect. Les rendements de radicaux libres à la microseconde, qui représentent des *quantités globales*, diminuent lorsque le TEL de la particule augmente. Au contraire, en cœur de trace, les distributions locales de radicaux augmentent fortement avec le TEL. Ces fortes densités nous laissent présupposer un dépassement de la barrière de protection du système antioxydant de la cellule et la génération de défauts locaux complexes peu réparables. Ce scénario expliquerait donc l'efficacité radiobiologique des ions légers. La réduction de l'effet oxygène pourrait également se comprendre dans ce cadre. D'une part, si les dommages causés sont très complexes, le processus régénération est alors difficile. Ces dommages n'ont donc plus besoin d'être fixés par l'oxygène pour devenir létaux. Par ailleurs, si les radicaux  $HO_2^*$  et  $O_2^{*-}$ , produits aux temps longs par réaction des espèces  $e_{aq}$  et  $H^*$  avec l'oxygène de l'environnement, ont un rôle significatif, la réduction de leur production aux TEL élevés doit s'accompagner d'une baisse de l'effet oxygène. Pour transformer ces convictions en conclusions, il est nécessaire de quantifier ces mécanismes. Pour cela, nous envisageons à court et moyen termes d'insérer dans les simulations des cibles représentatives de sites biologiques sensibles.

Même réduit à l'application de l'hadronthérapie, le champ d'actions à mener dans le domaine de l'interaction des ions avec la matière vivante est très vaste et doit évidemment être envisagé sur le plan international. Dans ce sens, le réseau européen ENLIGHT a permis de coordonner certaines recherches. Sur le plan national, le GdR Mi2B et le programme national d'hadronthérapie devront y contribuer significativement. Grâce au GdR Mi2B, nous avons déjà entrepris une collaboration avec l'équipe de G. Montarou du LPC de Clermont. L'idée est de développer des modèles d'effets biologiques en utilisant la plateforme Géant 4 qui offre l'avantage de permettre de simuler différentes sources de rayonnement. Sur le plan expérimental, si la complémentarité des centres d'irradiation semble évidente (GANIL, GSI, microfaisceau du CENBG, source de neutrons...), les collaborations sont plus délicates à mettre en place. La difficulté majeure vient de la sensibilité des résultats au protocole biologique. Ainsi, même si un ensemble de mesures a été réalisé avec des lignées cellulaires de même souche, l'inter-comparaison n'est pas nécessairement possible.

# Chapitre 4

## Interaction des ions avec la matière en mouvement

### 4.1 Introduction

Resitués dans le cadre de l'hadronthérapie, les travaux présentés dans les chapitres précédents devraient contribuer à l'amélioration des calculs de la dose physique et de la dose biologique déposées dans les tissus irradiés. Cependant, quel que soit le raffinement apporté, si le mouvement des organes n'est pas pris en compte, les calculs dosimétriques seront inappropriés. Les systèmes de contention utilisés en radiothérapie permettent de réduire certains mouvements externes (tête, cou, membres...). En revanche, il est difficile de maîtriser les mouvements internes.

Le dernier volet de ce manuscrit, le volet informatique, présente mes activités de modélisation des mouvements internes d'un patient, notamment les *mouvements respiratoires*. La section 4.2 explique comment les approches issues de la physique peuvent contribuer aux développements de modèles orientés précisions. La section 4.3 présente les raisons scientifiques qui nous ont amenés à choisir un modèle ne faisant aucune hypothèse quant à la reproductivité du mouvement respiratoire. Elle explique également notre stratégie de modélisation et la manière dont notre modèle sera piloté grâce à l'acquisition de données externes. Parmi les modèles disponibles en physique, il m'a semblé fortement intéressant de nous appuyer sur le formalisme de la mécanique des milieux continus. Ce formalisme présente l'avantage d'intégrer par principe la notion de densité de matière. Nous savons que la densité de matière est importante pour les calculs de dose en radiothérapie conventionnelle. Elle est encore plus fondamentale en hadronthérapie puisqu'elle conditionne la position du pic de Bragg des ions (cf. section 1.1).

Notre modèle respiratoire comprendra trois modules en interaction : les poumons, la cage thoracique et le diaphragme. La section 4.4, présente une modélisation de la déformation des poumons qui a été construite dans le cadre de la thèse de Pierre-Frédéric Villard. Le modèle de cage thoracique fait actuellement l'objet de la thèse d'Anne-Laure Didier. Ces travaux seront évoqués dans la section 4.5. La dernière section, la section 4.6, est consacrée à la présentation d'un module permettant de convertir les calculs de déformation en densité de matière et en images scanner 4D. Ce module a également été développé par Pierre-Frédéric Villard.

## 4.2 Insertion dans une équipe d'informaticiens de l'image

En 2001, j'ai rejoint l'équipe «Modélisation Géométrique» du laboratoire LIGIM<sup>1</sup> devenu depuis 2003 le laboratoire LIRIS<sup>2</sup>. L'activité de cette équipe concernait le développement d'outils descriptifs de scènes constituées d'objets rigides ou déformables par des modèles de surfaces paramétrées, de surfaces implicites, de formes fractales et de systèmes de particules. Ma mission fut d'intégrer l'équipe de Behzad Shariat dont les intérêts portaient sur la reconstruction, la modélisation et l'animation réalistes d'objets déformables. Trois approches étaient alors développées :

- La modélisation par *surface implicite* consiste à définir, pour l'objet étudié, un squelette porteur de charges réparties de sorte qu'une équipotentielle (générée par l'ensemble des charges) puisse s'ajuster sur la surface externe de l'objet. La dynamique de l'objet est réalisée en ajoutant des ressorts entre la surface *équipotentielle* et le squelette. Ce type de modèle n'est cependant adapté qu'aux objets faiblement déformables.
- Les *systèmes de particules* représentent l'objet par un ensemble de masses ponctuelles en interaction avec un potentiel de paire (souvent de type Lennard-Jones). La dynamique de l'objet est obtenue par la simulation de la dynamique Newtonienne (loi classique du mouvement) du système de masses. L'avantage de cette méthode vis-à-vis de la méthode des surfaces implicites est qu'elle permet de simuler de grandes déformations avec un modèle plus proche de la réalité. Mais le temps de calculs est d'autant important qu'il croît avec le nombre de particules et donc avec la résolution exigée. Il a été également constaté une certaine instabilité du système (éjection de particules hors du système).
- Les modèles des *systèmes masses-ressorts* ont été introduits pour pallier cette instabilité. Le principe se calque sur celui des systèmes de particules, mais le potentiel d'interaction entre les points matériels (nommés masses) est un potentiel de type masse-ressort. Par conséquent, contrairement au potentiel de type Lennard-Jones, la brisure des liaisons entre particules est impossible.

Il est important de noter que, quelle que soit la méthode utilisée, le lien entre le *comportement physique* de l'objet et les paramètres du modèle est loin d'être direct. Les paramètres des modèles sont en général ajustés par un processus d'*essais et erreurs* s'appuyant sur l'évaluation qualitative de la visualisation du mouvement.

A l'époque, l'équipe de Behzad Shariat s'était déjà orientée vers la modélisation de la déformation des organes pour les applications médicales. En particulier, elle s'était impliquée dans le projet ARROW BIOMED2 qui visait à améliorer l'efficacité de la radiothérapie conformationnelle en fournissant aux médecins des outils de simulation du mouvement tumoral. Cette orientation médicale qui a fait l'objet de la thèse de Morade Amrani s'est confirmée par l'implication de l'équipe dans le projet de construction d'un centre d'hadronthérapie à Lyon.

C'est dans le cadre de cette thématique, que je me suis inséré dans l'équipe «modélisation géométrique». L'intégration aurait pu apparaître délicate, car les activités du groupe étaient très éloignées de mes activités doctorales et postdoctorales. Mais l'équipe s'est avérée très ouverte aux approches issues de la physique. En effet, si les méthodes qui s'appuient sur une optimisation des paramètres par «essais et erreurs» sont adaptées dans le cadre de l'animation, elles sont insuffisantes pour les applications médicales où la précision et la personnalisation au patient sont des critères prépondérants. Je crois avoir apporté deux contributions aux travaux de l'équipe :

- L'une concerne la paramétrisation des systèmes masses-ressorts et des systèmes de

<sup>1</sup>Laboratoire d'Informatique Graphique Image et Modélisation

<sup>2</sup>Laboratoire d'InfoRmatique en Image et Systèmes d'information / UMR 5205 : <http://liris.cnrs.fr/>

particules. Pour pallier à la méthode d'essais et erreurs, j'ai proposé une méthodologie inspirée des méthodes expérimentales de la physique des matériaux. Le principe est de considérer un échantillon du matériau, pour lequel nous voulons établir les propriétés mécaniques, et d'y appliquer des essais de traction et de cisaillement. Connaissant la géométrie de l'objet et les forces appliquées, il est possible de remonter aux grandeurs mécaniques standard (Module d'Young, coefficient de Poisson, module de cisaillement). Bien entendu, il s'agit dans notre cas d'expériences numériques. Nous avons appliqué cette méthodologie aux systèmes des particules dans le cadre du stage de DEA de Stéphane Massat et du stage postdoctoral de Christian Müller. Nous avons également levé une difficulté relative à la maîtrise de la stabilité du système de particules (évolution vers une forme sphérique de l'objet décrit) qui, par définition, est chaotique. Nous avons obtenu une première relation entre les paramètres du potentiel d'interaction (Lennard-Jones) et le module d'Young. Si ce travail a dû être temporairement arrêté<sup>3</sup>, il a été intégré avec succès dans la thèse de Vincent Baudet sur la modélisation par les systèmes masses-ressorts [Baudet et al., 2007a] [Baudet et al., 2007b]. Cette approche a permis de remettre en question la formule de Van Gelder [Gelder, 1998] qui propose une relation donnant les raideurs des ressorts en fonction des paramètres mécaniques et de la géométrie du maillage.

- La seconde contribution concerne le développement d'une simulation des mouvements pulmonaires s'appuyant sur le formalisme de la mécanique des milieux continus. Ce formalisme présente l'avantage de contenir directement les propriétés mécaniques comme données d'entrée. Le processus d'essais et erreurs n'est donc plus nécessaire.

La simulation des mouvements pulmonaires a constitué la majeure partie de mes activités en modélisation des organes déformables. Je vais donc maintenant synthétiser les points essentiels.

### 4.3 Introduction et stratégie de recherche

Les thérapeutes estiment qu'un tiers des cancers détectés chaque année en France est dû au tabac, soit près de 90 000. Le cancer du poumon, le plus mortel, tue à lui seul 26 000 personnes par an. La radiothérapie externe est difficile à optimiser car les tumeurs pulmonaires suivent le mouvement incessant de la respiration. La stratégie actuelle consiste à définir des marges qui intègrent le mouvement pulmonaire. Ces marges doivent être suffisamment larges pour couvrir l'ensemble du volume tumoral car une zone sous-irradiée réduit profondément le contrôle de la tumeur. D'un autre côté, ces marges réduisent l'escalade de doses car la zone de recouvrement des tissus sains en est d'autant étendue.

#### *Blocage respiratoire et blocage de faisceau :*

Une stratégie consiste à bloquer temporairement la respiration du patient en utilisant le protocole suivant :

- Le patient suit dans un premier temps un apprentissage à l'utilisation d'un système de blocage respiratoire (ABC *Air Breath Control system*). Relié au système ABC par un tube d'air, le patient doit respirer normalement puis déclencher volontairement le blocage de sa respiration à un état respiratoire prédéfini<sup>4</sup>. Après une quinzaine

<sup>3</sup>Ayant obtenu un CDI dans une entreprise privée, C. Müller est retourné en Allemagne avant la fin de son stage postdoctoral.

<sup>4</sup>Des lunettes équipées de récepteurs vidéo retransmettent directement au patient son niveau respiratoire et lui indiquent la zone prédéfinie où il doit bloquer sa respiration.

de secondes, la respiration reprend normalement. L'état respiratoire est en général décrit par une mesure du flux d'air expiré et inspiré (spiromètre), mais le mouvement de l'abdomen est aussi utilisé.

- Une fois que le patient maîtrise le principe de l'ABC, une imagerie scanner est réalisée à différents niveaux respiratoires et une planification de traitement est réalisée pour l'un de ces états respiratoires.
- Lors des séances de traitement, le patient reprend les séances de respiration contrôlée et déclenche le blocage de sa respiration dans l'état qui a été choisi pour la planification. Dans cette fenêtre temporelle, le radiophysicien lance l'irradiation.

Le processus est répété jusqu'à ce que la dose prescrite soit atteinte. Le plus souvent plusieurs cycles respiratoires sont nécessaires. La stratégie de blocage respiratoire est limitée aux patients encore capable de bloquer leur respiration pendant un temps significatif, ceci malgré les troubles respiratoires fréquents associés à cette pathologie.

Une alternative au blocage respiratoire consiste à définir une fenêtre du cycle respiratoire pour laquelle le mouvement pulmonaire reste acceptable. Le patient respire normalement et l'irradiation est déclenchée dans cette fenêtre. L'inconvénient majeur de la méthode de blocage du faisceau est l'allongement de la durée d'irradiation.

#### *Suivi de la tumeur :*

Une stratégie idéale pour détruire efficacement la tumeur serait de pouvoir guider le faisceau de sorte qu'il suive les mouvements de la tumeur. Que ce soit dans le cadre de la radiothérapie conventionnelle ou de l'hadronthérapie, le pilotage du faisceau ne constitue pas l'élément qui limite la faisabilité de la procédure. Le déficit porte plutôt sur le suivi des mouvements de la tumeur. Pour l'hadronthérapie, il est, de plus, nécessaire d'accéder à une description précise de l'ensemble des organes traversés par le faisceau (cf. section 1) car la position du pic de Bragg en dépend.

L'imagerie 4D apporte une solution en fournissant une suite d'images scanner 3D. Un dispositif permet de faire tourner le scanner autour du patient selon un mouvement de vissage dont l'axe est la direction pied-tête du patient. Pendant la respiration le scanner tourne et acquiert une série de coupes scanner en coïncidence avec une mesure du niveau respiratoire (flux d'air expiré/inspiré ou mouvement de l'abdomen). Les coupes sont triées par segments de cycle respiratoire, ce qui permet d'associer, après reconstruction, une image 3D pour chaque bloc du cycle respiratoire. Un premier avantage de cette technique est que les images scanner 3D sont nettement moins brouillées par le mouvement qu'une imagerie scanner standard réalisée sans blocage respiratoire. Le *film* 3D qui résulte de cette imagerie donne une indication très précieuse quant aux mouvements de la tumeur. Ainsi les marges du volume d'irradiation peuvent être optimisées. Néanmoins, le coût d'un tel dispositif ne permet pas d'envisager l'équipement de tous les centres de radiothérapie. De plus, si les images brutes offrent une visualisation des mouvements de la tumeur, elles ne donnent pas explicitement ni la position ni le contour de la tumeur. Par conséquent, si l'on souhaite cibler automatiquement le faisceau sur la tumeur, il est indispensable que, préalablement, le radiothérapeute réalise sur chaque image scanner un contourage du volume tumoral. Ceci n'est en pratique pas réalisable car le contourage est fastidieux et le coût d'un traitement deviendrait trop important.

Une alternative, s'appuyant sur le recalage déformable d'images, propose de prédire un scanner 4D à partir de deux images scanner obtenues à des états extrêmes du cycle respiratoire [Zitova and Flusser, 2003] [Crum et al., 2004]. Le principe général consiste à chercher, parmi un ensemble prédéterminé de transformations géométriques, celle qui transforme au mieux l'image initiale en une image similaire à l'image finale. De cette transformation sont déduits les déplacements de chaque voxel, et donc, le mouvement des points de la tumeur. Pour les états intermédiaires, les déplacements sont interpolés linéairement.



Il est important de souligner que l'ensemble des stratégies que nous venons de décrire s'appuie sur l'hypothèse fondamentale que le mouvement respiratoire est reproductible. Pourtant, nous savons que l'appareil respiratoire est complexe (cf. figures 4.2 et 4.3). En particulier, la respiration est commandée par l'action indépendante des muscles de la cage thoracique et des muscles du diaphragme (cf. figure 4.4). Autrement dit, la respiration ne peut pas être décrite rigoureusement par un seul paramètre (ex : quantité d'air expiré/inspiré). Cette non reproductivité a d'ailleurs été démontrée récemment par le suivi en temps réel d'un marqueur inséré dans une tumeur pulmonaire [H et al., 2006]. La figure 4.1 montre un exemple d'acquisition pour un patient d'une série de positions d'un marqueur à la fin des phases d'expiration et d'inspiration. Si le mouvement pouvait être décrit par un seul paramètre, alors les positions des marqueurs devraient au moins se rassembler autour d'une courbe. Nous observons au contraire une dispersion non négligeable des points. Il a été montré, de plus, que pour un même patient les trajectoires des marqueurs changeaient du jour au lendemain.

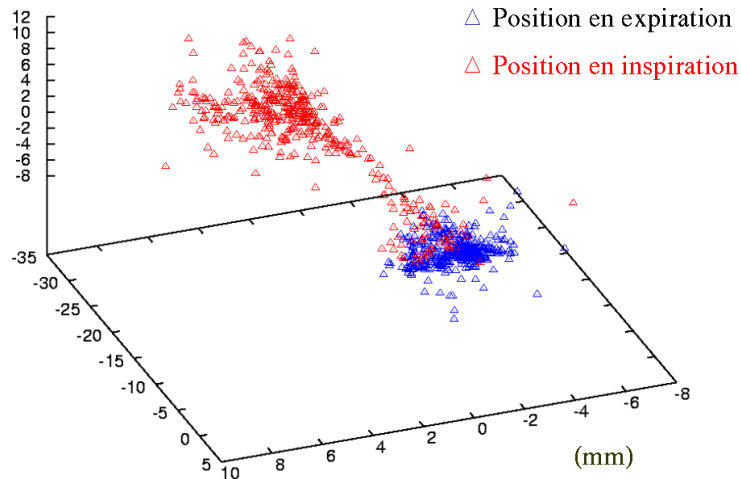


FIG. 4.1 – Coordonnées 3D d'un marqueur, acquises pour un même patient, en fin d'expiration (bleu) et en fin d'inspiration (rouge)

Il m'a donc semblé important de développer, à moyen terme, un modèle respiratoire se devant d'intégrer la variabilité du mouvement respiratoire. Cette variabilité vient en particulier de l'action assez indépendante du thorax et du diaphragme. Par conséquent, ce modèle doit comprendre une modélisation de la cage thoracique, une modélisation du diaphragme et une modélisation des déformations du poumon (cf. figures 4.2 et 4.3). L'idée générale de notre approche est :

- de piloter la cage thoracique grâce à l'acquisition des mouvements externes de la paroi thoracique,
- de piloter le diaphragme grâce à l'acquisition d'un paramètre complémentaire (air expiré/inspiré ou mouvement de la paroi abdominale),
- connaissant alors les mouvements des surfaces internes du diaphragme et de la cage thoracique, il devient possible de piloter le mouvement pulmonaire.

Nous avons commencé par cette dernière étape car elle apparaissait importante aux yeux des médecins.

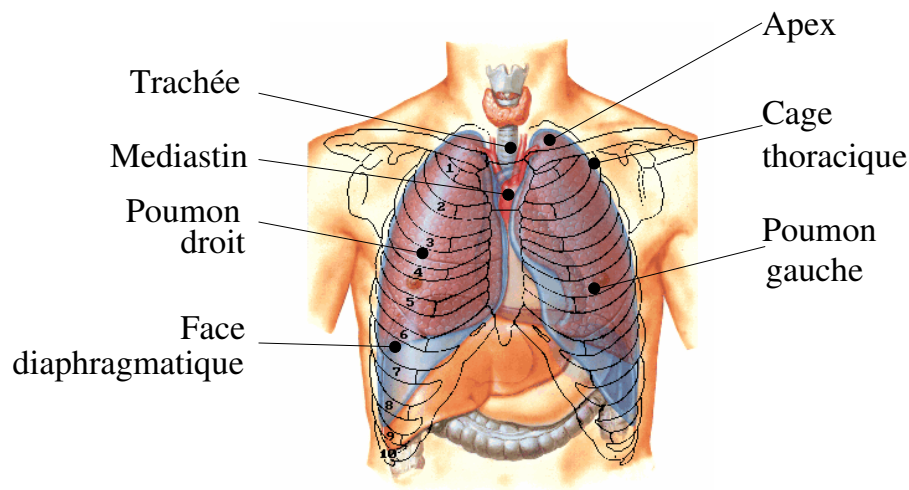


FIG. 4.2 – Anatomie de la cage thoracique

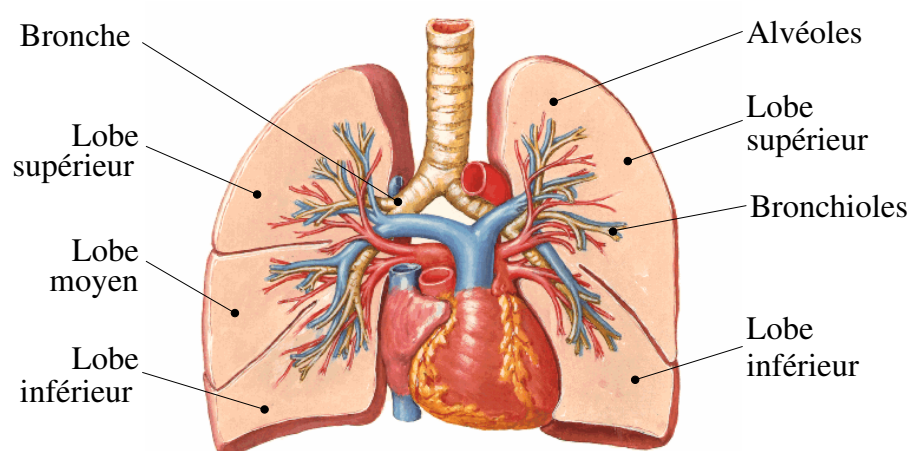


FIG. 4.3 – Anatomie des poumons

## 4.4 Mécanique du poumon

### 4.4.1 Modélisation mécanique par éléments finis du mouvement pulmonaire

**Anatomie et définition du modèle** Cette modélisation a fait l'objet de la thèse de Pierre-Frédéric Villard co-encadrée avec Behzad Shariat. Il s'agissait de prédire les mouvements internes du poumon à partir d'un état initial complet, fourni par une imagerie scanner 3D, et de la surface du poumon à l'état final (cf. figure 4.4). En pratique, nous avons utilisé pour état final une deuxième image scanner dont nous avons extrait la surface externe du poumon. L'intérêt majeur d'utiliser une deuxième image scanner est de pouvoir ensuite comparer l'état final simulé à l'état final réel donné par cette image 3D. J'ai proposé l'utilisation d'un modèle issu de la mécanique des milieux continus résolu par méthode des éléments finis.

La première étape du travail a consisté à étudier l'anatomie et la physiologie du poumon pour construire un modèle compatible avec la réalité. Les poumons sont solidaires du médiastin qui en bonne approximation peut être considéré comme fixe en condition de contention du patient. Ces poumons sont enveloppés dans un double feuillet, la plèvre, qui assure un contact permanent des poumons avec la cage thoracique et le diaphragme. Plus

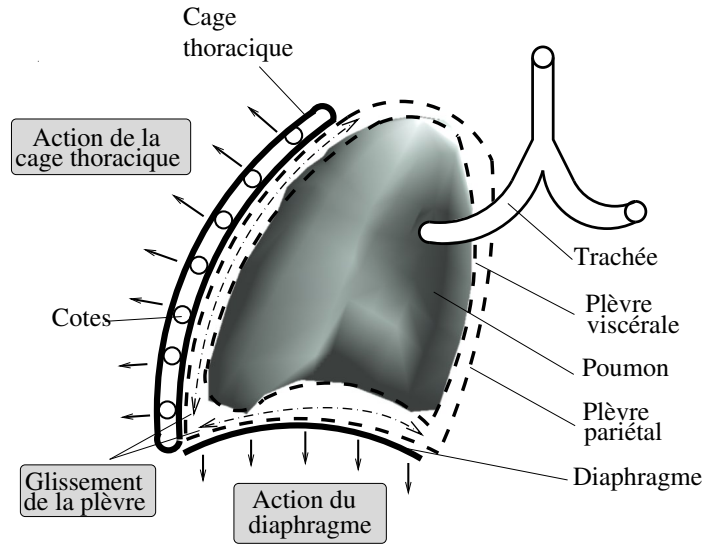


FIG. 4.4 – Schéma représentant le modèle mécanique du poumon. L'action du diaphragme et de la cage thoracique déforme et déplace la plèvre externe. La dépression intra-pleurale oblige l'ensemble du poumon à suivre ce déplacement et induit donc l'inspiration. En expiration non forcée, le diaphragme et la cage thoracique se relâchent et le poumon se dégonfle du fait de son élasticité. A noter que la physiologie de la plèvre rend possible le glissement du poumon le long de sa surface externe

précisément, la plèvre pariétale est solidaire des poumons et la plèvre viscérale est fixée au diaphragme et à la cage thoracique. Il est important de noter que l'espace entre ces deux feuillets est rempli d'un liquide visqueux et que la pression interne est inférieure à la pression atmosphérique. Autrement dit, d'un point de vue mécanique, la plèvre impose une condition de contact du poumon avec le diaphragme et la cage thoracique, mais le glissement doit être autorisé. Cet ensemble d'observations définit les conditions de bord de notre modèle mécanique. Le poumon, lui-même, est très hétérogène. Selon l'échelle d'observation, on peut repérer les alvéoles, les bronchioles, les bronches, les capillaires. Pourtant, il est fondamental de définir un modèle avec un minimum de paramètres. Suivant l'exemple de la mécanique des solides, nous avons fait abstraction de ces détails. Dans un premier temps nous avons supposé les propriétés mécaniques des poumons uniformes et isotropes. Il est probable que le poumon soit plus raide dans les zones cartilagineuses (bronches) et plus souple en dehors. Ceci pourra à l'avenir être corrigé grâce aux images scanner puisque le cartilage se distingue assez facilement du reste du poumon. Nous avons représenté les propriétés mécaniques par le module d'Young  $E$  et le coefficient de Poisson  $\nu$  (élargissement ou amincissement du matériau sous contraintes de traction). De ces propriétés il est possible de déduire le module de compressibilité, un coefficient intéressant puisqu'il peut être lié à la compliance pulmonaire. La compliance est accessible par un examen clinique [Moy and Loring, 1998] assez inconfortable (exploration fonctionnelle respiratoire). La compliance représente le ratio entre la variation de volume pulmonaire résultant d'une variation de la pression intra-pleurale. Finalement, on obtient une relation entre compliance, module d'Young et coefficient de Poisson :

$$C.V = \frac{E}{3(1 - 2\nu)} \quad (4.1)$$

$V$  représente le volume du poumon pour lequel a été mesurée la compliance  $C$ . A notre connaissance, aucune autre mesure clinique ne donne d'informations complémentaires sur les propriétés mécaniques du poumon. Nous avons donc fixé le coefficient de Poisson à  $\nu = 0.33$  qui est une moyenne de valeurs trouvées dans la littérature. Le module d'Young

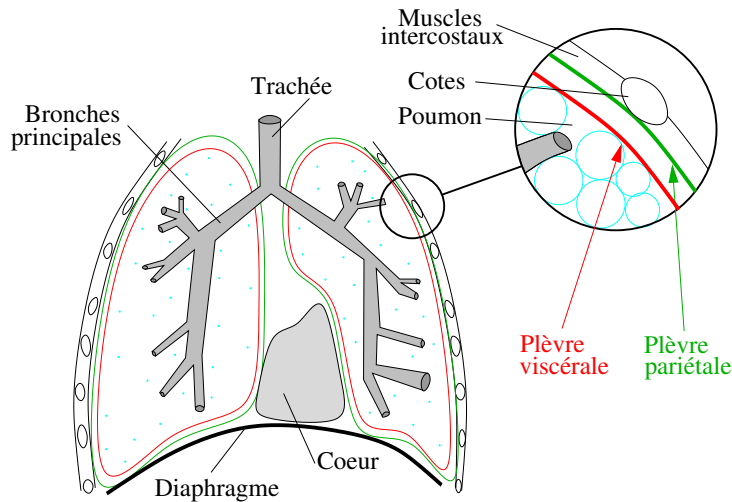


FIG. 4.5 – Anatomie des plèvres

est déduit de la relation 4.1. Nous reviendrons sur ce point lors de l'étude d'influence des paramètres biomécaniques (cf. section 4.4.3).

Étant donnée l'amplitude des mouvements (quelques centimètres) rapportée à la dimension des poumons (de l'ordre de 15 *cm*), il est préférable de ne pas appliquer l'hypothèse des petites déformations. Aussi, avons-nous utilisé le tenseur Cauchy-Green pour écrire les déformations et le tenseur de Kirchhoff [Simo and Miehe, 1992] pour décrire les contraintes.

#### 4.4.2 Résolution par la méthode des éléments finis

Une fois les principes du modèle posés, il reste à en résoudre le système d'équations. En mécanique des milieux continus, la méthode des éléments finis est la méthode standard. Le principe consiste à décomposer le matériau en un ensemble de petits volumes (les éléments) grâce à la construction d'un maillage. À l'intérieur d'un élément, les grandeurs physiques sont approchées par une interpolation des valeurs aux nœuds de cet élément. Résoudre numériquement le système d'équation revient donc à chercher les valeurs des grandeurs physiques aux nœuds. En pratique, le système d'équations est réécrit sous forme variationnelle et la détermination des valeurs aux nœuds revient à minimiser un résidu. Nous avons utilisé le code ASTER<sup>5</sup> développé depuis plus de 12 ans à l'initiative d'EDF. Ce code, régi par la «Licence Publique Général GNU», a été choisi car il remplissait notre cahier des charges, tant pour la gestion des grandes déformations [Simo and Miehe, 1992] que pour la gestion du contact imposée par les conditions de bord [Ruspini et al., 1997] [Dumont, 1993].

S'il est possible aujourd'hui de disposer de simulations par éléments finis des déformations proposant une vitesse de calcul suffisante pour garantir un temps interactif, notre modèle nécessite des ressources assez importantes. La première raison vient du régime des grandes déformations qui exclut la substitution du processus de minimisation du résidu par la résolution directe des équations obtenues par linéarisation. Pour minimiser le résidu, nous avons appliqué le processus itératif de Newton-Raphson. La seconde exigence en ressources informatiques vient des conditions de bord imposées par la physiologie de la plèvre. Pour respecter les conditions de contact avec glissement, nous appliquons la processus suivant :

<sup>5</sup>Code Aster. <http://www.code-aster.org/>

- une dépression est appliquée à la surface externe du poumon pris dans un état initial (expiration forcée),
- le mouvement induit est discrétisé pour actualiser la géométrie du poumon et étudier régulièrement les conditions de contact entre la surface de poumon prédite par la simulation et la surface du poumon à l'état final,
- à chaque fois qu'il y a intersection entre la surface intermédiaire du poumon et la surface finale, le contact est maintenu, mais le glissement autorisé.

Si l'algorithme de Newton-Raphson fournit naturellement une discrétisation du mouvement, celle-ci n'est pas suffisante. Nous avons dû ajouter un autre niveau de discrétisation supplémentaire pour réactualiser plus régulièrement la géométrie du poumon et tester plus régulièrement le contact. Ceci exige évidemment un temps supplémentaire de calcul.

Pour garantir un niveau de fiabilité suffisant à la méthode choisie, nous avons réalisé une étude d'influence des paramètres numériques. Nous avons conclu qu'avec un nombre d'actualisations géométriques d'environ 2 à 3 par pas d'itération de l'algorithme de Newton-Raphson et pour un résidu de  $10^{-6}$  (dans la limite de 99 itérations), l'erreur numérique induite sur l'estimation des déplacements est inférieure à 1% pour une déformation assez standard de poumons.

La précision des prédictions dépend également du maillage et, en particulier, de sa résolution. Comme notre objectif n'était pas d'avoir un modèle optimisé en temps de calcul, mais plutôt de construire un premier modèle mécanique, nous n'avons pas investi de temps dans l'optimisation du maillage. Puisque la forme hexaédrique est plus réputée que la forme tétraédrique pour traiter les systèmes à grandes déformations, nous avons décidé de construire le maillage à partir de l'image scanner de l'état initial du poumon (cf. figure 4.6). Précisément, une image scanner 3D est formée d'une série de coupes scanner parallèles. Chaque coupe est découpée en pixels dont le niveau de gris représente la densité de Hounsfield (cf. section 4.6). Il est alors facile de transformer l'image 3D en un ensemble de voxels (parallélépipède rectangle). Cet ensemble de voxels constitue la base du maillage. Au-delà de sa simplicité, la procédure présente l'avantage de préserver un lien direct entre l'image scanner et le maillage.

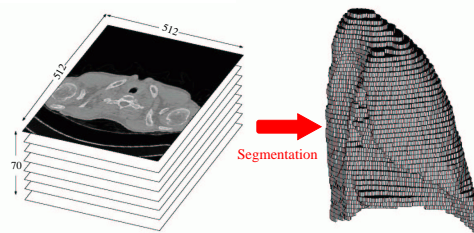


FIG. 4.6 – Segmentation d'un poumon à partir d'une image scanner 3D et construction du maillage de voxels

Nous avons dû apporter quelques modifications pour rendre ce maillage opérationnel. D'abord, nous avons regroupé les voxels en parallélépipèdes plus larges, car le nombre d'éléments était trop important et la mémoire nécessaire dépassait les ressources disponibles. Par ailleurs, nous avons dû adoucir les irrégularités de surface grâce à une extension 3D de l'algorithme de marching cube [Lorensen and Cline, 1987] (cf. figure 4.7). En effet, la dépression à la surface du poumon induit de fortes déformations artificielles sur les arêtes des éléments de la surface [Villard et al., 2005a] [Villard et al., 2004].

Les Tables 4.1 et 4.2 illustrent les résultats obtenus en offrant différents modes d'affichage. Nous ne constatons aucun artefact évident. La surface du poumon ne dépasse en

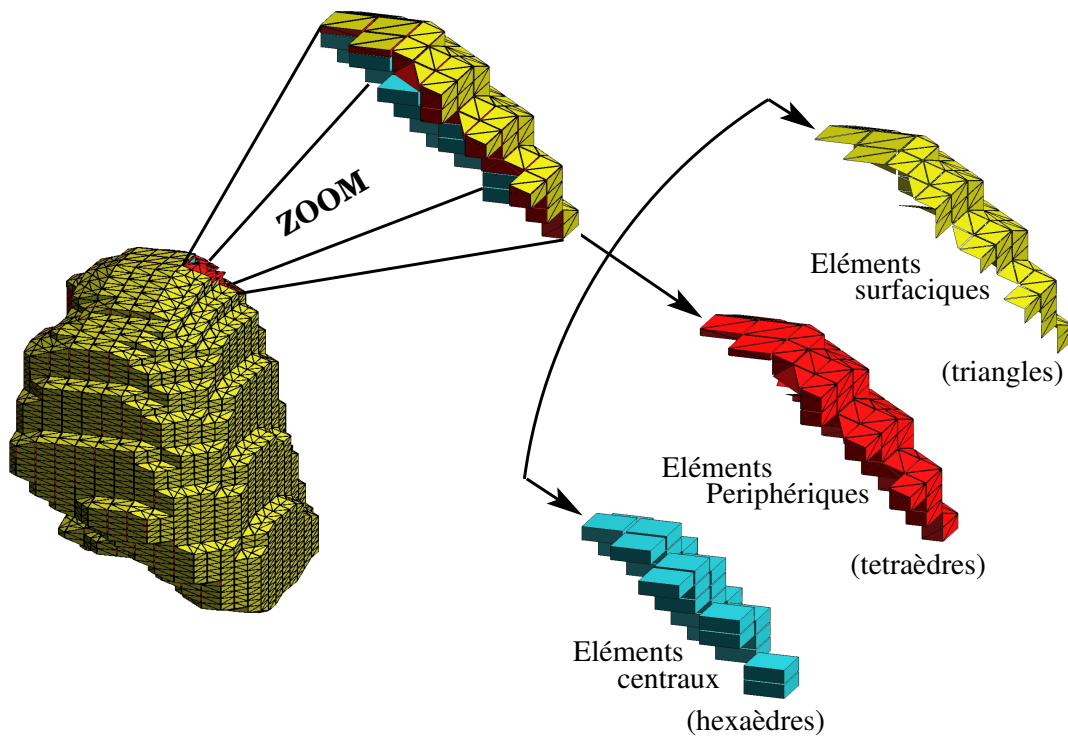


FIG. 4.7 – Construction du maillage

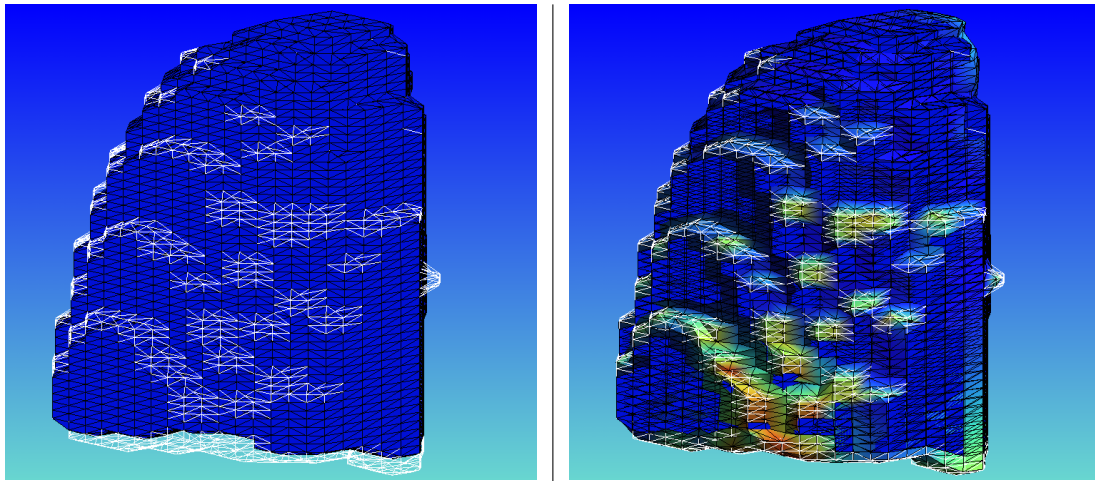
aucun point la surface finale. Bien entendu, la qualité du contact est directement liée à la résolution du maillage.

Sur le plan des ressources informatiques, dans une configuration assez standard de l'inspiration et de l'expiration et pour 30.000 éléments, le temps de calcul nécessaire est de l'ordre de 2 minutes sur un PC Intel(R) Xeon(TM) CPU 3.20GHz avec 2Go de mémoire.

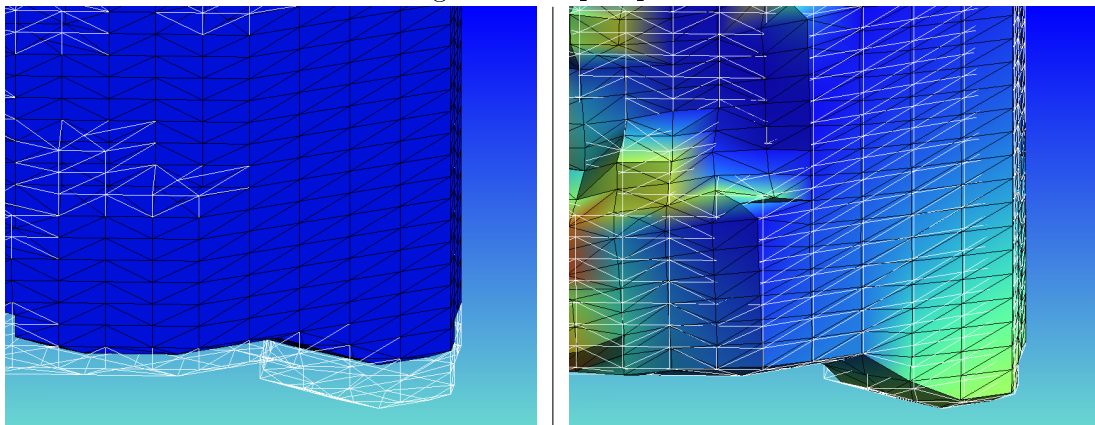
### 4.4.3 Résultats et premières évaluations cliniques

#### Influence des paramètres biomécaniques

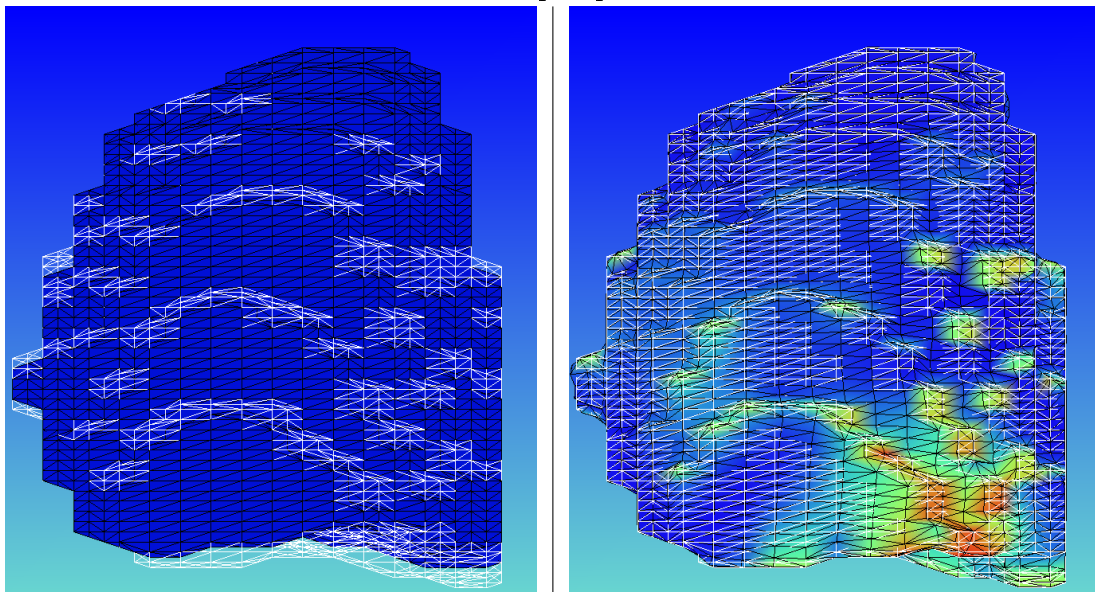
Nous avons tout d'abord étudié [Villard et al., 2005b] la sensibilité du mouvement pulmonaire aux paramètres biomécaniques : le module d'Young et le coefficient de Poisson. Nous avons pour cette étude considéré le scanner d'un patient à deux états respiratoires. Après segmentation, nous avons estimé le volume du poumon à l'état initial ( $V_i = 3.6l$ ) et à l'état final ( $V_f = 3.8l$ ). Connaissant, la compliance du patient ( $3.5l/kPa$ ), nous avons déduit la dépression intra-pleurale ( $57Pa$ ) nécessaire pour faire gonfler le poumon de l'état initial (expiration) à l'état final (inspiration). Nous avons également calculé le module d'Young et obtenu une valeur de l'ordre de  $700 Pa$ , ce qui est en accord avec les valeurs trouvées dans la littérature ([Grimal et al., 2001] [Brock et al., 2005] [JR, 1977]). Nous avons fixé le coefficient de Poisson à 0.3. Après une vérification qualitative des résultats de gonflement (contact entre le poumon et la surface finale), nous avons fait varier les paramètres mécaniques et étudié les changements induits sur les déplacements pulmonaires. Pour quantifier ces changements, nous avons calculé, en chaque nœud, la différence vectorielle des déplacements obtenus avec ou sans modification des paramètres



vue globale en perspective



zoom en perspective



vue globale orthogonale

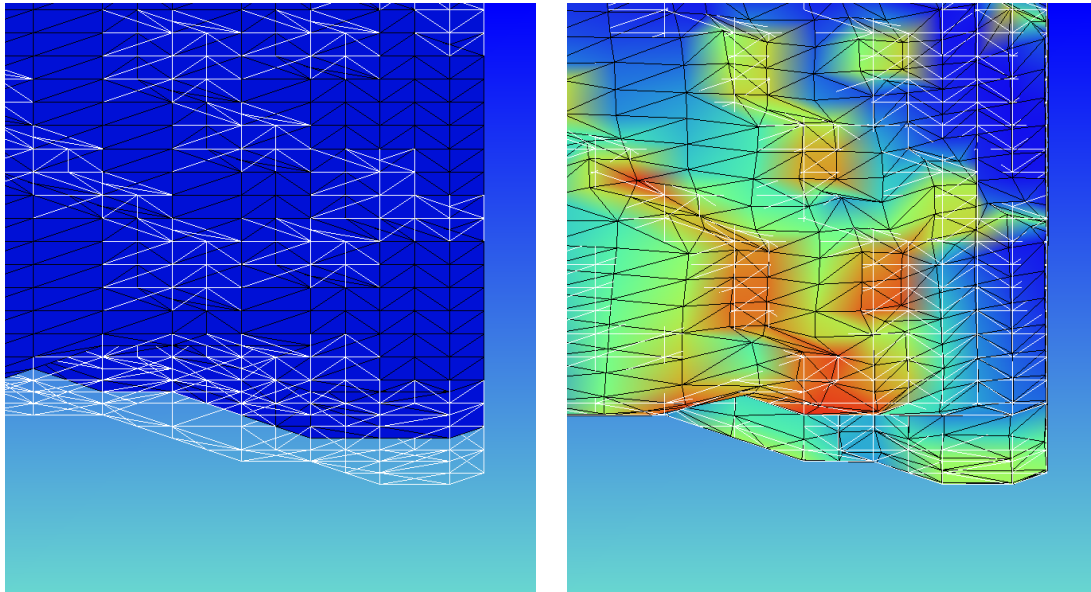
Maillage initial et final

Maillage final et résultat

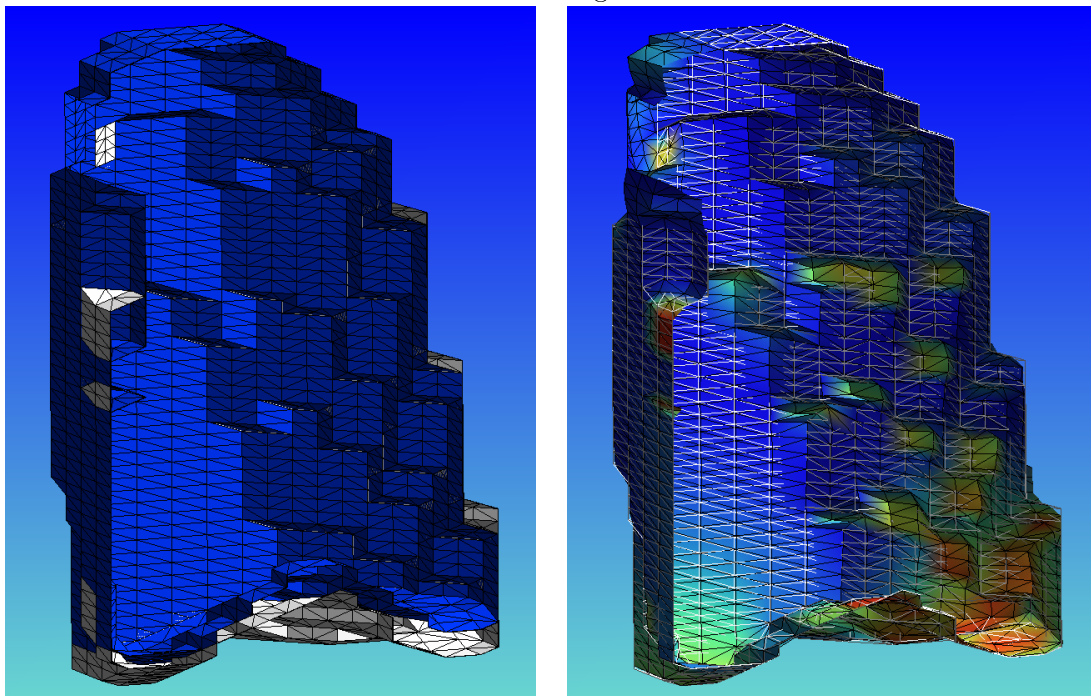
Échelle [mm] :



TAB. 4.1 – Calcul des déplacements (1/2) : visualisation des surfaces initiales, finales et simulées. La colonne de gauche représente les conditions initiales (maillage plein bleu) et les conditions limites (maillage «fil de fer» blanc). La colonne de droite représente le résultat de la simulation



zoom orthogonal



vue globale d'une coupe



zoom d'une coupe

Maillage initial et final

Maillage final et résultat



TAB. 4.2 – Calcul des déplacements (2/2) : suite de la table 4.1



biomécaniques, ce qui nous a permis de construire un histogramme des différences en norme et en angle.

Concernant, d'abord le module d'Young. Nous avons constaté qu'il ne fallait pas choisir sa valeur sans précaution. En dessous de la valeur nominale, le gonflement à chaque itération de calcul était trop important et la condition de contact mal réalisée. Au-delà de cette valeur, le poumon était trop rigide et la dépression intra-pleurale insuffisante pour imposer la condition de contact.

Concernant le coefficient de Poisson, nous avons constaté qu'il jouait un rôle sur l'orientation et la valeur des déplacements, en particulier au voisinage de la surface. Une variation de 20% de sa valeur se traduit par une variation de 10% sur les déplacements. Si le module d'Young peut-être choisi de manière optimale (vis-à-vis de la dépression intra-pleurale), le coefficient de Poisson devra être, si possible, ajusté pour maximiser l'accord des prédictions avec les données cliniques.

## Evaluation clinique

En collaboration avec une équipe du Centre Léon Bérard et une équipe du Laboratoire CREATIS de Lyon, nous avons travaillé sur une méthode d'évaluation des prédictions du modèle. Pour deux patients, nous avons demandé à trois experts médicaux (Centre Léon Bérard) de relever sur trois images scanner une cinquantaine de points remarquables (déplacements de références)[D. et al., 2007]. Nous avons pour cela utilisé deux séquences de scanner 4D (*Patient1* et *Patient2*) acquises suivant un protocole similaire à celui décrit dans [Pan et al., 2004]. Ces images 4D sont composées de dix images scanner 3D couvrant un cycle respiratoire de la fin d'une inspiration modérée à la fin d'une expiration modérée. Les images 3D du *Patient1* ont une résolution de  $512 \times 512 \times 88$ , et les images 3D du *Patient2* une résolution de  $512 \times 512 \times 115$ . L'espacement entre coupes est de  $2,5 \text{ mm}$  et la surface des pixels des coupes scanner est de  $0.97 \times 0.97 \text{ mm}^2$ .

Nous avons comparé nos simulations à ces déplacements grâce à la définition d'un critère de précision, «Target Registration Error» (TRE), inspiré des travaux de sur le recalage rigide [Fitzpatrick and West, 2001]. Si on considère  $\mathbf{q}_I^k$ , la  $k^{\text{me}}$  valeur de référence sur l'image de référence  $I_I$  (état d'inspiration), sa nouvelle position  $\mathbf{r}_i^k$  dans l'image  $I_i$  est calculée en utilisant les vecteurs de déplacements  $\mathbf{u}_i(\mathbf{q}_I^k)$  de la simulation.  $\mathbf{r}_i^k$  est comparé à la position de référence  $\mathbf{q}_i^k$  sur l'image  $I_i$ . Le TRE entre les images  $I_I$  et  $I_i$  est défini par :

$$TRE_i = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \sqrt{(\mathbf{q}_i^k - \mathbf{r}_i^k)^2} \quad (4.2)$$

où  $n = 27$  pour le *Patient1* et  $n = 41$  pour le *Patient2*. Nous avons considéré trois états finaux différents : un état d'expiration  $I_E$  et deux états intermédiaires  $I_1$  et  $I_2$  (cf. figure 4.8).

Les calculs ont été effectués sur un PC de fréquence  $3.2 \text{ GHz}$ . Le temps de calcul est d'environ cinq minutes. La table 4.3 montre les résultats du TRE pour chaque patient et chaque état respiratoire. La dispersion de l'erreur est représentée sur la figure 4.9 par des

	<i>Patient1</i>			<i>Patient2</i>		
	$\phi_1$	$\phi_2$	$\phi_E$	$\phi_1$	$\phi_2$	$\phi_E$
TRE moyen [mm]	4.5	5.9	6.5	2.8	3.8	5
Écart type [mm]	3.5	2.8	3.5	1.3	1.6	2.9

TAB. 4.3 – TRE [mm] pour chaque patient et chaque phase

«boîtes à moustaches» («Box and Whiskers Plot», ou en abrégé «Box Plot») introduites

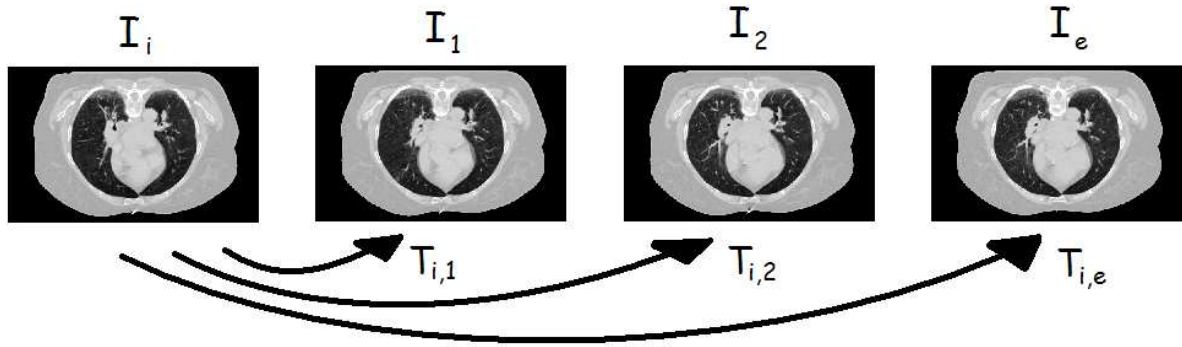


FIG. 4.8 – Estimation du mouvement lagrangien pour une séquence temporelle donnée

par Tukey dans [Tukey, 1977]. Il en existe plusieurs variantes. Celle qui est utilisée ici est une version simplifiée affichant pour chaque série :

- les premiers et troisième quartiles ( $q_1$  et  $q_3$ ) : bordures inférieure et supérieure de la boîte rectangulaire,
- la médiane : trait horizontal long au sein de la boîte rectangulaire,
- la moyenne : marque plus (+) pouvant être confondue avec la médiane,
- les extrémités inférieure et supérieure des moustaches : marques en forme de tiret (-) situées sur le trait vertical, et correspondant respectivement à la plus petite donnée supérieure à  $q_1 - 1.5 \cdot (q_3 - q_1)$ , et à la plus grande donnée inférieure à  $q_3 + 1.5 \cdot (q_3 - q_1)$ ,
- les minimum et maximum : marques extrêmes en forme de cercle (o).

La figure 4.9 compare les résultats obtenus avec notre modélisation (notée  $M_1$ ) à ceux obtenus sans prise en compte du mouvement (notée  $M_2$ ). Nous pouvons constater que même si la respiration des patients était dans chaque cas modérée, les mouvements internes au poumon sont significatifs. Ainsi, pour le patient 1, le mouvement moyen est supérieur à  $1\text{ cm}$ . Nous observons que notre modèle permet de réduire significativement l'erreur commise sur le déplacement. Nous constatons aussi que l'amélioration est d'autant importante que le changement d'état respiratoire est important.

En revanche, les résultats ne sont pas encore parfaits. En particulier, il apparaît pour le patient 1 un minimum d'erreurs de l'ordre de  $5\text{ mm}$ . Ce seuil serait de l'ordre de  $2,5\text{ mm}$  pour le patient 2. Une première explication est liée à la résolution des scanner puisque l'espace entre deux coupes scanner est de  $2,5\text{ mm}$ . Une autre explication vient de la résolution de notre maillage. Comme nous l'avons mentionné plus haut, le maillage n'est pas aussi précis que la résolution des images scanner (taille des hexaèdres :  $\text{patient1} = 24 \times 12 \times 3\text{ mm}^3$  et  $\text{patient2} = 10 \times 10 \times 10\text{ mm}^3$ ). Il est vrai que la précision atteinte par les éléments finis n'est, en général, pas directement liée à la résolution du maillage mais plutôt à la pertinence de la représentation des déplacements par une fonction d'interpolation. Le gradient de déplacement est donc un autre paramètre important. Cependant, dans notre cas, le contact n'est garanti que dans la limite de l'irrégularité de surface. Or la résolution du maillage et la rugosité de surface sont intimement liées. Ceci explique alors l'erreur minimale qui est clairement visible pour le patient 1. Cette comparaison met en avant le rôle du maillage en surface.

Les améliorations futures devront donc inclure en premier lieu une optimisation du maillage pour réduire les irrégularités de surface et les besoins en mémoire vive. Lorsque cette amélioration sera achevée, il s'agira d'accorder une attention particulière à l'hétérogénéité du poumon. Comme on peut le voir sur les scanner, la densité du poumon est plus importante dans le réseau de bronches et bronchioles. Il est alors raisonnable de penser que dans ces zones la rigidité est plus importante. Notre modèle fait pour l'instant l'hypothèse d'un milieu dont les propriétés mécaniques sont uniformes. Il est à noter que la

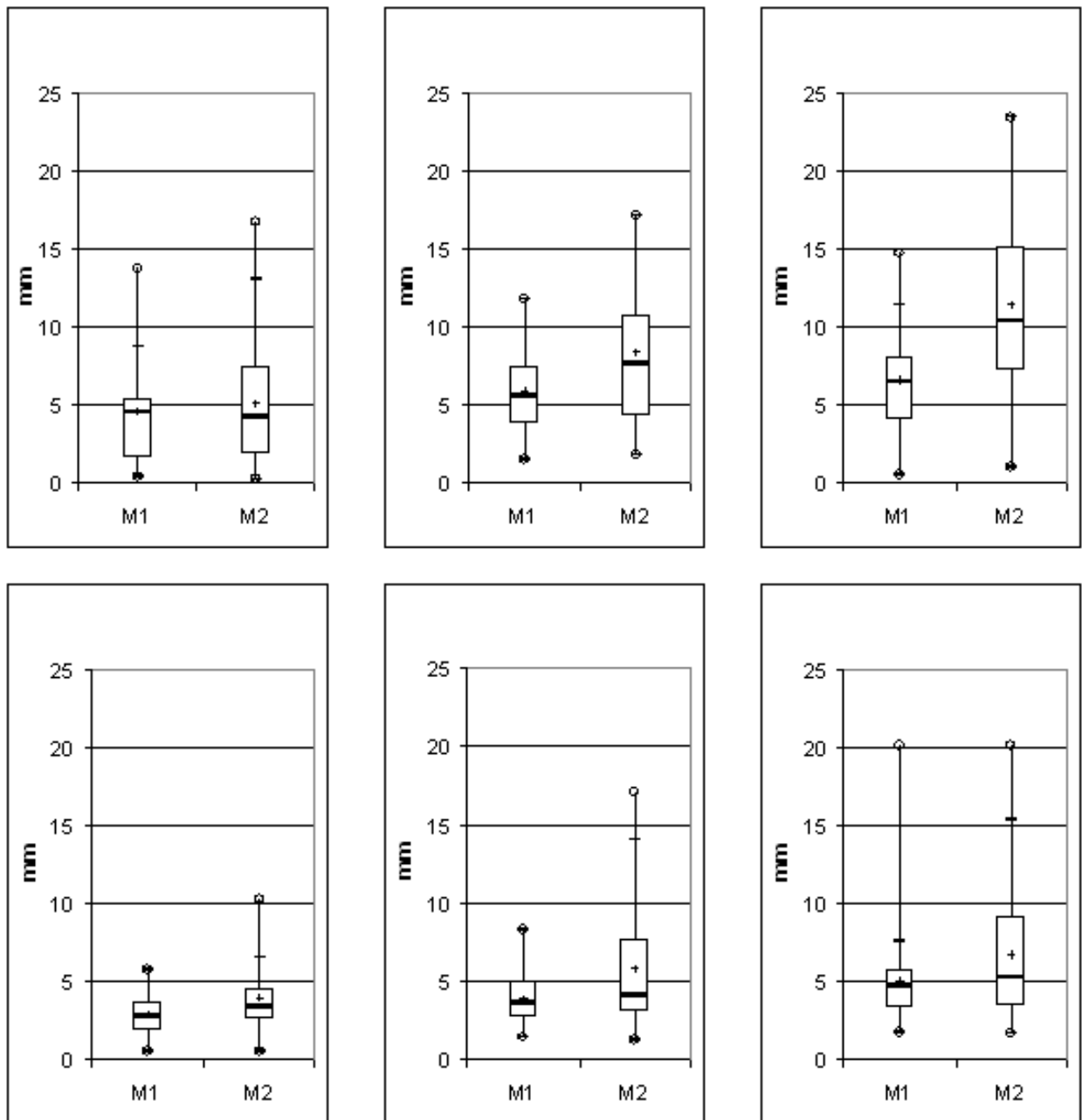


FIG. 4.9 – Boîtes à moustaches construites à partir des déplacements simulés (*M1*) ou sans avec prise en compte du mouvement (*M2*). En haut : *patient1* et en bas *patient2*. De gauche à droite les états respiratoires :  $\phi_1$ ,  $\phi_2$  et  $\phi_E$

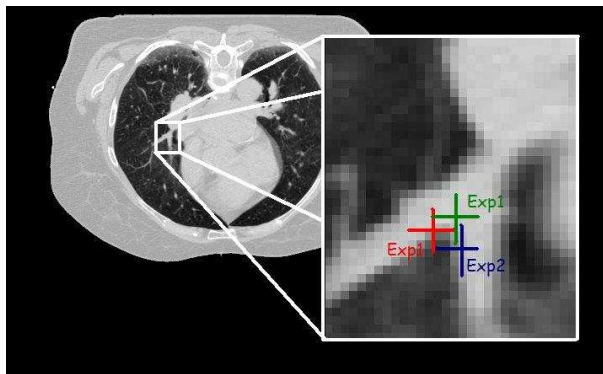


FIG. 4.10 – Exemple de sélection de points de contrôle par trois experts

méthode d'évaluation clinique que nous venons de présenter se révèle être un bon test du rôle des hétérogénéités. En effet, pour être identifiables d'une image à l'autre, les points de référence choisis par les experts doivent se situer en plein cœur d'hétérogénéités (cf. figure 4.10), c'est-à-dire les points faibles de notre modèle.

### Rôle de la plèvre

Chercher à respecter le fonctionnement de la plèvre n'est pas anodin. Il nous a fallu adapter le maillage et mettre en place des conditions de contact sans glissement. De plus, sur le plan des ressources informatiques, le coût en temps de calcul est augmenté par la recherche du contact et l'insertion des réactualisations géométriques. Pour cette raison nous nous sommes demandés si le rôle de la plèvre était réellement significatif [Didier et al., 2007a] [Didier et al., 2007b]. Dans la littérature, il n'existe guère de simulations par éléments finis du mouvement pulmonaire. L'alternative à notre approche consiste à fixer les déplacements en surface. Pour cela, [Chi et al., 2006] déterminent ces déplacements surfaciques en utilisant une méthode d'analyse d'images (recalage déformable), ce qui nécessite donc des calculs supplémentaires. Brock *et al.* [Brock et al., 2005] font l'hypothèse que les déplacements de surface sont perpendiculaires à la surface du poumon. L'intersection avec la surface finale de droites perpendiculaires définit complètement ces déplacements.

Nous avons comparé à nos prédictions les résultats obtenus avec l'approche de Brock en utilisant les données scanner des patients 1 et 2 (cf. section 4.4.3). Ceci nous a permis de comptabiliser une différence moyenne sur les normes des déplacements de l'ordre de 1 à 3mm et sur les angles des vecteurs déplacement de l'ordre de 30 degrés. L'écart est particulièrement visible sur les parois latérales du poumon (cf. figure 4.11). La différence est donc notoire. Pour savoir si l'apport de notre approche était également significatif sur le plan clinique, nous avons évalué la qualité des prédictions grâce aux points de références sélectionnés par les experts. L'erreur (TRE) s'élevait à 3,1 mm (resp. 6,2 mm) pour le patient 1 (resp. 2) avec l'approche de Brock *et al.* contre 2,1 mm (resp. 5,2 mm) pour le patient 1 (resp. 2) avec notre approche. Le rôle de la plèvre semble moins évident. Cependant, il faut garder à l'esprit que pour l'instant, l'écart avec les données cliniques est contrôlé par la résolution insuffisante du maillage.

Il est, enfin, important de noter que le temps de calcul est 10 fois plus important avec notre approche. Autrement dit, lorsque nous aborderons l'étape d'optimisation, il sera probablement intéressant de combiner les deux approches pour assurer qualité et rapidité des résultats.

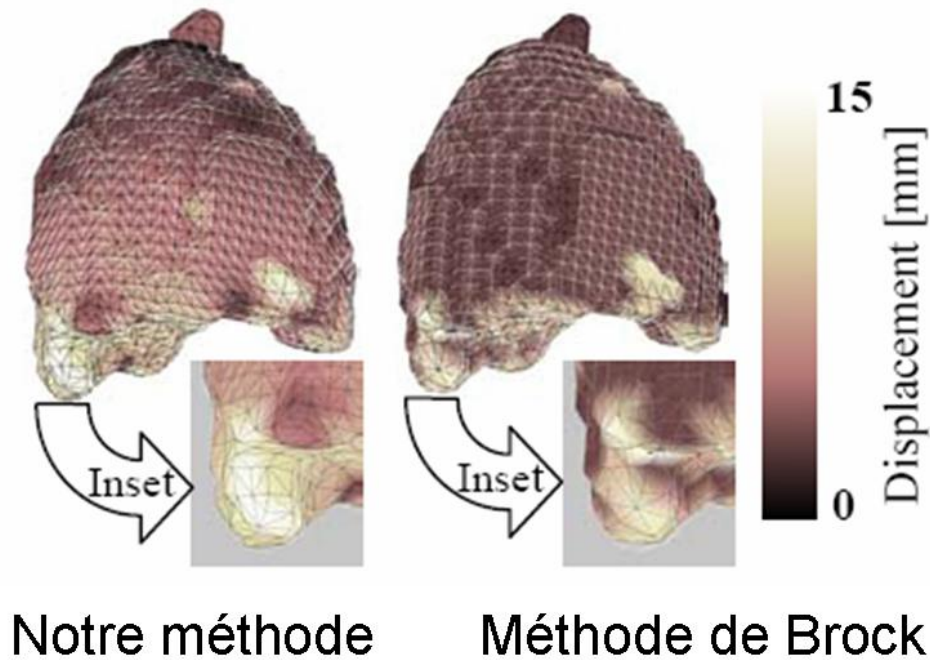


FIG. 4.11 – Comparaison des déplacements obtenus à gauche avec notre approche et à droite avec la méthode de Brock

## 4.5 Mécanique de la paroi thoracique

### 4.5.1 Stratégie et modèle

Même si nous devons et nous savons dans quelle direction améliorer le modèle de déformation du poumon, il nous a semblé important d'entamer les autres étapes de la modélisation de la mécanique respiratoire pour établir, avant toute optimisation, un premier modèle. L'objet de la thèse d'Anne-Laure Didier est de construire un modèle de cage thoracique qui sera ensuite piloté grâce à l'acquisition de la surface externe de la paroi thoracique. Nous avons dans un premier temps réalisé une étude anatomique en partenariat avec un pneumologue de l'hôpital Louis Pradel (Dr. Bayle).

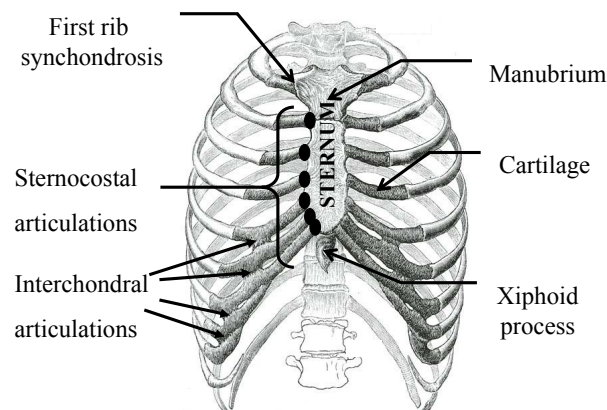


FIG. 4.12 – Schéma du squelette de la cage thoracique

Le gril thoracique (cf. figure 4.12) est constitué de douze paires de côtes qui s'articulent avec les vertèbres de la colonne vertébrale et le sternum (sauf quelques exceptions) pour former la cage thoracique. Les côtes sont des os plats, incurvés, s'articulant tous en arrière

avec une vertèbre au niveau des facettes articulaires costales. Les sept premières paires de côtes s'articulent également en avant avec le sternum par le cartilage costal, contrairement aux cinq dernières paires. Les huitième, neuvième et dixième paires sont rattachées par le cartilage costal à la septième paire, les onzième et douzième paires ne sont pas rattachées en avant. En respiration calme, le mouvement des côtes est contrôlé essentiellement par les muscles intercostaux externes qui engendrent une élévation des côtes et un élargissement du diamètre thoracique post-antérieur. Le mouvement des côtes est une combinaison de mouvements en *bras de pompe* et de mouvements en *hanse de saut*. Le premier mouvement prédomine dans la partie supérieure de la cage, tandis que le second caractérise plutôt la partie inférieure. La partie non-osseuse de la cage thoracique est essentiellement constituée de muscles et de graisse.

Il nous a semblé déraisonnable de modéliser en détail la dynamique musculaire. Au contraire, nous avons jugé qu'un modèle cinématique devrait convenir (cf. figure 4.13). Précisément, nous nous proposons :

- de construire un modèle cinématique du squelette de la cage thoracique caractérisé par un minimum de paramètres,
- d'ajouter une modélisation mécanique simple des tissus mous entourant le squelette,
- et d'ajuster les paramètres cinématiques de sorte que la surface du modèle suive la surface externe de la paroi thoracique.

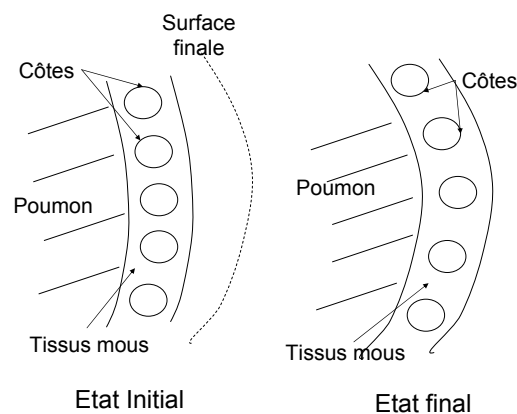


FIG. 4.13 – Schéma du modèle cinématique de la cage thoracique représentée dans deux états respiratoires : le mouvement des côtes est un mouvement rigide tandis que les tissus mous peuvent se déformer

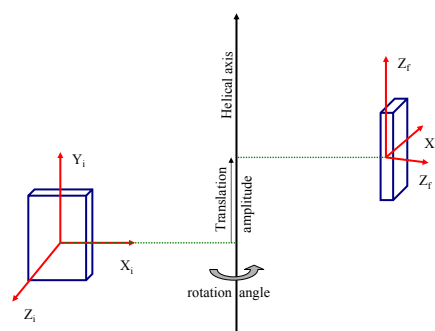


FIG. 4.14 – Principe du vissage

La cinématique de chaque côte est totalement gouvernée par ses liaisons cinématiques avec la colonne vertébrale. Ces liaisons sont constituées de translations et de rotations pour lesquelles les axes ne sont pas simplement identifiables. Étant donné le nombre d'inconnues, il est préférable de s'orienter vers une description simplifiée. Nous avons choisi [Didier et al., 2007b] de représenter le mouvement de chaque côte entre deux états extrêmes par une transformation géométrique rigide, et, de prédire les états intermédiaires par interpolation. Le vissage nous a semblé adapté puisqu'il permet de faire le lien entre deux états quelconques d'un objet rigide. Un vissage est la combinaison d'une rotation et d'une translation de même axe (cf. figure 4.14). Cette transformation est donc décrite par 5 paramètres d'axe, un paramètre d'angle  $\theta_{max}$  et un de translation  $T_{max}$ .

Pour construire les états intermédiaires, nous proposons d'appliquer l'interpolation suivante :

$$\begin{aligned}\theta &= x.\theta_{max} \\ t &= x.T_{max}\end{aligned}\tag{4.3}$$

De ce fait, le mouvement est totalement caractérisé par un seul paramètre  $x \in [0, 1]$ . Ce paramètre pourra être ajusté pour chaque côte de manière à ce que la surface du thorax s'ajuste sur la surface externe mesurée.

Nous avons réalisé une première évaluation de notre méthode en utilisant les données scanner d'un patient et en nous focalisant sur une côte. Pour cela, nous avons déterminé les paramètres de vissage en définissant arbitrairement un repère sur cette côte à l'état initial, et en retrouvant manuellement, ce même repère sur l'image à l'état final. La procédure est détaillée en Annexes et les résultats nous invitent à persévérer dans cette voie.

Il s'agit pour nous maintenant :

- de proposer une méthode pour automatiser la détermination des paramètres de vissage,
- et d'ajouter un modèle biomécanique de l'espace intercostal.

## 4.6 Transformation des mouvements simulés en imagerie scanner 4D

### 4.6.1 Les besoins

Plusieurs raisons nous ont conduits à construire un module de transformation des déplacements prédits en imagerie 3D. Une première raison visait à fournir une interface aux radiothérapeutes et radiophysiciens. Interpréter un code de couleur ou un ensemble dense des vecteurs déplacements n'est pas immédiat pour un spécialiste de la radiothérapie. Au contraire, visualiser les images scanner les rattachent à leurs activités quotidiennes. Une seconde raison concerne la validation clinique des résultats. Nous avons vu dans une section précédente (cf. 4.4.3) que notre méthode de validation clinique nécessitait de la part de trois experts un travail laborieux de repérage de points de référence, ceci pour chaque patient et pour chaque image scanner. En simulant non seulement les déplacements, mais également les images scanner, nous nous ouvrons à une autre méthode de validation consistant à comparer les images prédites aux images réelles. La dernière raison vise à mieux définir les pistes d'amélioration des modèles. Pour savoir véritablement dans quelles directions s'orienter, il est important de se rappeler l'objectif ultime : déposer la dose dans la tumeur et limiter les complications dans les tissus sains. Autrement dit, parmi les améliorations et les optimisations possibles des modèles, il s'agira de se focaliser sur celles qui conduiront à une meilleure estimation de la dose. Le calcul de dosimétrie

étant réalisé à partir des images scanner 3D, il est donc nécessaire que cette donnée puisse être prédite par nos simulations.

### 4.6.2 Imagerie scanner en quelques mots

L'imagerie scanner s'appuie sur les propriétés d'absorption par la matière des rayons X. Plus la matière est dense plus l'absorption sera intense. Le principe de l'acquisition consiste à envoyer une intensité connue de rayonnement sur l'objet à caractériser. Un plan de détecteurs mesure un profil 2D de l'intensité transmise. Si l'on choisit pour la source de rayonnement une énergie suffisante, la direction de propagation des rayons est peu affectée par l'objet. Ainsi, à chaque détecteur du plan correspond une direction de propagation et un niveau d'absorption caractérisant la matière traversée par le rayonnement émis dans cette direction. Pour réaliser une cartographie 3D de l'absorption, il est nécessaire de considérer plusieurs angles de mesure (source + détecteurs). En pratique, le volume d'intérêt (objet ou partie de l'objet) est décomposé en petits volumes. Un processus de reconstruction permet d'affecter à chaque volume un coefficient d'absorption compatible avec l'ensemble des profils 2D. Le niveau d'absorption dépend du dispositif expérimental et, en particulier, de la distribution en énergie des photons de la source. Pour se débarrasser de cette dépendance, un étalonnage est réalisé grâce à des absorbeurs étalon (dits fantômes). L'absorption en un point est alors caractérisée par la densité d'électronique exprimée en unité de Hounsfield. Par convention, la densité de Hounsfield vaut 0 UH pour l'eau, 1000 UH pour l'os compact et -1000 UH pour l'air. La graisse a une densité caractéristique d'environ -60 UH.

### 4.6.3 Principe de la modélisation

Nous proposons de corrélérer les variations de densité de Hounsfield aux variations de densité de matière. En effet, considérons un petit élément de matière et appliquons lui une déformation qui, par exemple, dilate son volume. Etant donné que la masse de l'élément restera constante, la masse volumique diminuera proportionnellement à l'inverse du volume de cet élément. Le nombre d'atomes de cet élément restera aussi constant. Comme l'absorption des rayonnements est directement liée aux atomes qui constituent l'élément (faibles effets de structure électronique), la densité de Hounsfield diminuera exactement de la même manière.

Nous nous proposons donc :

- de convertir en densité de matière, la densité de Hounsfield issue de l'image scanner initiale,
- de déduire de la simulation des déformations, les variations de densité de matière à n'importe quel état respiratoire,
- de reconverter cette densité de matière en densité de Hounsfield.

Cette procédure s'appuie évidemment sur l'existence d'une relation bijective entre les unités de Hounsfield et la densité de matière. Pourtant une telle relation ne devrait pas exister. En effet, la capacité d'absorption (section efficace) d'un atome n'est pas une fonction simple de sa masse. A un niveau d'absorption donné peut correspondre un ensemble de constitutions atomiques dont les masses seront potentiellement différentes. Cependant, si l'objet d'intérêt se limite au corps humain, la densité de Hounsfield donne une indication sur la classe de tissus (tissus graisseux, tissus osseux, tissus musculaires...) et donc limite le sous-ensemble des constitutions atomiques possibles. Finalement, il existe bien une relation entre la densité de Hounsfield et la densité de matière. En pratique, elle est donnée par une relation affine ou affine par morceaux.

Nous avons ajouté à la procédure une opération de convolution pour rapprocher notre



simulation de la réalité de l'imagerie scanner. Le processus de reconstruction fait l'hypothèse que les trajectoires des rayons sont rectilignes. En réalité, le phénomène de diffusion élargit les faisceaux et l'intensité du rayonnement mesurée dans une direction comprend une contribution du rayonnement issu d'autres directions. Il faut également intégrer la résolution des détecteurs, l'extension spatiale de la source de rayonnement... Enfin, lors de l'étape de reconstruction du signal, il est nécessaire d'appliquer une série de filtres numériques qui ajoutent encore des opérations de convolution. Nous avons modélisé globalement ces contributions en les représentant comme la convolution de la densité de Hounsfield par un filtre simple. Sur le plan pratique, les paramètres de la fonction du filtre pourront être évalués grâce à un étalonnage de l'ensemble dispositif (scanner + chaîne de traitement du signal).

#### 4.6.4 Calcul de la densité de matière

Le calcul de variations de densité de matière provoquées par les déformations doit s'appuyer sur la loi de conservation de la matière. La première idée qui peut venir à l'esprit consiste à écrire que la masse de chaque élément est une constante. Cette masse est facile à déterminer puisqu'à l'état initial, les éléments forment un assemblage simple de voxels. Connaissant les déformations des éléments grâce au modèle mécanique, il est possible de calculer leurs volumes et donc leurs densités. Cependant, il est nécessaire de re-projeter cette géométrie déformée sur la grille de voxels pour calculer la nouvelle image scanner. Nous aurions pu envisager un simple calcul d'intersection entre les éléments déformés et la grille, et ensuite, moyenniser les contributions des différents éléments à un voxel. Cette méthode nous a semblé assez artificielle et probablement assez couteuse en temps de calculs. Alternativement, nous aurions pu réaliser une véritable simulation de l'acquisition scanner de l'objet déformé. Mais le risque de dupliquer les erreurs liées aux imperfections du scanner (erreurs induites par la reconstruction de l'image initiale + erreurs issues de la construction de l'image simulée). Plutôt que de choisir un artifice, nous avons préféré essayer de calquer la réalité.

Dans le cadre des milieux continus et de l'approximation des éléments finis, la densité de matière  $\rho_M(\mathbf{P})$  est une fonction continue dont la valeur en tout point  $\mathbf{P}$  est une combinaison des fonctions d'interpolation  $N_j$  (cf. figure 4.15) et des densités  $\rho_M(\mathbf{P}_j)$  aux nœuds :

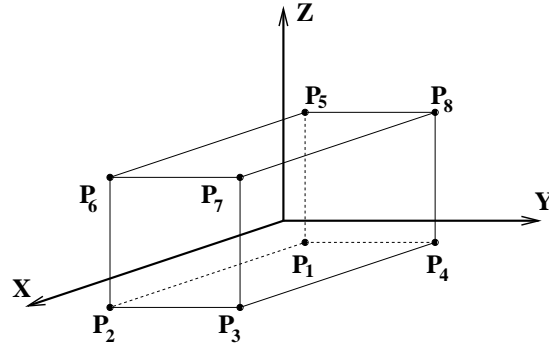
$$\rho_M(\mathbf{P}) = \sum_{j \in E_i} N_j(\mathbf{P}) \rho_M(\mathbf{P}_j) \quad (4.4)$$

Nous allons voir dans la section suivante que la construction d'une image scanner peut être vue comme l'application d'un opérateur à cette fonction de densité, et donc, comme l'application d'une matrice au vecteur formé de la densité aux nœuds du maillage. Ainsi :

- en inversant cette matrice, on peut déduire de l'image scanner initiale la densité aux nœuds du maillage initial,
- pour calculer l'image scanner finale, il suffit de calculer la densité de matière aux nœuds et d'y appliquer la fameuse matrice.

Nous proposons dans cette section de décrire brièvement la méthode de calcul de la densité à partir de la densité aux nœuds à l'instant initial et de la connaissance des déformations de l'objet.

La méthode s'appuie sur l'équation de continuité qui est la forme locale de l'équation de conservation de la matière :



$P_j$	$x_{P_j}$	$y_{P_j}$	$z_{P_j}$	$N_j(P)$
$P_1$	-1	-1	-1	$\frac{1}{8}(1-x)(1-y)(1-z)$
$P_2$	1	-1	-1	$\frac{1}{8}(1+x)(1-y)(1-z)$
$P_3$	1	1	-1	$\frac{1}{8}(1+x)(1+y)(1-z)$
$P_4$	-1	1	-1	$\frac{1}{8}(1-x)(1+y)(1-z)$
$P_5$	-1	-1	1	$\frac{1}{8}(1-x)(1-y)(1+z)$
$P_6$	1	-1	1	$\frac{1}{8}(1+x)(1-y)(1+z)$
$P_7$	1	1	1	$\frac{1}{8}(1+x)(1+y)(1+z)$
$P_8$	-1	1	1	$\frac{1}{8}(1-x)(1+y)(1+z)$

 FIG. 4.15 – Les fonctions de forme  $N_j$  associées aux nœuds  $\mathbf{P}_j$ 

$$\frac{\partial \rho_H}{\partial t} + \text{div}(\rho_H \cdot \mathbf{V}) = 0 \quad (4.5)$$

où  $\mathbf{V}$  est le vecteur vitesse au point considéré.

Soit  $t_i$  l'instant initial. En intégrant cette équation sur un pas de temps  $\Delta t$  et en réalisant un développement limité de  $\rho_H(\mathbf{P}, t)$  en  $(t - t_i)$  au voisinage de  $t_i$ , la variation de densité de matière s'écrit au second ordre :

$$\Delta \rho_H \approx -\text{div}(\rho_H(\mathbf{P}, t_i) \cdot \mathbf{U}_{t_i \rightarrow t_i + \Delta t}(\mathbf{P})) \quad (4.6)$$

$\mathbf{U}_{t_i \rightarrow t_i + \Delta t}(\mathbf{P})$  représente le déplacement du point  $\mathbf{P}$  entre les instants  $t_i$  et  $t_i + \Delta t$ . Ce déplacement est, dans la cadre des éléments finis, représenté par une interpolation des valeurs des déplacements aux nœuds (avec les fonctions  $N_j$ ). Le calcul donne (cf. Annexe) :

$$\Delta \rho_H = - \sum_{j \text{ et } j' \in E_i} \rho_H(\mathbf{P}_j, t_i) \cdot \text{div}(N_j(\mathbf{P}) \cdot N_{j'}(\mathbf{P}) \cdot \mathbf{U}_{t_i \rightarrow t_i + \Delta t}(\mathbf{P}_{j'}, t_i)) \quad (4.7)$$

Etant donné que nous n'avons besoin de calculer la densité qu'aux nœuds, le calcul de  $\Delta \rho_H$  peut se limiter aux nœuds du maillage. Ceci simplifie le terme de divergence car la fonction d'interpolation issue d'un nœud s'annule sur les autres nœuds.

Grâce à ces développements, il est possible de déduire des valeurs de densité aux nœuds à un instant  $t_i$ , les variations de densité entre cet instant  $t_i$  et un instant suivant  $t_i + \Delta t$  pour peu que l'on connaisse les déplacements des nœuds entre ces deux instants. L'objectif est donc en principe atteint. Cependant, il est nécessaire de garder à l'esprit que ce développement n'est valable que pour des petits pas de temps (schéma d'Euler implicite) et qu'il sera nécessaire de décomposer les grandes déformations en une suite d'étapes plus élémentaires.

### 4.6.5 Conversion de la densité de matière en image scanner

La densité de Hounsfield  $\rho_H(\mathbf{P})$  peut être représentée par une fonction affine ou affine par morceaux de la densité de la matière  $\rho_M(\mathbf{P})$  [Milickovic et al., 2000]. Sur un des intervalles, on peut donc écrire :

$$\rho_H(\mathbf{P}) = a\rho_M(\mathbf{P}) + b \quad (4.8)$$

Cette densité de Hounsfield est une valeur locale. Pour se rapprocher de l'image scanner, on se propose de définir une densité moyenne de Hounsfield sur un voxel par l'intégrale :

$$D_H(V_i) = \frac{1}{V_i} \iiint_{V_i} \tilde{\rho}_H(\mathbf{P}') d\mathbf{P}'^3 \quad (4.9)$$

où la géométrie du voxel de volume  $V_i$  est définie sur la figure 4.16. Comme indiqué

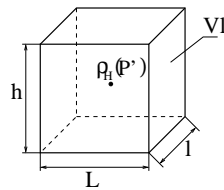


FIG. 4.16 – Paramètres géométriques d'un voxel

plus haut, nous avons ajouté une opération de convolution par un filtre de largeur  $\sigma$  :

$$\tilde{\rho}_H(\mathbf{P}') = f_\sigma \otimes \rho_H(\mathbf{P}') \quad (4.10)$$

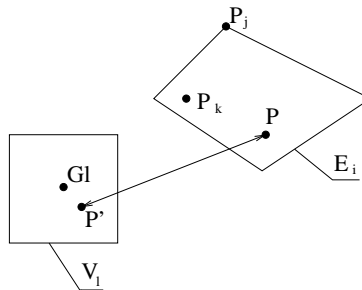


FIG. 4.17 – Contribution de la densité d'un point  $P$ , appartenant à l'élément  $E_i$ , au point  $P'$  du voxel  $l$

Après quelques développements, il est possible d'écrire la densité moyenne de Hounsfield sur un voxel de volume  $V_i$  en faisant apparaître le découpage de l'objet en éléments finis  $E_i$  selon :

$$D_H(V_i) = \frac{1}{V_i} \sum_{E_i} \iiint_{\Omega_{E_i}} \rho_H(\mathbf{P}) I(\mathbf{P}) d\mathbf{P}^3 \quad (4.11)$$

Le filtrage et la géométrie du voxel sont contenus dans la fonction  $I(\mathbf{P})$  :

$$I(\mathbf{P}) = \frac{1}{V_i} \iiint_{V_i} f_\sigma(\|\mathbf{P} - \mathbf{P}'\|^2) d\mathbf{P}'^3 \quad (4.12)$$

Nous avons choisi pour fonction  $f_\sigma$  une gaussienne de largeur  $\sigma$ . Au-delà de son succès pour représenter une cascade de convolutions, cette forme présente l'avantage de donner

à  $I(\mathbf{P})$  une expression analytique. Pour calculer la triple intégrale dans l'équation 4.11, nous avons opéré à un changement de variable pour simplifier le domaine d'intégration. Concrètement, nous avons réalisé une transformation géométrique de chaque élément  $E_i$  en élément (de référence) de forme simple (parallélépipède rectangle). Ceci nous permet d'appliquer une méthode numérique d'intégration telle que la méthode de quadrature de Gauss. En écrivant que la fonction de densité est interpolée à partir de ses valeurs aux nœuds, on obtient finalement :

$$D_H(V_l) = \frac{a}{V_l} \sum_j \sum_{E_i} \sum_{k \in E_i} w_k N_j(\mathbf{P}_k) \text{Rect}_{E_i}(j) \rho_M(\mathbf{P}_j) I(\mathbf{P}_k) \det(J(\mathbf{P}_k)) + b \quad (4.13)$$

- $\det(J(\mathbf{P}_k))$  représente le déterminant du jacobien de la transformation d'un élément en élément de référence,
- $w_k$  est la pondération associée au point de gauss  $\mathbf{P}_k$ ,
- $j$  est un nœud quelconque et  $\text{Rect}_{E_i}(j)$  est la fonction définie par :

$$\text{Rect}_{E_i}(j) = \begin{cases} 1 & \text{si } j \in E_i \\ 0 & \text{si } j \notin E_i \end{cases} \quad (4.14)$$

Cette équation peut également s'écrire sous forme matricielle :

$$D_H[l] = a \left( \sum_j A[l][j] \rho_M[j] \right) + b \quad (4.15)$$

avec :

$$A[l][j] = \frac{1}{V_l} \sum_{E_i} \sum_{k \in E_i} w_k N_j(\mathbf{P}_k) \text{Rect}_{E_i}(j) I(\mathbf{P}_k) \det(J(\mathbf{P}_k)) \quad (4.16)$$

La formulation matricielle, en plus d'être pratique, présente l'avantage d'apporter une méthode de calcul des valeurs de densité aux nœuds à partir de l'image scanner initiale. Pour cela il suffit d'inverser la matrice  $A$ .

$$\rho_M^{\text{initiale}}[j] = A^{\text{initiale}^{-1}}[l][j] \times D_M^{\text{initiale}}[l] \quad (4.17)$$

Cette inversion est plus délicate qu'il n'y paraît car la matrice n'est pas carrée. Mathématiquement, le nombre de voxels d'un objet (les données) est inférieur aux nombres de nœuds (les inconnues). Physiquement, la valeur des densités aux nœuds de la surface de l'objet contribue aussi aux voxels extérieurs et inversement, ceci d'autant plus que la largeur de la fonction de convolution est importante. Pour résoudre ce problème, nous avons donc ajouté à l'objet segmenté une couche de voxels externes. Une monocouche suffit car en pratique, la largeur du filtre ne dépasse pas la dimension d'un voxel.

#### 4.6.6 Validation numérique et application au poumon

Nous avons validé numériquement [Villard et al., 2006a] [Villard et al., 2006b] la méthode en réalisant quelques expériences numériques d'étirement d'un objet. La première série de tests visait à tester le calcul de densité de matière. La figure 4.18 représente les conditions d'étirement d'un cube.

Les points d'une des faces du cube sont figés pendant toute la durée de l'expérience. La face opposée est étirée, mais les mouvements latéraux sont laissés libres. Les autres

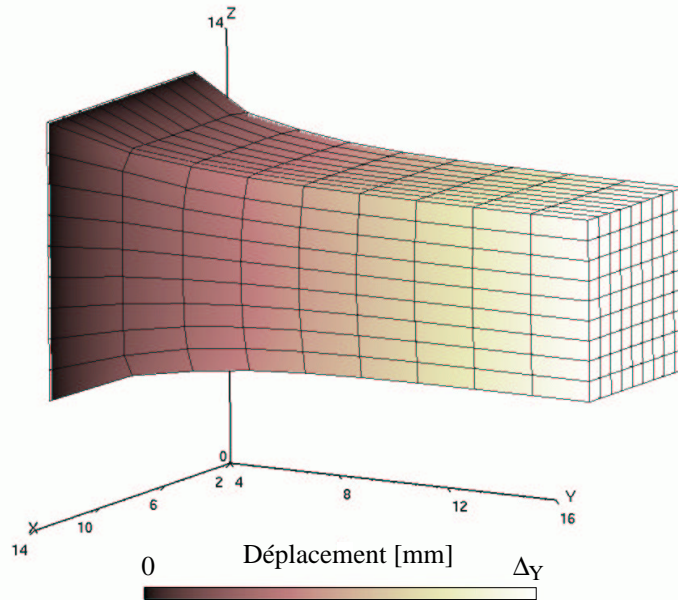


FIG. 4.18 – Déformations d'un cube induites par une traction : le code de couleur représente la valeur des déplacements calculés

faces ne subissent aucune contrainte. La figure 4.19 illustre un de ces essais de traction. Nous observons que la densité varie faiblement au voisinage des zones peu contraintes : le matériau se déforme certes, mais la densité reste presque identique pour minimiser l'énergie mécanique interne. Au contraire, si l'on se rapproche de la zone de fixation de l'objet, en particulier, du centre de la face figée, l'objet voit sa densité clairement diminuée. Nous observons une symétrie des variations de densité.

Ces observations nous ont rassurés car elles sont compatibles avec l'intuition que nous avons des effets des déformations sur la densité. Elles constituent en cela une validation qualitative du résultat. Pour obtenir une validation quantitative, nous avons vérifié le respect de la loi de conservation de la matière. Pour chaque élément nous avons calculé la variation relative de masse. Théoriquement, cette masse ne doit pas changer, numériquement, si le pas de calcul de la densité est trop large, une divergence sera attendue. L'objet a été étiré de 1% à 100% de sa longueur. Ces étirements ont été réalisés en 1, 10 ou 100 étapes. Nous avons calculé l'erreur commise sur chaque voxel et déduit une erreur moyenne et une erreur maximale. Nos conclusions ont été les suivantes. Globalement, la conservation de la masse est bien assurée. L'erreur maximale est, en général, inférieure à 1%. Plus l'étirement est important, plus l'erreur est importante. Cependant, décomposer l'étirement total en séquences réduit fortement l'erreur. Ainsi un étirement de 10% (resp. 100%) réalisé en 10 étapes conduit à une erreur maximale de 0.089% (resp. 6.33%). L'erreur dépend peu de la résolution du maillage, ce qui signifie que le facteur limitant est le schéma d'Euler utilisé pour intégrer l'équation de continuité et non aux interpolations.

Nous avons ensuite réalisé une imagerie scanner de cet objet déformé. La figure 4.20 donne un exemple de résultats. Nous notons une zone sombre à la surface de l'objet. Cette zone vient de l'application de la fonction de convolution qui ajoute à l'objet la contribution de son environnement. Nous constatons également que plus l'étirement est important, plus l'image se noircit, reflétant la baisse de densité. Le noircissement est plus marqué dans la zone de fixation. Finalement, on observe une adéquation entre les images scanner et les images représentant la densité de matière.

Une fois le module de conversion des déplacements en images scanner validé pour une géométrie simplifiée, nous l'avons appliqué à la géométrie du poumon. Nous avons travaillé

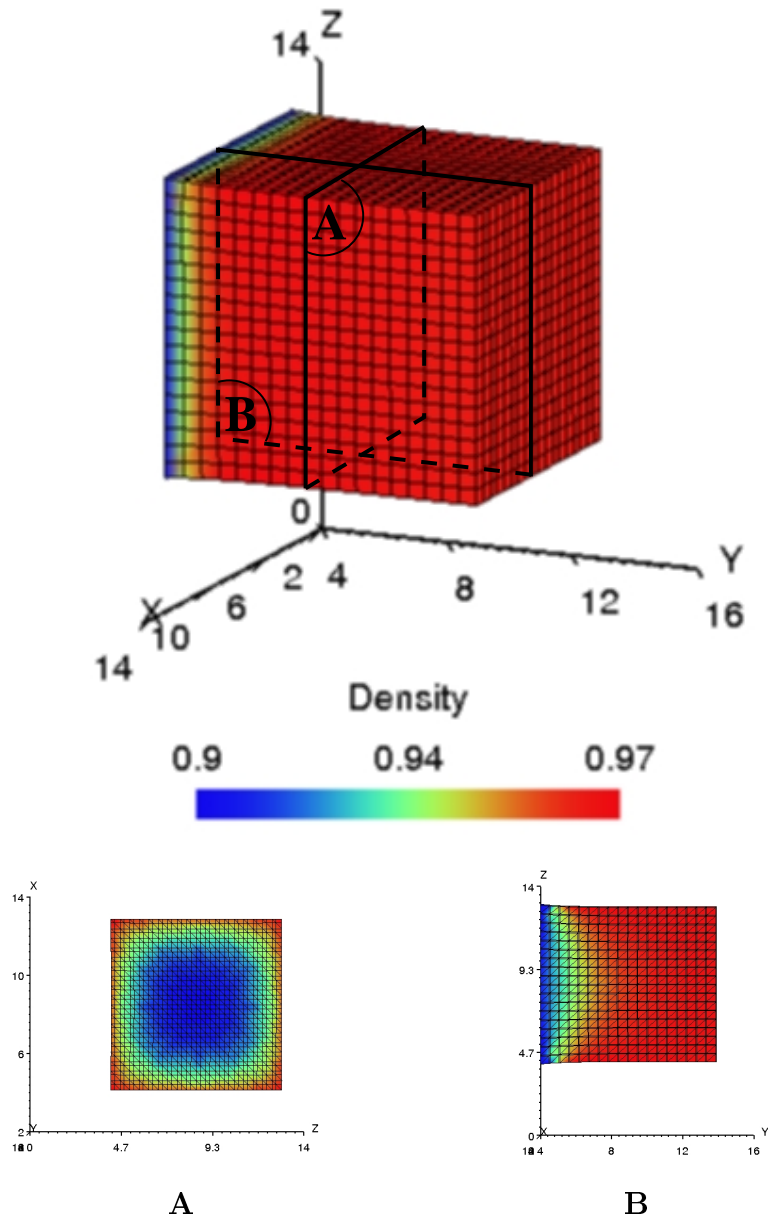


FIG. 4.19 – Représentation continue de la densité de matière. **A** : coupe transversale **B** : coupe axiale

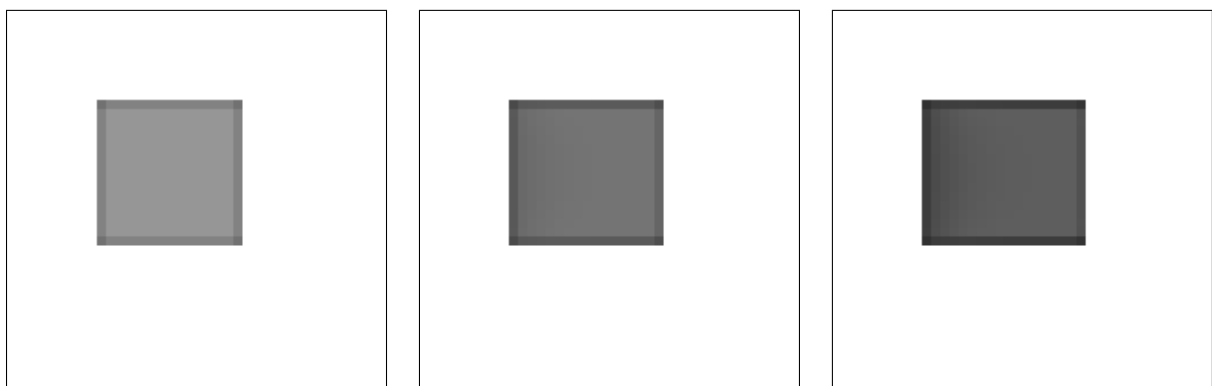


FIG. 4.20 – Coupe scanner simulée : a) état initial, b) étirement de 5% en 5 étapes, c) étirement de 10% en 10 étapes

avec deux niveaux de résolution. Le calcul des densités a été réalisé avec la résolution de l'image scanner ( $0,9375 \times 0,9375 \times 5 \text{ mm}^3$ ). En revanche, nous avons dû calculer les déformations avec des éléments plus larges ( $15 \times 15 \times 10 \text{ mm}^3$ ) que les voxels pour réduire les besoins en ressource informatique (mémoire vive).

Nous avons simulé la transition d'une phase d'expiration maximale à une phase d'inspiration maximale lors d'une respiration non forcée. Pour un gonflement décomposé en 10 étapes, la perte de matière a été inférieure à 0.1%. La Figure 4.21 montre quelques coupes scanner simulées à trois niveaux respiratoires. Nous n'observons aucun artefact, mais une comparaison des images simulées aux images réelles devra être envisagée pour évaluer la qualité de la simulation.

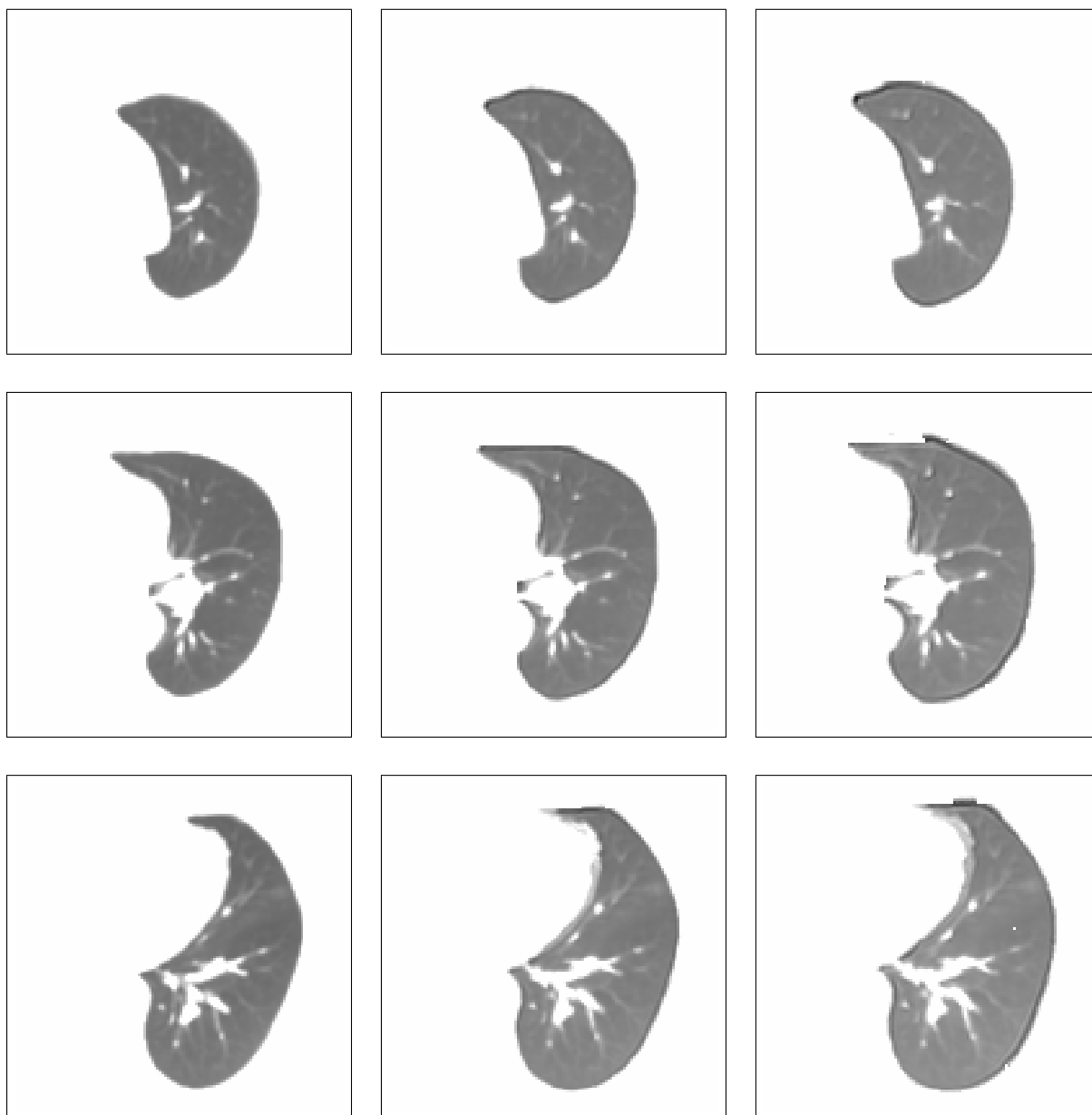


FIG. 4.21 – Simulation de trois coupes scanner réalisées à trois états respiratoires. De haut en bas, coupes transversales à 20, 30 et 40mm du haut du poumon. De gauche à droite, niveaux d'inspiration à 0%, 50% et 100%

Enfin, en collaboration avec une autre équipe du laboratoire, nous avons également mis en place un système de visualisation des résultats qui devrait faciliter le travail des radiophysiciens [Villard et al., 2006c].

## 4.7 Conclusions du chapitre et perspectives

Avec l'objectif ultime d'améliorer les calculs de dosimétrie et de favoriser l'escalade de doses des traitements par radiothérapie et hadronthérapie des tumeurs pulmonaires, nous avons proposé un modèle et commencé son développement. Vis-à-vis des autres approches expérimentales (blocage respiratoire, blocage du faisceau, imagerie 4D) et théoriques (recalage déformable), notre approche présente l'avantage de ne pas faire l'hypothèse de reproductibilité du mouvement respiratoire. Au contraire, le modèle sera piloté par des données externes telles que le mouvement surfacique des parois thoracique et abdominale du patient et le flux d'air expiré et inspiré.

Parmi les méthodes disponibles, nous avons choisi des méthodes issues du formalisme de la mécanique des milieux continus. Elles présentent l'avantage d'intégrer explicitement les paramètres biomécaniques. De plus, elles sont compatibles avec un calcul de densité de matière qui est indispensable pour simuler correctement le transport des ions. Nous avons dans un premier temps cherché à calquer au mieux la réalité anatomique sans trop nous soucier des aspects optimisations. Comme dans la réalité, les mouvements de respiration du poumon sont provoqués par le mouvement des surfaces internes de la cage thoracique et du diaphragme.

Nous avons tout d'abord développé la partie *poumon* du modèle. Grâce à des données cliniques, nous avons montré que notre simulation du mouvement pulmonaire pouvait apporter des informations sur les mouvements internes aux poumons. Nous avons constaté que des améliorations pouvaient et devaient être apportées, notamment l'intégration des hétérogénéités du poumon et l'optimisation du maillage au voisinage de la plèvre. Néanmoins, nous avons jugé qu'il était préférable d'avancer les autres étapes de modélisation et d'envisager, seulement ensuite, les améliorations en commençant par les facteurs limitants de la modélisation complète. Nous avons donc développé un module de conversion des données de mouvement en cartographie de densité de Hounsfield (scanner 4D) et attaqué la construction d'un modèle cinématique de la paroi thoracique.

Les prochaines étapes consisteront à :

- développer un modèle de diaphragme,
- coupler le modèle complet avec l'acquisition des données externes,
- réaliser les premiers calculs de dosimétrie et évaluer les facteurs limitant la précision du modèle.

Les calculs de dosimétrie pourront être réalisés soit avec le logiciel TRIP développé au GSI pour la planification des traitements en hadronthérapie, soit avec Géant 4 si les optimisations permettent d'obtenir des temps de calculs raisonnables (cf. programme du GdR MI2B). Le couplage avec les données externes sera entrepris en collaboration avec l'équipe de Jean-Michel Moreau du LIRIS. Cette équipe (Elodie Desseré, Matianne Tery, Benoît Viguier) travaille actuellement sur la détermination de la surface externe de la paroi thoracique par un système de caméras. Dans le cadre du consortium MEGURATH (METrology GUIDed RAdiation THERapy), la collaboration avec l'équipe de Chris Moore du Christie Hospital (Manchester) va nous permettre de disposer simultanément d'images scanner et de la surface externe (nuage de points) d'un patient. Grâce à quelques séjours dans cette équipe, Anne-Laure Didier pourra mettre en application le modèle cinématique du thorax. Concernant enfin le diaphragme, une collaboration avec un autre laboratoire anglais est à l'étude.

Ce travail de modélisation de l'appareil respiratoire a mobilisé et mobilisera encore des moyens humains et financiers. Nous pouvons déjà pressentir des difficultés à venir, notamment l'introduction dans le modèle de caractéristiques propres à chaque patient souffrant de difficultés respiratoires. On peut alors se demander si un tel investissement est raisonnable. A l'état actuel des connaissances, je suis convaincu qu'il est souhaitable



de persévérer dans cette voie. Rappelons que le cancer du poumon est le plus mortel. En France, il tue à lui seul 26 000 personnes par an. L'escalade de doses est donc souhaitable et chaque millimètre gagné sur les marges de sécurité se traduira par une amélioration de la qualité des soins. Il me semble déraisonnable de baser tous les espoirs sur l'hypothèse de reproductibilité du mouvement.

Par ailleurs, la modélisation du système respiratoire aura d'autres retombées que les pathologies du poumon. En effet, les organes de la région abdominale (foie, estomac...) sont bercés par les mouvements du diaphragme. Si nous arrivons à modéliser les mouvements de la respiration, plusieurs verrous scientifiques et techniques devraient tomber.



# Chapitre 5

## Conclusion générale

Le moment est venu de tirer un bilan d'ensemble de ces activités. Il ne s'agit pas ici de redonner les conclusions et perspectives de chaque chapitre, mais plutôt d'aborder ce bilan et de le centrer sur l'interdisciplinarité. Ce manuscrit présente, en effet, trois aspects interdisciplinaires de l'interaction des ions avec la matière.

Il me semble à l'heure actuelle difficile d'aborder de manière unique la modélisation de l'interaction des ions avec la matière, qu'elle soit inerte ou vivante. Par exemple, à l'échelle microscopique, les mécanismes de transformation de la matière sous irradiation seront différents selon que la matière est soit un cristal, un polymère ou un milieu aqueux. En revanche, il me semble pertinent de développer une approche multi-échelle pour construire une modélisation à la fois complète et raisonnable en ressource informatique. C'est dans ce sens que je souhaite orienter notre collaboration franco-indienne pour modéliser les processus d'endommagement des solides sous irradiation. C'est pour cela que dans le cadre de l'interaction des ions avec la matière vivante, j'ai lancé une activité de modélisation des effets radiobiologiques à l'échelle moléculaire et une autre à l'échelle cellulaire. Lorsque l'on étend ces échelles nanoscopique et microscopique à l'échelle d'un patient traité par hadronthérapie, il est nécessaire d'intégrer d'autres facteurs de complexité. On peut citer la communication entre les cellules, les modifications des propriétés des tissus, la réponse globale du patient à l'irradiation. Les mouvements internes du patient pendant une irradiation doivent également être pris en compte puisque le contrôle de la tumeur et les complications induites y sont sensibles.

Lorsque j'ai commencé à me frotter aux domaines de la radiobiologie et de la modélisation géométrique, j'ai très vite constaté (sans surprise d'ailleurs) que la source majeure de cloisonnement des disciplines résidait dans l'usage d'un vocabulaire spécifique. Je fus cependant très surpris de constater que la frontière qui sépare la modélisation géométrique et la modélisation en physique était extrêmement mince. Ainsi, certaines descriptions implicites de surface sont une généralisation de la définition des surfaces équipotentielles en électrostatique. Les systèmes masses-ressorts sont appelés modèles rhéologiques en physique des matériaux et les systèmes de particules s'appellent dynamique moléculaire en physique des solides. J'ai néanmoins observé que la manière d'aborder un problème pouvait être différente. Par exemple en physique, une méthodologie assez standard pour modéliser un système consiste à formaliser fidèlement le problème, à ajouter des simplifications et à choisir la méthode la plus adaptée pour résoudre les équations posées. Cette méthode est adaptée lorsque la priorité est de représenter au mieux la réalité. En informatique graphique, il n'est pas surprenant de partir d'une méthode donnée, parce que cette méthode est adaptée aux besoins, et de modifier le modèle pour que le résultat final gagne en réalisme. Il est pertinent de choisir cette méthode lorsque la précision du résultat passe après les contraintes en ressources informatiques. Etant donné que le besoin premier de l'hadronthérapie est la précision, il m'a semblé assez naturel d'appliquer la première

démarche.

J'ai organisé et animé des réunions de travail avec les équipes informatiques pour construire des approches compatibles avec les particularités d'un faisceau d'ions de haute énergie (accélérateur, propriétés de l'interaction ion-matière...). C'est à travers cette collaboration que nous avons élaboré une stratégie de modélisation du mouvement des organes prenant en compte la non reproductibilité du cycle respiratoire. C'est dans ce cadre que nous avons lancé le développement de modèles permettant de prédire les modifications de la densité des organes. C'est aussi à la suite de ces réunions de recherche que nous avons entrepris au sein du groupe une démarche d'expérimentation numérique inspirée de la physique des matériaux pour paramétriser les systèmes de particules et systèmes masses-ressorts. Ce travail a déjà porté ses fruits et offre de belles perspectives pour l'avenir.

Concernant la radiobiologie, le plus déroutant fut d'accepter de ne pouvoir contrôler pleinement les incertitudes expérimentales. En effet, malgré des efforts importants pour construire méticuleusement le protocole et calculer les barres d'erreurs, j'ai dû constater que deux expériences réalisées dans les mêmes conditions avec les mêmes expérimentateurs pouvaient donner des résultats significativement différents. Le seul recours à l'obtention de résultats pertinents consiste à répéter plusieurs fois les expériences. Une autre difficulté majeure relative à la radiobiologie vient du gigantesque champ de connaissances qu'elle représente. D'abord, cette discipline s'appuie sur un siècle de recherche et d'acquisition de savoirs. Ensuite, le monde du vivant est extrêmement complexe et diversifié. Enfin, ce domaine est déjà en soit un domaine pluridisciplinaire qui intègre la physique, la chimie, la biologie moléculaire et cellulaire et la biologie des tissus.

Le groupe de travail hadronbiologie (physique des ions et radiobiologie) que nous avons construit avec Claire Rodriguez a commencé à porter ses fruits. Sur le plan des expériences *in vitro*, nous avons défini le protocole expérimental, choisi les ions et les observables, et construit des méthodes d'analyse des données mesurées. Les expériences sont maintenant bien rodées et des résultats devraient d'ici peu être publiés. Nous nous ouvrons maintenant à d'autres observables et d'autres sources d'irradiation (ligne microfaisceau, Van de Graaf de l'IPNL). Nous avons aussi commencé à aborder les expériences *in vivo*. Sur le plan théorique, nous avons évalué théoriquement et expérimentalement le modèle LEM, un modèle important dans le contexte de l'hadronthérapie, et nous proposons des perspectives d'améliorations. Le modèle de description sur lequel nous travaillons nous a donné une représentation plus claire des mécanismes d'interaction des ions avec la matière vivante. Nous allons progressivement l'enrichir en ajoutant de plus en plus d'aspects biologiques.

La notion d'interdisciplinarité prend le plus de sens lorsque l'on évoque le système de planification de traitements. Ce système est un élément centrale de la radiothérapie et de l'hadronthérapie. C'est par ce système que s'effectuent les calculs de la dose biologique reçue par un patient lors des séances d'irradiation. Ce système intègre de manière totalement imbriquée les modèles et données physiques, informatiques et biologiques. Il est donc indispensable, pour le faire évoluer, de raisonner globalement et non uniquement par l'apport indépendant de chacune des disciplines.

Finalement, faut-il encourager l'interdisciplinarité ? Ma réponse est évidemment oui, car des verrous scientifiques ne pourront être levés que par l'action conjointe et complémentaire des spécialistes des diverses disciplines. En revanche, pour qu'elle soit pleinement bénéfique, il ne faut pas que l'interdisciplinarité se limite à quelques discussions ponctuelles entre spécialistes de chaque domaine. Il faut que des acteurs acceptent de sortir d'une position confortable acquise dans leur discipline et s'apprentent à redoubler d'efforts pour s'intégrer et modifier réellement le cours d'autres domaines. Je suis convaincu que les conclusions et perspectives des volets radiobiologie et informatique de ce manuscrit auraient été différentes et moins riches si je n'avais pas joué pleinement la carte de l'in-

---

terdisciplinarité. Inversement, je suis également convaincu d'avoir modifié positivement l'évolution des recherches des équipes avec lesquelles j'ai collaboré.

Comment ai-je personnellement géré cette interdisciplinarité? D'une part, en m'appuyant sur les collègues (nationaux ou internationaux) des divers disciplines qui apportent leur culture et leurs idées. D'autre part, en déléguant de plus en plus de tâches à nos jeunes chercheurs qui les assument avec talent. Les discussions avec l'ensemble de ces collaborateurs sont nombreuses, enrichissantes et très stimulantes, et finalement, cette situation me permet d'effleurer, toutes proportions gardées bien sûr, le sentiment des penseurs scientifiques des lumières et d'avant (Archimède, Pascal, Gauss, Descartes, Aristote...).



# Chapitre 6

## Bibliographie





# Bibliographie

- [Alper and Howard-Flanders, 1956] Alper, T. and Howard-Flanders, P. (1956). Role of oxygen in modifying the radiosensitivity of e. coli b. *Nature*, 178 :978–979.
- [A.M.Kellerer and H.Rossi, 1978] A.M.Kellerer and H.Rossi (1978). A generalized formulation of dual radiation action. *Radiation Research*, 75 :471–488.
- [Andreo et al., 2000] Andreo, P., Burns, D., Hohlfeld, K., and al. (2000). Absorbed dose determination in radiotherapy : an international code of practice for dosimetry based on standards of to water. *A. Technical report IAEA Technical Report*, 398.
- [Baldacchino et al., 1998] Baldacchino, G., Bouffard, S., Balanzat, E., Gardès-Albert, M., Abedinzadeh, Z., Jore, D., Deycard, S., and Hickel, B. (1998). Direct time-resolved measurement of radical species formed in water by heavy ions irradiation. *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. B*, 146 :528–532.
- [Baudet et al., 2007a] Baudet, V., Beuve, M., Jaillet, F., Shariat, B., and Zara, F. (2007a). Integrating Tensile Parameters in 3D Mass-Spring System. Technical Report RR-LIRIS-2007-004, LIRIS UMR 5205 CNRS/INSA de Lyon/Université Claude Bernard Lyon 1/Université Lumière Lyon 2/Ecole Centrale de Lyon.
- [Baudet et al., 2007b] Baudet, V., Beuve, M., Jaillet, F., Shariat, B., and Zara, F. (2007b). New Mass-Spring System Integrating Elasticity Parameters in 2D. Technical Report RR-LIRIS-2007-003, LIRIS UMR 5205 CNRS/INSA de Lyon/Université Claude Bernard Lyon 1/Université Lumière Lyon 2/Ecole Centrale de Lyon.
- [Beuve et al., 2002] Beuve, M., Caron, M., Fainstein, P. D., Galassi, M., Gervais, B., Rivarola, R. D., and Rothard, H. (2002). Monte Carlo simulation of electron emission induced by swift highly charged ions : beyond the linear response approximation. *European Physical Journal D*, 21 :125–135.
- [Beuve et al., 2000] Beuve, M., Caron, M., Gervais, B., and Rothard, H. (2000). Charge dependence of electron emission in swift heavy-ion collisions with carbon. *Physical Review B*, 62 :8818–8823.
- [Beuve et al., 2001] Beuve, M., Caron, M., Gervais, B., Rothard, H., Clouvas, A., and Potiriadis, C. (2001). Experimental study and Monte Carlo simulation of the correlation between electron emission and stopping power for swift proton impact on amorphous carbon target. *European Physical Journal D*, 15 :293–300.
- [Beuve et al., 2003] Beuve, M., Stolterfoht, N., Toulemonde, M., Trautmann, C., and Urbassek, H. M. (2003). Influence of the spatial and temporal structure of the deposited-energy distribution in swift-ion-induced sputtering. *Physical Review B*, 68(12) :125423–+.
- [Blakely et al., 1984] Blakely, E. A., Ngo, F. Q., Curtis, S. B., and Tobias, C. A. (1984). Heavy-ion radiobiology : cellular studies. *Adv. Radiat. Biol.*, 11 :295–389.
- [Brock et al., 2005] Brock, K., Sharpe, M., Dawson, L., Kim, S., and Jaffray, D. (2005). Accuracy of finite element model-based multi-organ deformable image registration. *Medical physics*, 32(6) :1647–59.

- [Caron et al., 1998a] Caron, M., Beuve, M., Rothard, H., Gervais, B., Dubus, A., and Rösler, M. (1998a). Experimental and theoretical study of target thickness dependent electron yields induced by electrons in carbon. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, 135 :436–442.
- [Caron et al., 1999] Caron, M., Rothard, H., Beuve, M., and Gervais, B. (1999). Multiple Ionisation and High Charge Effects in Electron Spectra from Impact of 9 MeV/u Ions on Carbon. *Physica Scripta Volume T*, 80 :331–332.
- [Caron et al., 2001] Caron, M., Rothard, H., Beuve, M., and Gervais, B. (2001). Shape Analysis of Auger Electron Spectra Induced by Highly Charged Ion Impact on Carbon. *Physica Scripta Volume T*, 92 :281–283.
- [Caron et al., 1998b] Caron, M., Rothard, H., Jung, M., Mouton, V., Lelièvre, D., Beuve, M., and Gervais, B. (1998b). Mobile UHV set-up for the investigation of electron spectra at large accelerators : First results on high charge effects. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, 146 :126–130.
- [Chen et al., 1994] Chen, K., Ng, C. E., Zweier, J. L., Kuppusamy, P., Glickson, J. D., and Swartz, H. M. (1994). Measurement of the intracellular concentration of oxygen in a cell perfusion system. *Magn. Reson. Med.*, 31 :668–672.
- [Chetioui-A et al., 1994] Chetioui-A, Despiney-I, Guiraud-L, Adoui-L, Sabatier-L, and Dutrillaux-B (1994). Possible role of inner-shell ionization phenomena in cell inactivation by heavy ions. *International-Journal-of-Radiation-Biology*, 65(5) :511–22.
- [Chi et al., 2006] Chi, Y., Liang, J., and Yan, D. (2006). A material sensitivity study on the accuracy of deformable organ registration using linear biomechanical models. *Medical physics*, 33(2) :421–433.
- [Cobut et al., 2005] Cobut, V., Corbel, C., and Patau, J.-P. (2005). Influence of the pH on molecular hydrogen primary yields in he<sup>2+</sup> ion tracks in liquid water. a monte carlo study. *Radiat. Phys. Chem.*, 72 :207–215.
- [Crum et al., 2004] Crum, W., Hartkens, T., and Hill, D. (2004). Non-rigid image registration : theory and practice. *British Journal of Radiology*, 77(2) :140–153.
- [D. et al., 2007] D., S., B., D., P.-F., V., V., B., M., B., and P., C. (2007). Comparison framework for breathing motion estimation methods from 4d imaging. *EEE Transactions on Medical Imaging*, 26(6).
- [Didier et al., 2007a] Didier, A.-L., Villard, P.-F., Bayle, J.-Y., Beuve, M., and Shariat, B. (2007a). Breathing Thorax Simulation based on Pleura Behaviour and Rib Kinematics. In *Information Visualisation*.
- [Didier et al., 2007b] Didier, A.-L., Villard, P.-F., Beuve, M., and Shariat, B. (2007b). Mechanical role of pleura on lung motion during breathing . In *XXXIIème Congrès Annuel de la SOCIÉTÉ DE BIOMÉCANIQUE*.
- [Douki et al., 2006] Douki, T., Ravanat, J.-L., Pouget, J.-P., Testard, I., and Cadet, J. (2006). Minor contribution of direct ionization to dna base damage induced by heavy ions. *Journal International Journal of Radiation Biology*, 82(2) :119–127.
- [Dubus et al., 2002] Dubus, A., Pauly, N., Rösler, M., Rothard, H., Beuve, M., Caron, M., Gervais, B., Clouvas, A., and Potiriadis, C. (2002). Experimental and theoretical study of the ratio between the electron emission yield and the electronic stopping power for protons incident on thin carbon foils. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, 193 :621–625.
- [Dumont, 1993] Dumont, G. (1993). Algorithme de contraintes actives appliquées au contact unilatéral. Technical Report HI-75/93/016, EDF.

- [Elsasser and Scholz, 2007] Elsasser, T. and Scholz, M. (2007). Cluster effects within the local effect model. *Rad. Res.*, 167(3) :319–29.
- [Fahey et al., 1991] Fahey, R. C., Prise, K. M., Stratford, M. R. L., Watfa, R. R., and Michael, B. D. (1991). Rates for repair of pbr 322 dna radicals by thiols as measured by the gas explosion technique : Evidence that counter-ion condensation and co-ion depletion are significant at physiological ionic strength. *Int. J. Radiat. Bio.*, 59(4) :901 – 917.
- [Fitzpatrick and West, 2001] Fitzpatrick, J. and West, J. (2001). The distribution of target registration error in rigid-body point-based registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(9) :917–927.
- [Frongillo et al., 1998] Frongillo, Y., Goulet, T., Fraser, M.-J., Cobut, V., Patau, J., and J.-P. Jay-Gerin (1998). Monte carlo simulation of fast electron and proton tracks in liquid water – ii. nonhomogeneous chemistry. *Rad. Phys. Chem.*, 51(3) :245–254(10).
- [Galassi et al., 2000] Galassi, M. E., Rivarola, R. D., Beuve, M., Olivera, G. H., and Fainstein, P. D. (2000). Theoretical calculation of single ionization in collisions between protons and low- $Z$  molecules at intermediate and high energies. *pra*, 62(2) :022701–+.
- [Gelder, 1998] Gelder, A. V. (1998). Approximate simulation of elastic membranes by triangulated spring meshes. *J. Graph. Tools*, 3(2) :21–42.
- [Gervais et al., 2003] Gervais, B., Beuve, M., Caron, M., and Rothard, H. (2003). Saturation effects in highly charged ion interaction with thin carbon foils. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, 205 :835–840.
- [Gervais et al., 2006] Gervais, B., Beuve, M., Olivera, G. H., and Galassi, M. E. (2006). Numerical simulation of multiple ionization and high LET effects in liquid water radiolysis. *Radiation Physics and Chemistry*, 75 :493–513.
- [Glockner et al., 1989] Glockner, J. F., Swartw, H. M., and Pals, M. A. (1989). Oxygen gradient in cho cells : measurement and characterization by electron spin resonance. *J. Cell. Physiol.*, 140 :505–511.
- [Goulet et al., 1998] Goulet, T., Fraser, M. J., Frongillo, Y., and Jay-Gérin, J. P. (1998). *Rad. Phys. Chem*, 51 :85.
- [Green et al., 1990] Green, N. J. B., Pilling, M. J., Pimblott, S. M., and Clifford, P. (1990). *J. Phys. Chem.*, 94 :251.
- [Grimal et al., 2001] Grimal, Q., Watzky, A., and Naili, S. (2001). Nonpenetrating impact on the thorax : a study of the wave propagation. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, IIb(329) :655–662.
- [H et al., 2006] H, S., K, S., GC, S., K, F., R, O., M, F., N, K., Y, O., R, K., H, T., S, O., and K, M. (2006). Speed and amplitude of lung tumor motion precisely detected in four-dimensional setup and in real-time tumor-tracking radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 64(4) :1229–1235.
- [Hall, 2000] Hall, E. J. (2000). *Radiobiology for the radiobiologist 5th ed.* Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- [Hendry and Howard, 1978] Hendry, J. H. and Howard, A. (1978). Neutrons and the oxygen effect : corroboration of the greater effectiveness at high-let for sensitization by oxygen at low concentrations. *Radiat. Res.*, 75 :529–540.
- [Hill et al., 2002] Hill, M. A., Stevens, D. L., Marsden, S. J., Allott, R., Turcu, I. C. E., and Goodhead, D. T. (2002). Is the increased relative biological effectiveness of high let particles due to spatial or temporal effects ? characterization and oer in v79-4 cells. *Physics in Medicine and Biology*, 47(19) :3543–3555.

- [Jäkel et al., 2001] Jäkel, O., Krämer, M., Karger, C. P., and Debus, J. (2001). Treatment planning for heavy ion radiotherapy : clinical implementation and application. *Physics in Medicine and Biology*, 46 :1101–1116.
- [JR, 1977] JR, R. (1977). Importance of lung material properties in respiratory system mechanics. *The Physiologist.*, 20(5) :21–5.
- [Katz et al., 1971] Katz, R., Ackerson, B., Homayoonfar, M., and Sharma, S. C. (1971). Inactivation of cells by heavy ion bombardment. *Radiation Research*, 47(2) :402–425.
- [Kraft et al., 1999] Kraft, Scholz, and Bechthold (1999). Tumor therapy and track structure. *Radiat. Environ. Biophys.*, 38 :229–237.
- [Kraft-Weyrather et al., 1989] Kraft-Weyrather, W., Kraft, G., Ritter, S., Scholz, M., and Stanton, J. (1989). The Preparation of Biological Targets for Heavy-Ion Experiments up to 20 MeV/u. *Nucl. Inst. and Meth. in Phys. Res.*, A 282 :22–27.
- [Krämer et al., 2001] Krämer, M., Jäkel, O., Haberer, T., Kraft, G., Schardt, D., Scholz, D., and Weber, U. (2001). Treatment Planning for Carbon Ion Radiotherapy. In Kling, A., Barão, F., Nakagawa, M., Távora, L., and Vaz, P., editors, *Advanced Monte Carlo for Radiation Physics, Particle Transport Simulation and Applications. Proceedings of the Monte Carlo 2000 Conference held in Lisboa, 23-26 October, 2000.* . Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2001., p.1069, pages 1069–+.
- [Krämer et al., 2000] Krämer, M., Jäkel, O., Haberer, T., Kraft, G., Schardt, D., and Weber, U. (2000). Treatment planning for heavy-ion radiotherapy : physical beam model and dose optimization. *Physics in Medicine and Biology*, 45 :3299–3317.
- [Krämer and Scholz, 2000] Krämer, M. and Scholz, M. (2000). Treatment planning for heavy-ion radiotherapy : calculation and optimization of biologically effective dose. *Physics in Medicine and Biology*, 45 :3319–3330.
- [Krämer and Scholz, 2006] Krämer, M. and Scholz, M. (2006). Rapid calculation of biological effects in ion radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 51 :1959–1970.
- [Krämer et al., 2003] Krämer, M., Wang, J. F., and Weyrather, W. (2003). Biological dosimetry of complex ion radiation fields. *Physics in Medicine and Biology*, 48 :2063–2070.
- [Kundrat, 2006] Kundrat, P. (2006). Detailed analysis of the cell-inactivation mechanism by accelerated protons and light ions. *Physics in Medicine and Biology*, 51 :1185.
- [Kundrat et al., 2005] Kundrat, P., Lokajicek, M., and Hromcikova, H. (2005). Probabilistic two-stage model of cell inactivation by ionizing particles. *Physics in Medicine and Biology*, 50 :1433.
- [Laverne, 2000] Laverne, J. A. (2000). Track effects of heavy ions in liquid water. *Radiat. Res.*, 153 :487–496.
- [Laverne and Schuler, 1992] Laverne, J. A. and Schuler, R. (1992). *J. Phys. Chem.*, 96 :7376.
- [Lea, 1955] Lea, D. E. (1955). *Actions of Radiation on Living Cells*. Cambridge University Press, Cambridge :.
- [Liphard1 et al., 1990] Liphard1, M., Bothe1, E., and Schulte-Frohlinde1, D. (1990). The influence of glutathione on single-strand breakage in single-stranded dna irradiated in aqueous solution in the absence and presence of oxygen. *Int. J. Radiat. Bio.*, 58(4) :589–602.
- [Lorensen and Cline, 1987] Lorensen, W. and Cline, H. (1987). Marching cubes : a high resolution 3d surface reconstruction algorithm. *Computer Graphics*, 21 :163–169.

- [McGovern et al., 1992] McGovern, K. A., Schoeniger, J. S., Wehrle, J. P., Ng, C. E., and Glickson, J. D. (1992). 31p nmr spectroscopic method for monitoring oxygen concentration in cell perfusion systems. *Magn. Reson. Med.*, 27 :296–309.
- [Mikkelsen and Wardman, 2003] Mikkelsen, R. B. and Wardman, P. (2003). Biological chemistry of reactive oxygen and nitrogen and radiation-induced signal transduction mechanisms. *Oncogene*, 22 :5734–5754.
- [Milickovic et al., 2000] Milickovic, N., Baltas, D., Giannouli, S., Lahanas, M., and Zamboglou, N. (2000). CT imaging based digitally reconstructed radiographs and their application in brachytherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 45 :2787–2800.
- [Moy and Loring, 1998] Moy, M. L. and Loring, S. H. (1998). Compliance. *Seminar in respiratory and critical care medicine*, 19(4) :349–359.
- [Olivera et al., 1998] Olivera, Caraby, Jardin, Cassimi, Adoui, and Gervais (1998). Multiple ionization in the earlier stages of water radiolysis. *Physics-in-Medicine-and-Biology*, 43(8) :2347–60.
- [Paganetti-H and Goitein-M, 2001] Paganetti-H and Goitein-M (2001). Biophysical modelling of proton radiation effects based on amorphous track models. *International-Journal-of-Radiation-Biology*, 77(9) :911–28.
- [Pan et al., 2004] Pan, T., Lee, T., Rietzel, E., and G.T.Chen (2004). 4D-CT imaging of a volume influenced by respiratory motion on multi-slice CT. *Medical physics*, 31(2) :333–340.
- [Pouget and Mather, 2001] Pouget, J.-P. and Mather, S. J. (2001). General aspects of the cellular response to low- and high-let radiation. *Eur. J. Nucl. Med.*, 28 :541–561.
- [Prise et al., 1999] Prise, K., Gillies, N., and B.D.Michael (1999). Further evidence for double-strand breaks originating from a paired radical precursor from studies of oxygen fixation processes. *Radiat. Res.*, 151(6) :635–41.
- [Roots et al., 1985] Roots, R., Chatterjee, A., Chang, P., Lommel, L., and Blakely, E. A. (1985). Characterization of hydroxyl radical-induced damage after sparsely ionizing irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, 47 :157–166.
- [Ruspini et al., 1997] Ruspini, D. C., Kolarov, K., and Khatib, O. (1997). The haptic display of complex graphical environments. *Computer Graphics*, 31(Annual Conference Series) :345–352.
- [Scholz et al., 1997] Scholz, M., Kellerer, A., Kraft-Weyrather, W., and Kraft, G. (1997). Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy the model and its approximation. *Radiat. Environ. Biophys.*, 36 :59–66.
- [Simo and Miehe, 1992] Simo, J. and Miehe, C. (1992). Associative coupled thermoplasticity at finite strains : formulation, numerical analysis and implementation. *Comp. Meth. Appl. Mech. Eng.*, 98 :41–104.
- [Spotheim-Maurizot et al., 1991] Spotheim-Maurizot, M., Franchet, J., Sabattier, R., and Charlier, M. (1991). Dna radiolysis by fast neutrons. ii. oxygen, thiols and ionic strength effects. *Int. J. Radiat. Biol.*, 59 :1313–1324.
- [Swallow and Velandia, 1962] Swallow, A. J. and Velandia, J. A. (1962). Oxygen effect as an explanation of differences between the action of  $\alpha$ -particles and x- or  $\gamma$ - rays on aqueous solutions of amino-acids and proteins. *Nature*, 195 :798–800.
- [Touati-A et al., 1997] Touati-A, du Penhoat-MA, H., Bailly-Despiney-I, Gobert-F, Champion-C, Fayard-B, Abel-F, L'Hoir-A, Moulin-J, Sabatier-L, and Chetioui-A (1997). Biological implication of atomic collisions at the molecular level. *Nuclear-Instruments-and-Methods-in-Physics-Research -Section-B-Beam-Interactions-with-Materials-and-Atoms*, 132(2) :276–9.

- [Touati-A et al., 2002] Touati-A, du Penhoat-MA, H., Bailly-Despiney-I, Gobert-F, Champion-C, Fayard-B, Abel-F, L'Hoir-A, Moulin-J, Sabatier-L, and Chetioui-A (2002). Biological effects induced by k photo-ionisation in and near constituent atoms of dna. *Radiation-Protection-Dosimetry*, 99(1-4) :83–4.
- [Tukey, 1977] Tukey, J. (1977). *Exploratory Data Analysis*. Addison- Wesley, EDA, Reading, MA.
- [Villard et al., 2005a] Villard, P.-F., Baudet, V., Beuve, M., Shariat, B., and Jaillet, F. (2005a). Resolution of Non-Linear Problems In Realistic-Lung-Inflating Simulation with Finite Element Method. 10th workshop on Heavy Charged Particles in Biology and Medicine. Oropa (Italy). pp 184-187.
- [Villard et al., 2006a] Villard, P.-F., Beuve, M., and Shariat, B. (2006a). An Approach to Convert 4D Geometry into a 4D CT Scan. In Agency, U., editor, *WSCG (Winter School of Computer Graphics)*, pages 163–170.
- [Villard et al., 2006b] Villard, P.-F., Beuve, M., and Shariat, B. (2006b). Lung 4D CT scan Generation. In *2nd Workshop on Computer Assisted Diagnosis and Surgery*, pages 47–50.
- [Villard et al., 2004] Villard, P.-F., Beuve, M., Shariat, B., Baudet, V., and Jaillet, F. (2004). Lung Mesh Generation to Simulate Breathing Motion with a Finite Element Method. In Banissi, E., K.borner, Chen, C., Dastbaz, M., Clapworthy, G., Faiola, A., Izquierdo, E., Moore, C., and Zhang, J., editors, *Information Visualisation*, pages 194–199. IEEE Computer Society.
- [Villard et al., 2005b] Villard, P.-F., Beuve, M., Shariat, B., Baudet, V., and Jaillet, F. (2005b). Simulation of Lung Behaviour with Finite Elements : Influence of Bio-Mechanical Parameters. In Clapworthy, G. and Moore, C., editors, *Information Visualisation*, pages 9–14. IEEE Computer Society.
- [Villard et al., 2006c] Villard, P.-F., Fournier, G., Beuve, M., and Shariat, B. (2006c). Visualisation of Physical Lung Simulation : an Interactive Application to Assist Physicians. In Clapworthy, G. and Moore, C., editors, *Information Visualisation*, pages 65–70. IEEE Computer Society.
- [Waligorski and Hamm, 1986] Waligorski, M. P. R. and Hamm, R.and Katz, R. (1986). The radial distribution of dose around the path of a heavy ion in liquid water. *Tracks Radiat. Meas.*, 11(6) :309.
- [Zitova and Flusser, 2003] Zitova, B. and Flusser, J. (2003). Image registration methods : a survey. *Image and Vision Computing*, 21 :977–1000.

## Chapitre 7

### Annexes de l'interaction ion-matière inerte

# Monte Carlo simulation of electron emission induced by swift highly charged ions: beyond the linear response approximation

M. Beuve<sup>1,2,3</sup>, M. Caron<sup>1,a</sup>, P.D. Fainstein<sup>3</sup>, M. Galassi<sup>2</sup>, B. Gervais<sup>1</sup>, R.D. Rivarola<sup>2</sup>, and H. Rothard<sup>1,b</sup>

<sup>1</sup> Centre Interdisciplinaire de Recherche Ions Lasers, CEA-CNRS-ISMRA, rue Claude Bloch, BP 5133, 14070 Caen Cedex 05, France

<sup>2</sup> Instituto de Física Rosario, CONICET-UNR, av. Pellegrini 250, 2000 Rosario, Argentina

<sup>3</sup> Centro Atómico Bariloche, Comisión Nacional de Energía Atómica, av. E. Bustillo 9500, 8400 Bariloche, Argentina

Received 2 January 2002 / Received in final form 26 April 2002

Published online 8 October 2002 – © EDP Sciences, Società Italiana di Fisica, Springer-Verlag 2002

**Abstract.** Numerical simulations of ion induced electron emission from solids mostly use the first order Born approximation within the dielectric formalism to describe valence electron excitation. As a result, the yield of emitted electrons is found to scale with the square of the projectile charge  $Q_P$  in contrast to experimental findings obtained with carbon targets [1]. Since similar deviations from  $Q_P^2$  scaling were observed for the electronic stopping power, at least a part of this deviation must be related to primary ion-electron interaction, for which an alternative description needs to be developed. We thus present here a distorted wave approach for the modelling of primary interaction, which can be expected to give better results in view of its success in describing ion-atom collisions at large impact velocity. Keeping the same description of the electron transport through the target, we show that both the electron yield and the stopping power ratios (with respect to the same quantities for  $C^{6+}$ ), as a function of the projectile charge, are better reproduced by this alternative approach. We show that low energy electron excitation is responsible for the deviation from the  $Q_P^2$  scaling. We also analyse the effect of the transport on the primary electrons. This distorted wave approach successfully explains the shape of the ratio of energy differential spectra for two different  $Q_P$  obtained in earlier experiment for Al and C. Furthermore, we predict a different behaviour of the forward and backward electron emission with respect to  $Q_P$  in qualitative agreement with experimental results.

**PACS.** 79.20.Ap Theory of impact phenomena; numerical simulation – 34.50.Bw Energy loss and stopping power – 34.50.Dy Interactions of atoms and molecules with surfaces; photon and electron emission; neutralization of ions

## 1 Introduction

Since the pioneering work of Bohr [2] and Lindhard [3], ion penetration in solids received a lot of interest. The case of swift heavy ions covers a wide area of physical processes. It ranges from projectile transport through solids [4] with particular signature of solid state effects on projectile population to target modifications like defect creation [5] or target particle ejection into the vacuum [6]. Among all of these phenomena, electron emission plays a central role since it reflects the projectile energy loss *via* electronic excitation and is therefore a precursor for all effects taking place at larger time scale.

The case of swift light ions impinging on metals received a particular interest both experimentally [7] and theoretically as a prototype which exhibits most of the key features of electron emission [8, 9]. From these studies,

we learn that electron emission is a rather complex phenomenon, which can be regarded as a two step process. The first step, often called primary ionisation, consists in the population of target excited electronic states induced by the projectile. It takes place at very short times and is obviously intimately related to projectile energy loss. The second step consists in the transport of the electrons in excited states of the target and their emission into vacuum. During the course of their transport, the primaries can generate secondary electrons in a cascade process increasing the total number of excited electrons [10]. A direct consequence of the transport is that a lot of details about the primary ion-solid interaction are lost. In some cases, this interaction can be traced back (*e.g.* for the convoy, Auger or binary encounter electron peaks), while the dominant low-energy electron contribution is strongly modified. The whole process has been modelled by Monte Carlo simulation and can be regarded as a numerical resolution of a master phase space equation governing the electron emission process [11, 12].

<sup>a</sup> Now at: Philips Automotive Lighting-BCA Chartres, 20 rue Rabuan de Coudray, BP 319, 28006 Chartres Cedex, France.

<sup>b</sup> e-mail: rothard@ganil.fr



Studies with swift heavy ions are scarce. Indeed, the complexity of the phenomena increases since heavy ions can induce large perturbations in the target. The few proposed models seem not consistent with recent experimental data obtained with highly charged ions [1,13,14]. In particular: (i) the backward yield ( $\gamma_B$ ) over stopping power (Se) ratio  $\Lambda$  depends on the projectile charge  $Q_P$  [1]; (ii) the forward over backward yield ratio  $\gamma_F/\gamma_B$  increases with the projectile charge [14]; (iii) the ratio of two spectra recorded at the same velocity  $v_P$  for different  $Q_P$  shows that the high energy part follows more or less a  $Q_P^2$  law while the low energy part somewhat saturates [15,16]; and (iv) this ratio exhibits a puzzling step-like feature at the Auger threshold of the core electrons [15–17]. All of this experimental facts deserve to be considered in a unified theoretical approach. It is the aim of this paper to investigate theoretically the behaviour of electron emission when the projectile charge increases from 1 to 39 at a fixed projectile velocity  $v_P = 19$  a.u. (an energy corresponding to 9.2 MeV/u). For this system, a complete set of experimental data exists [1].

Our strategy can be summarised as follows. We shall concentrate on primary electron production and show that the standard perturbation theory, known as linear response theory, cannot reproduce the projectile charge dependence of the backward emission yield ratio obtained by comparison with the  $C^{6+}$  case. A similar breakdown of this theory to reproduce the stopping power ratio is a clear evidence that it does not accurately describe the primary excitation. Furthermore, a phenomenological approach recently successfully correlated the evolutions of both electron yield and stopping power with the charge of the projectile [1]. We therefore investigate here an alternative modelling of the primary process, which allows to account for high charge effects. For both models, linear and alternative, we use the same description of the transport to clearly point out the differences in modelling of the primary process. Our description of the transport is briefly presented in Section 2 without going into the very details of the model since our aim is to focus on primary effects. The modelling of primary excitation is presented in Section 3. In particular Section 3.1 recalls the important features of linear response theory and Section 3.2 presents our alternative method to account for high charge. Section 4 presents our results and provides a complete comparison of both models with each other and with available experimental data. We finally give some concluding remarks in Section 5. While not otherwise stated, the ion energy is 9.2 MeV/u, the target is an amorphous carbon foil and atomic units are used.

## 2 Monte Carlo simulation of electron transport

### 2.1 Master phase space equation

We shall work in the framework of statistical physics and we consider the phase space coordinates as stochastic variables described by a density probability function. The dynamical evolution of this probability function is generally

given by the Liouville equation of the whole system [18]. Following a large number of authors in this field [8,9,19], we rather describe our system with the help of a phenomenological master equation, which we can derive under the following assumptions considering the electron emission as a two-step process. In a first step, the interaction between the projectile ion and the target liberates electrons above the Fermi energy of the target and in a second step, the excited electrons diffuse in a potential representing the solid. During their diffusion the excited electrons can ionise other target electrons giving rise to a cascade reaction. In most of the previous models [9,10,20], the interaction of the electrons with the surface barrier of the target is considered as a third step. In our case, this interaction is already taken into account by considering that the electrons move in the target potential [11,12]. We will consider the target as an inexhaustible source of electrons, *i.e.* we will neglect all the modifications of the electronic system due to the excitation of electrons and thus we consider that the projectile and the cascading electrons collide with a target in its ground state. This approximation is expected to be valid as long as the probability of the interaction between two excited electrons is small during transport. We assume that the transport of the electrons results from a series of stochastic collisions, and that it can be described classically on a mesoscopic scale (*i.e.* its position  $\mathbf{r}$  and its momentum  $\mathbf{p}$  are simultaneously well defined), whereas the collisions follow quantum mechanical rules. The collisions of the cascading electrons take place inside the target, which is delimited by a macroscopic potential  $V_0(r)$ . This potential represents the attractive background potential of the solid experienced by a test-electron. In our model we define  $V_0(r)$  as the average potential of the solid in its ground state. It is therefore uniform inside the solid with  $V_0(r) = V_0$ . It vanishes outside the solid, *i.e.*  $\lim_{r \rightarrow +\infty} V_0(\mathbf{r}) = 0$ . Our only assumption about the shape of  $V_0(r)$  is that it vanishes smoothly on a microscopic scale. In such a case the transmission through the surface barrier is well reproduced by a classical calculation [12].

Since the projectile ions considered in this work are heavy ( $Z_P > 6$ ) and fast ( $v_P > v_{1s}$ , with  $v_{1s}$  the target 1s orbital velocity), they can be assumed to propagate along an unperturbed straight line with a constant velocity  $v_P$ . Moreover, we will neglect any projectile charge changing from target electron capture and projectile electron loss. This is a reasonable assumption for the projectiles considered in this work for which the incident charge is chosen as close as possible to the equilibrium charge  $Q_P$ , which is itself very close to the atomic number  $Z_P$  [1]. Therefore, the phase space distribution function may be integrated over the projectile coordinates and the projectile appears only as a source term in the following master equation:

$$\frac{\partial f}{\partial t} + \mathbf{p} \cdot \nabla_{\mathbf{r}} f - \nabla_{\mathbf{r}} V_0 \nabla_{\mathbf{p}} f = -k(\mathbf{p})f + \int d\mathbf{p}' K(\mathbf{p}, \mathbf{p}') f(\mathbf{p}') + S(\mathbf{p}, t) \quad (1)$$

where  $f(\mathbf{r}, \mathbf{p}, t)$  is the number of excited electrons at the phase space coordinate  $\mathbf{x} = (\mathbf{r}, \mathbf{p})$  at time  $t$ . Here,  $k(\mathbf{p})$  is the probability per unit of time that an electron at  $\mathbf{p}$  changes its linear momentum due to collisions,  $K(\mathbf{p}, \mathbf{p}')$  is the probability per unit of time that an electron with momentum  $\mathbf{p}'$  produces an electron with momentum  $\mathbf{p}$  either by its own deflection and energy loss or by inducing secondary electrons.  $S(\mathbf{p}, t)$  denotes the number of electrons liberated per unit of time with a momentum  $\mathbf{p}$  at time  $t$ , due to the interaction between the projectile and the target. The left-hand side contains the drift term and, in particular, the electron interaction with the surface. The above equation holds for the entire phase space and the collision kernels  $k(\mathbf{p})$  and  $K(\mathbf{p}, \mathbf{p}')$  vanish outside the solid.

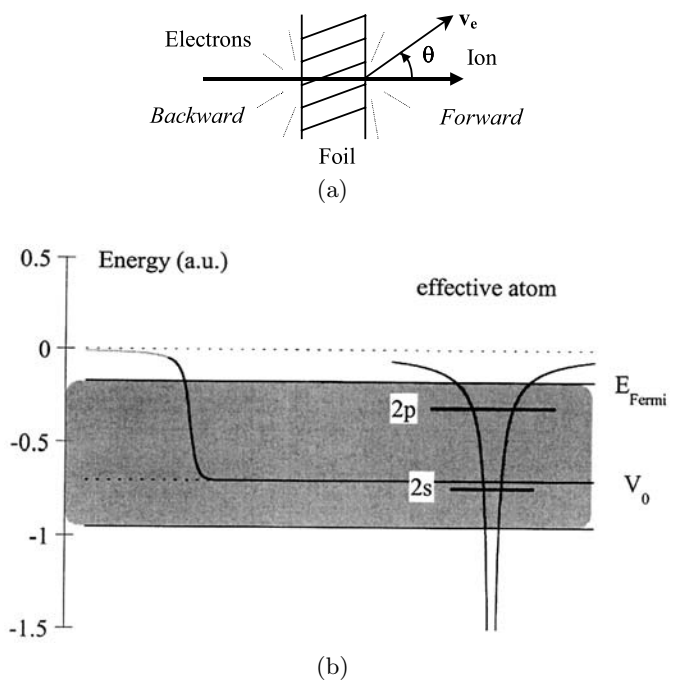
From the distribution function  $f(\mathbf{r}, \mathbf{p}, t)$ , we obtain:

$$\frac{d^3\gamma}{dp^3} = \lim_{t \rightarrow +\infty} \int_{\text{out}} d\mathbf{r} f(\mathbf{r}, \mathbf{p}, t) \quad (2)$$

where  $d^3\gamma/dp^3$  is the triply differential yield (with respect to the three momentum components) and the integration runs over the exterior of the target slab under consideration. Doubly differential, singly differential and total yields are then obtained by successive integration. This expression is the outgoing flux of electrons and it can be reduced either to the backward or to the forward outgoing flux to get the forward and backward yields, respectively. A schematic representation of the interaction geometry is depicted in Figure 1a. The mathematical transformation that relates the solution of equation (1) to the source term  $S$  is linear. The linearity comes from our hypothesis of a small perturbation, which allows one to separate transport and source terms. Hence, any scaling laws about  $S$  apply as well on the electron yields.

The master equation may be handled in several ways. A well-suited choice is a Monte Carlo (MC) simulation [10,11,21], which does not require any further assumptions and gives the solution of the above 7-dimensional linear master equation, in the limit of infinite sampling [12]. In the simulation, the particles are followed from the entrance of the ion in the solid until the electrons leave the solid or until their energy becomes so small that they cannot exit the solid potential anymore (*i.e.* a negative energy with respect to vacuum level). The interaction times, or the equivalent electronic mean free paths, are sampled using a Poisson law according to our model, for which: (i) the stochastic forces deriving from the collision kernels  $k(\mathbf{p})$  and  $K(\mathbf{p}, \mathbf{p}')$  depend on the electron momentum, but do not depend on the position of the electron inside the target and (ii) the excited electrons evolve in an uniform potential inside the target and therefore do not experience any acceleration which could change their mean free paths [12].

We consider a target of amorphous carbon with an atomic density of 0.0148 a.u. ( $2 \text{ g/cm}^3$ ). Energies are given with respect to the vacuum. The position of the Fermi level is obtained from the work function of graphite taken at 0.173 a.u. (4.7 eV) below the vacuum level [22]. The potential inside the target is taken to be  $V_0 = -0.700$  a.u.



**Fig. 1.** (a) Schematic representation of the beam foil interaction. Note that the backward hemisphere corresponds to the entrance surface for the ion. (b) Schematic representation of the energy levels for both models. The shadowed area corresponds to the valence band of the solid.  $V_0$  is the potential experienced by the excited electrons during transport.

(19 eV), and gives an overall agreement between experiment and theory [11]. Our modelling of the solid is depicted schematically in Figure 1b.

## 2.2 Electron kernels

We shall present in this section the kernels we use in our calculations, for which physical justifications were discussed elsewhere [9–12,20,23]. These kernels are known to give satisfactory results for electron transport above a few keV and they are commonly used for secondary electron emission studies [9–12,20,23]. We first assume that our kernel is separable into three parts, corresponding to: (i) elastic collisions with target atoms, (ii) inelastic collisions with 1s core electrons of the carbon atoms and (iii) inelastic collisions with the valence band electrons.

For the elastic collisions we calculate the corresponding kernel  $K_{el}$  from an effective potential constructed from the electronic density of a carbon atom [11,24] and a suitable exchange potential [25]. It takes into account the presence of the nearest neighbours and is spherically averaged for the sake of simplicity [11]. Since we are interested in low-energy as well as high-energy electrons, we used the phase shift analysis [26] to generate the values of  $K_{el}(q)$ , where  $q$  is the momentum exchange in an elastic collision. The corresponding interaction does not give rise to any electron multiplication.

The interaction with the target core electrons is treated like an electron-atom interaction. The solid state effect accounted for is the excitation threshold  $S_K = 10.44$  a.u. (284 eV) that corresponds to the solid excitation threshold rather than to the atom ionisation threshold. For electron transport,  $1s$ -electron excitation does not need to be described with high precision and thus, we shall adopt a simple formulation of  $K_{1s}$  deduced from Gryzinski's formulae for atom ionisation cross-section [27]. We also account for the Auger process, which represents 99.7% of the electron-hole recombination process for the  $1s$ -shell of carbon. Both, the "filling hole" electron and the Auger electron initial energies are uniformly sampled between the bottom and the top of the valence band, and the Auger electron velocity distribution is considered to be isotropic. Finally, the net result of the interaction with  $1s$ -electrons is to add two more electrons to the cascade.

For the transport process, the interaction with the valence band electrons of the target largely dominates the interaction with the core electrons, due mainly to two reasons. First, it is easier to ionise a valence electron, for which the binding energy is of the order of 0.5 a.u. (13.6 eV), than a core electron for which the binding energy is of around 10 a.u. Second, even at the earliest time of its development, the cascade is mostly constituted of low energy electrons (lower than 50 eV) for which it is energetically impossible to ionise  $1s$  electrons. For a solid target, the electron interaction with valence electrons differs from electron-atom collisions because of collective effects such as plasmon excitation [8,28]. Therefore, to describe this interaction we use the dielectric response theory, which takes into account the collective effects. We shall give more details about this process in Section 3.1. Since we assume that electron-hole recombination in valence band does not give rise to appreciable changes in the cascading process (we do not include them in our simulation), each interaction with the valence electrons increases by one the number of cascading electrons. It is important to note that the absolute magnitude of the electron yield is sensitive to the choice of the dielectric response function. The results presented in this paper were all obtained with the response function as given by Ashley [29]. We have checked that using another choice for the response function leaves unchanged the ratios presented in Section 4.

### 3 Source terms

From now on, we shall assume that  $S(\mathbf{p}, t)$  is constant in time. The generalisation to a time dependent source term is straightforward. As for the electron kernels, it is customary to split the source term  $S(\mathbf{p})$  into a valence contribution  $S_{\text{val}}(\mathbf{p})$  and the inner-shell contributions. In the case of carbon, the inner shells reduces to the  $1s$  shell, so that we have:

$$S(\mathbf{p}) = S_{\text{val}}(\mathbf{p}) + S_{1s}(\mathbf{p}), \quad (3)$$

where  $S_{1s}(\mathbf{p})$  stands for the  $1s$  contribution. We will compare two approximations for  $S_{\text{val}}$ , namely the Linear

Response Theory (LRT) and the Continuum Distorted (CDW) Wave Eikonal Initial State (EIS) approximation, denoted by  $S_{\text{val}}^{\text{LRT}}$  and  $S_{\text{val}}^{\text{CDW}}$ , respectively. In the following we will use the CDW-EIS formalism presented below for  $1s$  interaction, except when otherwise stated. The model which combines the linear response theory with the CDW-EIS formalism for  $1s$  interaction will be referred to as the "dielectric model".

#### 3.1 Linear response theory for valence electrons

The valence electrons of a solid sample can be regarded as an electron gas [8–10,28]. Its interaction with an external charge has been studied by numerous authors [30–32] and can be characterised by a response function of the target electrons in the limit of the first-order Born approximation. The response function, which is an intrinsic property of the material, determines the characteristic energy and momentum loss spectra of the projectile, or in an equivalent way the momentum and energy gain for the valence electrons. In particular, it accounts for collective effects and their characteristic features observed in energy loss spectra [30]. However, it gives *a priori* no information how such an energy and momentum gain, being essentially a collective effect, could generate single electron excitations as it is assumed in most theories about secondary electrons emission [8–10,22,28]. Following Ritchie [33], we will assume that the excitation of the medium generates a transient wake potential, which can be decomposed into a sum of elementary excitations with well-defined momentum and frequency. Each elementary excitation is then a sum, over all the target electrons, of mono-electronic operators and each of these mono-electronic operators induces mono-electronic transitions that can be assimilated to a statistical set of single electron-hole pair excitations in the medium [28,33].

To be consistent, the whole time evolution of the target electrons should be followed, but this would lead to very complicated calculations. For the sake of simplicity, we shall therefore assume that the wake field is applied to a material in its ground state. In other words, each target electron is regarded as a test charge, which feels both the external unscreened field of the incident particle and the screening field corresponding to the polarisation of the surrounding target atoms. We also assume that the final electronic state can be approximated by a plane wave to make the calculation easier. Then, for a bare ion of charge  $Q_P$  and velocity  $v_P$ , the following expressions are obtained [11,12,33]:

$$K(q, \omega) = \frac{2Q_P^2}{\pi v_P q} \text{Im} [-\varepsilon^{-1}(q, \omega)] \quad (4)$$

$$S_{q,\omega}(\mathbf{k}) = 2\pi |V_{q,\omega}|^2 \int d\omega_i \rho_S(\omega_{\mathbf{k}}) \rho_S(\omega_i) \times \chi_{\omega_i}(\mathbf{k} - \mathbf{q}) \delta(\omega_i - \omega_{\mathbf{k}} + \omega) \quad (5)$$

$$\int d^3\mathbf{k} S_{q,\omega}(\mathbf{k}) = K(q, \omega) \quad (6)$$

where  $q$  and  $\omega$  are the momentum and energy loss respectively,  $\mathbf{k}$  and  $\omega_{\mathbf{k}}$  are the momentum and energy of the ejected electron respectively, and  $\omega_i$  its energy before the collision.  $V_{q,\omega}$  is the screened Coulomb potential describing the interaction between the projectile and the target electron, which is proportional to  $Q_P^2$ . Within our approximation, all the information is provided by the response function  $\varepsilon^{-1}(q,\omega)$  (which is adjusted to experimental results), the energy density of state  $\rho_S$  and the initial density of state in momentum space  $\chi_{\omega_i}$  (which is defined as the momentum distribution averaged over all the electronic states of energy  $\omega_i$ ). Further, we assume that  $\chi_{\omega_i}$  can also be adjusted to experimental results [11,12]. The connection with equation (3) is simply obtained by:

$$S_{\text{val}}^{\text{LRT}}(\mathbf{k}) = \int d\omega \int dq S_{q,\omega}(\mathbf{k}). \quad (7)$$

We emphasize that the expression (5) for the source term is strictly proportional to  $Q_P^2$  via  $V_{q,\omega}$ . For our purpose, this is the main result of linear response approach.

### 3.2 CDW-EIS approximation for core and valence electrons

The ideal “ansatz” for the source term would be to develop a full non-linear response theory for a solid. If this is not possible, the entire solid may be represented by a reduced size cluster, large enough to keep track of condensed matter effects. Although such kind of calculations are now available for some simple cases [34–36], it seems to be a very cumbersome task to perform explicitly the calculation for the large-velocity projectile considered in this work (and hence large velocity ejected electrons). On the other hand, ion-atom collision theories are well developed in this velocity regime and we shall model the solid with the help of an *effective-atom* as it is described in the following. Indeed, large deviations from  $Q_P^2$ -scaling have been observed for ionisation in ion-atom collisions at large impact velocity [37], in particular for helium targets [38]. This so-called *saturation effect* has been also observed for excitation in a velocity regime close to 19 a.u. [39]. The deviation from the  $Q_P^2$ -scaling is attributed to a *two-centre effect* [40], which is a signature that the electron is ejected in the combined fields of the projectile and target. For relatively large projectile charge  $Q_P$ , such that the ratio  $Q_P/v_P$  no longer is small compared to unity, this behaviour is quite well reproduced by the CDW-EIS (Continuum Distorted Wave-Eikonal Initial State) theoretical approximation [41]. Our proposal is to search if the *two-centre effect*, which takes place in ion-atom collisions, is also present in ion-solid collisions. In the latter case, we shall call this *saturation effect* a *non-linear effect*, to stress that our approach goes beyond the linear theory based on the dielectric formalism. Moreover, one of the characteristic features of the *two-centre effect*, namely the convoy electron emission at  $0^\circ$ , has been also observed for ion-solid interactions [42].

In our case, the ratio  $Q_P/v_P$  varies from a value of  $2 \times 10^{-3}$  for a proton (weak perturbation) up to a value

of 2 for  $\text{Mo}^{39+}$  (strong perturbation) at 9.2 MeV/u. Like the linear response theory presented above, the CDW-EIS approximation is a perturbation theory, but where the full incoming ion potential is no longer taken as the perturbation [40]. In fact, the perturbation is taken in the kinetic energy, and the asymptotic Coulombic tail of the ion potential is directly included in the representation of the initial electron state, by choosing a multiplicative distortion of the initial bound wave function which corresponds to an eikonal approximation (Eikonal Initial State: EIS) of the electron-projectile continuum. This EIS distortion allows to obtain a normalised initial distorted wave function, in contrast to the case of using a more complete electron-projectile Coulomb continuum factor [43]. The target electrons are treated independently according to the frozen core approximation [41]. It is worth noting here that we account for multiple process [44] within the independent electron approximation. In particular, the calculated cross-sections correspond to the *total number* of electrons ejected from a target atom per unit of incident flux. It fully accounts for multiple ionisation and is therefore identical to the net ionisation cross-section [37,45].

In our CDW-EIS calculations the undistorted initial bound state is described by a multiple-zeta Rothaan Hartree Fock wave function for carbon [24]. We accounted also for solid state effects by considering a  $sp^2$  hybridised initial state [46]. We included one  $\pi$  and three  $\sigma$  states with an energy corresponding to the band median energy ( $-0.291$  a.u. and  $-0.585$  a.u., respectively). The resulting absolute total yield and stopping power for protons and  $\text{Mo}^{39+}$  do not present any significant improvement with regard to the non-hybridised model of an isolated atom for which we have two  $2s$  and two  $2p$  electrons with energy  $-0.740$  a.u. and  $-0.310$  a.u., respectively. In both cases, the total average energies are very close ( $-0.512$  a.u. for hybridised model and  $-0.525$  a.u. for the other one). We conclude that hybridisation plays a secondary role in our case. The final state is obtained as the double product of a plane wave and two continuum factors (Continuum Distorted Wave State: CDW), one centred at the target and corresponding to an effective potential  $Z_T^*/x$ , and another centred at the bare projectile and corresponding to a potential  $Q_P/s$  ( $\mathbf{x}$  and  $\mathbf{s}$  being the electron-target nucleus and electron-projectile position vectors, respectively). We used for  $Z_T^*$  the definition proposed by Belkic *et al.* [47], where  $Z_i^* = \sqrt{-2u_i n_i^2}$  for a given  $i$ -level, with binding energy  $u_i$  and principal quantum number  $n_i$ . For the  $2s$  and  $2p$  levels, we have  $Z_{2s}^* = 2.44$  and  $Z_{2p}^* = 1.57$ , respectively. We have verified that this choice of effective charges gives the best representation of the stopping power. The effective atom model is schematically depicted in Figure 1b.

With respect to the linear response theory, the CDW-EIS calculation, which neglects solid state collective effects in the primary collision, is no longer proportional to  $Q_P^2$ . It might be therefore able to reproduce the experimental observation, as it does for ion-He collisions. An explicit calculation of collective effects beyond the first Born perturbation theory is still lacking and it would be very

cumbersome. Moreover the influence of this primary collective effects on electron emission (in particular on an integrated quantities such as the total yield) is difficult to estimate precisely, because the transport completely swamps out the fine detail of the primary ion-target interaction. We emphasize that plasmon excitation is still present in transport, and collective effects are therefore accounted for in their main contribution to electron emission.

The cross-section for liberating an electron with momentum  $\mathbf{k}$  has to be calculated in a consistent way with the electron transport description [12]. For an isotropic medium, and considering that the electron energy must be the same in the solid and in the atom, the number of electron emitted per unit of time becomes:

$$\begin{aligned} S_{\text{val}}^{\text{CDW}}(\mathbf{k}) &= v_P \rho_{\text{AT}} \sum_{i=2s,2p} \frac{\partial^3 \sigma_i}{\partial k^3} \\ &= v_P \rho_{\text{AT}} \sum_{i=2s,2p} \frac{\partial^3 \sigma_i}{\partial k'^3} \sqrt{1 + 2 \frac{V_0 - U_S}{k^2}}, \end{aligned} \quad (8)$$

with

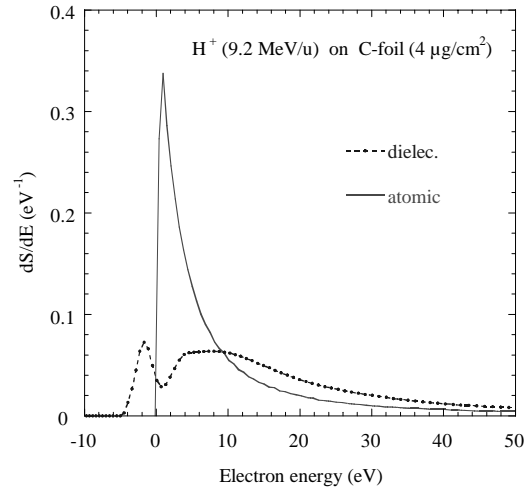
$$\frac{\mathbf{k}^2}{2} + V_0 = \frac{\mathbf{k}'^2}{2} + U_S \quad (9)$$

where  $\mathbf{k}$  is the momentum of the electron inside the solid and  $\mathbf{k}'$  the momentum of the electron leaving the atom.  $\rho_{\text{AT}}$  is the atomic density of the solid.  $V_0$  is the uniform background potential of the solid as defined in Section 2.1.  $U_S$  is an arbitrary potential energy in which the effective atom is placed to mimic the solid.  $U_S$  belongs necessarily to  $[V_0, 0]$ . For low density solids with large average inter-atomic spacing such as amorphous carbon  $U_S \sim 0$ . By changing  $U_S$ , we have tested that the variation of the yield with respect to  $Q_P$  is not sensitive to the fine details of the atomic model embedding in the solid. In the following, we refer the model that includes a CDW-EIS formalism for both the valence and the  $1s$  levels to as the “effective atom model”.

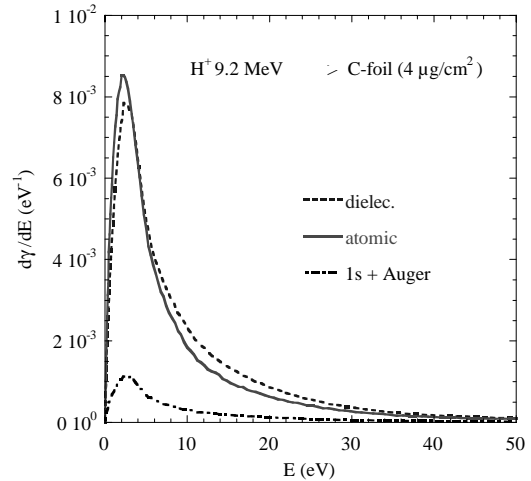
## 4 Results and discussions

### 4.1 Effective atom model qualification

Before investigating the effects of increasing the projectile charge  $Q_P$ , it is necessary to qualify the effective atom model with respect to the dielectric model, which has been widely used to model electron emission, and which is known to give good results for weak perturbation when compared to experiment [7–11, 48]. Therefore we compare in Figure 2 two energy differential spectra of primary electrons ejected in backward direction for a 9.2 MeV proton and for foil thickness of  $4.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ . These spectra include only the valence electron contribution. They were calculated with the dielectric formalism and with the effective atom model in the energy range from  $-10$  to  $50$  eV, where differences between both models are expected to significant. The energy is referenced with respect to the vacuum



**Fig. 2.** Backward energy differential source term (primary electron spectrum) for a 9.2 MeV/u proton. Only the valence electron contribution is included.



**Fig. 3.** Backward energy differential yield (emitted electron spectrum) for a 9.2 MeV/u proton. The differential yield includes both valence and  $1s$  electron contributions. The  $1s$  electron contribution including Auger electrons is shown separately.

level. Comparing both theoretical models, we first remark that no primary electron is produced under the vacuum level when the atomic approximation is used. This behaviour is due to our neglect of the excitation mechanism and to the energy definition equation (8) that we used in the atomic model to calculate the source term. Second, we notice the structure around  $10$  eV for the dielectric formalism. This energy corresponds approximately to the middle of the valence band ( $\sim 15$  eV) shifted by the average plasmon energy ( $\sim 25$  eV). It characterises the damping of plasmons and hence does not appear in the atomic approach where no collective effects are included. Finally, for a similar stopping power (see Tab. 1 for  $\text{H}^+$ ), the energy distribution is different for the atomic model and the dielectric formalism because of the collective excitations, which suppress low energy transfer to the benefits of higher energy transfer in the energy range  $0$  to  $50$  eV.

**Table 1.** Absolute electron yields and stopping powers for experiment, atomic model and dielectric model. Tabulated stopping power values were taken from references [50,51] for protons. <sup>a</sup> The experimental yield for H<sup>+</sup> is extrapolated from experimental results at various lower energies [54,55] by scaling with the stopping power. <sup>b</sup> The experimental yield for S<sup>16+</sup> is extrapolated from experimental results at 8.7 MeV/u by scaling with the stopping power.

Ion	$\gamma_B$			dE/dx (keV/nm)		
	Exp.	Atomic	Diel.	Tab.	Atomic	Diel.
H <sup>+</sup>	0.12 <sup>a</sup>	$8.14 \times 10^{-2}$	$8.34 \times 10^{-2}$	$8.66 \times 10^{-3}$	$8.53 \times 10^{-3}$	$8.13 \times 10^{-3}$
C <sup>6+</sup>	3.6	2.83	3.00	$3.07 \times 10^{-1}$	$3.07 \times 10^{-1}$	$2.94 \times 10^{-1}$
S <sup>16+</sup>	24.6 <sup>b</sup>	-	-	1.94	-	-
Ca <sup>20+</sup>	32.1	28.3	31.8	2.88	3.23	3.18
Ni <sup>27+</sup>	45.0	49.5	57.0	5.13	5.71	5.72
Mo <sup>39+</sup>	82.3	96.3	117	9.91	11.33	11.66

In Figure 3, energy differential yields of backward emitted electrons for 9.2 MeV protons are presented for the atomic model and the dielectric formalism. The calculation was also performed for 4.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  foil thickness and includes both the valence and the 1s shell contributions. In contrast with the corresponding primary spectra shown in Figure 2, the curves are similar both in shape and in intensity. This result illustrates how much the electron transport and the potential barrier of the foil modify the primary spectra. In particular, the structure around 10 eV in the primary spectrum obtained with the dielectric model and due to collective effects is strongly modified, and the low energy peak in the primary spectrum obtained for atomic formalism is almost suppressed because the very low energy electron have a very low chance to escape the foil. The similarity of the curves in Figure 3 shows that the atomic model works quite well (as well as the dielectric model for H<sup>+</sup>) in describing the details electron emission.

## 4.2 Total yield and stopping power

The experimental results for electron yields were obtained at the medium energy facility at GANIL for a set of isotachic ions ( $v_P = 19$  a.u.). The experiment was performed under ultra high vacuum (UHV) conditions with 200  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  thick amorphous carbon targets on copper backing. They were sputter cleaned with a 500 eV Ar<sup>+</sup> ion beam. The experimental apparatus and procedure were described previously [1,46]. The error bars for the absolute total yields are of the order of 10%. The stopping power values were obtained from several compilations of experimental values [50–52]. The agreement between the different compilations is excellent in this energy range. The relative error bars provided by the authors are within 5% [50] or less for protons [51,52]. These data are strictly valid for projectiles at charge equilibrium, *i.e.* when the projectile charge state distribution becomes stationary [53], while in our calculations we simply consider a bare ion with the corresponding average charge. Nevertheless, the incoming projectile charge is very close to the equilibrium charge state and the stopping power deviation is found to be less than 2% for Mo<sup>39+</sup> ions for which the equilibrium charge state is estimated to be 39.2 [1,53]. The absolute experimental and theoretical results are summarised in Table 1.

The experimental  $\gamma_B$ -value for H<sup>+</sup> is extrapolated from data at 1 MeV [54] and data at 6.2 MeV [55] by means of a linear scaling with the stopping power, which has been shown to be valid for protons in this energy range [48].

For the whole range of charge presented here, the experimental and theoretical values are comparable in magnitude. For protons, for which perturbative theories are expected to give better results, the atomic model gives results comparable with the dielectric formalism. For both theories, Se underestimate the tabulated value by 5% or less, and  $\gamma_B$  underestimates its experimental counterpart by a factor 1.5 approximately. This difference is quite likely due to the description of low energy electron transport based on perturbation theory that underestimates the electron mean free path. The agreement between tabulated and calculated stopping power confirms this interpretation.

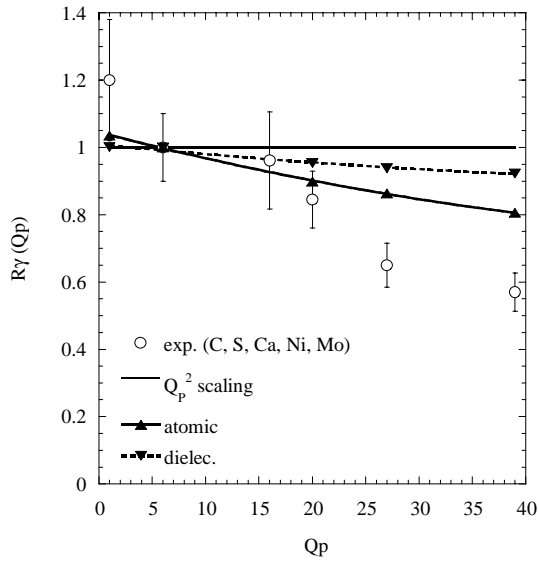
In order to see the variation with the projectile charge  $Q_P$  better, and since the data for protons were obtained indirectly from separate experiments, we define the normalised yield  $R_\gamma$  with respect to the C<sup>6+</sup> projectile:

$$R_\gamma(Q_P) = \frac{6^2 \gamma_B(X^{Q_P+})}{Q_P^2 \gamma_B(C^{6+})}. \quad (10)$$

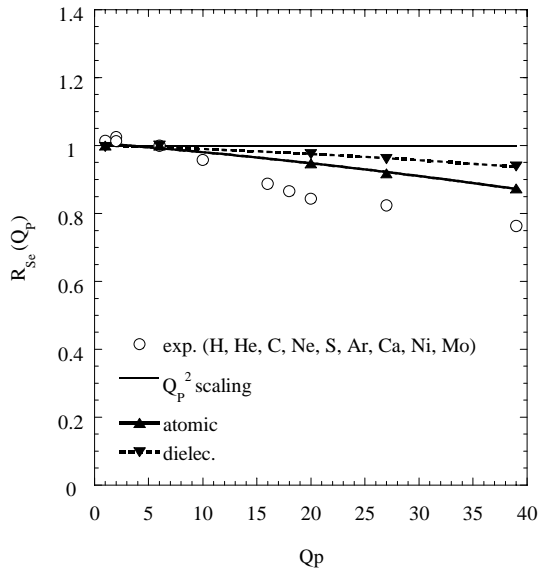
In the same way, we define the normalised stopping power  $R_{dE/dx}$  as:

$$R_{dE/dx}(Q_P) = \frac{6^2 dE/dx(X^{Q_P+})}{Q_P^2 dE/dx(C^{6+})}. \quad (11)$$

$R_\gamma$  and  $R_{dE/dx}$  are presented in Figures 4 and 5 respectively, for experiment and for both of the theoretical models. The slight decrease obtained with the dielectric formalism in Figures 4 and 5 comes from the use of CDW-EIS cross-sections describing the interaction of the projectile with the target 1s-electrons. The atomic model reproduces both  $R_\gamma$  and  $R_{dE/dx}$  in a better agreement with experiments than the dielectric model does. It is interesting to note that, either experimentally or theoretically, the decrease of  $R_\gamma$  is more pronounced than the decrease of  $R_{dE/dx}$ . This shows that the electron transport magnifies the saturation effect already observed for the primary interaction *via* the stopping power. This is consistent with the fact that low energy electron production



**Fig. 4.** Experimental and theoretical results for the normalized backward yields  $R_\gamma$  versus the projectile charge  $Q_P$  (see Tab. 1). For the dielectric model the  $1s$  ionisation was calculated with CDW-EIS theory.



**Fig. 5.** Tabulated and calculated normalized electronic stopping power  $R_{Se}$  versus the projectile charge  $Q_P$  (see Tab. 1).

saturates much more than the high energy electron production, as we shall see in the next section. Indeed, in calculating

$$\frac{dE}{dx} = v_P^{-1} \int d\omega \frac{dS}{d\omega} \omega,$$

where  $v_P^{-1} dS/d\omega$  is the differential energy loss spectrum per unit length with respect to energy loss, both backward and forward contributions are included and more emphasis is put on the high energy side of the spectrum, while the simulation shows that this high energy part contributes less to the backward yield.

In spite of the improvement brought by the atomic modelling of primary interaction, a systematic overesti-

mation of the experimental ratios remains. It increases with the projectile charge, up to 23% for  $R_\gamma(39+)$  and up to 11% for  $R_{dE/dx}(39+)$ . Since the quantitative variation of the stopping power ratio with respect to the charge is not completely reproduced, we can conclude that the modelling of the source term could be improved further. We emphasize that a better electron transport calculation for the cascade generation would not affect the stopping power variation and hence cannot explain this difference. A clue for understanding where this difference comes from, can be obtained by the following consideration. Since CDW-EIS theory reproduces accurately the experimental data for light target atoms such as He [41], and since for carbon the  $1s$  level contribution to  $\gamma_B$  amounts to 25% for protons (including Auger electrons and their cascades) it is conceivable that the  $1s$  ionisation is overestimated by CDW-EIS theory for large projectile charge. Recent measurements of Auger electron spectra [17] giving access to  $1s$  ionisation probability for carbon foils are in favour of this interpretation.

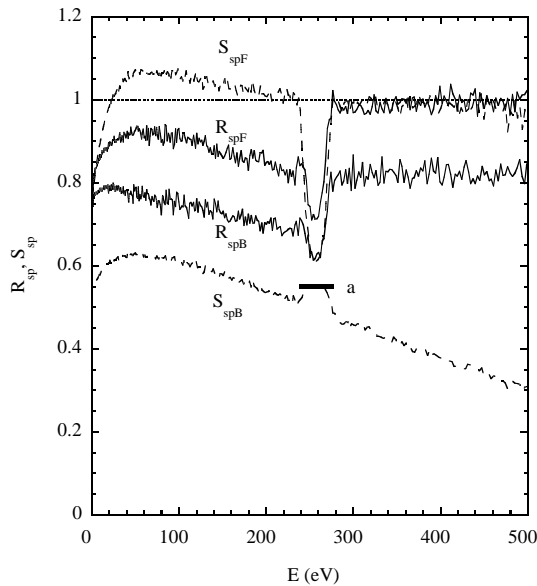
### 4.3 Forward/backward differential energy spectra

From energy differential spectra we can obtain more information about the observed reduction effect with respect to  $Q_P^2$  scaling. In particular, we will show in this section that this effect takes place on the low energy side of the spectrum for backward and forward-emitted electrons.

In order to point out the asymmetry between backward and forward-emitted low energy electrons, we calculated energy differential spectra with a  $4.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  thick foil. For such a thickness and at  $9.2 \text{ MeV}/u$ , the cascades of low energy electrons are almost fully developed, but the fast electron cascades have hardly influenced the forward spectrum yet [48]. Figure 6 presents the normalised energy differential source ratio for molybdenum ( $Q_P = 39$ ):

$$S_{spB,spF}(39, E) = \frac{1}{39^2} \frac{\frac{dS_{B,F}}{dE}(39+)}{\frac{dS_{B,F}}{dE}(1+)} \quad (12)$$

for backward and forward-ejected electrons obtained with the atomic model.  $S_{spB}$  and  $S_{spF}$  are represented by dashed lines in Figure 6. Both curves include the valence and  $1s$  contribution to the source, and they correspond to what would be typically observed for collisions with atoms. The thin dotted line stands for any theory scaling as  $Q_P^2$  and does not exhibit any characteristic feature. In contrast, we can observe several features characterising the normalised source ratio for CDW-EIS modelling. The most significant of them is the strong asymmetry between backward and forward direction due to the very strong perturbation induced by the  $\text{Mo}^{39+}$  projectile. The normalised backward source term  $S_{spB}$  is about two times lower than its forward counterpart  $S_{spF}$ . This difference is even larger on the high-energy side where  $S_{spB}$  decreases down to 0.3. This difference in magnitude between  $S_{spF}$  and  $S_{spB}$  illustrates nicely the “forward focusing effect” [14], that is, when  $Q_P$  increases,  $S_{spB}$  decreases more than  $S_{spF}$ .



**Fig. 6.** For molybdenum ( $Q_P = 39$ ): calculated ratio of the energy differential source  $S_{spF}(Q_P)$  and  $S_{spB}(Q_P)$  (dashed lines); calculated ratio of the energy differential yield  $R_{spF}(Q_P)$  and  $R_{spB}(Q_P)$  (solid lines); calculated ratio of spectrum obtained from a  $Q_P^2$  scaling (thin dotted line). Forward and backward contributions to the spectra are separated. Normalised calculated ratio of the  $1s$  inverse mean free path (point *a*).

We can distinguish 4 different energy regions in which several features appear due to the enhancement of  $Q_P$ . (i) Above 280 eV, the saturation does not affect seriously the fast electron emission in the forward direction and  $S_{spF} \approx 1$ . A closer inspection shows that the respective forward contribution at 280 eV of the  $1s$  and valence levels are  $3.6 \times 10^{-3}:1.9 \times 10^{-2}$  for proton and  $4.2:31.3$  for  $\text{Mo}^{39+}$ . At 500 eV the respective contributions are:  $2.2 \times 10^{-3}:1.0 \times 10^{-2}$  for proton and  $2.9:15.1$  for  $\text{Mo}^{39+}$ . Therefore, in this region,  $S_{spF}$  is dominated by electrons ejected from valence band, for which the cross-section scales approximately as  $Q_P^2$ . In contrast,  $S_{spB}$  decreases above 280 eV. The reason is the increasing  $1s$  contribution to  $S_{spB}$  together with the stronger saturation of the  $1s$  electron ejection cross-section with respect to the valence cross-section. (ii) We observe a strong dip around 260 eV in the forward direction and a shallow maximum in the backward direction. The half-width of this features is equal to the energy width of the valence band (20 eV). The minimum of the dip in forward direction and the maximum of the bump in the backward direction reach almost the same value because, at this energy, the spectrum is dominated by the isotropic KVV Auger electron emission. Since the fluorescence yield of the carbon  $1s$  level is extremely small, the KVV Auger electron production cross-section is almost equal to the  $1s$  ionisation cross-section. Therefore in this region, the source ratio is approximately equal to the normalised total  $1s$  inverse mean free path ratio (see point *a* in Fig. 6). Aside of this narrow Auger energy area, the spectrum is dominated by the valence contribution. Since the valence electron ejection cross-section

in forward direction does not saturate in this region,  $S_{spF}$  is higher, and consequently the Auger peak corresponds to a dip in the forward source ratio. At the opposite, the valence electron ejection cross-section in backward direction saturates slightly more than the total  $1s$  cross-section, and consequently the Auger peak corresponds to a shallow peak in the backward source ratio. (iii) In the region between 20 and 240 eV,  $S_{spF}$  reaches values larger than 1. This means that the projectile focuses the electron in the forward direction with an efficiency that increases with the projectile charge as observed experimentally [14]. Hence, this part of the source energy spectrum behaves in an opposite way than a saturation effect. (iv) Finally, between 0 and 20 eV, we observe a strong reduction of the low-energy electron emission in both forward and backward directions. This relative reduction plays an important role since it occurs in an energy range where the contribution to the emitted spectrum is large.

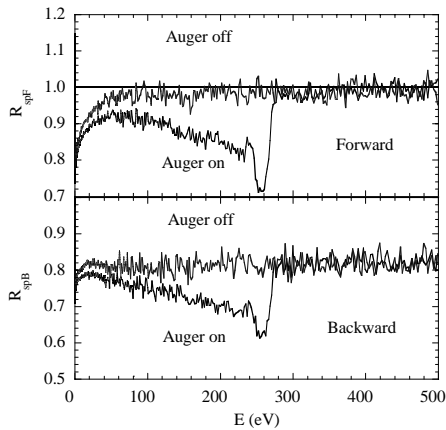
In order to observe the contribution of the transport process, we have also plotted in Figure 6 the normalised emitted-electron spectra  $R_{spB,spF}$  defined in the same way:

$$R_{spB,spF}(39, E) = \frac{1}{39^2} \frac{\frac{d\gamma_{B,F}}{dE}(39+)}{\frac{d\gamma_{B,F}}{dE}(1+)} \quad (13)$$

$R_{spB}$  and  $R_{spF}$  are represented by continuous lines in Figure 6. The jitter is due to MC statistics. We observe that the transport tends to attenuate the asymmetry between backward and forward direction. The general behaviour is to enhance  $R_{spB}$  and to lower  $R_{spF}$  by mixing the contribution of  $S_{spF}$  and  $S_{spB}$  to produce either  $R_{spF}$  or  $R_{spB}$ . In contrast to the source ratios  $S_{spF}$  and  $S_{spB}$ ,  $R_{spF}$  and  $R_{spB}$  are parallel to each other above 50 eV.

Considering the 4 energy regions defined above, we can analyse the significance of transport with respect to the projectile charge variation. (i) Above 280 eV,  $R_{spF}$  is almost identical to  $S_{spF}$ . This is because  $R_{spF}$  results from the cascades of primary electron emitted in the forward direction, which are therefore included in  $S_{spF}$  at higher energy, where almost no saturation is observed. In contrast,  $R_{spB}$  is much higher than  $S_{spB}$ , revealing the large contribution of forward primary electron included in  $S_{spF}$  to the backward emission, mainly because of backscattering of these forward primary electron. (ii) The forward Auger dip and backward Auger bump are both transformed into a step-like feature between 260 and 280 eV. There is some track of the forward dip in  $R_{spF}$ , but the bump in  $R_{spB}$  has been transformed into a step. This is, again, because of the large contribution of the forward primary emission to backward emission. (iii) Between 20 and 260 eV,  $R_{spF}$  is lower than in the region above 280 eV. The same holds true for  $R_{spB}$ . The explanation comes from the transport of the Auger electrons that contribute significantly in this energy range, and which spread the Auger dip in  $S_{spF}$  toward lower energy. A detailed analysis of the Auger contribution to the step-like feature is shown in Figure 7. We present, here, a calculation with the full primary spectrum (Auger on) and a calculation in which the Auger electrons were not included (Auger off).





**Fig. 7.** Same as Figure 6 for a calculation including all primaries (Auger on) and a calculation without the Auger primaries (Auger off).

This figure shows clearly that the primary Auger electron is responsible for the step-like feature in  $R_{spF}$  and  $R_{spB}$ . The step-like shape of  $R_{spB}$  around the Auger energy is qualitatively in excellent agreement with the observations made independently for aluminium, copper and gold [15] and more recently for carbon [17]. This effect discussed previously in the literature in terms of track potential [16] effect is nothing but the different behaviour of the total  $1s$  ionisation probability and of the energy differential ionisation probability with respect to the projectile charge  $Q_P$ , as discussed for the source term. (iv) Finally, below 20 eV,  $R_{spF}$  and  $R_{spB}$  have kept the behaviour of  $S_{spF}$  and  $S_{spB}$ , *i.e.* they increase when the energy increase in qualitative agreement with experiment [16,17]. This energy region contributes significantly to the saturation effect observed for  $\gamma_B$  in Figure 4.

The asymmetry in the evolution of  $R_{spB}$  and  $R_{spF}$  with respect to the projectile charge, as reported in Figure 6, is large enough to be observed experimentally. We suggest performing an experimental determination of both  $R_{spB}$  and  $R_{spF}$  around the Auger energy, for swift projectiles and very thin targets to avoid transport effects as much as possible. Such an experimental measurement would bring one more argument in favour or against the existence of a two-centre effect in solids.

## 5 Conclusion

We studied the dependence of electron emission on projectile charge  $Q_P$  for swift ions at a fixed velocity  $v_P = 19$  a.u. We reminded that the linear response modelisation of the projectile target interaction fails to reproduce both the backward yield  $\gamma_B$  and stopping power variations with  $Q_P$ . We then modelised this interaction with the help of an atomic model within the CDW-EIS formalism, which reproduces the  $Q_P$  saturation effect observed in ion-atom collision. This latter model can reproduce to some extent the energy levels of the solid and it gives better results concerning various aspects of the electron emission. The fine details (such as the hybridisation) play a little role in

changing the absolute yield  $\gamma_B$  and stopping power values, but the variations with  $Q_P$  are rather insensitive to it.

The main result of our study is that the relative variation of both the yield and the stopping power with the projectile charge  $Q_P$  is much better reproduced with our effective atom model within CDW-EIS formalism than within the linear response theory. Let us note that both theories agree with each other for proton yield and they reproduce equally well the stopping power for protons. The analysis of energy differential source shows a large forward-backward asymmetry of the source term, due to the larger charge of the projectile. The transport reduces significantly this asymmetry, even for target as thin as  $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , but it is still clearly observable. Our calculations allow a qualitative analysis of the experimental results obtained for several materials by various authors. Indeed, an attractive point of this model is to describe, *within a unique approach*, not only the yield evolution with  $Q_P$  but also more refined quantities such as the  $Q_P$ -dependence of the energy differential spectra ratio. For backward electron emission, the shape of the energy differential spectra ratio around a core excitation threshold is due to the difference in the saturation between the Auger yield, which follow the total core excitation mean free path, and the differential yield around this excitation threshold, which follows the energy differential valence mean free path. Finally, a measurement of the forward and backward energy differential spectra would allow performing a sensitive test of our atomic modelisation.

Refining the comparison of our theory and experimental data, some differences still exist between the theoretical  $\gamma_B$  dependence in  $Q_P$  and its experimental counterpart. Since the same observation is done for the stopping power, it remains a primary effect that is not accounted for by our model. Such a primary effect could be due to a specific solid state effect such as the dynamical screening, which is not included in our atomic modelisation. Alternatively, the calculated saturation of the  $1s$  ionisation cross-section could be too weak for solid carbon as indicated by preliminary experimental results. Because of the transport, this difference would be somewhat magnified, and it could be responsible for the observed difference between calculation and experiment.

In conclusion, we presented a novel numerical description of ion induced electron emission from solids, based on an atomic description of the ionisation process that allows to go beyond the linear response approximation. This theoretical approach allowed, for the first time, to understand the shape of the differential energy spectra ratio for two projectile different charge at the same velocity. The comparison with experimental yields shows that this approach allows a better description than linear models based on linear response theory.

This research was supported in part by the cooperation program SCyT (Argentina) – ECOS-sud (France), grant No. A98E02. We acknowledge the region Basse-Normandie for its financial support of the Ph.D. thesis of M. Beuve and M. Caron. We also acknowledge G. Cremer and F. Fremont for fruitful discussions about the Auger effect.

## References

1. M. Beuve, M. Caron, B. Gervais, H. Rothard, *Phys. Rev. B* **62**, 8818 (2000)
2. N. Bohr, *Mat. Fys. Med. Dan. Vid. Selsk.* **18**, 1 (1948)
3. J. Lindhard, *Mat. Fys. Med. Dan. Vid. Selsk.* **28**, 1 (1954)
4. J. Burgdörfer, in *The Physics of Electronic and Atomic collisions*, edited by A. Dalgarno *et al.*, AIP Conf. Proc. **205**, 476 (1989)
5. Materials under irradiation, A. Dunlop, F. Rullier-Albenque, C. Jaouen, C. Templier, J. Davenas, Trans-Tech publications, 1993
6. *Fundamental Processes in Sputtering of Atoms and Molecules*, edited by P. Sigmund, K. Dan. Vid. Selsk. Mat. Fys. Medd. **43**, 1-675 (1993); G. Betz, K. Wien, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Process.* **140**, 1 (1994)
7. *Particle induced electron emission I*, edited by G. Höhler, E.A. Niekisch, Springer Tracts of Modern Physics **122** (Springer Verlag, Berlin, 1991); *Particle induced electron emission II*, edited by G. Höhler, E.A. Niekisch, Springer Tracts of Modern Physics **123** (Springer Verlag, Berlin, 1991)
8. M. Rösler, W. Brauer, *Phys. Stat. Sol. (b)* **148**, 213 (1988)
9. A. Dubus, J.C. Dehaes, J.P. Ganachaud, A. Hafni, M. Cailler, *Phys. Rev. B* **47**, 11056 (1993); J.C. Dehaes, A. Dubus, *Nucl. Instrum. Meth. B* **78**, 255 (1993)
10. J.P. Ganachaud, M. Cailler, *Surf. Sci.* **83**, 488 (1979)
11. B. Gervais, M. Beuve, M. Caron, H. Rothard, in preparation
12. M. Beuve, thèse de l'université de Caen, 1999
13. G. Schiwietz, G. Xiao, *Nucl. Instrum. Meth. B* **107**, 113 (1996)
14. H. Rothard, M. Jung, M. Caron, J.P. Grandin, B. Gervais, A. Billebaud, A. Clouvas, R. Wünsch, *Phys. Rev. A* **57**, 3660 (1998)
15. A. Koyama, A. Ishikawa, Y. Sasa, O. Benka, M. Uda, *Nucl. Instrum. Meth. B* **33**, 341 (1988)
16. A. Koyama, O. Benka, Y. Sasa, M. Uda, *Phys. Rev. B* **34**, 8150 (1986); A. Koyama, O. Benka, Y. Sasa, M. Uda, *Nucl. Instrum. Meth. B* **13**, 637 (1986)
17. M. Caron, H. Rothard, M. Beuve, B. Gervais, *Phys. Scripta* **T80**, 331 (1999); M. Caron, thèse de l'université de Caen, unpublished, 2000
18. L.E. Reichl, *A Modern Course of Statistical Physics* (John Wiley and Sons, New York, 1998)
19. J. Devooght, A. Dubus, J.C. Dehaes, *Phys. Rev. B* **36**, 5093 (1987); J. Devooght, A. Dubus, J.C. Dehaes, *Phys. Rev. B* **36**, 5110 (1987)
20. M. Rösler, W. Brauer, *Phys. Stat. Sol. (b)* **104**, 161 (1981); M. Rösler, W. Brauer, *Phys. Stat. Sol. (b)* **104**, 575 (1981)
21. J. Burgdörfer, J. Gibbons, *Phys. Rev. A* **42**, 1206 (1990)
22. R.F. Willis, B. Fitton, G.S. Painter, *Phys. Rev. B* **9**, 1926 (1974)
23. S. Lencinas, J. Burgdörfer, J. Kemmler, O. Heil, K. Kroneberger, N. Keller, H. Rothard, K.O. Groeneveld, *Phys. Rev. A* **41**, 1435 (1990)
24. E. Clementi, C. Roetti, *At. Data Nucl. Data Tab.* **14**, 177 (1974)
25. M.E. Riley, D.G. Truhlar, *J. Chem. Phys.* **63**, 2182 (1975)
26. C.J. Joachain, *Quantum Collision Theory*, 3rd edn. (North Holland, 1983)
27. M. Gryzinski, *Phys. Rev.* **138**, A305 (1965), *Phys. Rev.* **138**, A322 (1965), *Phys. Rev.* **138**, A36 (1965)
28. M.S. Chung, T.E. Everhart, *Phys. Rev. B* **15**, 4699 (1977)
29. J.C. Ashley, J.J. Cowan, R.H. Ritchie, V.E. Anderson, J. Hoelzl, *Thin Sol. Films* **60**, 361 (1979)
30. P. Nozières, D. Pines, *Phys. Rev.* **113**, 1254 (1959)
31. J.C. Ashley, C.J. Tung, R.H. Ritchie, *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **NS22**, 2533 (1975)
32. P.M. Echenique, R.H. Ritchie, F. Flores, *Sol. State Phys.* **43**, 231 (1990)
33. R.H. Ritchie, A. Howie, P.M. Echenique, G.J. Basbas, T.L. Ferrell, J.C. Ashley, *Scann. Microsc. Supp.* **4**, 45 (1990); R.H. Ritchie, R.N. Hamm, J.E. Turner, H.A. Wright, J.C. Ashley, G.J. Basbas, *Nucl. Tracks Radiat. Meas.* **16**, 141 (1989)
34. M. Gross, C. Guet, *Phys. Rev. A* **54**, R2547 (1996)
35. J.M. Pitarke, R.H. Ritchie, P.M. Echenique, *Phys. Rev. B* **52**, 13883 (1995)
36. C.A. Ullrich, P.G. Reinhard, E. Suraud, *Phys. Rev. A* **57**, 1938 (1997)
37. A. Cassimi, J.P. Grandin, L.H. Zhang, A. Gosselin, D. Hennecart, X. Husson, D. Lecler, A. Lepoutre, I. Lesteven-Vaisse, *Rad. Eff. Def. Sol.* **126**, 21 (1993)
38. J.H. McGuire, A. Müller, B. Schuch, W. Groh, E. Salzborn, *Phys. Rev. A* **35**, 2479 (1987)
39. X.Y. Xu, E.C. Montenegro, R. Anholt, K. Danzmann, W.E. Meyerhof, A.S. Schlachter, B.S. Rude, R.J. McDonald, *Phys. Rev. A* **38**, 1848 (1988)
40. P.D. Fainstein, V.H. Ponce, R.D. Rivarola, *J. Phys. B* **24**, 3091 (1991)
41. P.D. Fainstein, V.H. Ponce, R.D. Rivarola, *J. Phys. B* **21**, 287 (1988)
42. C.O. Reinhold, J. Burgdörfer, J. Kemmler, *Phys. Rev. A* **45**, R2655 (1992) and reference therein
43. D.S.F. Crothers, J.F. McCann, *J. Phys. B* **16**, 3229 (1983)
44. D. Vernhet, J.P. Rozet, K. Wöhrer, L. Adoui, C. Stéphan, A. Cassimi, J.M. Ramillon, *Nucl. Instrum. Meth. B* **107**, 71 (1996)
45. I. Ben Itzhak, T.J. Gray, J.C. Legg, J.H. McGuire, *Phys. Rev. A* **37**, 3685 (1988)
46. C. Cohen-Tanoudji, B. Diu, F. Laloë, *Mécanique Quantique* (Herman, Paris, 1988)
47. D. Belkic, R. Gayet, A. Salin, *Phys. Rep.* **56**, 279 (1979)
48. M. Beuve, M. Caron, B. Gervais, H. Rothard, A. Clouvas, C. Potiriadis, *Eur. Phys. J. D* **15**, 293 (2001)
49. M. Caron, H. Rothard, M. Jung, V. Mouton, D. Lelièvre, M. Beuve, B. Gervais, *Nucl. Instrum. Meth. B* **146**, 126 (1998)
50. F. Hubert, R. Bimbot, H. Gauvin, *At. Data Nucl. Data Tab.* **46**, 1 (1990); R. Bimbot, C. Cabot, D. Gardes, H. Gauvin, R. Hingmann, I. Orliange, L. de Reilhac, *Nucl. Instrum. Meth.* **44**, 1 (1989); R. Bimbot, C. Cabot, D. Gardes, H. Gauvin, R. Hingmann, I. Orliange, L. de Reilhac, K. Subotic, *Nucl. Instrum. Meth.* **44**, 19 (1989)
51. N. Sakamoto, N. Ogawa, N. Shiomi-Tsuda, *Nucl. Instrum. Meth. B* **115**, 84 (1996); *ICRU Rep.* **49**, 1 (1993)
52. H.H. Andersen, J.F. Ziegler, *Stopping powers and ranges in all elements* (Pergamon Press, Elmsford, 1977)
53. J.P. Rozet, C. Stéphan, D. Vernhet, *Nucl. Instrum. Meth. B* **107**, 67 (1996)
54. D. Hasselkamp, A. Scharmann, *Phys. Stat. Sol. (a)* **79**, K197 (1983)
55. A. Koyama, T. Shikata, H. Sakairi, *Jap. J. Appl. Phys.* **20**, 65 (1981)

## Influence of the spatial and temporal structure of the deposited-energy distribution in swift-ion-induced sputtering

M. Beuve\*

*Laboratoire d'Informatique Graphique Image et Modelisation, Université Claude Bernard Lyon 1, F-69622 Villeurbanne Cedex, France*

N. Stolterfoht

*Hahn-Meitner-Institut, Glienickestr. 100, D-14109 Berlin, Germany*

M. Toulemonde

*CIRIL, Laboratoire CEA-CNRS-ISMRA, BP 5133, F-14070 Caen Cedex 5, France*

C. Trautmann

*Gesellschaft für Schwerionenforschung, Planckstr. 1, D-64291 Darmstadt, Germany*

Herbert M. Urbassek<sup>†</sup>

*Fachbereich Physik, Universität Kaiserslautern, Erwin-Schrödinger-Straße, D-67663 Kaiserslautern, Germany*

(Received 13 December 2002; revised manuscript received 7 April 2003; published 29 September 2003)

The sputter processes occurring under swift-ion bombardment in the electronic-stopping regime are investigated by molecular-dynamics simulations performed for a Lennard-Jones solid (Ar). Two aspects of the dynamics of the excited electronic subsystem are included in the simulation and their influence on the sputter yield is studied. First, we assume the energy transfer from the electronic to the atomic system not to be instantaneous, but to last for a period of time  $\tau$ . For  $\tau \geq 1$  ps, we find the sputter yield  $Y$  to become strongly nonlinear as a function of the stopping power  $dE/dx$ . Second, we test the influence of a nonhomogeneous spatial distribution of the electronic excitations. It is shown that such a spatial distribution also leads to a strongly nonlinear dependence of  $Y$  on  $dE/dx$ .

DOI: 10.1103/PhysRevB.68.125423

PACS number(s): 79.20.Rf, 79.20.Ap, 61.80.Lj

### I. INTRODUCTION

When ions bombard a solid target, they may lose energy by collisions with the atomic cores (nuclear stopping) and by creating electronic excitations (electronic stopping). The latter process dominates for ions of energy above a few hundred keV per nucleon (so-called *swift* ions). When penetrating the solid, projectiles of such high energy create a straight cylindrical zone of electronic excitations, the so-called *ion track*. Various processes may lead to severe modifications of the lattice along the ion trajectory.<sup>1</sup> Besides track formation in the bulk, swift ions may also induce sputtering from the surface. The sputter process is quantitatively described by the sputter yield  $Y$ , i.e., the number of sputtered particles per incoming ion. Sputter experiments for various systems have shown<sup>2</sup> that the yield scales with the electronic stopping power  $dE/dx$  for certain ranges of velocities as

$$Y \propto (dE/dx)^n. \quad (1)$$

Depending on the material under study, different values were found for the exponent  $n$ , e.g., at velocities above the stopping-power maximum:  $n=1$  for Ar,<sup>2,3</sup>  $n=2$  for H<sub>2</sub>O,<sup>4</sup> and  $n=4$  for LiF.<sup>5</sup>

Several analytical models have been established to describe such a dependence. In some materials, an immediate mechanism of electronic sputtering can be assumed, whereby an individual electronic excitation (such as an exciton) delivers its energy close to the surface, and may induce

sputtering.<sup>2,6</sup> Such a process obeys a linear sputter law, i.e.,  $n=1$ . Other models have been put up to explain nonlinear sputtering with  $n>1$ . All of them assume that the electronic excitation energy is converted to the atomic system. In many of these models a *threshold* exists, above which the simple power law [Eq. (1)] holds; the exact value of the threshold stopping power depends on the track radius. For example, the so-called thermal spike models assume that the surface acquires a high energy density which leads to evaporation or sublimation. These models predict  $n=2$ .<sup>7,8</sup> In contrast, the so-called pressure-pulse model<sup>9</sup> assumes that the high pressure building up in the track under the high energy densities delivered there leads to sputtering ( $n=3$ ). The related shockwave model predicts  $n=1.5$ .<sup>10-12</sup> We note that the exact value of  $n$  in these models depends on the details of the assumptions made.

In the last decade, the technique of molecular-dynamics simulation has been used to investigate in detail the processes occurring after a swift ion has penetrated a solid.<sup>13-19</sup> The molecular-dynamics approach can generally be considered as rather realistic since it is directly suited to simulating nonequilibrium effects in solids. This is in contrast to available continuum models, where the sputter mechanism is based only on surface evaporation. In these molecular-dynamics investigations, above a threshold value of the stopping power, a linear sputter law was found for a fixed track radius, while for smaller stopping powers, in the so-called threshold regime, the exponents  $n$  are much larger than 1.<sup>13</sup> By varying the interatomic potential, the excitation density,

and other parameters, a large number of different simulations<sup>15,16,18</sup> showed that the linear regime is rather stable and the power exponent only slightly varies around  $n=1$ . This finding was further confirmed by numerical simulations of the material response and the sputter process based on a hydrodynamic description.<sup>16,20–22</sup> It also became obvious that a quadratic dependence can only be obtained if the mass transport in the spike is neglected, as it is done in thermal spike models.<sup>20</sup> We furthermore note that a recent molecular-dynamics simulation for a condensed O<sub>2</sub> system showed<sup>17</sup> that the power exponent  $n$  changes if the size of the track radius is not fixed but increases as a function of  $dE/dx$ .<sup>17</sup>

In the molecular-dynamics investigations, usually simplified assumptions on the space and time scales of the electron excitation and the energy transfer to the atoms have been employed: The energy is transferred instantaneously to the atoms and is dissipated homogeneously in a cylindrical track volume. To date, there appears to exist only one particular version of the thermal spike model for track formation<sup>23–25</sup> that includes details of the lateral energy deposition profile and of the time structure of the electron-lattice coupling.<sup>5,26</sup> Sputter yields obtained with this continuum model exhibit a large nonlinear exponent of  $n=4$ .<sup>5</sup>

In this paper, we try to find an explanation for the discrepancy between the experimental sputter data exhibiting in many systems  $n>1$  and the state-of-the-art molecular-dynamics simulations which typically give  $n=1–1.5$ . The possible influence of noninstantaneous coupling to the atom system is explored by calculating sputter yields for various rates of energy transfer from the electronic to the atomic subsystem. In addition, we test to what extent the nonhomogeneous energy distribution and also the energy diffusion in the electronic system are of importance.

We perform our molecular-dynamics simulations for the specific case of a Lennard-Jones system, since the evolution of ion tracks has been studied in this system in great detail previously by molecular dynamics, and hence a detailed knowledge already exists.<sup>13–19</sup> As in these references, we choose the Lennard-Jones parameters to apply for condensed Ar. Note, however, that we do not wish to imply that our results are meant to describe the electronic sputtering of real solid Ar, as here details of the excitation dynamics (excitons) are relevant which are not modeled by us.<sup>2,3,27</sup> Our simulations should be regarded as a parameter study for a model system designed to test the effects mentioned above.

Two separate aspects of the electron dynamics are treated in this paper: Section III explores the effect of a noninstantaneous energy transfer from the electronic to the atomic system, lasting a coupling time  $\tau$ . Section IV focusses on the effects of the radial energy deposition profile as it is established by the primary  $\delta$  electrons, while here a small value of  $\tau$  is adopted.

## II. SYSTEM

In the present paper we use the Ar system for a case study. The atoms interact via the Lennard-Jones potential with a well depth of 10.32 meV and a length parameter of  $\sigma$

$=3.405 \text{ \AA}$ . The system initially has an fcc structure with an atomic density of  $n_0=0.025 \text{ \AA}^{-3}$  with (100) surface planes. The sample size was chosen between  $30 \times 30 \times 20$  and  $80 \times 80 \times 50$  atomic layers. The ion track is situated in the middle part of the square (100) surface plane and runs perpendicular to the surface into the solid; the exact location of the track axis is chosen randomly for each simulation.

The molecular-dynamics code is standard. All surfaces of the model crystal are treated as free surfaces. Atoms are considered sputtered as soon as they become separated from the target atoms by more than the potential cutoff radius,  $2.5\sigma$ . Due to the symmetry of the ion tracks studied, the sputter yield is taken as the average of forward and backward sputtering. The simulation time is set to between 20 and 70 ps. The time and the sample size are chosen according to the projectile parameters in each case in such a way that (i) the yield saturates with time; (ii) the sample temperature at the lateral simulation boundaries is below half the melting temperature,  $T_m=84 \text{ K}$ ,<sup>15</sup> at the end of the simulation; and (iii) no sputtering could occur from the lateral surfaces due to focusons. The sputter yields given below are averaged over up to 1000 individual ion impacts, in order to get reasonably small error bars. The time step of the velocity-form Verlet algorithm is automatically adapted, and varies from between 0.1 and several 10 fs.

In the course of the simulation, an atom may obtain an energy  $\delta E$  from the electronic system. Since  $\delta E$  is not necessarily small with respect to the atomic kinetic energy, we proceed as follows. If  $\mathbf{v}_i$  denotes the initial velocity of atom  $i$ , its velocity after the energy transfer is  $\mathbf{v}_f=\mathbf{v}_i+\mathbf{q}$ , where  $\mathbf{q}=q\mathbf{\Omega}$ . The value of  $q=|\mathbf{q}|$  is obtained by using energy conservation,  $Mv_f^2/2=Mv_i^2/2+\delta E$ , where  $M$  is the atom mass. The direction  $\mathbf{\Omega}$  is a random vector uniformly distributed over the accessible domain, which is simply a unit sphere for  $\delta E>0$  [note that energy transfer processes from the atoms to the electrons ( $\delta E<0$ ) are ignored in this work].

## III. NONINSTANTANEOUS ENERGY TRANSFER

In previous molecular-dynamics simulations of electronic sputtering by swift ions,<sup>13–19</sup> it was assumed that electrons transfer their energy to the atomic system *instantaneously*, such that only the time evolution of the atomic system needed to be simulated. In this section, we wish to relax this assumption, and rather assume that energy transfer from the electronic to the atomic system lasts a finite period of time  $\tau$ . The gradual energy deposition is implemented as follows. The track is modeled as a cylinder of radius  $r_0=2\sigma$ , extending perpendicularly to the surface into the solid. The total energy deposited into the electronic system by each single ion is  $E_{\text{tot}}=L \cdot (dE/dx)$ , where  $L$  denotes the depth of our system, and  $dE/dx$  the electronic stopping power. Every time interval  $\Delta t$ , each atom that is at time  $t<\tau$  inside the track volume receives an energy  $\delta E=(\Delta t/\tau)E_{\text{tot}}/N$  according to the coupling mechanism described in Sec. II. Here  $N$  is the total number of atoms that are at time  $t$  inside the track cylinder. We verified that our results do not depend on the length of the time step  $\Delta t$ , as long as it is small compared to  $\tau$ .

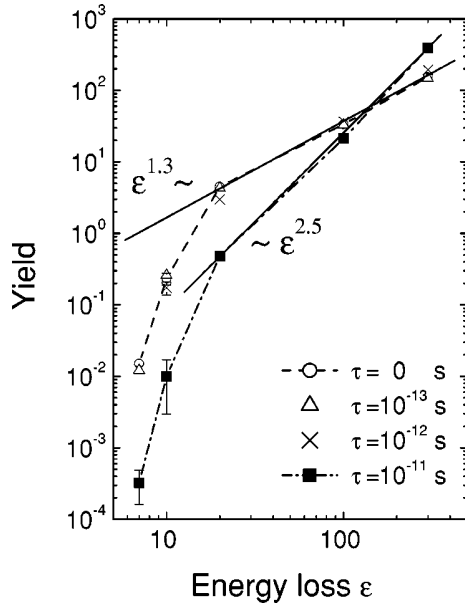


FIG. 1. Sputter yield  $Y$  vs scaled energy loss  $\epsilon = (dE/dx)(n_0^{1/3}/U)$  for various energy transfer times  $\tau$ . Error bars denote one standard deviation; if not included, the error bar is smaller than the symbol. The full lines fit the data to a power law, Eq. (1), in the limit of high energy losses  $\epsilon$ . The dashed lines are included to guide the eye for the  $\tau=0$  and the  $\tau=10$  ps data.

As is usual for Lennard-Jones systems,<sup>13</sup> we introduce the scaled energy loss

$$\epsilon = \left( \frac{dE}{dx} \right) / \frac{U}{n_0^{1/3}}, \quad (2)$$

where  $U=80$  meV is the surface binding energy of Ar. Figure 1 shows the dependence of the sputter yield  $Y$  on the scaled energy loss  $\epsilon$ . For a vanishing energy transfer time  $\tau$ , we recover the results obtained previously for instantaneous energy transfer to the track atoms.<sup>13,16</sup> Above a critical energy loss  $\epsilon_c \approx 20$ , sputtering is almost linear with an exponent  $n=1.3$ . Here, the sputter yield is  $Y(\epsilon_c) \approx 3$ , i.e., around one monolayer is sputtered from the track region. Below  $\epsilon_c$ , the yield quickly decays to zero. For fast transfer times ( $\tau=0.1-1$  ps), the yield as a function of the energy loss does not change significantly.

A different behavior appears for larger times,  $\tau=10$  ps. The yield at or below  $\epsilon_c$  is smaller by almost one order of magnitude than the yield for instantaneous energy transfer. Here, energy flow out of the track volume during the transfer time  $\tau$  (by heat conduction and by the pressure pulse moving radially out of the cylindrical track) makes less energy available for sputtering and leads to the reduction in yield. Above  $\epsilon > \epsilon_c = 20$ , the yield data still follow a power law, but the exponent has increased to  $n=2.5$ , clearly indicating a nonlinear behavior. For very high energy densities,  $\epsilon > 200$ , the yield is enhanced by a factor of 2 compared to  $\tau=0$ . Here the large amount of energy available in the track close to the surface is used more efficiently for sputtering, since the energy is fueled continuously to the atoms for  $\tau=10$  ps and

less energy is lost by the radial pressure pulse. Note that for smaller values of  $\tau$  this surplus of energy is not made use of for sputtering.

In a recent simulation<sup>28</sup> of Coulomb explosion and its effects on ion tracks it was shown that the sputter yield depends on the *quenching* time  $\tau_{\text{quench}}$ , i.e., on the time required for neutralization. It was demonstrated that the influence of  $\tau_{\text{quench}}$  on the sputter yield levels off only for  $\tau_{\text{quench}} \approx \tau_D$ , where  $\tau_D \approx 0.5$  ps is the Debye period of argon. In our simulation, we observe that the effect of hindered energy transfer from the electronic to the atomic system leads to a nonlinearity in the yield if the energy release time  $\tau \gg \tau_D$ , namely, for  $\tau = 20\tau_D$  (cf. Fig. 1). Since the authors of Ref. 28 also use a homogeneous energy distribution localized in a narrow track cylinder, the results of Ref. 28 and the present simulations appear to be compatible with each other.

#### IV. INHOMOGENEOUS ELECTRONIC ENERGY DEPOSITION AND TRANSPORT

##### A. Method

In this section we explore to what extent electronic energy transport processes within the electron subsystem influence the sputter yield. To this end, we describe the electron system via its electronic temperature  $T_e(r,t)$  and its dynamics by the heat conduction equation<sup>24-26</sup>

$$C_e \frac{\partial T_e}{\partial t} = \nabla(\Lambda_e \nabla T_e) - g(T_e - T_a) + A(r,t). \quad (3)$$

The energy deposited into the electronic system is represented by the source term  $A(r,t)$ . Its space and time dependences are factorized by writing  $A(r,t) = F(r)G(t)dE/dx$ . Here,  $dE/dx$  is the stopping power of the projectile as obtained from, e.g., the SRIM (Refs. 29 and 30) code.  $F(r)$  and  $G(t)$  are normalized functions characterizing respectively, the space and time dependences of the electronic excitations.  $G(t)$  is given by a normalized Gaussian that describes the duration of the electron cascade process. Its width and also its maximum are set here to 1 fs. Note that the factorization of the source term  $A(r,t)$  is acceptable due to the small time duration relevant for  $G$ . The radial distribution  $F(r)$  can in principle be obtained from Monte Carlo calculations,<sup>31,32</sup> where the electron cascade is followed down to the subexcitation level.<sup>31-33</sup> For reasons of convenience, however, we employ the analytical expression given by Waligorski *et al.*,<sup>33</sup> which is itself based on Monte Carlo results. It takes into account that the energy profile of the ejected electrons depends on the velocity  $v_p$  of the projectile ion. At high  $v_p$ , the electrons receive large velocities, up to  $2v_p$ . These fast  $\delta$  electrons with range  $r_{\text{max}}$  thus determine the maximum extent of the radial distribution  $F(r)$ . For  $r < r_{\text{max}}$ ,  $F(r)$  depends roughly like  $1/r^2$  on the distance  $r$  to the track axis; this dependence is only softened very close to the track axis. As a general consequence, at high  $v_p$ , the deposited energy is reduced by smearing out to larger track radii.

In Eq. (3),  $C_e$  is the specific heat of the electron system. For the case of insulators studied here, it critically depends on the number of electrons transferred to the conduction

band. For our case study, we assume that  $C_e$  is independent of time and space and has a value of  $C_e = 1 \text{ J/K cm}^3$ . For a nondegenerate free electron gas, this corresponds to 2 electrons/atoms transferred to the conduction band.

$\Lambda_e$  denotes the electronic heat conductivity. Similar to  $C_e$ , we use a space and time independent value,  $\Lambda_e = 2 \text{ W/K cm}$ . This corresponds to a heat diffusivity  $D_e = \Lambda_e / C_e = 200 \text{ nm}^2/\text{ps}$ .

The electron-phonon coupling constant  $g$  is also taken as space- and time-independent with a value  $g = 2 \times 10^{14} \text{ W/cm}^3 \text{ K}$ . Due to the electronic band gap in insulators, we exclude energy transfer processes from the atomic subsystem back to the electronic subsystem, i.e.,  $g = 0$  for  $T_e < T_a$ .

The particular values adopted for  $C_e$  and  $D_e$  are identical to the input parameters used by Toulemonde *et al.* when performing thermal spike model calculations for insulators.<sup>26</sup> Since in this section we want to treat the special effects associated with an inhomogeneous initial distribution of the deposited energy, we select an unrealistically large value for the coupling constant  $g$  (about one order of magnitude larger than in Ref. 26). Such a large value of  $g$  corresponds to an extremely short coupling time of  $\tau = C_e / g = 5 \text{ fs}$ . During this time, the heat in the electron system diffuses over a length

$$\lambda = \sqrt{4D_e\tau} = 2 \text{ nm}. \quad (4)$$

This value is small compared to the size of our simulation crystallite; we may thus neglect energy loss processes at the sample borders.

Our hybrid solution scheme for the dynamics of the coupled electronic and atomic sub-systems works as follows. After each molecular-dynamics time step, we calculate the atomic temperature  $T_a(r, t)$  as a function of the radial distance  $r$  from the track axis from the molecular-dynamics data. These temperatures are input into Eq. (3), which is then solved using a finite-difference scheme with an appropriate electronic time step (at the beginning of the simulation the electronic time step is as small as  $10^{-17} \text{ s}$ ). From the solution of this equation we obtain the electron temperature  $T_e$  and the energy transfer density  $\Delta E(r) = g\Delta t(T_e - T_a)$ . The energy  $\Delta E(r)/n_0$  is given to each atom at distance  $r$ . For the numerical solution of Eq. (3) and the calculation of  $T_a$ , we divide space into discrete cylindrical shells of width  $\Delta r = 5 \text{ \AA}$ . Then the simulation proceeds with the next molecular-dynamics time step.

## B. Results

Figure 2 displays the time evolution of the electron and atom temperatures for a 2.4-MeV He impact on Ar. The profiles shown correspond to the track axis ( $r = 0 \text{ nm}$ ) and to the two radial distances  $r = 0.5$  and  $1.5 \text{ nm}$ . The electronic temperatures reach their maxima very early, at times between 1 fs in the track center up to at most 5 fs for the larger radii. In the center of the track, the large temperature increase is mainly due to the source term  $A(r, t)$ , which peaks at 1 fs. At larger distances, the peak is smeared out and moves to larger times. Here, energy transfer by electronic heat conduction from the core to larger radii starts to play a role. Due to the

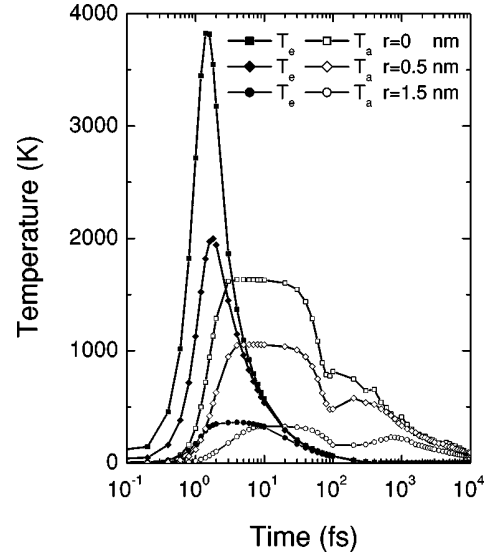


FIG. 2. Electron temperature  $T_e$  and atom temperature  $T_a$  vs time  $t$  at various radial distances  $r$  from the track cylinder axis. Data for 0.6-MeV/nucleon He bombardment of Ar, i.e., at the stopping power maximum.

large value of  $D_e$ , electronic heat conduction occurs essentially instantaneously on the atomic time scale. As time proceeds, the electronic temperature decays very quickly and becomes negligible beyond 0.1 ps due to rapid electron heat conduction and, in addition, due to the fast electron-phonon coupling time of  $\tau = 5 \text{ fs}$  implemented in this model system. As a consequence of this strong coupling, the atom system is quickly energized and reaches its maximum temperature within the first 3–7 fs. For a while (30–50 fs), the atomic temperature remains at a plateau and then decreases, while part of the kinetic energy is transformed into potential energy. At a later time, the atomic temperature reaches a second maximum, which is due to the pressure pulse generated in the hot core of the track. An estimate of the pulse velocity amounts to approximately  $20 \text{ \AA/ps}$ , this value is close to that obtained in Ref. 13. After about 0.1–1 ps equipartition and equilibrium will be reached.<sup>14</sup>

Figure 3 displays the simulated yield data for H and He impacts (see Table I) and compares them with the yields calculated for an energized cylindrical track of radius  $r_0 = 2\sigma$  (cf. Fig. 1), which we use as a reference. Drastic differences are observed, which we discuss as follows:

(1) The yields for H and He projectiles show a very steep dependence on the deposited energy. A fit to Eq. (1) gives power exponents of  $n = 11$  and  $7$  for H and He, respectively. This means, in particular, that for small  $\epsilon$  the yields are by several orders of magnitude smaller than the yield data without inclusion of electron dynamics.

(2) Two reasons contribute to this steep  $Y(\epsilon)$  dependence and the correspondingly small yields.

(a) The low sputter yield and its steep dependence on  $\epsilon$  demonstrate that we are in the *threshold regime*<sup>13,34</sup> which governs at energy losses below a critical value,  $\epsilon < \epsilon_c$ , when the energy per atom,  $E_0$ , is only slightly above the sublimation energy  $U$  to be overcome for sputtering,  $1 \leq E_0 / U \leq 2$ .

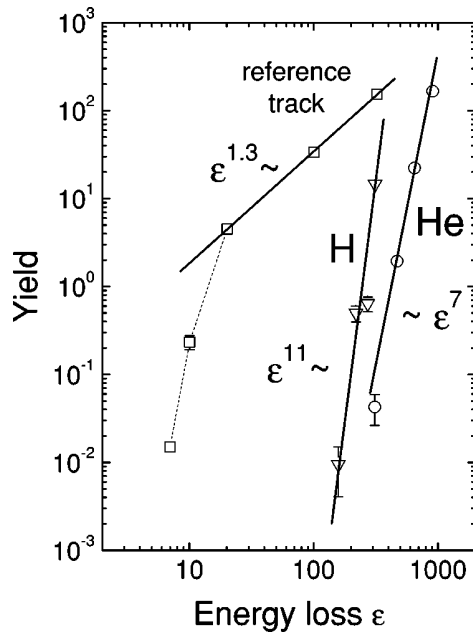


FIG. 3. Sputter yield  $Y$  vs scaled energy loss  $\epsilon$ . Data for H and He bombardment correspond to the energies given in Table I. Data marked “reference track:” simulation without electron dynamics, instantaneous energy transfer to the atoms (cf. Fig. 1, data for  $\tau = 0$ ), included as a reference. Data for H and He: simulation including electron dynamics. Lines: power-law fits [Eq. (1)].

(b) The nonhomogeneous energy deposition profile implies that the electronic excitation is large close to the track axis and small far away. As a consequence, the energy density deposited far from the track axis will be below the threshold value and is hence lost for the sputter process. Also, the energy density close to the track axis will be reduced in comparison to the model case of homogeneous energy deposition. For the case of He impact at maximum stopping power (0.6 MeV/nucleon), the situation close to the track axis is displayed in Fig. 2. Temperatures above the sublimation threshold are reached within a radius of 1.5 nm, i.e.,  $r_0 = 4\sigma$ ; this is twice as large as for the reference track. The larger radius and the corresponding lower energy density explain the comparatively small sputter yields of H and He even at the stopping power maximum.

(3) Caution has to be used when comparing the H and He data. The energy deposition profile induced by the electron cascades, i.e., the term  $F(r)$  in the energy source term  $A$  of Eq. (3), differs for each ion species and energy. In particular, the radial energy density for H and He impact decreases

when the velocity of the projectile increases. This so-called *velocity effect*<sup>23</sup> becomes especially evident if we compare the sputter yields of H and He for the same energy loss,  $\epsilon \cong 310$ . Here, the velocity of He (6.5 MeV/nucleon) is much higher than that of H (0.11 MeV/nucleon). For He, the energy is therefore deposited farther away from the track axis without contributing to sputtering, resulting in a drastically reduced sputter yield of He (0.04) compared to H (15).

For the impact energies studied here we may thus conclude that the steep  $Y(\epsilon)$  dependence can be understood by the joint action of two effects: If the ion velocity increases,  $\epsilon$  decreases; in addition, this energy is deposited in a larger volume. This combination leads to a huge drop in the energy density and could be responsible for the steep  $Y(\epsilon)$  dependence. We note that for the particular case of He and H impact on Ar the existence of the velocity effect has been known for a long time and is well documented, e.g., in the compilation (Fig. 26) of Ref. 2.

## V. SUMMARY

In this paper, we investigate the influence of two different features of electron coupling and dynamics. First the effect of a finite electron-atom coupling time  $\tau$  is studied (Sec. III). Its influence becomes significant as soon as  $\tau$  becomes large compared to the Debye period of the material.<sup>28</sup> At small stopping powers, the yield is reduced because the available energy is distributed over too long a period of time. At large stopping powers, on the other hand, the sputter yield may be even increased, since also the energy contributed late to the atomic system may induce further sputtering. Hence, for not too small energy losses a nonlinear increase of the yield with an exponent of  $n = 2.5$ , Eq. (1), results.

Second, we model the energy deposition by a realistic non-homogeneous profile (Sec. IV). In this case, a strong decrease of the sputter yield with a high sensitivity on the stopping power—i.e., a high degree of nonlinearity—could be observed. This feature is in part due to the so-called threshold effect, since energy densities—even at the track axis—are not much above the critical value required for sputtering. Furthermore, the velocity dependence of the energy deposition profile is relevant since the energy loss  $\epsilon$  decreases, when the ion velocity increases above the stopping power maximum; in addition, this energy is deposited in a larger volume.

In summary, we have shown that the inclusion of the spatial and temporal dependence of the deposited energy distribution in the modeling of swift-ion-induced track formation and the ensuing sputtering strongly influences the results. As

TABLE I. Energy  $E$ , stopping power  $dE/dx$ , and reduced energy loss  $\epsilon$  for H and He projectiles investigated by molecular-dynamics simulation.

Ion	H	H	H	H <sup>a</sup>	He	He	He	He <sup>a</sup>
$E$ (MeV/nucleon)	0.5	0.3	0.2	0.11	6.5	3.25	1.8	0.6
$dE/dx$ (eV/Å)	3.78	5.23	6.5	7.47	7.42	11.2	15.5	21.7
$\epsilon$	158.5	219	272.5	313	311	470	650	910

<sup>a</sup>At stopping power maximum.

a novel aspect, we included these dependencies in terms of the secondary electrons. In particular, the dependence of the sputter yield on the stopping power may become highly nonlinear due to this effect. While the effect of the spatial dependence of the deposited-energy distribution has been included previously via the ion track radius, the inclusion of secondary electrons and their dynamics may prove important for a realistic description of available sputter yield data.

In previous theoretical studies of swift-ion-induced sputtering, the time structure of the energy-deposition process has usually not been taken into account, while the radial

structure has been simplified to a homogeneously excited cylindrical track, and no energy density outside this track. The present paper demonstrates that a relaxation of these simplifying assumptions may sensitively affect the nonlinearity of the sputter yield.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to R. E. Johnson and E. Bringa for helpful comments on an early version of the manuscript. M.B. acknowledges financial support by GSI and HMI.

\*Also at Hahn-Meitner-Institut, Glienickestr. 100, D-14109 Berlin, Germany; and at Gesellschaft für Schwerionenforschung, Planckstr. 1, D-64291 Darmstadt, Germany

†Electronic address: urbassek@rhrk.uni-kl.de; URL: <http://www.physik.uni-kl.de/urbassek/>

<sup>1</sup>R. L. Fleischer, P. B. Price, and R. M. Walker, *Nuclear Tracks in Solids* (University of California, Berkeley, 1975).

<sup>2</sup>R. E. Johnson and J. Schou, *Mat. Fys. Medd. K. Dan. Vidensk. Selsk.* **43**, 403 (1993).

<sup>3</sup>C. T. Reimann, W. L. Brown, and R. E. Johnson, *Phys. Rev. B* **37**, 1455 (1988).

<sup>4</sup>R. E. Johnson, *Energetic Charged-Particle Interactions with Atmospheres and Surfaces* (Springer, Berlin, 1990).

<sup>5</sup>M. Toulemonde, W. Assmann, C. Trautmann, and F. Grüner, *Phys. Rev. Lett.* **88**, 057602 (2002).

<sup>6</sup>M. Szymanski, *Mat. Fys. Medd. K. Dan. Vidensk. Selsk.* **43**, 495 (1993).

<sup>7</sup>R. E. Johnson and R. Evatt, *Radiat. Eff.* **52**, 187 (1980).

<sup>8</sup>P. Sigmund and C. Claussen, *J. Appl. Phys.* **52**, 990 (1981).

<sup>9</sup>R. E. Johnson, B. U. R. Sundqvist, A. Hedin, and D. Fenyö, *Phys. Rev. B* **40**, 49 (1989).

<sup>10</sup>Y. Kitazoe, N. Hiraoka, and Y. Yamamura, *Surf. Sci.* **111**, 381 (1981).

<sup>11</sup>Y. Yamamura, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res.* **194**, 515 (1982).

<sup>12</sup>I. S. Bitensky and E. S. Parilis, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **21**, 26 (1987).

<sup>13</sup>H. M. Urbassek, H. Kafemann, and R. E. Johnson, *Phys. Rev. B* **49**, 786 (1994).

<sup>14</sup>E. M. Bringa and R. E. Johnson, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **143**, 513 (1998).

<sup>15</sup>E. M. Bringa, R. E. Johnson, and L. Dutkiewicz, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **152**, 267 (1999).

<sup>16</sup>E. M. Bringa, R. E. Johnson, and M. Jakas, *Phys. Rev. B* **60**,

15 107 (1999).

<sup>17</sup>E. M. Bringa and R. E. Johnson, *Surf. Sci.* **451**, 108 (2000).

<sup>18</sup>E. M. Bringa, M. Jakas, and R. E. Johnson, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **164–165**, 762 (2000).

<sup>19</sup>E. M. Bringa and R. E. Johnson, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **180**, 99 (2001).

<sup>20</sup>M. M. Jakas and E. M. Bringa, *Phys. Rev. B* **62**, 824 (2000).

<sup>21</sup>M. M. Jakas, *Radiat. Eff. Defects Solids* **152**, 157 (2000).

<sup>22</sup>M. M. Jakas, E. M. Bringa, and R. E. Johnson, *Phys. Rev. B* **65**, 165425 (2002).

<sup>23</sup>A. Meftah, F. Brisard, J. M. Costantini, M. Hage-Ali, J. P. Stoquert, F. Studer, and M. Toulemonde, *Phys. Rev. B* **48**, 920 (1993).

<sup>24</sup>M. Toulemonde, J. M. Costantini, C. Dufour, A. Meftah, E. Paumier, and F. Studer, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **116**, 37 (1996).

<sup>25</sup>Z. G. Wang, C. Dufour, E. Paumier, and M. Toulemonde, *J. Phys.: Condens. Matter* **6**, 6733 (1994).

<sup>26</sup>M. Toulemonde, C. Dufour, A. Meftah, and E. Paumier, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **166–167**, 903 (2000).

<sup>27</sup>W. L. Brown, C. T. Reimann, and R. E. Johnson, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **19/20**, 9 (1987).

<sup>28</sup>E. M. Bringa and R. E. Johnson, *Phys. Rev. Lett.* **88**, 165501 (2002).

<sup>29</sup>J. F. Ziegler, J. P. Biersack, and U. Littmark, *The Stopping and Range of Ions in Solids* (Pergamon, New York, 1985).

<sup>30</sup>J. F. Ziegler, <http://www.srim.org/> (2000).

<sup>31</sup>B. Gervais and S. Bouffard, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **88**, 355 (1994).

<sup>32</sup>M. Beuve, M. Caron, B. Gervais, H. Rothard, A. Clouvas, and C. Potiriadis, *Eur. Phys. J. D* **15**, 293 (2001).

<sup>33</sup>M. P. R. Waligorski, R. N. Hamm, and R. Katz, *Nucl. Tracks Radiat. Meas.* **11**, 309 (1986).

<sup>34</sup>R. E. Johnson, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* **78**, 357 (1987).



# Programme de collaboration Franco-Indienne

Objet : Molecular-Dynamics Simulation of Ion-Induced Sputtering

Rédacteurs : Michaël Beuve, Sumit Mookerjee

Date : Décembre 2006

We propose to quantify sputtering yields, angular distributions, and energy spectra for a large set of input parameters (ion energy and  $S_e$ ,  $\lambda$  of the insulator) in order to evaluate the role of energy deposition with more realistic models than the uniform energy deposition in a cylinder.... However beyond this quantitative evaluation we propose to provide an understanding of the sputtering process by three complementary actions.

## 1. Scaling with the cylinder-like energy deposition system

We do know from our simulation that the transfer of energy from the electronic subsystem to the atomic one stops for insulators before any significant atomic movement occurs. This situation is therefore similar to the instantaneous energy deposition postulated for the largely studied cylinder-like energy deposition. So our MD-thermal spike model mainly differs from the uniform-cylinder MD in the spatial distribution of deposited energy, which is no longer uniform. This action aims at searching for a simple scaling of cylinder-like energy deposition system to our. Indeed, in cylinder-like energy deposition system when the energy of the energised atoms  $E_0$  overcomes a threshold energy ( $\sim$ the surface binding energy), the yield hugely increases and scales with  $E_0 \cdot R_0^2$ , where  $R_0$  is the cylinder radius. Within our system, most of the sputtered atoms originate from the core of the track, so we can expect that it is possible to define an effective cylinder of energy deposition. From preliminary results it seems that the cylinder radius could be defined such that any atom in the cylinder receives from the electronic system a cumulated energy greater than the surface binding energy  $E_b$ . The  $E_0$  would be defined as the average of the cumulated energy over the effective cylinder. This definition can be mathematically expressed as:

$$Y_{Th} = \iint_{E(r) > E_b} \frac{\partial Y_{Cyl}[E(r)]}{\partial S} dS \propto \iint_{E(r) > E_b} E(r) dS$$

If we show out that this scaling matches with the yield deduced from our simulation, it means that the mechanisms of energy transport and atomic ejection are similar for cylinder-like energy deposition and thermal spike like deposition. The difference in the yield features, in particular the difference of the exponent in the  $S_e$  dependency, would therefore be a signature of the spatial distribution of energy deposition to the atomic subsystem. We could then expect to deduce from the experimental exponent precious information on the transfer of the electronic excitation into energised atoms.

Task:

Testing this scaling, for a set of

- $\lambda$  values (1-5 nm)
- Stopping power (over threshold)
- Incident ion specific energy (1 MeV/n and 10 MeV/n)

## 2. Studying hydrodynamic properties

The validity of defining thermodynamic quantities and making reference to some notions as melting, evaporation... within such short time and space scales is still an open question.

Passing through thermodynamics is convenient since it provides both a scheme of understanding and a limited set of representative quantities (T,P..) . It is also crucial to the thermal spike model by Toulemonde et al. and more recently to the hydrodynamic model by Jakas et al. .In our approach the coupling term  $g(T_e-T_a)$  can be considered as an ad hoc term to progress to a more realistic transfer energy than the cylinder like deposition. In other words,  $T_a$  has not necessary to be considered as thermodynamic temperature but as the kinetic temperature with its own definition. Regarding the success of thermal spike model, the coupling term seems quite relevant. However it seems interesting to evaluate the thermodynamic meaning of this term. The relevance of thermodynamics for such a problem has already been studying by Bringa et al. but in the limitation of time scale. We propose to study the limitation of space scale. First we will evaluate the minimal volume extension for which a portion of the solid can be considered as bulk-like. A minimum requirement is that the internal potential energy has to dominate the interaction potential with the rest of the system. If not the evolution of this entity will be mainly governed by the environment. Second, we will try to establish a relation between on one hand thermodynamic quantities (T,P..) and thermodynamic properties (melting, vaporisation) and on the other hand the microscopic parameters (local order, kinetic energy, potential energy, mechanic energy). We can in particular follow some published works. According to the obtained results, we might be able to provide a thermodynamic description of the sputtering.

Task:

For several positions and sizes of a volume in a large sample:

- To evaluate the ratio between interface potential and internal potential of the entity defined by the volume
- To evaluate, for this entity the temperature, the pressure, the mechanical energy per atom , the potential energy per atom, the kinetic energy per atom, the local order as a function of the energy per atom that given to the whole sample.
- To deduce a relation between melting and vaporisation, and, the Newtonian description of the entity.
- To deduce from this study an minimal space scale

### **3. Pointing the main features/parameters**

The advantage of MD simulation with regard to thermodynamic model is that it does not make any particular assumption on the energy transport and on the process of sputtering. The calculations are therefore in principle more realistic. The inconvenient is that it provides a huge set of variables. So even if the processes are accurately described, they cannot be easily understood. An action will be to define some global quantities for which a signature of the processes could be deduced. We propose an exhaustive study of the followings quantities. In particular a comparison will be undertaken between the thermal energy deposition and the cylinder-like energy deposition with the goal to point out particular features.

#### ***3.1. Correlation between received energy $E_0$ and the energy $E_s$ after sputtering***

The difference between  $E_0$  and  $E_s$  would be the combined effect of the atom transport to the surface and the passage through the surface barrier. By plotting for all sputtered atoms  $E$  as a function of  $E_0$ , we may expect to isolate and quantify:

- The effect of the surface binding, which should reduce the kinetic energy. Does this barrier similar when few atoms are ejected (isolated effect) and when a great number of atoms are sputtered (collective effect)
- The reduction of energy by the transport
- Or on the contrary the gain of energy from neighbour atoms.

This correlation could be reduced to a subset of sputtered atoms. For example, to the atoms sputtered from the first or the second layer.

### **3.2. Yield spectra in received energy $E_0$**

$\frac{dY_{Th}}{dE_0}$  spectrum will indicate in terms of transferred energy what are the main contribution among the energised atoms to the yield. However it may also be considered as a general expression of the yield scaling to  $E_0$ . We can expect the form of this spectrum to reflect both the energy required to cross the surface barrier, and the radial extent and symmetry of the energised region from which sputtering takes place. Can the observed form for this spectrum be reproduced by thermal-like energy deposition? What ever the material properties ( $\lambda$ ) are? Whatever the ion beam is (Se, velocity)?

### **3.3. Yield spectra in layer**

$\frac{\partial Y_{Th}}{\partial z_0}$  spectrum will indicate if the main contribution of the energised atoms to the yield comes from the surface or from deeply in the target.

### **3.4. Yield spectra in initial radius $R_0$**

$\frac{\partial Y_{Th}}{\partial R_0}$  spectrum will indicate if the sputtered atoms stems from the core of the track or even far away. It could help in defining a track of sputtering (max radius for 90% of the yield). By limiting the spectrum to the subset of sputtered atoms that come from one specific layer, we could establish if it exists a cone of sputtered atoms. This spectrum may also be considered as a general expression of the yield scaling to  $R_0$ . More precisely, the spectrum  $\frac{\partial Y_{Th}}{\partial R_0^2}$  is expected to be constant when the atom is given a quantity of energy over the surface binding energy.



# Chapitre 8

## Annexes de l'interaction ion-matière vivante



ELSEVIER

doi:10.1016/j.ijrobp.2007.10.050

## CLINICAL INVESTIGATION

# RADIOBIOLOGIC PARAMETERS AND LOCAL EFFECT MODEL PREDICTIONS FOR HEAD-AND-NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMAS EXPOSED TO HIGH LINEAR ENERGY TRANSFER IONS

MICHAEL BEUVE, PH.D.,\* GERSENDE ALPHONSE, PH.D.,<sup>†‡</sup> MIRA MAALOUF,<sup>†</sup> ANTHONY COLLIAUX<sup>1</sup>,  
 PRISCILLA BATTISTON-MONTAGNE,<sup>†</sup> PATRICE JALADE, PH.D.,<sup>‡</sup> EMMANUEL BALANZAT, PH.D.,<sup>§</sup>  
 ALBERT DEMEYER, PH.D.,\* MARCEL BAJARD, PH.D.,\* AND CLAIRE RODRIGUEZ-LAFRASSE, PH.D.<sup>†</sup>

\*IPNL, LIRIS, IN2P3, Université Lyon 1, Villeurbanne, France; <sup>†</sup>Laboratoire de Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine Lyon-Sud, Université Lyon, Oullins, France; <sup>‡</sup>Hospices Civils de Lyon, Service de Radiothérapie, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre Bénite, France; and <sup>§</sup>CIRIL, Caen, France

**Purpose:** To establish the radiobiologic parameters of head-and-neck squamous cell carcinomas (HNSCC) in response to ion irradiation with various linear energy transfer (LET) values and to evaluate the relevance of the local effect model (LEM) in HNSCC.

**Methods and Materials:** Cell survival curves were established in radiosensitive SCC61 and radioresistant SQ20B cell lines irradiated with (33.6 and 184 keV/μm) carbon, (302 keV/μm) argon, and X-rays. The results of ion experiments were confronted to LEM predictions.

**Results:** The relative biologic efficiency ranged from 1.4 to 4.0 for SCC61 and 2.1 to 3.0 for SQ20B cells. Fixing an arbitrary D<sub>0</sub> parameter, which characterized survival to X-ray at high doses (>10 Gy), gave unsatisfying LEM predictions for both cell lines. For D<sub>0</sub> = 10 Gy, the error on survival fraction at 2 Gy amounted to a factor of 10 for (184 keV/μm) carbon in SCC61 cells. We showed that the slope (s<sub>max</sub>) of the survival curve at high doses was much more reliable than D<sub>0</sub>. Fitting s<sub>max</sub> to 2.5 Gy<sup>-1</sup> gave better predictions for both cell lines. Nevertheless, LEM could not predict the responses to fast and slow ions with the same accuracy.

**Conclusions:** The LEM could predict the main trends of these experimental data with correct orders of magnitude while s<sub>max</sub> was optimized. Thus the efficiency of carbon ions cannot be simply extracted from the clinical response of a patient to X-rays. LEM should help to optimize planning for hadrontherapy if a set of experimental data is available for high-LET radiations in various types of tumors. © 2008 Elsevier Inc.

**High-LET ion, Carbon irradiation, Argon irradiation, Local effect model, Head-and-neck squamous cell carcinoma.**

## INTRODUCTION

Hadrontherapy by carbon ions is clearly efficient to cure tumors resistant to conventional radiotherapy (1–3) because of the specific physical and biologic properties of light ions. Very precise lateral and longitudinal dose profiles can be achieved even at large penetration depths (4) and doses delivered to the patient can be controlled by positron emission tomography (5). The biologic efficiency stems from

a low effect at the entrance in healthy tissues and a high relative biologic effect (RBE) at the tumor position (4). Therefore treatment planning has to integrate physical parameters, biologic parameters, and models to optimize tumor control. Hence the local effect model (LEM) aims at extrapolating to hadrontherapy all the knowledge accumulated in the case of conventional radiotherapy. Comparisons with experimental data demonstrate that LEM is well suited to predict

Reprint requests to: Dr. Michael Beuve, IPNL, Bâtiment DIRAC, 43, bd du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne cedex, France. Tel: 00 33 4 72 44 79 36; Fax: 00 33 4 72 43 15 36; E-mail: mbeuve@ipnl.in2p3.fr

This work was achieved within the scientific framework of the French ETOILE project of hadrontherapy and supported in part by the Région Rhône-Alpes, the Communauté Urbaine de Lyon and the LIGUE contre le Cancer, section de l'Ain. Anthony Colliaux was funded by the Institut National du Cancer (INCA).

Conflict of Interest: None.

**Acknowledgments**—We thank all who participated in experiments at GANIL or GSI: Marie-Thérèse Aloy, Dominique Ardail, Christophe Badie, Clara Bionda, Anthony Boivin, Jacques Bodennec,

Djamel Dabli, Francis Djoumessi, Elie Hadchity, Nelly Loupeda, Marie-Charlotte Ricol, and Selena Trajkovic-Bodennec. We also thank Joel Rochat, Joseph Remillieux, and Jacques Balosso for their continued assistance in accomplishing this work. We are grateful to the personnel of the radiotherapy department (Dr. P. Romestaing and Dr. O. Chapet) for allowing us access to the gamma irradiators of the Lyon-Sud Hospital Center. We also wish to thank A. Batalla (François Baclesse Cancer Center, Caen, France), the staff of the LARIA, CIRIL (GANIL, Caen, France), and Biophysics (GSI, Darmstadt, Germany) laboratories for their help in experiments.

Received Sept 12, 2007, and in revised form Oct 22, 2007. Accepted for publication Oct 24, 2007.

71 survival in various healthy mammalian cell lines (6).  
72 However, to date, it seems that LEM has not been studied  
73 extensively in human tumor cells (7).

74 The aim of this study was to evaluate the prediction of LEM  
75 in two head-and-neck squamous cell carcinomas (HNSCC)  
76 cell lines derived from tumor of the pharynx (SCC61) and  
77 neck (SQ20B) that display opposite sensitivity to photon irra-  
78 diation. Cell survival was chosen as the end point, among  
79 others, considering its correlation with tumor regression.  
80 Standardization of experimental protocols for both photon  
81 and ion irradiation (argon and carbon) allowed us to establish  
82 conclusions concerning our evaluation of LEM.

## 84 MATERIALS AND METHODS

### 86 Local effect model

87 The LEM model stands in the framework of “track structure”  
88 models (8), which considers that the particular features of ion-  
89 induced biologic effects, such as RBE or the presence of hooks in  
90 inactivation cross-sections (9), stems from the strong heterogeneity  
91 of the deposited energy. Although some models (10) clearly  
92 separate the irradiated volume into intratrack and intertrack compo-  
93 nents, respectively responsible for “ion-kill” and “gamma-kill”  
94 events, the LEM proposes instead a formulation simply based on  
95 the local energy distribution and the response to X-rays. The main  
96 points of LEM, summarized in the following sections, are described  
97 elsewhere (11).

98 By definition, the survival probability is the probability that a cell  
99 does not undergo any lethal event. Assuming a Poisson distribution  
100 for lethal event numbers, the mean number of induced lethal events  
101 is:

$$101 N_{lethal}(D) = -\ln[S(D)] \quad (1)$$

102 where  $S(D)$  is the surviving probability at dose  $D$ .

103 The LEM assumes that  $N_{lethal}$  is in fact a local quantity generated  
104 by the local dose. For X-ray radiation, which is assumed homoge-  
105 nous throughout the cell, the lethal event probability is homogenous  
106 in the sensitive volume  $V_N$  of the cell. The sensitive volume is  
107 restricted to the cell nucleus described by its radius. For ion irradia-  
108 tion, the local dose is highly heterogeneous. The mean number  
109 of lethal events results from the contribution of each local event:

$$110 N_{lethal} = \iiint_{V_N} \frac{\ln[S_X(D(r))]}{V_N} dr \quad (2)$$

111 The local dose  $D(r)$  is the superimposition of the dose deposited  
112 by each impinging ion for a given irradiation configuration. Because  
113 of the radial symmetry of track structure, the dose deposited by each  
114 ion is approximated by a radial dose:

$$115 \begin{cases} D(r) = \frac{\lambda}{r^2} \text{ for } r < r_{min} \\ D(r) = \frac{\lambda}{r^2} \text{ for } r_{min} \leq r < r_{max} \end{cases} \quad (3)$$

116 where  $r$  is the distance to the ion trajectory.

117 The radial dose is an important parameter because it contains the  
118 ion's atomic number and energy. In particular, it includes the LET  
119 value through the normalization coefficient  $\lambda$ . We used in our case  
120 LET values provided by the code SRIM 2003 (12). Although  $r_{min}$   
121 is fixed to 10 nm,  $r_{max}$ , the maximal distance ranged by the delta  
122 electrons, depends on the ion energy. The survival probability is  
123 derived from Eq. 1. To be compared with the experimental value

at ion dose  $D_{ion}$ , the calculated survival is averaged by Monte Carlo  
simulation over many irradiation configurations. Although local  
doses can reach very high levels, survival curves can only be  
measured for doses of X-ray lower than 10 Gy. Therefore the linear  
quadratic (LQ) model, which is used to describe cell survival to X-  
rays, is extrapolated continuously and linearly beyond a threshold  
dose,  $D_0$ , and both the function and its derivative are continuous.

$$134 \begin{cases} -\ln[S_X(D)] = \alpha D + \beta D^2 \text{ for } D < D_0 \\ = s_{max}(D - D_0) - \ln[S(D_0)] \text{ for } \\ D > D_0 \text{ with } s_{max} = \alpha + 2.\beta.D_0 \end{cases} \quad (4)$$

### 141 Cell culture and nuclear size measurement

142 The SCC61 and SQ20B cell lines were established respectively  
143 from HNSCC of the pharynx and neck as described elsewhere  
144 (13) and cultured as previously reported (14). To measure the sizes  
145 of nuclei, cells were grown on coverslips for 48 h, fixed with 2.5%  
146 paraformaldehyde, permeabilized with Triton X 100, and stained  
147 with SYTOX Green nucleic acid stain (Invitrogen, Carlsbad, CA)  
148 before visualization using confocal microscopy (Centre technologi-  
149 que des microstructures, Université Lyon1, France). The mean  
150 nuclear surface area ( $S$ ) was measured for 1,000 cells of each cell  
151 line using standard image analysis software and the radius ( $R$ )  
152 was determined according to  $R = \sqrt{S/\pi}$ .

### 153 Irradiation procedures

154 Monolayers of cultured cells were irradiated with carbon or argon  
155 particles at fixed LET (track-segment protocol) and fixed ion energy.  
156 We irradiated at GANIL (Grand Accélérateur National d'Ions  
157 Lourds, Caen, France) with carbon (75 MeV/n) (C[75 MeV/n])  
158 and argon (95 MeV/n) (Ar[95 MeV/n]) and at GSI (Gesellschaft  
159 für Schwerionenforschung, Darmstadt, Germany) with c[11.4  
160 MeV/n]. Taking into account the traversal by the projectiles of the  
161 vacuum windows (20  $\mu\text{m}$  Kapton at GSI and 10  $\mu\text{m}$  stainless in  
162 a G4 room at GANIL) and the flasks' front face (0.124 g/cm<sup>2</sup>) for  
163 GANIL experiments, the LET and ion energy (SRIM 2003 code cal-  
164 culation) (12) in the cells were 33.6 keV/ $\mu\text{m}$  C[72 MeV/n], 184 keV/  
165  $\mu\text{m}$  C[9.8 MeV/n]m, and 302 keV/ $\mu\text{m}$  Ar[85 MeV/n], respectively.

166 Although experiments with high-velocity ions (experiments at  
167 GANIL) can be achieved in standard culture flasks (Method 1),  
168 the lowest LET carbon study required a specific experimental setup  
169 and protocol (Method 2). The ranges in water of Ar[85 MeV/n] and  
170 C[72 MeV/n] beams are 6 mm and 17 mm, respectively, compared  
171 with the 0.4-mm range of C[9.8 MeV/n]. X-ray survival curves were  
172 therefore established for both protocols.

### 173 Photon irradiation

174 Method 1: Ten to 16 h before irradiation, SCC61 and SQ20B cells  
175 were seeded in 10 flasks of 12.5 cm<sup>2</sup> at different densities, depend-  
176 ing on the dose of radiation. Cells were irradiated at room tempera-  
177 ture on a Clinac CD irradiator with a photon energy of 10 MV, at  
178 doses of 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, or 6 Gy, delivered at a dose  
179 rate of 2 Gy/min. The irradiations were performed under clinical  
180 conditions in the radiotherapy department of Lyon-Sud hospital.  
181 The ionization chambers used for dose measurements were  
182 calibrated according to international protocols.

183 Method 2: Cells were plated 10–16 h before irradiation. Unlike  
184 Method 1, both cell lines were seeded at one unique concentration  
in Petri dishes (36.3 cm<sup>2</sup> area). Irradiations were performed at GSI

with 250 kV X-rays at a dose rate of 1 Gy/min with doses ranging from 0.5 to 6 Gy.

*C[72 MeV/n] and Ar[85 MeV/n]*

For both ions, irradiations were performed in the G4 room of GANIL for which the irradiation field can reach up to 4 × 40 cm. The seeding procedure was the same as described in Method 1. The inoculated SQ20B and SCC61 cells number was determined with respect to the plating efficiency and the expected survival, to obtain 50–100 colonies. In G4 room, four 12.5 cm<sup>2</sup> flasks were irradiated vertically at the same time with varying between 0.5 to 6 Gy at a constant dose rate of 2 Gy/min. Two calibrated ionization chambers hanging close to the samples were used to monitor the absolute dose. At low dose, we compared the dose measurement with fluence measurement using a nuclear track detector (CR39) (15). As expected, the ratio dose over fluence gave a stopping power value to within 6%, in agreement with the tables published by Ziegler (12). To ensure a uniform constant dose, X-Omat films were intercalated systematically between the beam and samples. Any colony that developed outside the beam area for which the dose error was higher than 10% was disregarded.

*C[9.8 MeV/n]*

Irradiations were performed at GSI with the UNILAC linear accelerator. The protocol for irradiation and dose measurement was described elsewhere (16). As in Method 2, aliquots of 3 × 10<sup>5</sup> SCC61 or SQ20B cells were seeded in Petri dishes and irradiated at doses varying between 0 and 6 Gy. Petri dishes containing cell cultures were opened and placed in a magazine full of sterile medium without fetal calf serum. During irradiation, a robot took the dishes one by one and placed the cells directly in front of the beam. At this energy, the ion range is quite low and particular care is required to ensure there is no significant beam straggling. The exit vacuum window consisted of a Kapton foil. The Petri dishes were opened and just covered by a thin film of culture medium. After irradiation, cells were trypsinized and reseeded with medium containing 10% fetal calf serum at appropriate concentration in six 25 cm<sup>2</sup> flasks before they were returned to the incubator. Beam homogeneity was controlled before experiments through the observation of a ZnS screen directly set in the beam. Absolute dose was monitored using an ionization chamber. A comparison of measured dose with CR39 nuclear track detectors exhibited a linear dose response for a fluence range of 10<sup>3</sup>–10<sup>7</sup> particles/cm<sup>2</sup>.

*Cell survival assay*

Cell survival was assessed by a standard colony formation assay (17). Ten days after irradiation, cells were washed twice with phosphate-buffered saline, fixed with ethanol, and stained with a 5% Giemsa solution. Colonies containing more than 2<sup>6</sup> cells were scored to calculate the surviving fractions S(D) at each dose (D) according to:

$$S(D) = \frac{n(D)}{PE \cdot N(D)} \quad (5)$$

where *n* represents the colony number, *N* the seeded-cell number, and *PE* the plating efficiency.

*Statistical analysis*

The accuracy of LEM predictions depends on the  $\alpha$  and  $\beta$  - parameters of the LQ model. However, we observed that these values were very sensitive to fluctuations in experimental data.

We therefore undertook a statistical analysis, developed an optimized estimator *P* for survival probability, and obtained:

$$P = \sum_{i=1}^q \alpha_i \frac{n_i}{N_i} \quad (6)$$

with:

$$\alpha_i = \frac{n_i}{\sum_{i=1}^q n_i} / \frac{N_i}{\sum_{i=1}^q N_i} \quad (7)$$

where *n<sub>i</sub>* (*N<sub>i</sub>*, respectively) represents the number of colonies (the desired number of seeded cells, respectively) of the flask *i*. We also proposed an estimator to gather the results of independent experiments:

$$S = \sum_{i=1}^q \alpha_i S_i \quad (8)$$

with:

$$\alpha_i = \sigma^{-2}(S_i) / \sum_{i=1}^q \sigma^{-2}(S_i) \quad (9)$$

$$\left( \frac{\sigma(S)}{\langle S \rangle} \right)^2 = \left( \frac{\sigma(P)}{\langle P \rangle} \right)^2 + \left( \frac{\sigma(PE)}{\langle PE \rangle} \right)^2$$

$$\frac{\sigma(P)}{P} = \frac{1}{\sqrt{\sum_{i=1}^q n_i}} \text{ and } \frac{\sigma(PE)}{PE} = \frac{1}{\sqrt{\sum_{i=1}^q n(PE)_i}} \quad (10)$$

Here *n(PE)<sub>i</sub>* is defined as the number of colonies counted in the flask “*i*” in the experiment for determining *PE*. The standard error for the average survival is:

$$\sigma(S) = 1 / \sqrt{\sum_{i=1}^q \sigma^{-2}(S_i)} \quad (11)$$

In the following results, the error bars refer to 95% confidence intervals. All these statistical developments were applied to define the experimental conditions that ensured a statistical error of about ±5%, for the determination of survival to photons.

**RESULTS**

*Determination of the LEM input  $\alpha$  and  $\beta$  parameters*

The  $\alpha$  and  $\beta$  input parameters of the LEM were determined from the measurement of survival to photons for both SCC61 and SQ20B cell lines. Colony formation assays used the two protocols described in the Materials and Methods. Each value was averaged over 4–10 independent samples and experiments were performed three times. Error bars were calculated as described above. Figures 1a and b show the dose–response curves for the cell-killing effects of photons on SCC61 and SQ20B cells. As mentioned previously, accuracy is essential for any LEM application. Despite the explicit PE corrections in Eq. 5 (Table 1), the PE can suffer from statistical fluctuations. Therefore we set the survival value at zero dose to be



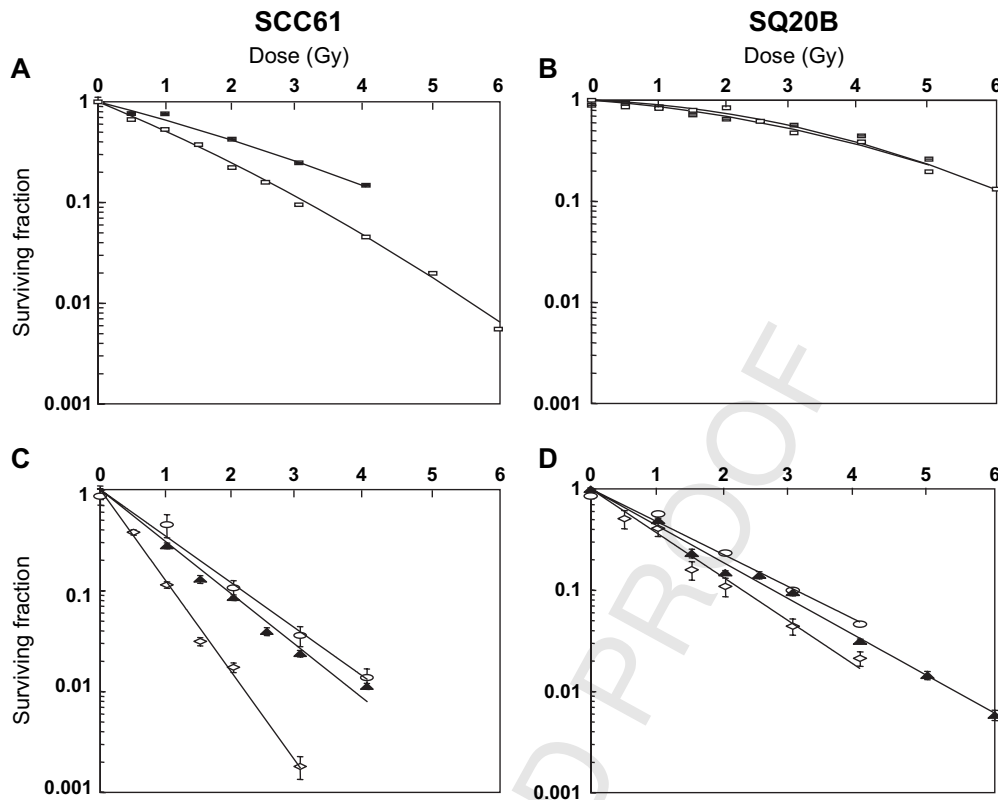


Fig. 1. Dose–response curves for killing of SCC61 (left) and SQ20B cells (right) to X-ray (a, b) and ions (c, d): X-ray with method1 (full squares); X-ray with method 2 (open squares); C[72 MeV/n] (open circles); Ar[85 MeV/n] (full triangles); Ar[9.8MeV/n] (open diamonds).

a free parameter. For practical purposes, we added a free constant “c” to the second-order polynomial  $\alpha.D + \beta.D^2$ . We observed low values of c, which demonstrate a good estimation of the PE (the corrections to PE were less than 10%). After renormalization, each dose point was averaged over the different experiments, according to the formulation proposed in the Statistical Analysis section. This procedure avoids the usual attribution of the same weight to experimental points despite possible higher error bars. Mathematically speaking, our estimator is more efficient because the standard error is lower. We fitted the LQ model to experimental data using a standard process of minimization (least mean squares). To estimate the reliability of the estimated  $\alpha$  and  $\beta$  parameters, we shifted some points within their error bars and estimated new values. We observed that the  $\beta$  value could vary dramatically, although the  $\alpha$  parameter and the general feature of the LQ curve did not change significantly. In some cases, the  $\beta$  parameter could be multiplied or divided

by a factor of 2 or more, which is a severe problem because this parameter plays a core role in LEM predictions. Indeed, the slope  $s_{\max}$  of the extrapolated survival curve was almost proportional to  $\beta$  (Eq. 4). Mathematically, minimization methods are adapted when the number of parameters is low compared with the number of experimental points or when the experimental errors are low. This is not the case for cell-based experiments, for which the maximal covered dose cannot overcome 6–10 Gy, and therefore the number of studied doses ranges between 6 and 10 at most. Moreover, despite an identical number of free parameters, the quadratic polynomial  $\alpha.D + \beta.D^2$  is more flexible compared, for instance, with a straight line. Therefore we proposed an alternative method. Instead of fitting an LQ model to the experimental survival  $S(D)$ , we fitted the straight line  $\alpha + \beta.D$  on the experimental curve  $\frac{-\ln(S(D))}{D}$ . This method presented several advantages. First, it was possible to evaluate the relevance of the LQ model by verifying that the

Table 1. Parameters of the linear-quadratic model obtained for SCC61 and SQ20B cell lines irradiated with photons by methods 1 and 2

	Cell line	Plating efficiency	$\alpha$ (Gy <sup>-1</sup> )	$\beta$ (Gy <sup>-2</sup> )	$\alpha/\beta$ (Gy)	SF2	D50 (Gy)	D10 (Gy)
Method 1	SCC61	0.2	0.63	0.035	18.0	0.25	1.0	3.1
	SQ20B	0.2	0.058	0.047	1.2	0.74	3.3	6.4
Method 2	SCC61	0.3	0.39	0.024	16.3	0.42	1.6	4.6
	SQ20B	0.2	0.11	0.037	3.0	0.69	3.1	6.5

Abbreviations:  $\alpha$  and  $\beta$  = parameters for linear-quadratic model; SF2 = survival fraction at 2 Gy; D50 and D10 = doses corresponding to respectively 50% and 10% of survival.

experimental points described a straight line to within fluctuation levels. Second, we could perform a manual estimation of the straight-line parameters and then compare these parameters with the numerical minimization. Last, the estimation of the error bars on  $\alpha$  and  $\beta$  parameters was straightforward. The new results were better because the worst uncertainty on  $\beta$  parameters was 50% for one experiment with Method 2 in the SQ20B cells. The results, including  $\alpha$ ,  $\beta$ , SF2, dose of 50%, and 10% survival, are shown in Table 1 for both cell lines. Figure 1 and Table 1 confirm that the SCC61 cells were more radiosensitive than the SQ20B cells (14). A shoulder was clearly observed for the SQ20B radioresistant cells ( $\alpha/\beta \approx 2$  Gy), so we might expect a higher RBE in response to ions. SQ20B cells displayed similar results with both protocols of seeding and irradiation. Instead, SCC61 parameters varied significantly between the two protocols. The difference observed was greater for the  $\alpha$  parameter (50% variation) than for  $\beta$  (32%). These results highlight the importance of establishing survival curves with a common protocol for photons and ion irradiation in SCC61 cells.

#### Cell nuclear radius

The mean radius was  $7.1 \pm 0.8 \mu\text{m}$  for the SCC61 cell line and  $7.9 \pm 1.1 \mu\text{m}$  for SQ20B.

#### Radiobiological parameters for the response to ions

Theoretically, Ar[85 MeV/n] provides a way to increase the LET without changing ion velocity with regard to C[72 MeV/n]. On the contrary, comparison of Ar[85 MeV/n] to C[9.8 MeV/n] underlines the influence of velocity for two equivalent high-LET ions. This set of ions provides a good test for models. Figures 1c and d show the experimental dose–response curves for these three ions for both cell lines; Table 2 summarizes the radiobiologic parameters. As expected, clonogenic survival to C[72 MeV/n] was lower than for X-ray exposure. The  $\alpha$  value was estimated to be  $1.08 \text{ Gy}^{-1}$  for the SCC61 cell line and  $0.76 \text{ Gy}^{-1}$  for SQ20B cells. A shoulder could no longer be observed even for SQ20B cells. The RBE at 10% survival was 1.5 for the SCC61 cells and 2.1 for SQ20B. In response to Ar[85 MeV/n], the  $\alpha$  value was estimated to be  $1.2 \text{ Gy}^{-1}$  for the SCC61 cell line and  $0.85 \text{ Gy}^{-1}$  for SQ20B cells. The RBE was 1.6 for SCC61 cells and 2.4 for SQ20B. The efficiency of C[9.8 MeV/n] with regard to C[72 MeV/n] and Ar[85 MeV/n] was significantly higher. The  $\alpha$  value was  $2.1 \text{ Gy}^{-1}$  for SCC61 cells and  $1.0 \text{ Gy}^{-1}$  for SQ20B, and the RBE values were 4.2 and 2.8,

respectively. Whatever the beam used, the SQ20B cell line was more resistant than the SCC61 cells.

#### Experimental data versus predicted data of LEM

We next applied the LEM to predict ion-induced cell killing from measurements of the dose–response curves for photons and from the nuclear radius. Because LEM requires a cell-line response to X-rays for high doses ( $>10$  Gy), we extrapolated the photon response to high doses according to the original author's procedure (11) (Eq. 4). For both cell lines, we chose  $D_0 = 10$  Gy, which corresponds to the value reported for the V79 reference cell line (18, 19). The results are presented in Fig. 2a and b. The LEM prediction did not match the experimental data, although there was a general tendency for agreement with it. To improve the accuracy of prediction, we then allowed  $D_0$  to be a free parameter. Table 3 presents the results of  $D_0$  optimized for each ion in both cell lines. For the SCC61 cell line, the optimized  $D_0$  values were similar in response to C[72 MeV/n] and Ar[85 MeV/n], but the values for SQ20B cells differed by 35%. Concerning C[9.8 MeV/n],  $D_0$  were calculated for the  $\alpha$  and  $\beta$  parameters of both protocols. The  $\frac{D_0(\text{method2})}{D_0(\text{method1})}$  ratio was 2.2 for SCC61 cells and 1.4 for SQ20B. Thus  $D_0$  clearly depended on the set of  $\alpha$  and  $\beta$  parameters used as inputs, even in the SQ20B cell line for which the seeding protocol did not influence cell survival significantly. These results were to be expected because the survival over the threshold  $D_0$  is essentially governed by the slope of  $s_{\text{max}} = \alpha + 2\beta \cdot D_0$ . Changing the  $\beta$  parameter changed  $D_0$  to achieve the same slope. Therefore we fitted  $s_{\text{max}}$  (instead of  $D_0$ ), which directly represented the response to photons at high doses. As can be seen in Table 3, the variation of the fitted  $s_{\text{max}}$  over all experimental conditions was lower than that for  $D_0$ . The worst variation was 1.3 in SCC61 cells and 1.1 in SQ20B when comparing Methods 1 and 2 for C[9.8 MeV/n]. Thus  $s_{\text{max}}$  gave a better parameter than  $D_0$ .

We could now achieve the initial goal of finding parameters for HNSCC applicable to treatment planning in hadrontherapy. We therefore optimized  $s_{\text{max}}$  for both cell lines and found that a  $2.5 \text{ Gy}^{-1}$  value appeared adequate. The LEM predictions are represented in Fig. 2c and d. The agreement between LEM and experimental data was much better than the previous results for  $D_0 = 10$  Gy shown in Fig. 2a and b. The main trends were respected and the order of magnitude of survival values was more acceptable. Nevertheless, despite this optimization, the LEM model could not predict the cell

Table 2. Biologic parameters of SCC61 and SQ20B cell lines irradiated with carbon (72 MeV/n), argon (85 MeV/n), and carbon (9.8 MeV/n)

Radiation	Cell line	SF2	$\alpha$ (Gy <sup>-1</sup> )	D50 (Gy)	D10 (Gy)	Relative biologic efficiency
Carbon 72 MeV/n	SCC61	0.11	1.08	0.64	2.1	1.5
	SQ20B	0.23	0.76	0.91	3.0	2.1
Argon 85 MeV/n	SCC61	0.09	1.2	0.58	1.9	1.6
	SQ20B	0.18	0.85	0.82	2.7	2.4
Carbon 9.8 MeV/n	SCC61	0.015	2.1	0.33	1.1	4.2
	SQ20B	0.13	1.0	0.69	2.3	2.8

Abbreviations: SF2 = survival fraction at 2 Gy; D<sub>50</sub> and D<sub>10</sub> = doses corresponding to respectively 50% and 10% of survival.

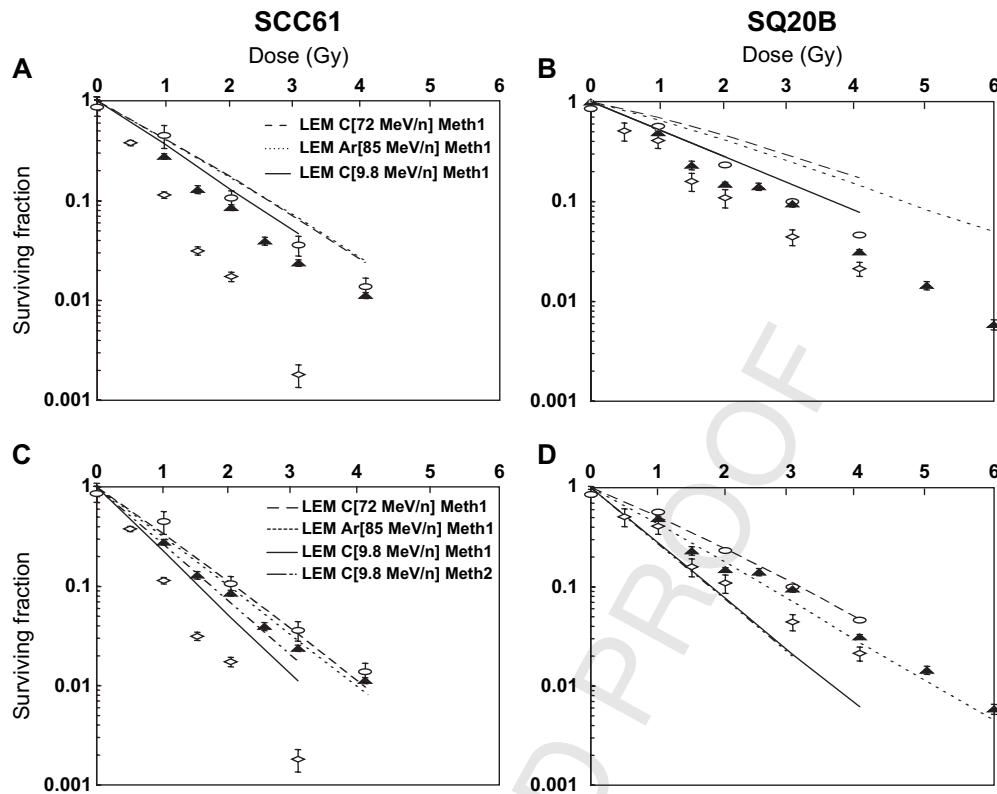


Fig. 2. Comparisons of local effect model predictions for the experimental data of Fig. 1c and d for SCC61 (left) and SQ20B cells (right). Calculations are performed using  $D_0 = 10$  Gy (a, b) and  $s_{\max} = 2.5$  Gy $^{-1}$  (c, d). Experiments: C[72 MeV/n] (open circles); Ar[85 MeV/n] (full triangles); C[9.8 MeV/n] (open triangles). For C[9.8 MeV/n], LEM was applied to the results of photons curves obtained with the two methods of cell seeding (Methods 1 and 2).

responses to fast and slow ions with the same accuracy. Although the agreement with C[72 MeV/n] and Ar[85 MeV/n] was reasonable in both cell lines, predictions for C[9.8 MeV/n] overestimated cell killing for the radioresistant SQ20B cell line and underestimated it for the radiosensitive SCC61 cells. Furthermore, increasing  $s_{\max}$  to higher levels improved the predictions for C[9.8 MeV/n] specifically in SCC61 cells, but made all the other predictions worse. By contrast, decreasing  $s_{\max}$  improved the predictions for C[9.8 MeV/n] in SQ20B cells, but worsened all the other predictions. Finally, we confirmed that LEM could not predict with the same accuracy the response to fast and slow ions and thus has to be improved (20). This has to be taken into account in treatment planning because most tumors are irradiated by a field of mixed carbon energies.

Table 3. Values of the  $D_0$  parameter obtained by fitting local effect model results to experimental data for ion irradiation of SCC61 and SQ20B cell lines

Radiation	SCC61		SQ20B	
	$D_0$	$s_{\max}$	$D_0$	$s_{\max}$
Carbon (72 MeV/n) (1)	25	2.4	37	3.5
Argon (85 MeV/n) (1)	28	2.6	26	2.5
Carbon (9.8 MeV/n) (1)	38	3.3	19	1.8
Carbon (9.8 MeV/n) (2)	82	4.3	26	2.0

For carbon [9.8 MeV/n],  $D_0$  is given for the set of LQ parameters of methods 1 and 2.

## DISCUSSION

Head-and-neck cancers are often resistant to conventional radiotherapy and are now considered as elective indications for hadrontherapy with carbon ions (21). The present study had two specific aims: first, to establish the radiobiologic parameters of HNSCC in response to ions of three different values of LET and velocity; and second to evaluate the relevance of the LEM in these cells. We chose carbon ions with two extreme velocities. Ar[85 MeV/n] provides one way to increase the LET without changing ion velocity with regard to C[72 MeV/n]. Moreover, a comparison of Ar with C[9.8 MeV/n] displays the influence of velocity for two equivalent LET values. Therefore this set of ions provides a good test for such models. Irradiations were performed in track-segment conditions to allow direct comparisons of theory and experimental data. Cell survival was chosen as a classic biologic end point (22), which up to now is the most appropriate to estimate tumor control probability. The results bring a high confidence for the effective treatment of head-and-neck tumors resistant to photons by carbon hadrontherapy because the RBE at 10% of survival reached 4 and 3 in SCC61 and SQ20B cells, respectively, for C[9.8 MeV/n], which corresponds to energy at the Bragg peak. One could thus expect a favorable ratio between tumor control and healthy tissue complications. We also confirm that the biologic effects of ions depend not only on the dose, but also on ion velocity and nature (4). High LET radiations do not eliminate the radiobiologic properties observed at low LET values, because

641 the SCC61 cell line was still more radiosensitive than the  
642 SQ20B cell line in response to carbon irradiation. This might  
643 indicate that the mechanisms of cell death may not differ  
644 strongly between low and high LET radiations.

645 To date, two approaches have been developed for planning  
646 hadrontherapy treatment: the LEM adapted to active beam  
647 control at GSI (8) and the procedure of the Heavy Ion Med-  
648 ical Accelerator in Chiba, Japan, adapted to a passive beam  
649 (23). The latest procedure is based on similarities in the bio-  
650 logic response to carbon and neutron beams of the same LET.  
651 It consists in interpolating the  $\alpha$  and  $\beta$  coefficients of the LQ  
652 model (23, 24). In the clinical approach used at GSI, the “mi-  
653 croscopic” effect of ion tracks is assumed equal to that of cor-  
654 responding photon doses (6). The key point of LEM is to  
655 predict cell survival to any ion irradiation on the basis of three  
656 independent datasets: (1) the cell survival response to photon  
657 irradiation; (2) the cell nuclear radius, which is supposed to  
658 be the main sensitive target of the cell; and (3) the radial  
659 dose distribution inside the particle track, which depends  
660 on ion atomic number and energy (8). Dose–response studies  
661 with carbon ions have been performed in several human and  
662 mammalian cell lines in aerobic (9, 25–27) or hypoxic condi-  
663 tions (28); however, no previous article has applied the LEM  
664 to experimental data in human tumor cells within track  
665 segment conditions.

666 We have evaluated cell survival in response to X-rays and  
667 applied LQ model to estimate  $\alpha$  and  $\beta$  parameters. Following  
668 LEM’s authors, we extrapolated dose–response curve be-  
669 yond the dose  $D_0$  (Eq. 4). We observed that, for a fixed value  
670 of  $D_0$ , the prediction of cell survival to ions depended signif-  
671 icantly on the  $\beta$  parameter. Multiplying  $\beta$  by a factor of 1.5  
672 modified the slope of the survival curve for C[9.8 MeV/n]  
673 and C[72 MeV/n] by 50%. Therefore we developed a method  
674 and statistical estimators to decrease the uncertainty for  $\beta$  pa-  
675 rameters. The linear extrapolation plays a major role and can-  
676 not be arbitrarily set. We fitted the value of  $D_0$ , which sets the  
677 parameters for the linear extrapolation, to obtain an optimized  
678 agreement between the experimental results and LEM predic-  
679 tions. This procedure was probably applied by the original  
680 LEM authors (6), because they proposed a different threshold  
681 dose value for each cell line. We further showed that the slope  
682 of the linear extrapolation was a much better parameter than  
683  $D_0$ . By definition (Eq. 4), the number of lethal events at high  
684 local doses is mainly determined by this slope. Moreover,  
685 with this parameterization, the predictions were less sensitive  
686 to  $\beta$ . For instance, multiplying  $\beta$  by a factor of 2 modified the  
687 slope of the survival curve for C[9.8 MeV/n] and C[72 MeV/  
688 n] by less than 10%. Reducing the effect of  $\beta$  increased the

698 reliability of the parameterization, because we have shown  
699 the difficulty in determining the  $\beta$  parameter experimentally.  
700 For both SQ20B and SCC61 cell lines, the optimized slope  
701 was found to be  $2.5 \text{ Gy}^{-1}$ . The value of the slope  $s_{\text{max}}$  for  
702 SQ20B and SCC61 cells differed from adenoid cystic carci-  
703 noma cells (29), another type of head-and-neck tumor, but  
704 is consistent with that for chordoma cells. These similarities  
705 and differences mimic the features of the response to photons  
706 radiations. Indeed, the  $\alpha$  and  $\beta$  parameters for adenoid cystic  
707 carcinoma cells in response to photon radiations differed  
708 strongly from those of SQ20B and SCC61 cells, whereas  
709 they were very similar to that of chordoma cells. This might  
710 indicate that establishing a survival curve in response to X-  
711 rays could help in fixing the slope  $s_{\text{max}}$ .

712 Using a slope of  $2.5 \text{ Gy}^{-1}$ , LEM could predict the main  
713 trends of experimental measurements. However, the killing  
714 efficiency of C[9.8 MeV/n] was underestimated for the radio-  
715 sensitive cell line and overestimated for the radioresistant cell  
716 line. This inaccuracy could have been because a different pro-  
717 tocol was applied for the C[9.8 MeV/n] beam, but we per-  
718 formed the LEM calculations using as input parameters the  
719  $\alpha$  and  $\beta$  values extracted from X-ray survival curves obtained  
720 with the same protocol. Second, we found that the protocol  
721 did not play any significant role, at least for the SQ20B cell  
722 line. The difficulty to get simultaneously an accurate agree-  
723 ment of the theory with experimental data for both the  
724 high-LET and low-LET ions has been reported for proton  
725 beams in V79 Chinese hamster ovary cells (19) and for car-  
726 bon and oxygen beams in Chinese hamster ovary cells (11).  
727 Finally, our measurements strengthen the need for further  
728 studies on the LEM to improve the agreement between exper-  
729 imental data and theory over a large set of projectiles. On this  
730 aspect, Elsässer and Scholz (30) have proposed a correction  
731 to the linear extrapolation of the survival to X-rays at very  
732 high dose to take into account some effects of cluster damage.  
733 This modification introduced as a new parameter the maximal  
734 distance for which two or more single-strand DNA breaks  
735 give one double strand break. After modifying the shape of  
736 the local dose in the ion track and fitting a new value for  
737  $D_0$ , they obtained predictions that better matched with the  
738 experimental data for both low- and high-LET.

739 From this analysis, we conclude that it is not possible sim-  
740 ply to take advantage of the  $\alpha$  and  $\beta$  parameters established  
741 for X-ray treatment to deduce appropriate planning for treat-  
742 ment with carbon ions, considering the requirement for an  
743 optimized value of  $s_{\text{max}}$  or  $D_0$ . Ion data from various tumor  
744 cell types are required to optimize individual treatment by  
745 carbon hadrontherapy.

## 691 REFERENCES

- 692 1. Debus J, Jackel O, Kraft G, *et al.* Is there a role for heavy  
693 ion beam therapy? *Recent Results Cancer Res* 1998;150:  
694 170–182.
- 695 2. Brahme A, Nilsson J, Belkic D. Biologically optimized  
696 radiation therapy. *Acta Oncol* 2001;40:725–734.
- 697 3. Krengli M, Orecchia R. Medical aspects of the National Centre  
For Oncological Hadrontherapy (CNAO-Centro Nazionale  
Adroterapia Oncologica) in Italy. *Radiother Oncol* 2004;73:  
21–23.
- 748 4. Kraft G. Tumor therapy with heavy charged particles. *Prog Part  
Nucl Phys* 2000;45:473–544.
- 749 5. Crespo P, Shakirin G, Enghardt W. On the detector arrangement  
for in-beam PET for hadron therapy monitoring. *Phys Med Biol*  
2006;51:2143–2163.

- 755 6. Kramer M, Scholz M. Treatment planning for heavy-ion  
756 radiotherapy: calculation and optimization of biologically  
757 effective dose. *Phys Med Biol* 2000;45:3319–3330. 788
- 758 7. Kramer M, Scholz M. Rapid calculation of biological effects in  
759 ion radiotherapy. *Phys Med Biol* 2006;51:1959–1970. 789
- 760 8. Goodhead DT. Mechanisms for the biological effectiveness of  
761 high-LET radiations. *J Radiat Res (Tokyo)* 1999;40:1–13. 790
- 762 9. Scholz M, Kraft G. Track structure and the calculation of  
763 biological effects of heavy charged particles. *Adv Space Res*  
764 1996;18:5–14. 791
- 765 10. Katz R, Zachariah R, Cucinotta FA, *et al.* Survey of cellular  
766 radiosensitivity parameters. *Radiat Res* 1994;140:356–365. 792
- 767 11. Scholz M, Kellerer AM, Kraft-Weyrather W, *et al.* Computa-  
768 tion of cell survival in heavy ion beams for therapy. The model  
769 and its approximation. *Radiat Environ Biophys* 1997;36:59–66. 793
- 770 12. Ziegler JF. *The stopping and range of ions in matter*, Vol. 1.  
771 New York: Pergamon Press; 1985. 794
- 772 13. Weichselbaum RR, Clark JR, Miller D, *et al.* Combined  
773 modality treatment of head-and-neck cancer with cisplatin,  
774 bleomycin, methotrexate-leucovorin chemotherapy. *Cancer*  
775 1985;55:2149–2155. 795
- 776 14. Alphonse G, Aloy MT, Broquet P, *et al.* Ceramide induces  
777 activation of the mitochondrial/caspases pathway in Jurkat  
778 and SCC61 cells sensitive to gamma-radiation but activation  
779 of this sequence is defective in radioresistant SQ20B cells. *Int*  
780 *J Radiat Biol* 2002;78:821–835. 796
- 781 15. Henshaw DL. Applications of CR-39 nuclear track detector in  
782 medicine and technology. *Phys Technol* 1982;13:266–227. 797
- 783 16. Kraft G, Daues H, Fischer B, *et al.* Irradiation chamber and  
784 sample changer for biological samples. *Nuc Inst Meth* 1980;  
785 168:175–179. 798
- 786 17. Puck TT, Marcus PI. A rapid method for viable cell titration and  
787 clone production with Hela cells in tissue culture: The use of  
x-irradiated cells to supply conditioning factors. *Proc Natl*  
*Acad Sci U S A* 1955;41:432–437. 799
19. Paganetti H, Goitein M. Biophysical modelling of proton  
radiation effects based on amorphous track models. *Int J Radiat*  
*Biol* 2001;77:911–928. 800
20. Elsasser T, Scholz M. Improvement of the local effect model  
(LEM)-implications of clustered DNA damage. *Radiat Prot*  
*Dosimetr* 2006;122:475–477. 801
21. Mizoe JE, Tsujii H, Kamada T, *et al.* Dose escalation study of  
carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck  
cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;1(60):358–364. 802
22. Webb S, Nahum AE. A model for calculating tumour control  
probability in radiotherapy including the effects of inhomoge-  
neous distributions of dose and clonogenic cell density. *Phys*  
*Med Biol* 1993;38:653–666. 803
23. Kanai T, Furusawa Y, Fukutsu K, *et al.* Irradiation of mixed  
beam and design of spread-out Bragg peak for heavy-ion  
radiotherapy. *Radiat Res* 1997;147:78–85. 804
24. Kanai T, Endo M, Minohara S, *et al.* Biophysical characteristics  
of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation  
therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:201–210. 805
25. Tsuruoka C, Suzuki M, Kanai T, *et al.* LET and ion species  
dependence for cell killing in normal human skin fibroblasts.  
*Radiat Res* 2005;163:494–500. 806
26. Weyrather WK, Ritter S, Scholz M, *et al.* RBE for carbon track-  
segment irradiation in cell lines of differing repair capacity. *Int J*  
*Radiat Biol* 1999;75:1357–1364. 807
27. Suzuki M, Kase Y, Yamaguchi H, *et al.* Relative biological  
effectiveness for cell-killing effect on various human cell lines  
irradiated with heavy-ion medical accelerator in Chiba  
(HIMAC) carbon-ion beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*  
2000;48:241–250. 808
28. Furusawa Y, Fukutsu K, Aoki M, *et al.* Inactivation of aerobic  
and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated  
(3)He-, (12)C- and (20)Ne-ion beams. *Radiat Res* 2000;154:  
485–496. 809
29. Battermann JJ, Breur K, Hart GA, *et al.* Observations on  
pulmonary metastases in patients after single doses and multiple  
fractions of fast neutrons and Co-60 gamma rays. *Eur J Cancer*  
1981;17:539–548. 810
30. Elsasser T, Scholz M. Cluster effects within the local effect  
model. *Radiat Res* 2007;167:319–329. 811



# **From a formalization of Local Effect Model to a new theoretical framework**

**M Beuve**

Université de Lyon, Lyon, F-69003, France ; université Lyon 1, Lyon, F-69003, France ;  
IN2P3, CNRS, UMR5822, IPNL, Institut de Physique Nucléaire de Lyon, Villeurbanne,  
F69622, France; CNRS, UMR 5205, LIRIS, Laboratoire d'InfoRmatique en Images et  
Systèmes d'information, Villeurbanne, F69622, France

E-mail: michael.beuve@liris.cnrs.fr

## **Abstract.**

Local Effect Model (LEM) is the only track-structure model presently in used for the planning of hadrontherapy treatment. However, it still has to be studied in order to improve the quality and the safety of medical care. With the idea to theoretically evaluate LEM, a mathematical formalization based on three main postulates and three approximations is proposed. Within this formulation, the relation between survival and mean number of lethal events is no longer assumed but derived. This work also points out an inconsistency in the lethal-event probability in terms of microscopic and macroscopic scale both in time and space. This misleading may explain the difficulty for the predictions to match with experimental data simultaneously for low-LET and high-LET irradiations. To open LEM to improvement a new theoretical framework is proposed postulating the existence of an "intrinsic response" of the "cell in its environment". Cell survival to X-ray or cell survival to any charged particles stand on the same macroscopic level and are viewed as the application of the cell intrinsic response, mathematically described by an operator, to the radio-induced excitations, represented by a time and space function at microscopic level.

AMS classification scheme numbers: 92C05, 00A79, 81V45

PACS numbers: 87.52, 87.15, 87.50, 87.52

*Keywords:* High-LET, Hadrontherapy, LEM, Theory, Model, Survival, track-structure, radiobiology.



## 1. Introduction

Swift proton impinging a material deposits more energy at the end of its trajectory than at the entry of the material. This increase of energy deposition is so sharp that a narrow peak of dose, referred as Bragg peak, can be clearly identified. Bragg peak, for which the position in depth depends on the initial ion energy, is the key point for the success of protontherapy to treat localized cancerous tumor. Indeed by tuning the beam (energy, direction, position and fluence) so that the Bragg peak matches as accurately as possible with the tumor volume, the dose deposition can be reduced in the healthy tissues with a similar clinical effect in the tumor. This therapeutic quality is a common point of any ion beam but in the case of light-ion it is even enhanced by their biological effect (?). Hadronbiological effects, *i.e.* ion-induced radiobiological effect, do not simply depend on the dose but also on the ion nature and LET. For a fixed ion dose and ion nature, the biological efficiency increases with the LET up to a threshold and then decreases. Optimizing the ballistic by defining the incident-ion nature and the serial of couples (ion velocity and ion dose) to increase the differential between TCP (tumor control probability) and NTCP (normal tissue complication probability) is a particular specificity of hadrontherapy. On this aspect carbon ions fulfill many requirements and were chosen for clinical applications (?, ?). In particular, the maximum of biological effect is reached precisely at Bragg peak. However final optimization has to be personalized to patient and an accurate model is required. For treatment-planning application, models have to be robust, correct for any tissue, accurate enough for a wide range of projectile energy, and, at the same time, fast to compute.

The approach used at Himac(?, ?) is a very practical model. The  $\alpha$  and  $\beta$  coefficients of the linear quadratic model (LQ) are fitted on experimental survival curve, interpolated and registered according to biological response of LET-equivalent neutron beam. This procedure was developed for the sake of clinical application, favoring robustness and practical purpose rather than understanding. Kundrat *et al.* developed the probabilistic two-stage model (?) based on a count of tracks impinging nuclei, splitting the induced damages in two categories according to their severity degree and then their ability to be repaired. One of the features of such a model is its capacity to interpret low-dose hypersensitivity. The model developed by Chetioui (Chetioui-A *et al.* 1994, ?) is also non predictive. It exhibits the role of inner-shell ionizations in DNA, which locally would induce a high-level of excitations and then severe damages. Although the role of inner-shell ionization needs accurate modeling to be definitely evaluated, it has been estimated in the case of wavelength-controlled X-ray measurement (?). Track-structure theories explain the main features of hadronbiology as an effect of the spatial extension of the deposited dose around the ion path. Toward high velocities not only the linear energy transfer (LET) of the projectiles decreases, but a great part of the projectile energy loss, precisely the energy loss that produces  $\delta$ -electrons, is spread out far away from the ion trajectory. Consequently the local dose (dose at microscopic scale) is moderate and the damages of the sensitive molecular structures are equivalent to the damages induced by a standard low-LET radiations (electron, X-ray), both in severity and frequency. This situation matches with light-ion beams at the entrance of the patient. On the contrary at the end of the

ion path, both the LET and the concentration of local dose are high, increasing the severity of the damages. At very high LET, each ion impact in cell can induce cell death, but the global biological efficiency is low since at a fixed dose the fluence and therefore the impact probability can be very low. This explains the overkilling phenomena observed with heavy-ion beams. At the intermediate LET of light ions, a compromise is found between impact probability and damage severity. The radiobiological efficiency is quite higher compared to X-ray. A common point of track-structure models is the representation of the charged-particle interaction not only by the primary interaction, which can be represented by the LET, but also by the first instants of the deposited-energy transport through the target, generally approximated by liquid water. The incident ions produce, within the timescale of  $10^{-18} s$ , a quasi line of ionized or excited molecules and a spectrum of ejected electrons. In the case of heavy ions, water molecules can even be multi-ionized (Gervais et al. 2006). The energized electrons, and in particular the fastest known as  $\delta$ -electrons, move through the matter and induce an electronic cascades which spread out the projectile energy loss within a timescale of  $10^{-15} s$ . Then the physically-excited molecules evolves to a distribution of reactive chemical species ( $10^{-12} s$ ) diffusing again the potential of damage formation away. This energy transport by electronic cascades and the productions of chemical species are not the only fact of charged particle irradiations. Indeed the processes induced by the ejected primary electrons are the same whatever the radiation that ejects them is. The main difference between low-LET and high-LET stands in the spatial repartition of these events. To characterize this highly-localized events, track-structure models draw on a radial dose, which represents the average, over a great number of projectile trajectories, of the dose deposited at a given distance of the projectile trajectory (see figure 2). The conversion of the radial dose into radiobiological effect marks up the difference between all the models. A review of amorphous-track-structure models (?) mentions that gamma-kill and ion-kill model and, later on, LEM are currently the most fetched up models to now. A detailed comparison of the models was undertaken by Paganetti and Goitein on a theoretical point of view and by facing them to experimental data for V79 cell line irradiated with proton beam (?). The authors concluded to few differences both in principle and in predictions. They also mentioned that an improvement is required to reach a better agreement with experimental data over a large range of proton energy. LEM overestimates the cellular response at low-LET while "Gamma-kill ion-kill" model underestimates it.

The present paper focuses on Local Effect Model (LEM). First because this model gives good predictions for a wide range of ions in the case of *in vitro* experiments and seems to give good clinical results. Second it is presently in use for patient treatment at GSI (??, ??, ??, ??, ??, ??) and is likely to be implemented in the system of treatment planning for the future active-beam facilities. Recently a commentary by Katz (?) claims failures in LEM principle on the notions of target-size, cross-section and parameter-free. LEM authors considered it as a clear misunderstanding of LEM by Katz (?). A discussion on target size can be found in Section 2. The discussion on cross-section comes down to a question of definition, so it does not need to be argued. Concerning now the doubt on the terminology parameter-free, it stems from the threshold dose parameter. This dose is defined as the dose beyond

which survival to photon is assumed to switch from a linear quadratic shape to a straight line. This parameter should be in principle extracted from experimental data, but it can hardly be in most cases. So it has then to be fitted to obtain a good agreement between experimental data and LEM predictions for charged particles.

The present work aims at contributing to the evaluation of LEM possibilities and limits. For this purpose, comparisons of theoretical predictions with experimental data seem to be an obvious strategy. It is all the more essential that the first interest of the model is its clinical applications. However, performing experimental data of quality is both difficult (even in some case unfeasible) and very time consuming. Beside this strategy, a complementary approach based on theory is proposed. As any model, LEM is based on a set of principles and approximations. After identifying all the assumptions, one can discuss and try to evaluate the validity of each assumption. In most papers dealing with LEM the procedure explanation is clear enough to allow any reader to build up a LEM code. To complete those papers, as a first part, this paper proposes a mathematical formalization starting from principles as general as possible and constraining them to the commonly presented LEM by a serial of approximations. This analysis differs from the quoted analysis in particular because the initial goal of this work was to build up a formalization, which is missing, and to prove or at least to argue in favor of some established principles. This work has brought out the model framework from the approximations, which can be relaxed. Obviously this formalization is not unique. It reveals a personnel reading of LEM. This stage of formalization underlined some inconsistency in LEM framework that could be responsible for the overestimation of predicted cell killing in the range of low-LET and large ion velocity. Therefore a new formulation of Local Effect Model is presented in a second part.

## 2. Formalization of Local Effect Model

While otherwise stated, the endpoint is limited to the prediction of survival. Cells are supposed to stand in conditions for which any neighbor effect such as *bystander effect* can be neglected. The key point of LEM is the definition of lethal events. Whatever the ionizing particles are, these particles can induce physical or chemical events responsible for cell-structure modifications. Some of these events, too severe, are followed by cell inactivation. Such category of events is defined as *lethal events*.

### *Postulate P1: Local lethal events*

Postulate P1 assumes *lethal-event extension is small enough to allow the definition of local lethal events*. Here *local* has to be understood as point-like. This postulate justifies then the definition of a probability  $P(\mathbf{r})$  for a cell irradiation to induce at least one lethal event at the position  $\mathbf{r}$ . P1 is meaningful if, for example, clusters of damages covering the two strands of DNA are considered. For larger extended defects it can be more questionable. This postulate excludes, in particular, the notion of moderate defects that can not induce death

when occurring isolated, but that could induce cell death when the number of such damages (not necessary at the same position) exceeds a threshold. This possibility is considered in the Probabilistic Two-stage model (?).

*Postulate P2: Local dose representation*

Postulate P2 assumes that *the probability dP to induce a lethal event in the elementary volume dr at position r is a function of both the position r and the local dose D(r) deposited by the irradiation at position r:*

$$dP = \rho_{\text{lethal}}(D(\mathbf{r}), \mathbf{r}) \cdot d\mathbf{r} \quad (1)$$

Obviously  $\rho_{\text{lethal}}$  function contains a lot of biological information. The cell-line properties or the cell position in cell cycle are examples. The dependence of  $\rho_{\text{lethal}}$  on position can include any possible heterogeneity of the cell sensibility (membrane, mitochondria, nucleus). The main restriction of P2 is to condense the entire irradiation role into local dose. This arouses at least three questions: i) what dose  $D(\mathbf{r})$  to choose? ii) to what extent can dose be a faithful representation of the irradiation for lethal-event creation? iii) to what extent can the biological effects be only related to *local* dose and not to the dose deposited around? Discussing these questions will underline the implication of this postulate.

First of all concerning the dose definition, the dose may refer to the dose primarily deposited by the incident particle. For fast ions, the associate process occurs during a period of about  $10^{-18}s$ . The dose may also correspond to the dose deposited in the target after the achievement of electronic cascades ( $\approx 10^{-15}s$ ). But, it may also be the dose deposited at a time when free radicals are formed and have diffused up to any sensitive cell structure (from  $\approx 10^{-12}s$  to  $\approx 10^{-5}s$ ). Behind the choice of timescale stands the choice of the preponderant mechanism responsible for the formation of lethal events. The two first timescales refers to very direct effects. One can mention the extreme role of K-shell ionization in the case of ion irradiation (?). The last refers to indirect effects. LEM authors assume a timescale matching with the achievement of electronic cascades. Still concerning timescale, another scale is important : the irradiation time of experiment. Indeed, whatever the purpose is, radiobiological experiments or clinical application, the exposure to a beam can cover minutes. For high doses, cells are impinged by several particles and the time between impacts can reach minutes. Therefore how to calculate locale dose? Does the dose have to be superimposed or on the contrary to be considered as independent? What is the criterion? In the case of superimposition the probability for lethal-event creation should be:

$$dP = \rho_{\text{lethal}} \left( \sum_i D_i(\mathbf{r}), \mathbf{r} \right) \cdot d\mathbf{r} \quad (2)$$

where the total dose results from a serial of deposited dose  $D_i$ . In the second cases, the probability should be:

$$dP = \sum_i \rho_{\text{lethal}}(D_i(\mathbf{r}), \mathbf{r}) \cdot d\mathbf{r} \quad (3)$$

For mixed fields, LEM authors suggest the latter (?)(?)(?). For the other case the former is adopted. A part of the answer stands in the ability for the cells to react within the irradiation time. Another part stands in the way the damages can be cumulated. It is known that electronic excitations remains less than  $10^{-12} s$  and the high concentration of free radicals along the ion path vanishes after few tens of microseconds.

Beyond the definition of the dose to consider, stands the question of the dose quantity as a good representation of irradiation for the creation of lethal events. The term irradiation includes at least X-ray and ion irradiation. P2 means that the mean deposited energy is a sufficient quantity to represent biological effect. This implies in particular the assumption that the statistical distribution of deposited energy around the averaged quantity plays a minor role on the biological effect. When considering the X-ray or Gamma-Ray of radiotherapy, Compton interaction is dominant and results in the production of fast electrons. The transport of these electrons is similar to the transport of the  $\delta$ -electrons produced by the ions. The biological effects are therefore expected to be comparable. In fact, the biological effects associated to the  $\delta$ -electrons are even referred as "gamma kill" within the approach by Katz (?). On the other hand, at the very core of the ion track, the physical processes are somewhat different and are referred as "ion-kill" by Katz. Because they are highly charged, ions can induce multi-ionization, which are moreover combined with a high density of excitations around. For some authors, these mechanisms are the key for the high efficiency of ions in killing cells through direct effects (Chetioui-A et al. 1994). Other authors (?) suspect that multi-ionization modifies the production of free radical and might be responsible for the decrease of the oxygen effect at high-LET. However it does not exist any proof for the role of these mechanisms up to now.

The third question deals with the notion of locality. Indeed, the creation of damages at a point could be related not only to the local dose but also to the dose deposited around. It is the case, at least, to a certain level of space scale. For instance damages on a DNA base can be generated by the chemical attacks of another site of this DNA sequence (?, ?, Giese 2000, ?). Another example is the protection of cell structure against free radicals by the presence of natural scavengers (antioxidants). Dose deposition around a point can consume, by production of free radicals, a part of the scavengers standing around this point. Then, the flow of diffused scavengers from the vicinity might be lower. This point is therefore less protected. Finally, within this scenario, the defect-creation probability at a point can be increased by dose deposition around. Therefore the lethal-event creation does no longer simply depend on the locale dose.

In the context of postulate P1, survival is defined as the probability for no lethal event:

$$S = P(\text{no lethal event}) \quad (4)$$

Postulate P2 states that this probability only depends on local quantities. So the probability  $S$  for survival is the product, over all the cell points, of the elementary probabilities for no creation of lethal-event:

$$S = \prod_{r \in \text{Cell}} (1 - dP(r)) \quad (5)$$

That is,

$$S = \prod_{\mathbf{r} \in \text{Cell}} (1 - \rho_{\text{lethal}}(D(\mathbf{r}), \mathbf{r}) \cdot d\mathbf{r}) \quad (6)$$

To go further it is convenient to apply to  $S$  the logarithmic function:

$$\ln(S) = \iiint_{\mathbf{r} \in \text{Cell}} \ln(1 - \rho_{\text{lethal}}(D(\mathbf{r}), \mathbf{r}) \cdot d\mathbf{r}) \quad (7)$$

Since  $d\mathbf{r}$  is an elementary volume, a Taylor expansion reads

$$-\ln(S) = \iiint_{\mathbf{r} \in \text{Cell}} \rho_{\text{lethal}}(D(\mathbf{r}), \mathbf{r}) \cdot d\mathbf{r} \quad (8)$$

This summation is nothing but the average number of lethal events in the cell for a given irradiation configuration. This expression is assumed in papers describing LEM by postulating that lethal events follow a Poisson' law. Here, it is proved.

To be faced to experimental data a macroscopic average has to be processed. The experimental evaluation of cell survival consists in measuring the average of cell response over a great (ideally infinite) number of cells irradiated with specific conditions. Within track segment experiments, the conditions are the followings: the beam is perpendicular to the sample surface; the energy  $E_p$ , the atomic mass ( $A_p$ ) and the atomic number ( $Z_p$ ) of the ions are given; the sample is thin enough to assume the ion energy remains constant. Generally the survival is studied as a function of the macroscopic dose  $D_{\text{ion}}$ . On the theoretical point of view, the endpoint is calculated by averaging "one" cell response over all possible irradiation configurations obeying the beam characteristics. Each configuration can be characterized by the number  $N_{\text{ion}}$  of ions impinging the surface  $\Sigma$  and the positions  $\mathbf{r}_i$  of their impacts on the surface. It reads:

$$\langle S \rangle (D_{\text{ion}}) = \sum_{N_{\text{ion}}=1}^{\infty} P(N_{\text{ion}}, D_{\text{ion}}, \Sigma) \iiint_{\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots} \left[ \prod_{i=1}^{N_{\text{ion}}} P(\mathbf{r}_i, \Sigma) d\mathbf{r}_i \right] S \quad (9)$$

$$\text{with } S = \exp \left( - \iiint_{\text{Cell}} d\mathbf{r} \rho_{\text{lethal}} \left( \sum_{i=1}^{N_{\text{ion}}} D(\mathbf{r}, \mathbf{r}_i, A_p, Z_p, E_p), \mathbf{r} \right) \right) \quad (10)$$

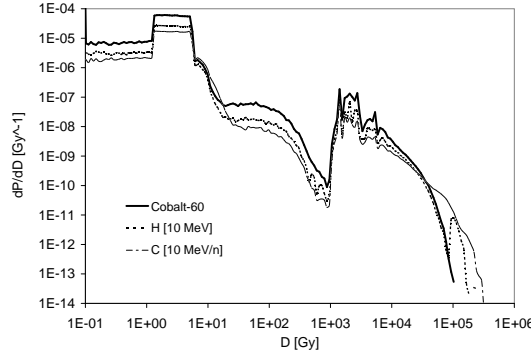
$\langle S \rangle$  is the mean cell survival.  $P(N_{\text{ion}}, D_{\text{ion}}, \Sigma)$  is the probability that, for the dose  $D_{\text{ion}}$ ,  $N_{\text{ion}}$  impinges the surface  $\Sigma$ . In this equation,  $P(N_{\text{ion}}, D_{\text{ion}}, \Sigma)$  is the only expression containing the macroscopic dose.  $P(\mathbf{r}_i, \Sigma)$  is the probability that the impact of the ion indexed by  $i$  occurs at the position  $\mathbf{r}_i$ .  $D(\mathbf{r}, \mathbf{r}_i, A_p, Z_p, E_p)$  is the dose deposited at the position  $\mathbf{r}$  in the cell by the ion  $i$ .

*Postulate P3: Expression of  $\rho_{\text{lethal}}$*

Postulate P3 sets an expression for  $\rho_{\text{lethal}}(D, \mathbf{r})$  function. It assumes  $\rho_{\text{lethal}}(D, \mathbf{r})$  is null outside a domain  $V_{\text{sens}}$  defined as the cell sensitive volume. Inside this volume the function is assumed

to be space independent. LEM authors associate to  $\rho_{\text{lethal}}(D)$ , the average number of lethal events created in the sensitive volume by a uniform X-ray irradiation:

$$\rho_{\text{lethal}}(D, \mathbf{r}) = -\ln(\langle S_X(D) \rangle) / V_{\text{sens}} \quad (11)$$



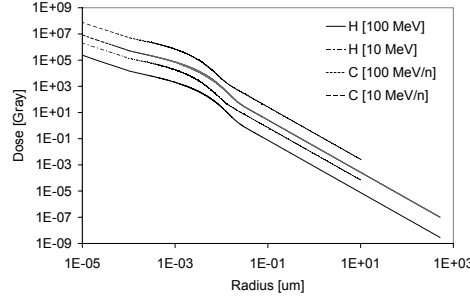
**Figure 1.** Histogram of local dose deposited in water by an irradiation of 1 Gray with H[10 MeV], C[10 MeV/n] or the  $\gamma$ -rays of Cobalt-60. A target volume, standing in water at a position of charged particle equilibrium, is meshed with cubes of 10 nm length. The dose deposited at  $10^{-12}$  s is simulated with a full Monte-Carlo simulation described in Y-axis represents the probability that a cube receives a certain local dose

Such postulate allows to calculate, in principle without any free parameter, the survival curve for any beam as soon as the sensitive volume is defined. Indeed, survival curve to photon irradiation can be experimentally accessed. However, behind this postulate, stands the problem of mixing two different space scales. The right-hand-side part of Equation (11) refers to the experimental macroscopic dose, supposed to be uniform at macroscopical scale, while the left-hand-side part refers to a local dose *i.e.* a dose defined at a nanoscopic scale. The figure 1 illustrates the huge heterogeneity of the local dose deposited by ions. Local dose varies from 0.1 Grays to 100 kGray. Moreover, it can be seen on figure 2 that the local dose can strongly vary over few tens of nanometer. Even for Low-LET radiations (proton at high velocity) the local dose can attain huge values compared to macroscopic dose.

It is interesting to inject Equation (11) into Equation (9) and Equation (10) and then consider X-ray instead of ions. It reads

$$\langle S_X \rangle (D_{X\text{-ray}}) = \sum_{N_{\text{photon}}=1}^{\infty} P(N_{\text{photon}}, D_{\text{photon}}, \Sigma) \iiint_{\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots} \left[ \prod_{i=1}^{N_{\text{photon}}} P(\mathbf{r}_i, \Sigma) d\mathbf{r}_i \right] S_X \quad (12)$$

$$\text{with } S_X = \exp \left( - \iiint_{V_{\text{sens}}} d\mathbf{r} \left( \frac{-\ln(\langle S_X(\sum_{i=1}^{N_{\text{photon}}} D(\mathbf{r}, \mathbf{r}_i)) \rangle)}{V_{\text{sens}}} \right) \right) \quad (13)$$



**Figure 2.** Radial distribution of dose calculated for H[10 MeV], H[100 MeV], C[10 MeV/n] and C[100 MeV/n] according to

$D(\mathbf{r}, \mathbf{r}_i)$  represents now the local dose at a position  $\mathbf{r}$  resulting from the transport of the photon  $i$ . If the local dose  $\sum_{i=1}^{N_{\text{photon}}} D(\mathbf{r}, \mathbf{r}_i)$  could be approximated by the *uniform macroscopic* dose  $D_{X\text{-ray}}$  whatever the configuration is, this set of Equations would be valid. But it is not at all the case at the spatial scale of lethal events, which are supposed to be point-like. This can be clearly seen on figure 1 where the histogram of local dose obtained for irradiations with ions and photons are quite similar. Finally, LEM suffers from a major inconsistency.

Another source of discussion for this postulate stems from the question of time. As mentioned in postulate 2, dose parameter in  $\rho_{\text{lethal}}(D)$  function refers to a dose deposited in a very short time (lower than microsecond), whereas in the standard curves of cell survival to X-ray, the dose is deposited within minutes. Recent experiments performed with pulsed ultra-soft X-ray (Hill et al. 2002) seem to indicate the spatial distribution of dose plays more role than time. However, within minutes biological mechanisms as repairing or chemical-protection triggering might modify the radiobiological properties (see for instance (?)). Therefore the notion of time scale also appears to be another inconsistency in postulate P3.

These three postulates build up the framework of LEM. Then a set of approximations complete these principles in order to simplify the numerical resolution and turn out to the actual LEM.

#### *Approximation A1: Cell survival to photon $S_X(D)$*

Cell survival expression is described by two regimes: a linear quadratic shape under a dose threshold  $D_0$  ; a linear extrapolation with continuity of both the survival and its derivative beyond  $D_0$  .

$$S_X = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \text{ for } D \leq D_0 \quad (14)$$

$$S_X = \exp\left(-\alpha D_0 - \beta D_0^2 - (\alpha D_0 + 2\beta D_0^2) \cdot (D - D_0)\right) \text{ for } D > D_0 \quad (15)$$



This parameterization of the X-ray survival curve at high dose matches for instance with the limit of the "single-hit single target" model (?) or "single-hit multi-target" model (Bender & Gooch 1962) and presents the advantage of the simplicity.

*Approximation A2: ion-induced local dose*

The local dose is represented by its average over a track segment. Its expression is therefore symmetric around the ion trajectory. The radial dose is supposed to be constant in the very core of the track (limited to 10 nm). Up to the range of the fastest  $\delta$ -electrons, it is approximated by a  $1/r^2$  law, where  $r$  is the radial distance. The constant factor is determined by normalization to LET.

*Approximation A3: Sensitive volume*

The sensitive volume is reduced to the nucleus, which is approximated by a cylinder with its axis parallel to the ion trajectory. This fetches up the 3D equation resolution to a 2D integration.

As mentioned sooner, to improve the prediction of LEM, the approximation can be relaxed without modifying the framework established by the postulates. Hence, the latest two approximations can be relaxed by performing a full 3D Monte Carlo simulation of the track structure. The technical requirement is computing resource. However a fundamental question appears: how to fix the coarse graining to calculate the local dose? This question of coarse graining was already mentioned within the discussion of postulate P1, but LEM authors do not bring any information. The shape of the radial dose around the ion trajectory (see approximation A2) seems to indicate that a 10 nm graining is applied. A systematic study with full 3D simulation would enlighten this point.

Concerning the sensitive volume, radiosensitivity could be in principle extended beyond the cell nucleus. However experiments do not provide any definite argument against this simplification. Instead, experiments performed with very high-LET ions of low-velocity give strong arguments in favor of this approximation. Indeed at very high-LET one impact is sufficient to induce death and at low-velocity the track is very narrow and can be considered as punctual with regard to the cell scale. Therefore we can expect that the cross-section matches with the geometrical cross-section when both conditions are gathered. As experimentally cross section amounts to the nucleus section, the sensitive volume is likely to be reduced to nucleus.

All parameters introduced by these approximations can be optimized to increase the agreement between theory and experimental data, but it will never turn out to clean out the inconsistency mentioned in postulate P2 and P3 on macroscopic and microscopic time and space scales. So it seems relevant to work on these postulates.

### 3. To a general form of local effect model

A new framework is proposed here in order to overcome most of the mentioned non consistence of LEM. This framework has to be general enough to allow LEM evolution and improvement. So it has to be viewed as an open suggestion and not as a definite model.

The main postulate states that *the "isolated" cell response to **any** irradiation can be represented by a statistical operator  $\hat{S}$ , which gives the cell survival probability  $S$  when applied to an excitation function  $E$  representing the actual irradiation:*

$$S = \hat{S}(E) \quad (16)$$

Here no restriction is given to  $E$ , which allows to describe the excitation for instance by a spatial distribution of ionization, chemical species or energy depositions. The operator  $\hat{S}$  depends not only on the cell but, in principle, also on the cell environment. The survival probability  $S$  can be averaged over all the irradiation configurations constrained by the beam characteristic (dose, distribution, particle properties) to provide a mean value

$$\langle S \rangle = \sum_{\text{config } i} \hat{S}(E_i) \quad (17)$$

This averaged quantity can be compared to experimental data if communication between cells can be neglected or known of minor importance on cell mortality. The communication between cells is probably less important for cell *in vitro* than *in vivo* but cannot necessary be neglected. So an extension of the framework ought to be proposed. It could consist in summing a distribution of cell operators each correlated with the others. This latter average process would be closer to most experimental protocols.

A general expression for excitation function has to be time dependent (cf. section 2). Then, a cell-response operator acting on time parameter might describe the dose rate effects. Such operator should distinguish between, on one hand, the local dose generated by only one ion within a microscopic time and, on the other hand, the local dose resulting from multi impacts separated by a macroscopic time.

The reference to locality appears if one proposes for the response operator the following expression:

$$\hat{S} = \exp - \iiint_{\text{Cell}} d\mathbf{r} \hat{\rho}_{\text{lethal}} [E(\mathbf{r}, t), \mathbf{r}] \quad (18)$$

where  $\hat{\rho}_{\text{lethal}}$  is the operator density of lethal events. At this stage, non-local effects can still be introduced for instance through derivative with respect to  $\mathbf{r}$  (gradient) or through integral (convolution). If local dose is assumed to be a good representation of the irradiation for biological effects (cf. section 2), the excitation function can be replaced by the local dose  $D(\mathbf{r}, t)$ . Finding an expression for the operator  $\hat{\rho}_{\text{lethal}}$  is a great challenge. As a first approximation, it could be approximated by a parameterized function of the local dose.

$$\hat{\rho}_{\text{lethal}} [E(\mathbf{r}, t), \mathbf{r}] = f(D(\mathbf{r}), \mathbf{r}, a, b, c...) \quad (19)$$

The Taylor's expansion  $f(D(\mathbf{r}), \mathbf{r}, a, b, c...) = a.D + b.D^2 + \dots$  is a simple example of parameterized function, which reminds of the LQ model. The value of these parameters could be extracted from a set of experimental results according to the following procedure.

For each experiment,

- a set of excitation functions is generated by a Monte-Carlo simulation according to the beam characteristics,
- survival is calculated for each excitation function,
- the mean of these calculated survival values can be compared to the experimental value,
- by an iterative process the parameters are determined to minimize the discrepancies between the simulated and the experimental survivals.

The more complementary the experiment conditions will be, the more complete the expression of this operator will be. In this aspect, the present approach joint the approach by Katz who proposes a determination of his model parameters by considering both photon and ion irradiations. Finally the presented framework seems to gather LEM and Katz approaches allowing an integration of the advantages of both of them.

#### **4. Conclusions**

With the idea to theoretically evaluate LEM, a mathematical formalization based on three main postulates is proposed in the limit of the survival quantity neglecting any communication between cells. These postulates state that inactivation results only from local lethal events, for which, the formation is fully controlled by the local dose and the probability is directly extracted from cell survival to X-ray. These three basic assumptions are completed by three approximations leading to LEM features. While the latter can be relaxed to improve agreement with experiment data, the former cannot be modified without a strong modification of LEM philosophy. The relation between survival and mean number of lethal events, assumed by LEM authors, can in fact be derived from the two first postulates. So the propose formalization reduces the number of assumptions. Underlying an inconsistency was another important point of this formalization. Indeed, deriving the expression of lethal-event probability "directly" from cell survival to X-ray is a misleading mixing between microscopic and macroscopic scale both in time and space. So, trying to improve LEM by working on the approximation seems at least premature. Instead, a new framework is proposed, based on the postulate that it does exist an intrinsic response of the cell in its environment. Cell survival to X-ray or cell survival to any charged particles stands now on the same macroscopic level and are viewed as the application of the cell intrinsic response, mathematically described by an operator, to the radio-induced excitations, represented by a time and space function at microscopic level. This theory resolves the scale ambiguity and set a difficult but challenging tracking down of intrinsic-response operator, opening LEM to improvement.





ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®

Radiation Physics and Chemistry 75 (2006) 493–513

Radiation Physics  
and  
Chemistry

[www.elsevier.com/locate/radphyschem](http://www.elsevier.com/locate/radphyschem)

## Numerical simulation of multiple ionization and high LET effects in liquid water radiolysis

B. Gervais<sup>a,\*</sup>, M. Beuve<sup>b</sup>, G.H. Olivera<sup>c</sup>, M.E. Galassi<sup>d</sup>

<sup>a</sup>CIRIL, unité mixte CEA-CNRS-ENSICAEN and Université de Caen Basse-Normandie BP 5133, F-14070 Caen, Cedex 05, France

<sup>b</sup>LIRIS Université Claude Bernard Lyon 1 and IPNL, 8 boulevard Niels Bohr, 69622 Villeurbanne, Cedex, France

<sup>c</sup>Tomotherapy Inc and Department of Medical Physics, University of Wisconsin-Madison, 1240 Deming way, Madison, WI 53717, USA

<sup>d</sup>Instituto de Física Rosario, CONICET-UNR, Av. Pellegrini 250, 2000 Rosario, Argentina

Received 27 August 2005; accepted 30 September 2005

### Abstract

We present a complete simulation of liquid water radiolysis by swift ions that takes into account explicitly the multiple ionization of water molecules. For high linear energy transfer (LET), we show that this process is indeed not negligible with respect to single ionization, which controls water radiolysis in the low-LET range. As suggested qualitatively by several authors, the rearrangement of multiply ionized water molecule is consistent with the production of atomic oxygen. We present a predictive and quantitative analysis of the possible role of this atomic oxygen. All radicals generated during the physico-chemical phase are followed during the chemical phase by means of the independent reaction time (IRT) method. The comparison of the simulation with and without multiple ionizations shows that the latter are responsible for creation of a large amount of HO<sub>2</sub> radicals and O<sub>2</sub> molecules. The simulated HO<sub>2</sub> yield  $G_{\text{HO}_2}$  is in excellent agreement with direct optical measurements for Ar ions at 65 MeV/u. The variations of the yield  $G_{\text{O}_2} + G_{\text{HO}_2}$  versus LET are in satisfactory agreement with indirect measurements reported in the literature over a wide range of LET. The yield of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> is also sensitive to multiple ionization for high LET projectiles, above 100 keV/μm. On the contrary, for other species formed by radiolysis of water like OH, H<sub>2</sub> and e<sub>aq</sub><sup>-</sup>, the yield is almost insensitive to our considerations regarding multiple ionization. For all species, we observe that two projectiles with the same LET but different velocities produce different yields because of differences in the track structure.

© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Water radiolysis; Monte Carlo simulation; Multiple ionization; Linear energy transfer

### 1. Introduction

Radiolysis of liquid water plays a central role in a great variety of situations where ionizing radiations are present. For example, for nuclear plants operation, where water is used as coolant, and for nuclear waste

storage, the large amount of radiations generates radicals by water radiolysis, which can lead to enhanced corrosion effects at the interface with the liquid. Water is also an important component of human cells and radiolysis of biological tissues during radiotherapy is therefore closely connected to water radiolysis. The achievement of large hadron therapy facility using fast protons or carbons deserves a thorough analysis of water radiolysis by swift ions. From a more fundamental point of view, liquid water radiolysis can be used as a

\*Corresponding author. Tel.: +33 2 31 45 47 93;

fax: +33 2 31 45 47 14.

E-mail address: [gervais@ganil.fr](mailto:gervais@ganil.fr) (B. Gervais).

model for radiolysis of other molecular media such as polymers and organic liquids, which is usually different from gas phase radiolysis because of cage and solvation effects.

Water radiolysis received a lot of interest either experimentally (Farhataziz and Rodgers, 1987; LaVerne, 1989; Bartels et al., 2000; LaVerne, 2000; Baldacchino et al., 1998; Burns and Sims, 1981; Sauer et al., 1977a, b) and theoretically (Pimblott and LaVerne, 1994; Meesungnoen et al., 2001; Cobut et al., 1998; Frongillo et al., 1998). The radiolytical yields  $G$ , defined as the number of species created per unit of deposited energy, characterizes water radiolysis for a given radiation type and linear energy transfer (LET). These yields can be obtained for a great variety of species such like  $e_{aq}^-$ , OH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, H, H<sub>2</sub> and HO<sub>2</sub>. For relatively low-LET particles such like  $\gamma$ -rays, electrons or fast protons, water radiolysis is relatively well understood. Recent Monte Carlo (MC) simulations based on a complete description of particle transport and of the subsequent inhomogeneous chemistry allows identifying the main mechanisms at work in water radiolysis. They were able to provide the variation of  $G$  with respect to the LET of the radiation with a remarkable accuracy (Cobut et al., 1998; Frongillo et al., 1998).

For LET above 100 keV/ $\mu$ m, like those obtained with swift heavy ions, the situation is however not as clear. In particular, the formation of HO<sub>2</sub> observed experimentally (Burns and Sims, 1981; LaVerne and Schuler, 1987) for high-LET projectile has been a long-standing problem. Several authors suggested that multiple ionization could be responsible for this formation (Ferradini and Jay-Gérin, 1998; Olivera et al., 1998). The main idea is that multiple ionization generates O atoms, which reacts rapidly with OH radicals present in the track to form HO<sub>2</sub> (Burns and Sims, 1981; LaVerne and Schuler, 1987). This process has been investigated recently by MC simulation (Meesungnoen et al., 2003). In this study however, the ratio of double over single ionization cross section was treated as an adjustable parameter, and it was assumed that double ionization leads exclusively to the formation of oxygen atoms in their ground state O(<sup>3</sup>P).

In the present work we wish to investigate a wide range of LET from 1 keV/ $\mu$ m to  $2 \times 10^3$  keV/ $\mu$ m and for several ionic projectiles, in order to check the consistency of our simulation with respect to existing data for HO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub>. We shall also investigate the role of multiple ionization and LET in the creation of other radicals and molecular species OH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,  $e_{aq}^-$  and H<sub>2</sub>. We present results for swift proton, carbon and argon projectiles that allows covering a wide range of LET. The predictive power of such a simulation depends, of course, on our capacity to deal with multiple ionization with a limited number of adjustable parameters and

hypothesis. For carbon ions we have recently shown in a brief letter that this is indeed possible (Gervais et al., 2005) and that multiple ionization successfully explains the formation of HO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub>. In the present paper we provide a complete description of the simulation, with a particular emphasis on the specificity of multiple ionization with respect to single ionization.

The paper is organized as follows. We shall first describe our MC simulation. It is customary to separate it into physical, physico-chemical and chemical stages (Cobut et al., 1998). The physical stage describes the transport of the projectile through liquid water and the transport of the subsequent electrons ejected during ionization. It contains in particular the description of multiple ionization we used in our simulation. It is presented in Section 2. The physico-chemical stage deals with the fast rearrangement and dissociation processes that result from molecular excitation and ionization, including multiple ionization. Finally, the chemical stage accounts for the radicals and molecular species evolution during their diffusion through liquid. The physico-chemical and chemical stages are both described in Section 3. Our results will then be presented in Section 4.

## 2. Physical stage

### 2.1. Monte Carlo simulation

The aim of the MC simulation of the physical stage is to provide the distribution of ionic species H<sub>2</sub>O<sup>q+</sup>, H<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, excited water molecules H<sub>2</sub>O\* and thermalized electrons, for a given ionizing projectile characterized by its velocity  $v_p$ , its charge  $Q_p$  and its mass  $M_p$ . The simulation of a particle transport in the medium consists of a series of collisional events, separated from each other by a free flight distance  $d$ . For a uniform and homogeneous medium, the free flight distance distribution follows a Poisson law characterized by the mean free path  $\lambda = \bar{d}$  or equivalently the cross section  $\sigma = 1/n\lambda$ , where  $n$  is the molecular density of the medium. The nature  $i$  of a collisional event is sampled proportionally to its cross section  $\sigma_i$ , normalized so that  $\sum_i \sigma_i = \sigma$ .

For most of the ionic projectiles considered in this work, the velocity  $v_p$  and mass  $M_p$  are large. The elastic collisions can therefore be safely neglected and the projectile energy is released in water by excitation and ionization only. When an ionization of degree  $q$  is sampled,  $q$  primary electrons are ejected in the medium to be further transported. The energies and angles of emission of electrons emitted in the same ionizing event are assumed to be uncorrelated. They are sampled according to the cross section for single ionization presented in Section 2.2. Each primary electron is transported through the medium where it experiences

elastic and inelastic collisions. It can then generate secondary electrons, which can in turn generate electron emission through the medium by ionization of water molecules. All electrons are followed down to thermalization at 25 meV during the physical stage.

When an inelastic event occurs, the localization of the excited or ionized molecule with respect to the collisional event is deduced from the works of Paretzke et al. (1991) and Cobut et al. (1998). The delocalization depends only on the projectile velocity and on the energy transferred to the medium, whatever the projectile, ion or electron, and whatever the nature of the event, excitation, single or multiple ionization. For all inelastic events, the position of the interaction is recorded. The subsequent rearrangement of the molecule will be discussed in Section 3.

The projectiles are propagated over a distance  $l$  ranging typically from 1 to a few 100  $\mu\text{m}$  depending on the projectile energy. The length  $l$  of the simulation box is chosen in such a way that the number of radicals is between  $2 \times 10^5$  and  $2.5 \times 10^5$  at the beginning of the chemical stage. The projectile energy is held constant over the whole simulation length, so that the simulation corresponds to a well-defined LET.

## 2.2. Primary electron ejection and molecule excitation

We consider that the primary interaction of a fast ion with water leads exclusively to ionization and excitation of molecules that constitute the medium. We therefore neglect the possible role of electron capture and loss by the projectile. Its main effect is accounted for by using an effective projectile charge  $Q_p^*$  that represents the static screening of the projectile nuclear charge  $Z_p$  by the captured electrons. For ionization, the probability to eject an electron with kinetic energy  $E$  in a direction  $\theta$  with respect to the projectile velocity is given by the doubly differential cross section (DDCS). We shall neglect any possible effect regarding the orientation of the water molecule, and the azimuthal angle of ejection  $\phi$  is uniformly distributed in  $[0, 2\pi]$ . The DDCS is calculated in the framework of the continuum distorted wave-eikonal initial state (CDW-EIS) approximation (Belkic et al., 1979; Crothers and McCann, 1983). In

view of the complexity of the problem, we neglect the possible effects of multiple ionization on the angle and energy spectrum of the ejected electrons. We simply calculate the DDCS by considering a single active electron, in an effective potential that takes into account the other passive electrons, which remain frozen in their initial state (Fainstein et al., 1988). This approach reproduces many features of the ionizing collisions, which are not accounted for by the first Born approximation. In our context of high-LET radiations, the cross sections and stopping power can deviate substantially from  $Q_p^{*2}$  scaling suggested by the first Born approximation, in particular at intermediate velocity where  $v_p \sim Q_p^*$  in atomic units (Fainstein et al., 1988). On the contrary, the CDW-EIS approximation reproduces the variation of the cross sections and stopping power with respect to the projectile charge  $Q_p^*$  quite well (Fainstein et al., 1991; Galassi et al., 2000).

The DDCS for water molecule is approximated as a linear combination of DDCS for atomic levels (Galassi et al., 2000; Olivera et al., 1995). The characteristics of the molecular orbitals are introduced through their binding energy ( $u_i$ ), which are used for atomic DDCS instead of the atomic orbital energies, and through a set of linear combination coefficients extracted from the method of complete neglect of differential overlap (CNDO) (Siegbahn et al., 1969; Fainstein et al., 1996). Such an approach has proved to give reliable results, in particular for intermediate energies (Galassi et al., 2000; Olivera et al., 1995), which are of primary interest for high LET studies. The binding energy and coefficients we used to calculate the DDCS for liquid water are summarized in Table 1. Total and single differential cross section (SDCS) are obtained from the DDCS by numerical integration over angle and energy of the ejected electron, for each level  $i$  of the water molecule. SDCS and DDCS are then tabulated and randomly sampled in the Monte Carlo simulation to produce the angle and energy spectrum of primary electrons.

We emphasize that the above integration leads to single ionization of a given molecular orbital, independently of any process regarding all the other occupied orbitals of the water molecule. In particular, this procedure does not explicitly consider the possibility

Table 1  
Parameters used to calculate energy and angle spectrum of electron ejected from water molecule by fast ions

Levels	$1a_1$	$2a_1$	$1b_2$	$3a_1$	$1b_1$
$u_i$ (au)	19.84	1.19	0.61	0.54	0.44
Orbital	2.00 O(1s)	1.48 O(2s)	1.18 O(2p)	1.44 O(2p)	2.00 O(2p)
Composition		0.52 H(1s)	0.82 H(1s)	0.22 O(2s) 0.34 H(1s)	
$n_i$	1	2	2	2	2

Energy values correspond to liquid water and are given in atomic units (1 au = 27.2 eV).

for multiple ionization. Multiple ionization of degree  $q \geq 2$  are nevertheless implicitly accounted for as  $q$  uncorrelated single ionizations, which do not lead to any specific effects. Since in our work we wish to outline the role of multiple ionizations by comparison with results obtained without including them, we shall refer to the cross section obtained by the above direct integration as *uncorrelated single ionization* cross section and note it  $\sigma_i^{\text{us}}$  for a given molecular level  $i$ .

Excitation is taken into account in a simpler way. Indeed, its contribution to the total cross section never exceeds 2%, and possible errors will not change the radical yields significantly. We follow the method used by Cobut et al. (1998) for protons. We simply scale the excitation cross section by the effective charge  $Q_p^{*2}$ .

### 2.3. Multiple ionization

An accurate theoretical computation of multiple ionization cross section is very challenging and not this problem is not yet fully solved for high-velocity projectiles considered in this work. However, empirical methods usually yield reliable results. The standard method to obtain multiple event cross sections is to consider that the impact-parameter-dependent probability of events can be combined statistically (Shevelko and Tawara, 1998; Kirchner et al., 2002). Consider for instance the probability  $p_i(b)$  that ionization occurs in level  $i$  of the water molecule at impact parameter  $b$ . It is related to the corresponding cross section by the following relation:

$$\sigma_i^{\text{us}} = 2\pi \int_0^\infty db b p_i(b). \quad (1)$$

The only necessary input for the calculation is the impact-parameter-dependent probability. It can be obtained from CDW-EIS calculation outlined in the previous section. If such a detailed calculation regarding impact parameter dependence is not available however, it can be obtained simply by using the following ansatz (Shevelko and Tawara, 1998; Caraby et al., 1997):

$$p_i(b) = p_{i0} e^{-v_i b} \quad (2)$$

with  $v_i = \sqrt{2u_i}/n_i$ , where  $u_i$  is the orbital binding energy in atomic units (1 au = 27.2 eV) and  $n_i$  the principal quantum number of the orbital (Slater, 1930). The values we used for  $n_i$  and  $u_i$  are given in Table 1. The computation of single ionization cross sections for one electron  $\sigma_i$  allows to obtain  $p_{i0} = p_i(b=0) = \sigma_i v_i^2 / 2\pi$ . Since for our calculation only integral values are significant, the detailed shape of  $p_i(b)$  is of relatively minor importance. We have checked that the use of more accurate  $p_i(b)$  obtained from CDW-EIS calculations does not change strongly the proportion of multiple ionization. For very highly charged projectile, Definition 2 may lead to  $p_{i0}$  larger than unity. In such

a case we simply redefine  $p_i(b)$  and set  $p_i'(b) = 1 - \exp(-p_i(b))$  (Kirchner et al., 2002; Sidorovitch and Nikolaev, 1983). It leads only to minor corrections for the ions considered in this work.

The above formula can be generalized to a multiple ionization event. Consider the removal of  $q_i$  ( $q_i = 0-2$ ) electrons in each level  $i$  of the water molecule ( $i = 1-5$ ). The corresponding multiple ionization cross section reads as follows

$$\begin{aligned} \sigma_{q_1, q_2, q_3, q_4, q_5} &= 2\pi \int_0^\infty db b p_{q_1, q_2, q_3, q_4, q_5}(b) \\ &= 2\pi \int_0^\infty db b \prod_i \frac{2!}{q_i!(2-q_i)!} p_i(b)^{q_i} \\ &\quad \times (1-p_i(b))^{2-q_i}. \end{aligned} \quad (3)$$

The above expression for  $\sigma_{q_1, q_2, q_3, q_4, q_5}$  accounts for any combination channel for ionization. The total ionization cross section for removal of at least one electron is given by

$$\sigma_T = 2\pi \int_0^\infty db b \left( 1 - \prod_i (1-p_i(b))^2 \right). \quad (4)$$

Therefore, the probability of a given multiple event is given by the ratio of the corresponding cross section  $\sigma_{q_1, q_2, q_3, q_4, q_5}$  over the total cross section  $\sigma_T$ . This statistical procedure has been shown to be very successful in reproducing multiple ionization cross sections for atoms (Kirchner et al., 2002) and molecules (Caraby et al., 1997; Wohrer and Watson, 1993). The proportion for single, double, etc. ionization are obtained by the sum of the probabilities of all arrangements leading to the desired ionization degree. Here, we did not consider the events leading either to capture or excitation and their combination with ionization. The capture cross sections are indeed very small in the velocity regime investigated here and excitation does not exceed 2% of inelastic events. The generalization to these processes is however straightforward and could be included at lower projectile velocity, if necessary.

Fig. 1 presents the proportion of single, double and triple ionizations with respect to the LET. Higher ionization degrees are not shown, but they are included in the simulation. It is clear that multiple ionization increases with the LET of the particle, while the proportion of single ionization events decreases. Multiple ionization is however not uniquely correlated to the LET. For two projectiles with the same LET but different velocities the various fractions  $f_q$  are generally different. For LET above  $10^3$  keV/ $\mu\text{m}$ , the fraction of multiple ionization becomes as high as 35%. The double and triple ionizations provide the main contribution and amounts to 20% and 8%, respectively, and need to be considered for such high LET radiations. Multiple



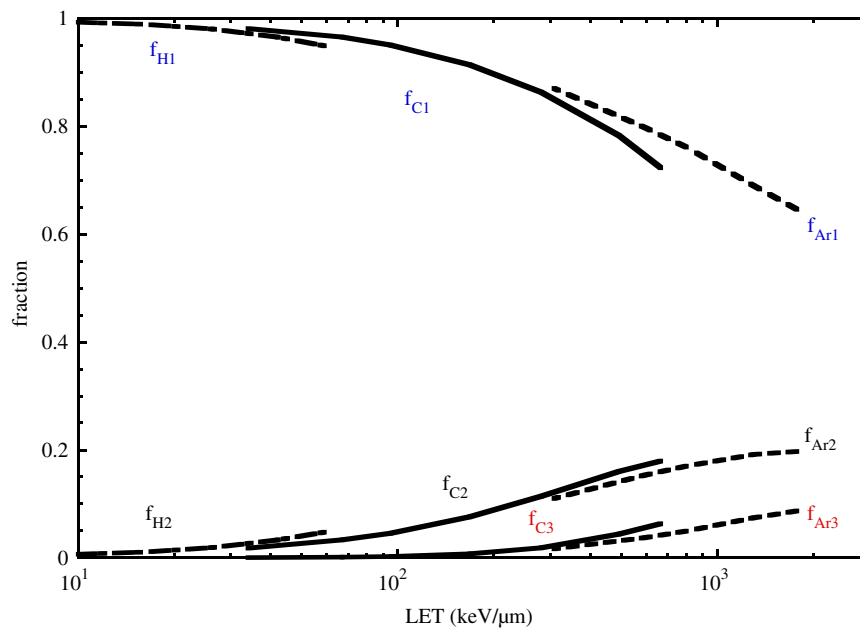


Fig. 1. Relative fraction  $f_q$  of ionization of degree  $q$  in liquid water for proton, carbon and argon ions.  $f_{H1}$ ,  $f_{H2}$ : single and double ionization cross sections, respectively, for proton.  $f_{C1}$ ,  $f_{C2}$ ,  $f_{C3}$ : single, double and triple ionization cross sections, respectively, for carbon.  $f_{Ar1}$ ,  $f_{Ar2}$ ,  $f_{Ar3}$ : single, double and triple ionization cross sections, respectively, for argon.

ionization is quite small for protons. It is however not completely negligible when we are interested in products formed mainly by multiple ionization, as we shall see later. The effective charge we used is obtained from Hubert et al. (1990) and gives a LET in good agreement with tabulated values (Andersen and Ziegler, 1977), when used in our simulation. It is important to note that the LET obtained with full account for multiple ionization or with the uncorrelated single ionization described in the previous Section 2.2 are very similar, so that it makes sense to compare these two calculations. The cross sections we computed are listed together with the effective charge and the LET in Table 2 for all projectile presented in this work.

The realization of a given event in our Monte Carlo simulation is done by sampling the cross sections defined by formula 3. For each event, either single or multiple, the number of electrons  $q_i$  leaving the molecular shell  $i$  define the ionization degree  $q = \sum_i q_i$ . The energy and angle of ejection are randomly sampled for each electron by using the doubly differential cross sections  $\sigma_i^{us}$  of the corresponding level  $i$ , and defined in Section 2.2. The delocalization of the event is deduced exactly like for single ionization. However, when a multiple event occurs, the energy loss is large and the delocalization is small. The position and ionization degree of the event are then stored after delocalization. When the ionized configuration involves a hole in the  $1a_1$  orbital of the

water molecule we take into account the Auger process. The fluorescence probability is indeed lower than 1% and can be safely neglected. Auger recombination leads to emission of an electron with a kinetic energy of 480 eV and enhances the ionization degree of the water molecule by 1.

Geminate recombination of one or more electrons can in principle follow multiple ionization. In such a case, the degree of ionization would be reduced by the number of electrons that recombine with their parent cation. From a purely electrostatic point of view, however, the higher degree of ionization suggests that fragmentation occurs rapidly, eventually before electron diffusion and recombination could take place. Little is actually known regarding this process and the corresponding dissociation channels. If we consider that the probability for recombination is the same for single ionization, the probability for such a recombination never exceeds 5%. Increasing this probability proportionally to the strength of the coulomb field would typically double this value since double ionization is the leading multiple ionization process. This latter estimate does not account for the dynamics of the fragmentation that could be faster than the recombination process. As a result, the probability for such a process probably does not exceed 10%, which is smaller than the uncertainty relative to the total amount of multiple ionization. We therefore decided to neglect it.

Table 2  
Computed ionisation cross sections for all projectile presented in this work

Projectile	$Q_p^*$	$\sigma_1$ (cm <sup>2</sup> )	$\sigma_2$ (cm <sup>2</sup> )	$\sigma_3$ (cm <sup>2</sup> )	$\sigma_{\text{tot}}$ (cm <sup>2</sup> )	LET (keV/ $\mu\text{m}$ )
H 0.25 MeV	0.95	$2.93 \times 10^{-16}$	$1.56 \times 10^{-17}$	$9.14 \times 10^{-19}$	$3.10 \times 10^{-16}$	62.9
H 0.5 MeV	1.0	$1.93 \times 10^{-16}$	$6.64 \times 10^{-18}$	$2.43 \times 10^{-19}$	$2.00 \times 10^{-16}$	42.0
H 1 MeV	1.0	$1.11 \times 10^{-16}$	$2.18 \times 10^{-18}$	$4.62 \times 10^{-20}$	$1.13 \times 10^{-16}$	26.3
H 2 MeV	1.0	$6.22 \times 10^{-17}$	$6.76 \times 10^{-19}$	$8.04 \times 10^{-21}$	$6.29 \times 10^{-17}$	16.2
H 5 MeV	1.0	$2.81 \times 10^{-17}$	$1.37 \times 10^{-19}$	$7.37 \times 10^{-22}$	$2.82 \times 10^{-17}$	8.17
H 10 MeV	1.0	$1.53 \times 10^{-17}$	$4.06 \times 10^{-20}$	$1.19 \times 10^{-22}$	$1.54 \times 10^{-17}$	4.70
H 20 MeV	1.0	$8.39 \times 10^{-18}$	$1.21 \times 10^{-20}$	$1.94 \times 10^{-23}$	$8.40 \times 10^{-18}$	2.64
H 30 MeV	1.0	$5.90 \times 10^{-18}$	$5.96 \times 10^{-21}$	$6.72 \times 10^{-24}$	$5.90 \times 10^{-18}$	1.87
H 65 MeV	1.0	$3.06 \times 10^{-18}$	$1.60 \times 10^{-21}$	$9.34 \times 10^{-25}$	$3.06 \times 10^{-18}$	0.95
C 1 MeV/u	5.0	$1.28 \times 10^{-15}$	$3.18 \times 10^{-16}$	$1.12 \times 10^{-16}$	$1.77 \times 10^{-15}$	665
C 2 MeV/u	5.5	$1.07 \times 10^{-15}$	$2.18 \times 10^{-16}$	$5.98 \times 10^{-17}$	$1.36 \times 10^{-15}$	492
C 5 MeV/u	5.9	$7.07 \times 10^{-16}$	$9.36 \times 10^{-17}$	$1.52 \times 10^{-17}$	$8.19 \times 10^{-16}$	281
C 10 MeV/u	6.0	$4.58 \times 10^{-16}$	$3.81 \times 10^{-17}$	$3.75 \times 10^{-18}$	$5.01 \times 10^{-16}$	168
C 20 MeV/u	6.0	$2.71 \times 10^{-16}$	$1.30 \times 10^{-17}$	$7.22 \times 10^{-19}$	$2.85 \times 10^{-16}$	95.0
C 30 MeV/u	6.0	$1.97 \times 10^{-16}$	$6.80 \times 10^{-18}$	$2.68 \times 10^{-19}$	$2.04 \times 10^{-16}$	67.0
C 65 MeV/u	6.0	$1.06 \times 10^{-16}$	$1.94 \times 10^{-18}$	$4.02 \times 10^{-20}$	$1.08 \times 10^{-16}$	34.0
Ar 5 MeV/u	15.2	$1.85 \times 10^{-15}$	$5.77 \times 10^{-16}$	$2.61 \times 10^{-16}$	$2.91 \times 10^{-15}$	1894
Ar 10 MeV/u	16.7	$1.59 \times 10^{-15}$	$4.42 \times 10^{-16}$	$1.71 \times 10^{-16}$	$2.31 \times 10^{-15}$	1300
Ar 20 MeV/u	17.5	$1.25 \times 10^{-15}$	$2.81 \times 10^{-16}$	$8.26 \times 10^{-17}$	$1.65 \times 10^{-15}$	806
Ar 30 MeV/u	17.8	$1.07 \times 10^{-15}$	$2.06 \times 10^{-16}$	$5.02 \times 10^{-17}$	$1.34 \times 10^{-15}$	591
Ar 65 MeV/u	18.0	$7.13 \times 10^{-16}$	$9.01 \times 10^{-17}$	$1.37 \times 10^{-17}$	$8.19 \times 10^{-16}$	308

$Q_p^*$ : effective charge Hubert et al. (1990).  $\sigma_1$ : single ionization cross section.  $\sigma_2$ : double ionization cross section.  $\sigma_3$ : triple ionization cross section.  $\sigma_{\text{tot}}$ : total ionization cross section including all ionization degrees up to 10. The LET is deduced from Andersen and Ziegler (1977).

#### 2.4. Electron transport

There is a great number of different approximations proposed to calculate the cross sections for electron transport in water (Cobut et al., 1998; Dingfelder et al., 1998). They are all more or less equivalent for electron energies above a few hundred electron volts, but they can differ substantially on the low-energy side. Our simulation follows standard approximations proposed in the literature, but it is slightly different regarding several physical or computational details. We give thus in this paper a complete summary of all processes and related cross sections used in our work. We emphasize that the result of the simulation depends significantly on the *absolute value* of these cross sections. Unfortunately, they are not precisely known in the case of liquid water, mainly because experiments with liquid are difficult or impossible to perform. Our strategy is to use experimental results for ice when they exist. When they are not available, we use results for water vapour with empirical adjustments, which consist of constraining our results for 150 keV electrons to reproduce as best as possible the existing experimental yields for low-LET irradiations by

high-energy photons or fast electrons. The cross sections or inverse mean free path we use in our calculations to describe collisional events are detailed below.

We consider four different kinds of collisional processes. The most important of them for radiolysis consists in the inelastic collisions associated with electronic transition in the molecule, either ionization or excitation. The ionization mean free path dominates the high-energy regime above 100 eV. The second kind of process is the elastic collision leading to angular deflection of electron. It leads only to tiny energy release in the medium, but it controls the diffusion of the electron in particular on the low-energy side. The third kind of process concerns inelastic collisions associated to vibrational excitation of the medium. It controls the slowing down of low-energy electrons and the thermalization distances, which are of primary interest for radiolysis. Finally, we consider the possibility of electron attachment to water molecule in the electron kinetic energy range 6.25–12.40 eV. For the sake of completeness, we give the expression for all cross sections and computational details in Appendix A. In this work we neglected any possibility of collective excitation. From

the point of view of the water molecule it makes little difference since collective excitations will decay mainly by ionization of water molecule. We do not expect great differences between our treatment of the inelastic collision and others (Cobut et al., 1998; Dingfelder et al., 1998; Emfietzoglou et al., 2003). Indeed radical yields is an observable of more macroscopic nature, and what will be important for water radiolysis is the spatial distribution of electrons and cations. They will further diffuse during thermalization and hole migration in the physico-chemical phase, so that fine details of the initial spatial distribution of the species will be smeared out.

The ionization mean free path is deduced from the empirical formulation proposed by Kim (2001) and Kim and Rudd (1994). It has proved to be fairly accurate to describe the molecule ionization in gas phase and it is not limited to the high-energy domain like the first Born approximation. It provides both total ionization cross section and energy differential cross section for each energy level of the water molecule. Explicit expressions are given in A.2. The angular distribution of electrons following an ionizing collision need not be modelled with high precision for water radiolysis, which allows using a simplified scheme summarized in Appendix A.2. When ionization of the  $1a_1$  level of the molecule occurs, it is followed by Auger electron emission. Like for primary ionization by ion, an electron is emitted isotropically with an energy of 480 eV. The ionization cross section is plotted in Fig. 2, where it can be seen that it clearly dominates all the other processes at high energy.

For the sake of completeness, we include double ionization by electron. The corresponding cross section is not accurately known. For gas phase, Tan et al. (1978) observed double ionization process and found a value of the order of 0.2% for the double over single ionization ratio. This value should be taken as a lower bound. Indeed in this time of flight experiment, the fragmentation channel leading to  $H^+ + H^+ + O$  cannot be measured, while this channel represents more than 50% of all the fragmentation channels associated with double ionization. Moreover, the results of Tan et al. were limited to energy loss lower than 60 eV. Since the double ionization threshold of the water molecule is approximately 40 eV, the double over single energy ratio is probably larger than 0.2% when larger energy loss events are considered. In gas phase, for water molecule colliding with 500 eV electrons, Schutten et al. observed a fraction of 0.2% of  $O^{2+}$  ions with respect to singly ionized water molecule (Schutten et al., 1966). This is another hint that double ionization is certainly higher than 0.2%. For atomic systems like Ne or Ar, its contribution amounts to a few percent of single ionization cross section at high electron energy (Tawara and Kato, 1990). In this work, we constrain the double ionization cross section by electron to be 1% of the single ionization cross section at 300 eV, which corresponds to the maximum of the double ionization cross section (see Fig. 2). Explicit formula for cross section computation is given in A.3. Higher-order multiple ionization cross sections are typically one order of magnitude lower

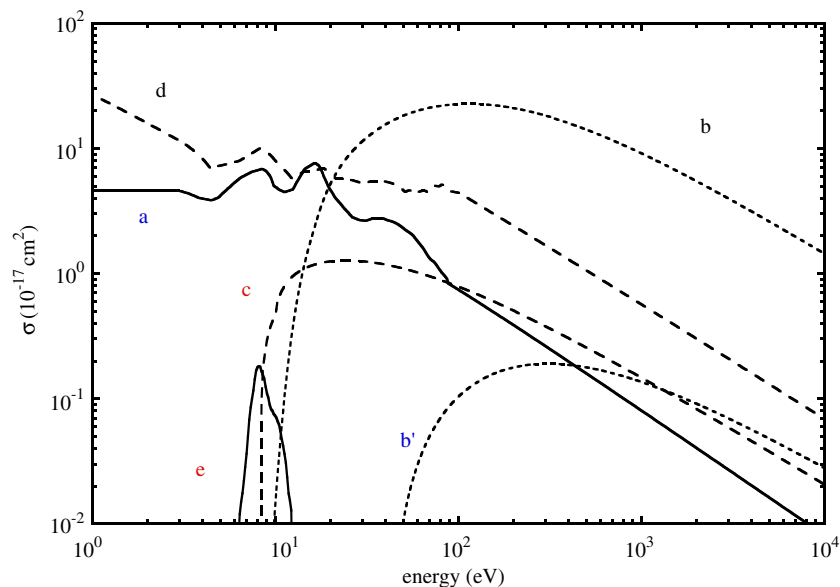


Fig. 2. Interaction cross section versus energy for electrons in liquid water: (a) elastic; (b) single ionization; (b') double ionization; (c) electronic excitation; (d) vibrational excitation; (e) attachment.

(Shevelko and Tawara, 1998). They are neglected for electron transport.

For excitations of the water molecule into the  $A^1B_1$  or  $B^1A_1$  electronic states, we follow the derivation of Cobut et al. (1998). However, we scale the formula in the low-energy range as suggested by Kim (2001) to avoid overestimation coming from first Born approximation for energy close to the threshold (see Appendix A.4). We neglect any possibility for angular deflection associated with excitation. Indeed, in the energy range where electronic excitation is significant, elastic collision that induces large angular deflection, has a much larger cross section than excitation.

For elastic collisions, little is known regarding water in condensed phase at room temperature. The elastic cross section is very difficult to obtain accurately from computation alone. Indeed, in the case of amorphous ice at 18 K, the structure factor and polarization of the medium have to be considered carefully in order to reproduce the experimentally observed structures (Michaud and Sanche, 1987), and extrapolation from gas phase results are off by a factor 50 below 100 eV. We therefore based our work on the cross section deduced from experiment on amorphous ice at 18 K (Michaud et al., 2003). The measured elastic cross section includes the very low-energy acoustic-phonon modes. At low temperature, however, most of the phonons are in their ground state so that only electron scattering by phonon excitation is allowed, while scattering by phonon deexcitation is forbidden. At room temperature, a large number of phononic excited states are populated, and scattering by phonon deexcitation becomes possible. Since both processes are nearly equal in magnitude, the elastic cross section at room temperature is approximately twice the cross section at 18 K, as suggested by Michaud et al. (2003). The same holds true for all phononic modes that can be thermally activated. Such an enhancement by a factor 2 has been proposed by other authors for electron diffusion in liquid water (Cobut et al., 1998; Goulet et al., 1996; Muroya et al., 2002). For energies above 100 eV, we extrapolate the elastic cross section by means of formula A.1. The extrapolation method is of relatively minor importance because the transport in this energy range is strongly dominated by ionization, as it can be seen from Fig. 2.

When the electron kinetic energy becomes comparable or lower than the lowest ionization threshold, the energy loss mechanisms are dominated by vibrational excitations of the medium. For these processes, we use the cross sections measured by Michaud and Sanche (1987) for amorphous ice at low temperature (Cobut et al., 1998). These cross sections are known with an accuracy of  $\mp 35\%$ , and we adjusted their values within this interval. To improve the comparison of our simulation with experimental decay of solvated electrons (Bartels et al., 2000; Muroya et al., 2002), the values of the

experimental cross sections were all enhanced by 15%, at the exception of the two lowest phononic modes at 10 and 25 meV. According to the above discussion regarding temperature effect on elastic cross section, they were both enhanced by a factor 2. We extrapolate these results above 100 eV and below 3 eV with a formula proposed by Neff et al. (1980) scaled to match the results of Michaud and Sanche on both sides. The total vibrational cross section is depicted in Fig. 2. The angular deflection associated with these processes is taken according to Michaud et al. (2003). When the electron kinetic energy becomes lower than 0.025 eV, the event by event transport simulation is stopped. Below this energy, an electron is assumed to be solvated at its location (Goulet and Jay-Gérin, 1988; Goulet et al., 1990). The diffusion of a subexcitation electron is in competition with the recombination with its parent cation. The probability of recombination is taken from the works of Cobut et al. (1998), Goulet and Jay-Gérin (1988), and Goulet et al. (1990) and enhanced by a factor 1.4 in order to improve the comparison with experimental results of Bartels et al. (2000) and Muroya et al. (2002).

Finally, we consider the possibility for electron attachment. It is not negligible at low energy as it can be seen in Fig. 2. The formation of transient  $H_2O^-$  is one of the possible mechanisms for the early-time formation of  $H_2$ , which results also from electron recombination with  $H_2O^+$  during the physical stage (LaVerne and Pimblott, 2000) (see Table 3). The attachment cross section is adjusted to reproduce the yield of molecular hydrogen observed at short time (Pastina et al., 1999) while keeping a microsecond yield consistent with low LET experiments. We note that the value of the cross section at 8 eV ( $1.8 \times 10^{-18} \text{ cm}^2$ ) is in close agreement with the value measured by Michaud et al. (2003).

### 3. Physico-chemical and chemical stages

#### 3.1. Single event dissociation channels

For single events we follow the proposals of Cobut et al. (1998) and Muroya et al. (2002). For the sake of completeness, we summarize briefly the proportion and realization of each dissociation channel we used in our simulation. The proportion of each dissociation channel discussed below and the positioning of the fragments following dissociation are given in Table 3. All positions are distributed isotropically.

For  $H_2O^+$  having one valence vacancy, hole migration is allowed according to the observation of Ogura and Hamill (1973), Cobut et al. (1998), and Mozumder and Magee (1975), before proton transfer occurs to form OH and  $H_3O^+$ . After proton transfer,  $H_3O^+$  is

Table 3

Single event dissociation channels used for simulation of the physico-chemical stage in liquid water

$\text{H}_2\text{O}^+$	$\rightarrow$	$\text{OH} + \text{H}_3\text{O}^+$	100% <sup>a</sup>	$d_{\text{OH}-\text{H}_3\text{O}^+} = 0.30$
$\text{H}_2\text{O}^*(A^1B_1)$	$\rightarrow$	$\text{H}_2\text{O}$	30%	$d_{\text{OH}-\text{H}} = 0.80$
	$\rightarrow$	$\text{OH} + \text{H}$	70%	
$\text{H}_2\text{O}^*(B^1A_1)$	$\rightarrow$	$\text{H}_2\text{O}^+ + e^-$	25.00%	$d_{\text{OH}-\text{H}} = 0.80$ $d_{\text{O}-\text{H}} = 0.80$ $d_{\text{O}-\text{H}_2} = 0.36$
	$\rightarrow$	$\text{H}_2\text{O}$	22.50%	
	$\rightarrow$	$\text{OH} + \text{H}$	40.95%	
	$\rightarrow$	$\text{O} + 2\text{H}$	6.30%	
	$\rightarrow$	$\text{O}(^1D) + \text{H}_2$	5.25%	
$\text{H}_2\text{O}^+ + e^-$	$\rightarrow$	$\text{H}_2\text{O}$	40%	$d_{\text{OH}-\text{H}} = 0.80$ $d_{\text{O}-\text{H}} = 0.80$ $d_{\text{O}-\text{H}_2} = 0.36$
	$\rightarrow$	$\text{OH} + \text{H}$	30%	
	$\rightarrow$	$\text{O} + 2\text{H}$	15.6%	
	$\rightarrow$	$\text{O}(^1D) + \text{H}_2$	14.4 %	
$\text{H}_2\text{O}^-$	$\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}}$	$\text{H}_2 + \text{OH}^- + \text{OH}$	100%	$d_{\text{OH}-\text{H}_2} = 0.36$ $d_{\text{H}_2-\text{OH}^-} = 0.30$

The distance between the fragments are given in nanometres.

<sup>a</sup>100% of  $\text{H}_2\text{O}^+$  for which geminate recombination does not occur undergoes proton transfer.

positioned at 0.3 nm from OH, which is left on its site. We do not consider the possibility for other dissociation channels, as reported for gas phase (Tan et al., 1978).

The lowest excited state  $A^1B_1$  is given a probability of 30% to relax without dissociation. This proportion includes the possibility of fast recombination in the cage. For the remaining 70%, it dissociates into H and OH radicals. The H atom is positioned at 0.80 nm from the OH radical, which is left on its site.

We allow a total probability of 22.5% that the  $B^1A_1$  excited state recombines without dissociation. Otherwise, we consider the dissociation channels proposed by Cobut et al. (1998) with the respective proportions as given in Table 3. We consider the possibility to produce an Auger electron with an excess energy of 1.3 eV. This electron is thermalized according to the distribution of thermalization distance proposed by Goulet et al. (1990, 1996). The resulting  $\text{H}_2\text{O}^+$  cation is treated as for single ionization discussed above. We consider three other dissociation channels for  $\text{H}_2\text{O}^*(B^1A_1)$  corresponding to those observed in gas phase. For dissociation into  $\text{OH} + \text{H}$ , the H atom is positioned at 0.80 nm from the OH radical, which is left at its position. For dissociation  $\text{O}(^1D) + \text{H}_2$ , the  $\text{H}_2$  molecule is positioned at a distance of 0.36 nm from the oxygen atom, which is left on spot. For dissociation into  $\text{O} + 2\text{H}$ , the H atoms are positioned at 0.80 nm from O, which is left on its site. We disregard any possible correlation between the positions and states of both H atoms. The pair of H has therefore a 25% probability to be in singlet state and a 75% probability to be in a triplet state. These proportions are realized in our simulation by sampling

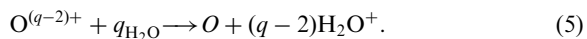
the spin orientation of each H atom with an equal weight. It is not clear for us whether the O atom resulting from atomisation of the molecule is left in an excited state or in its ground state ( $^3P$ ). We tentatively assume that 85% of them are in an excited state with a short lifetime, and the remaining 15% are produced directly as  $\text{O}(^3P)$ . The choice of these proportions and the reactions of excited O atom with water molecule and other radicals will be discussed in the next section.

Finally, ionization can be followed by geminate recombination of a subexcitation electron with its parent cation. This process is given a 40% probability not to dissociate. For the remaining 60%, we use the channels observed experimentally in gas phase (Rowe et al., 1988; Jensen et al., 1999). These channels are the same as those for the  $B^1A_1$  excited state described above. However, the proportion of each channel is different. The values reported for gas phase are controversial. Indeed, Jensen et al. (1999) measured recently quite different values from those reported by Rowe et al. (1988). The resulting uncertainty together with the possible additional effect due to liquid phase allows for some degree of freedom. The values reported in Table 3 were chosen to give satisfactory radiolytical yields for low-LET irradiation.

### 3.2. Multiple event dissociation channels

Multiple ionization takes place for swift highly charged ions interacting with water molecules. The fragmentation process has been studied for various projectiles (Olivera et al., 1998; Legendre et al., 2005) in gas phase. At high degree of ionization  $q \geq 3$ , the

dissociation always leads to  $H^+ + H^+ + O^{(q-2)+}$ , and the kinetic energy is mainly given to protons. The kinetic energy release (KER) measured in gas phase increases with the degree of ionization  $q$  and is larger than 10 eV for  $q \geq 3$ . For liquid water, neutralisation will probably be slower than proton departure from their original site. We assume that protons are solvated at a distance of 1.20 nm from the initial site to form  $H_3O^+$ . The remaining  $O^{q+}$  is left at its location. Due to its electronegativity it is highly unstable, and we assume that it gets neutralized quickly by charge exchange with the surrounding water molecule. Indeed, in recent experiments of highly charged ion colliding with water clusters or ice surfaces, oxygen cations are scarcely observed (Matsuo et al., 1994). This indicates a complete neutralization of these ions by a time shorter than cluster fragmentation or sputtering typical times. The neutralization process can be written as



In our simulation, the ionized water molecules resulting from this process are distributed at 0.3 nm from the O atom. Like for single ionization the holes are allowed to migrate during the physico-chemical stage. The ionized water molecules then transfers a proton to a neighbouring water molecule to form OH and  $H_3O^+$ .

The dissociation scheme for doubly ionized molecule is also deduced from measurements in water vapour for high LET projectiles (Olivera et al., 1998; Legendre et al., 2005). Double ionization leads to three main fragmentation channels whose respective proportions are given in Table 4. We do not distinguish between the different processes resulting in a doubly ionized water molecule like Auger following single ionization, double ionization by electron or double ionization by fast ion. For the channel  $H_2O^{2+} \longrightarrow H^+ + OH^+$ , the first  $H^+$  is positioned at 1.2 nm from  $OH^+$ . Then  $OH^+$  is assumed to dissociate immediately to form an O atom on site. The second proton is positioned at 0.3 nm from O. For the channel  $H_2O^{2+} \longrightarrow H^+ + H + O^+$ , the  $O^+$  ion is left at its position, while  $H^+$  and H are located at 1.2 and 0.8 nm, respectively. The  $O^+$  ion is then neutralized quickly by reaction 5 and a new ionized water molecule

is formed at 0.3 nm. This  $H_2O^+$  is then treated exactly like for single ionization to form OH and  $H_3O^+$  after hole migration. For the main fragmentation channel  $H_2O^{2+} \longrightarrow H^+ + H^+ + O$ , the protons lose their kinetic energy and are solvated at a distance of 1.2 nm, while the O atom is left on its site. This dissociation scheme is well supported by recent Carr-Parinello simulation of  $H_2O^{2+}$  fragmentation dynamics in liquid water (Gaugeot and Politis, 2005).

All dissociation channels associated with multiple ionization lead to the creation of atomic oxygen, either directly or by neutralization of  $O^{q+}$  like in 5. The respective proportions indicated in Table 4 for double ionization are therefore not critical. We have checked that different proportions do not change significantly the result of the simulation. The exact distribution of O states produced during the rearrangement of the liquid is somewhat unknown. It is clear however that multi-ionized water molecule  $H_2O^{q+}$  can be produced in a large number of excited state (Werner et al., 1995; Legendre et al., 2005). In particular for  $H_2O^{2+}$ , the dissociation pathway leading to  $H^+ + H^+ + O$  involves excited O atoms (Legendre et al., 2005). For all other channels, O atoms result from neutralization of  $O^{q+}$ . Such a process is likely to form excited atoms like it is observed for slowly moving ions in front of a surface (Briand et al., 1996). These qualitative considerations suggest that the O atom is mainly left in an excited state. In our simulation, we tentatively assume that 85% of O atoms are produced in an excited state, while 15% are left in the unreactive  $^3P$  state. This hypothesis is discussed more thoroughly in Gervais et al. (2005). We have shown that the branching ratio is not crucial. Indeed, changing the proportion of excited states from 80% to 20% does not change the variation of  $HO_2$  and  $O_2$  yields with the LET. It only changes their absolute value by a small constant factor and will not change the conclusions of the present paper.

### 3.3. Physico-chemical yields

It is instructive to study the influence of multiple ionization on the yields  $G^0$  calculated immediately after

Table 4  
Multiple event dissociation channels used for simulation of the physico-chemical stage in liquid water

$H_2O^{q+} (q \geq 3)$	$\longrightarrow$	$H^+ + H^+ + O^{(q-2)+}$	$\xrightarrow{H_2O}$	$qH_3O^+ + (q-2)OH + O$	100%	$d_{O^+-H^+} = 1.20$
	$\longrightarrow$	$H^+ + OH^+$	$\xrightarrow{H_2O}$	$2H_3O^+ + O$	29%	$d_{H^+-OH^+} = 1.20$
$H_2O^{2+}$	$\longrightarrow$	$H^+ + H + O^+$	$\xrightarrow{H_2O}$	$2H_3O^+ + H + OH + O$	16%	$d_{H^+-O^+} = 1.20$
	$\longrightarrow$	$H^+ + H^+ + O$	$\xrightarrow{H_2O}$	$2H_3O^+ + O$	55%	$d_{H-O^+} = 0.80$ $d_{O-H^+} = 1.20$

The distance between the fragments are given in nanometres.

the physico-chemical stage, before radicals start to diffuse and react. We define the simulation with multiple ionization, as the simulation with full account for all multiple ionization events, due either to the ionic projectile or by the ejected electrons during their transport through the liquid. The simulation without multiple ionization, also termed simulation with single ionization only, is defined as a simulation including only single ionization for the projectile as defined in Section 2.2. The Auger effect resulting from single ionization of  $1a_1$  orbital by ions is included, though it leads to double ionization by post-collisional effect. In the same spirit, our simulation without multiple ionization is performed with full electron transport, including the few double ionization generated either directly or by Auger effect. Thus, the difference between these two kinds of simulation arises solely from primary ionizing events generated by the ion, and neither from post-collisional events nor from secondary events associated with electron transport.

There are only two yields for which the simulation with multiple ionization exhibits significant differences from simulation including only single ionization. Indeed, when multiple ionization is switched on in the simulation, we observe a decrease of the hydroxyl radical yield for increasing LET, which is correlated with an increase of atomic oxygen yield. We have plotted in Fig. 3 the difference  $\Delta G^0(\text{OH})$  (respectively,  $\Delta G^0(\text{O})$ ) between the yield obtained with full account for multiple ionization

$G_{\text{multi}}^0(\text{OH})$  (respectively,  $G_{\text{multi}}^0(\text{O})$ ) and the yield obtained with single ionization only  $G_{\text{single}}^0(\text{OH})$  (respectively,  $G_{\text{single}}^0(\text{O})$ ). The yields  $G_{\text{single}}^0(\text{OH})$  and  $G_{\text{single}}^0(\text{O})$  remain nearly constant with the LET and the observed effect is clearly due to multiple ionization. The decrease of  $\Delta G^0(\text{OH})$  comes from the decrease of single ionization yield when the LET increases, as shown in Fig. 1. However,  $\Delta G^0(\text{O})$  does not increase by the amount of  $\Delta G^0(\text{OH})$  decreasing. We have approximately  $\Delta G^0(\text{O}) \sim 0.5 \Delta G^0(\text{OH})$ . The main reason is that for increasing LET, multiple ionization of degree  $q$  takes the place of approximately  $q$  single ionizations, so that 1 O atom takes the place of 2 OH radicals. The reduction of OH yield can reach 10% of  $G_{\text{single}}^0(\text{OH}) = 560 \times 10^{-9} \text{ mol/J}$  for Ar at 5 MeV/u. Such a relatively small effect for OH turns out to be significant for O yields, which increases roughly by 200% for Ar at 5 MeV/u. All species whose formation depends on O atoms will thus depend significantly on considerations regarding multiple ionization.

The physico-chemical yields of all other species are essentially independent from radiation types whatever our considerations regarding single or multiple ionization. Such a result is not surprising for  $e_{\text{aq}}^-$  radical, since an ionization of degree  $q$  is equivalent to  $q$  single ionization, with respect to electron emission. The case  $\text{H}_3\text{O}^+$  is quite similar since in our dissociation scheme, all positively charged water molecule neutralizes *in fine* to produce  $\text{H}_3\text{O}^+$  by proton transfer.

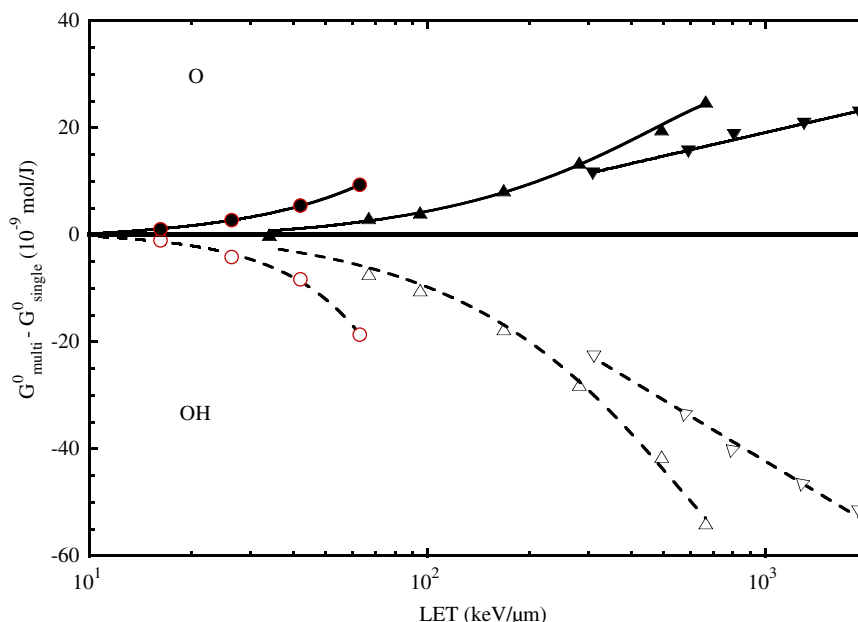


Fig. 3. Yield difference  $G_{\text{multi}}^0 - G_{\text{single}}^0$  versus LET after the physico-chemical stage for O (filled symbols) and OH (hollow symbols). Symbols correspond to calculated points and curves are fitted through the data to guide the eye: ● proton, ▲ carbon ions, ▼ argon ions.

### 3.4. Simulation of non-homogeneous chemistry

Once all species have been generated at their initial position during the physical and physico-chemical stage, the time evolution of all radicals is followed by means of the independent reaction time (IRT) method (Green et al., 1990; Goulet et al., 1998; Frongillo et al., 1998). The reaction rates, diffusion constant, reaction radius and contact reaction probability are taken from Frongillo et al. (1998). We also keep track of the spin state correlations for reactions  $e_{aq}^- + e_{aq}^-$ ,  $e_{aq}^- + H$  and  $H + H$ . These correlations are expected to survive with a characteristic time  $\tau_{e_{aq}^-} = 8 \mu\text{s}$  (Jeevarajan and Fessenden, 1989) and  $\tau_H = 13 \mu\text{s}$  (Fessenden et al., 1981). The time of correlation loss  $t$  is distributed according to probability  $p(t) \propto 1 - e^{-t/\tau}$  and it has to be taken into account for simulation times beyond  $0.1 \mu\text{s}$ .

The reaction of excited O atoms with water molecules is assumed to follow a first-order kinetics with a very short reaction time  $\tau = 10^{-12} \text{ s}$ . The exact value of  $\tau$  is not critical provided it is extremely short. This hypothesis is consistent with the work of Taube (1957). The competing reactions with other radicals occur mainly by contact reactions at the very beginning of the chemical stage. For all of these reactions, we consider that  $O(^3P)$  and  $O^*$  have the same reaction probability.

For the swift ions considered in this work we also include periodic boundary conditions with respect to the  $z$ -coordinates corresponding to the projectile direction of propagation. The primary interactions of the projectile with water are simulated over a short track segment limited by  $z \in [0, l]$ . If a radical crosses one of the extremities of the simulation area,  $z = 0$  or  $l$ , it is reinjected at the other extremity with a coordinate  $z'$  such as  $z' = l - z$  or  $z' = z - l$ , respectively. For fast projectiles, the use of such boundary conditions reduces the microsecond radical yields of OH and  $e_{aq}^-$ . For example, for 65 MeV/ $u$  carbon projectiles, these yields are reduced by 15% typically. The origin of the difference is the ejection of fast electrons by collision with a water molecule. For electron energy above 10 keV, the range can be larger than  $10 \mu\text{m}$ , so that they can easily escape the simulation box  $z \in [0, l]$ . At lower projectile velocity, the difference becomes smaller. At each time step we checked that the net charge is equal to 0 and that the material balance is well verified. We also checked that the balance between reducing and oxidizing species is exact.

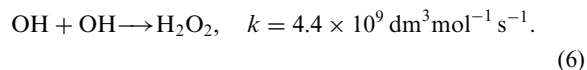
## 4. Results

### 4.1. An example of kinetics

Before investigating yields dependence on LET, it is instructive to examine the time evolution of some

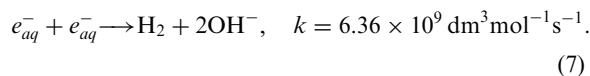
radicals and the role of multiple ionizations with respect to this kinetics. Fig. 4 illustrates the kinetics between  $10^{-12}$  and  $10^{-5} \text{ s}$ , for 1 MeV/ $u$  carbon ions. The corresponding LET is 670 keV/ $\mu\text{m}$ , and the amount of multiple ionizations is significant in this case, as it can be seen in Fig. 1. We focus on OH and  $e_{aq}^-$  radicals, and on  $\text{H}_2\text{O}_2$  and  $\text{H}_2$  molecules. The kinetics of these species is relatively well known for low LET particles (LaVerne, 2000; Bartels et al., 2000; Frongillo et al., 1998). The general behaviour is a more or less fast decrease of the radical yields correlated with an increase of the molecular yields. The latter saturate for time longer than  $1 \mu\text{s}$ , typically. Such a typical time evolution is observed whatever the LET and hypothesis regarding multiple ionization.

Regarding the specific role of multiple ionization, we observe two different behaviours in Fig. 4. First, the hydroxyl and hydrogen peroxide yields,  $G(\text{OH})$  and  $G(\text{H}_2\text{O}_2)$ , respectively, are sensitive to multiple ionization. At early times, considering multiple ionization lowers  $G(\text{OH})$  as discussed in Section 3.3. However, the difference between the two kinds of simulation vanishes as the time increases. The yield value at  $1 \mu\text{s}$  is thus more sensitive to the track structure than to the precise initial value of the yield at 1 ps. The lower  $G(\text{OH})$  in the case of multiple ionization turns out to produce less hydrogen peroxide by bimolecular reaction:



Such a difference is non-negligible when multiple ionization becomes important, i.e. for LET above 100 keV/ $\mu\text{m}$ . In the case presented here, the 12% difference in  $G(\text{OH})$  at 1 ps leads roughly to a 25% difference in  $G(\text{H}_2\text{O}_2)$  at  $1 \mu\text{s}$ .

On the contrary, the solvated electron and molecular hydrogen yields,  $G(e_{aq}^-)$  and  $G(\text{H}_2)$ , respectively, are not sensitive to multiple ionization. This result is explained as follows. As detailed in Section 2.3, a multiple ionization of degree  $q$  takes the place of  $q$  single ionizations. The number of emitted electrons is therefore nearly the same in both kinds of simulation, so that  $G(e_{aq}^-)$  at 1 ps is the same. The reactions of  $e_{aq}^-$  with other radicals sensitive to multiple ionization, in particular OH, cannot be strongly modified by a 12% change of this yield. As a result,  $G(e_{aq}^-)$  is identical for both kinds of simulations, in the limit of statistical uncertainty related to MC method. In the present simulation, the formation of molecular hydrogen for high-LET projectile arises mainly from reaction:



Since  $G(e_{aq}^-)$  is not sensitive to considerations regarding multiple ionization,  $G(\text{H}_2)$  is itself insensitive, as it can



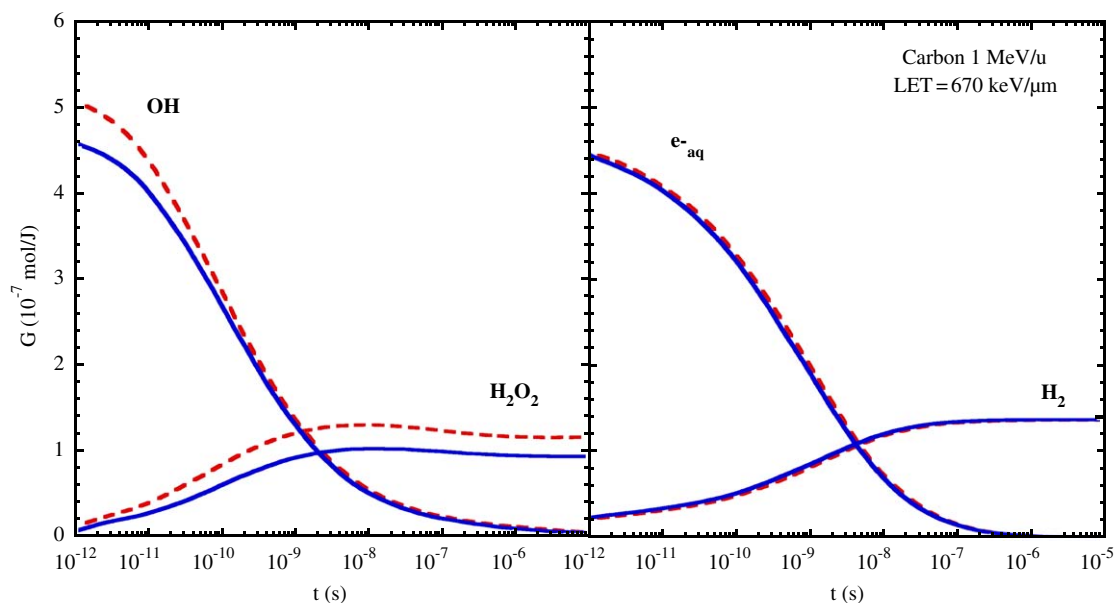


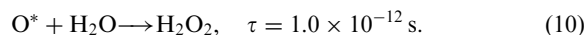
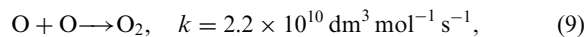
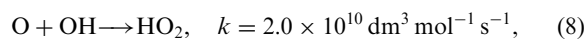
Fig. 4. Radiolytical yields versus time for 1 MeV/u carbon ions. Continuous lines stand for simulation including multiple ionization. Dashed lines stand for simulation restricted to single ionization.

be observed in Fig. 4. These conclusions remain the same in the whole range of LET investigated here.

In the present work, we consider only the geminate recombination of electrons with their parent cations. Dissociative recombination leads also to the formation of molecular hydrogen. The picosecond yield of  $H_2$  is of the order 0.25 and does not depend on the projectile for the whole range of LET investigated here. Such a value is consistent with the measurements of Pastina et al. (1999) for  $\gamma$ -rays. It is, however, likely that, for dense track resulting from the large-LET projectile considered here, non-geminate recombinations between electrons and close  $H_2O^+$  cations occur before electron solvation and proton transfer. There is indeed experimental evidences for such a process (LaVerne and Pimblott, 2000). Such an effect has however no link with multiple ionization, and a detailed study of electron–cation pair recombination in dense track is beyond the scope of the present work. Including it in our simulation would probably enhance the picosecond yield of  $H_2$  while reducing the picosecond yield of  $e_{aq}^-$ , changing the kinetics of these species. The kinetics of other species like  $O_2$  and  $HO_2$  will probably not be strongly modified by a change of  $e_{aq}^-$  at short time because  $e_{aq}^-$  does not enter directly the formation of these species. Regarding OH and  $H_2O_2$ ,  $e_{aq}^-$  acts as a scavenger. This is however a second-order effect and we can expect  $G(OH)$  and  $G(H_2O_2)$  to be only marginally modified. A detailed study of electron–cation pair recombination in dense track deserves to be studied carefully to provide more quantitative results.

#### 4.2. Yields of $HO_2$ , $O_2^-$ and $O_2$

Fig. 5 shows the yield  $G(HO_2 + O_2)$  at  $1 \mu s$  versus LET for simulation with multiple ionization and for simulation restricted to single ionization, as defined above. Except when otherwise stated,  $G(HO_2)$  stands for both  $HO_2$  and its deprotonated form  $O_2^-$ . For LET below  $100 \text{ keV}/\mu m$   $G(HO_2 + O_2)$  increases smoothly, and the differences between both kinds of simulation remain small. Above this threshold, on the contrary,  $G(HO_2 + O_2)$  rises sharply for simulation with multiple ionization, while simulation restricted to single ionization increases only smoothly. The difference between both kind of simulations depends only weakly on our hypothesis regarding the respective proportions of excited and ground state atomic oxygen (Gervais et al., 2005), which gives confidence in the conclusion that multiple ionization is responsible for creation of  $HO_2$  and  $O_2$  via the formation of O atoms. The creation of O atoms is followed by various competing reactions:



Reaction (10) is extremely fast and dominates reactions (8) and (9) for low radical density. However, as the LET of the projectile increases, the radical density in the track core increases and reaction (8) becomes more and more significant. This mechanism is efficient even without

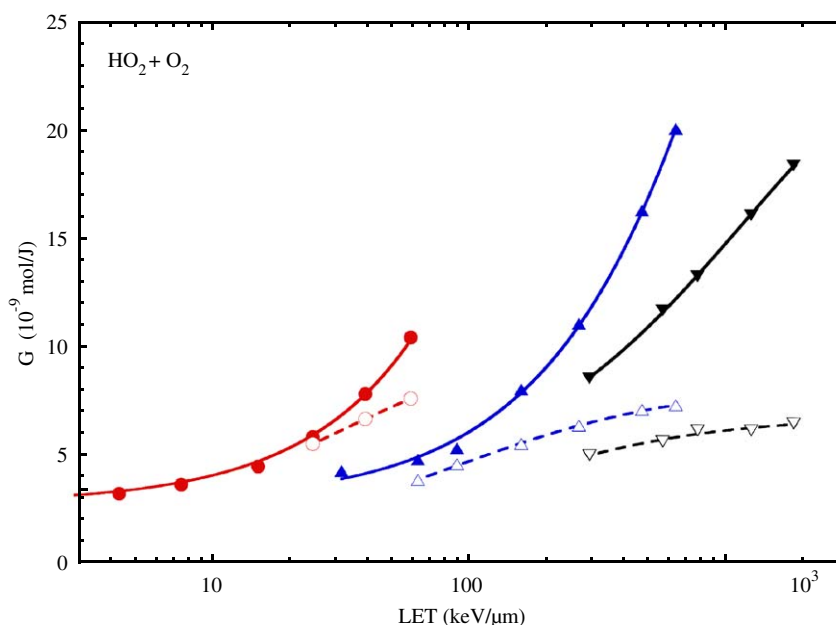


Fig. 5.  $\text{HO}_2 + \text{O}_2$  yields at  $1 \mu\text{s}$   $G_{\text{multi}}(\text{HO}_2 + \text{O}_2)$  (continuous lines, filled symbols) and  $G_{\text{single}}(\text{HO}_2 + \text{O}_2)$  (dashed lines, hollow symbols) as a function of LET. Symbols are calculated points, while lines are drawn to guide the eye: ● proton, ▲ carbon ions, ▼ argon ions.

considering multiple ionization, as it is revealed by the smooth increase of  $G(\text{HO}_2 + \text{O}_2)$  for simulation restricted to single ionization. In this latter case, indeed, O atoms are produced by excitation, Auger decay following single inner-shell ionization and double ionization induced by electron. When multiple ionization is accounted for, an excess of O atoms is generated at short impact parameters along the path of the ion, precisely where the density of OH radical is large. This excess of O atoms is therefore efficiently converted into  $\text{HO}_2$  by reaction (8), which explains the difference between the two kinds of simulation for protons below 1 MeV ( $\text{LET} \geq 26 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ), for which multiple ionization is not very large.

For carbon and argon ions, at LET above  $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , multiple ionization becomes significantly more important, and  $\text{HO}_2$  is produced efficiently by fast reaction (8) with hydroxyl radicals. The observed yield difference between two projectiles with the same LET is not surprising. Such a difference is observed systematically for all radicals studied in this work as we shall see in the next sections. As discussed by various authors (Sauer et al., 1977a; LaVerne and Schuler, 1992), it reveals differences in track structure for projectiles with different velocities. A faster projectile loses energy by emitting faster  $\delta$ -electrons that can escape the core of the track and reach larger radii. The density of radicals is therefore lower for faster projectiles, so that the reaction rate between radicals is smaller and more radicals escape

the track. We shall refer to this effect as the *velocity effect*. It is also remarkable that the same amount of multiple ionizations does not lead to the same yield  $G(\text{HO}_2 + \text{O}_2)$ . This effect can be understood on a similar basis as the velocity effect. For higher projectile velocity, the average kinetic energy of the ejected electrons is larger and the resulting track radius is larger. Larger kinetic energy yields *in fine* more radicals, so that the ratio of the number of radicals created directly by the projectile over the number of radicals generated by secondary electrons diminishes with increasing projectile velocity. In other words, the primary events generated directly by the projectile acquire more and more weight as the projectile energy decreases. This observation emphasizes the key role of the track density in the formation of  $\text{HO}_2$  and  $\text{O}_2$ . On such a basis, we can expect larger yields for slower carbon and argon projectile than those investigated here. The simulation of such projectiles requires however a proper account for capture processes and extremely large radical concentration, which is beyond the scope of the present paper.

Fig. 6 shows the yields  $G(\text{HO}_2 + \text{O}_2)$  and  $G(\text{HO}_2)$  versus LET at  $1 \mu\text{s}$ . They are compared to experimental data of LaVerne and Schuler (1992) and of Baldacchino et al. (1998). The experiment of LaVerne and Schuler (1992) was performed under acidic conditions by measuring the outgoing flow of  $\text{O}_2$  and is a measurement of  $\text{HO}_2$  and  $\text{O}_2$  rather than  $\text{HO}_2$  alone. On the contrary, the experiment of Baldacchino et al. (1998) is a direct

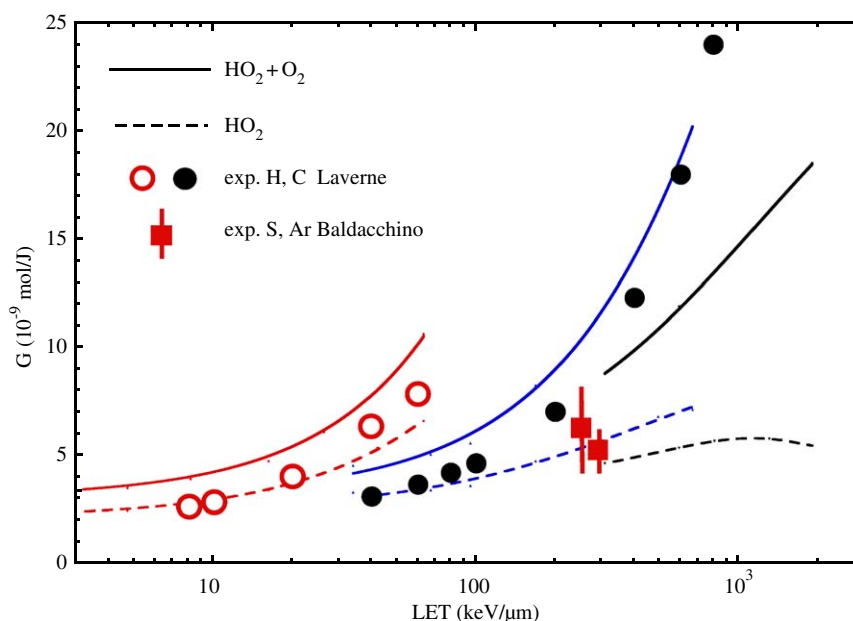
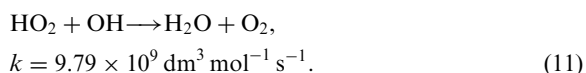


Fig. 6.  $\text{HO}_2$  and  $\text{HO}_2 + \text{O}_2$  yields at  $1 \mu\text{s}$ . Lines are least square fit to simulation results. Symbols correspond to experimental data of LaVerne and Schuler (1992) for  $\text{HO}_2 + \text{O}_2$  and Baldacchino et al. (1998) for  $\text{H}_2\text{O}$  alone.

measurement of the optical absorption of  $\text{HO}_2$  in pure water and contains no information about  $\text{O}_2$ . When the LET increases,  $G(\text{HO}_2 + \text{O}_2)$  increases significantly. For protons and carbon projectile, our simulation reproduces the variations observed experimentally by LaVerne and Schuler (1992) quite well. The relatively good quantitative agreement we observe between our simulation for pure water and the experiment performed under acidic conditions might be somewhat surprising. A closer inspection of  $\text{HO}_2$  and  $\text{O}_2$  kinetics shows that  $\text{HO}_2$  is formed at the early time. It is then destroyed by



This reaction takes place during the first nanoseconds and becomes significant as the LET increases. However, in pure water, it does not modify the total yield  $G(\text{HO}_2 + \text{O}_2)$  since one  $\text{HO}_2$  is replaced by exactly one  $\text{O}_2$  molecule. Under acidic conditions of experiment (LaVerne and Schuler, 1992),  $\text{HO}_2$  reacts with cupric ions  $\text{Cu}^{2+}$  to form  $\text{O}_2$ , in competition with reaction (11). In both cases,  $\text{O}_2$  is created mainly from  $\text{HO}_2$  formed at the early stage of track evolution, which explains the relatively good agreement between experimental data under acidic conditions and our simulation for pure water.

Due to reaction (11),  $G(\text{HO}_2)$  does not increase significantly as the LET increases as illustrated by Fig. 6. Indeed, in dense track, this reaction leads to the

formation of a relatively large amount of  $\text{O}_2$ . This is particularly clear for Ar ions for which our simulation predicts roughly a constant value of  $G(\text{HO}_2) \simeq 5 \times 10^{-9} \text{ mol/J}$ , while the increase of  $G(\text{HO}_2 + \text{O}_2)$  up to  $20 \times 10^{-9} \text{ mol/J}$  is due entirely to the increase of the molecular oxygen yield  $G(\text{O}_2)$ . The  $G(\text{HO}_2)$  value obtained for Ar projectile at  $65 \text{ MeV/u}$  is in remarkable agreement with direct spectroscopic measurements performed in pure water (Baldacchino et al., 1998).

#### 4.3. Yields of $\text{H}_2\text{O}_2$ and $\text{OH}$

The results of our simulation for  $\text{H}_2\text{O}_2$  are shown in Fig. 7.  $\text{H}_2\text{O}_2$  is closely related to hydroxyl radicals because it is mainly formed by reaction (6) between two of them. Fig. 7 shows that  $G(\text{H}_2\text{O}_2)$  is affected by the consideration of multiple ionization in our simulation. A similar observation was reported for carbon ions in a limited range of LET (Meesungnoen et al., 2003). For particles having a LET below  $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , we do not observe significant differences between calculations including multiple ionization and those restricted to single ionization. Above this limit, on the contrary, significant differences take place, which can reach up to 30% for the largest LET investigated here. This difference reveals the trends observed in Fig. 3 concerning short times. Above  $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , the picosecond yield  $G^0(\text{OH})$  becomes smaller as the LET increases. This reduction of  $G^0(\text{OH})$  makes the encounter between

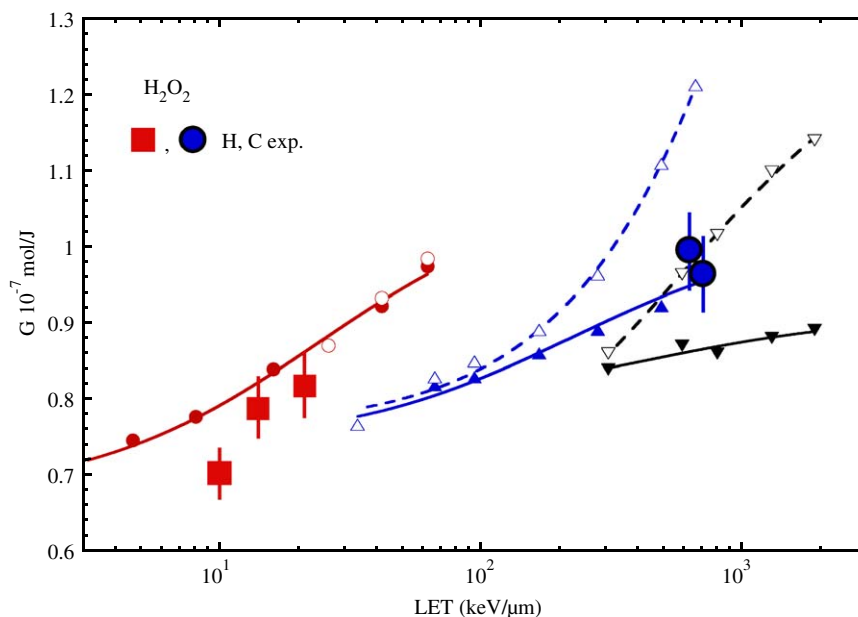


Fig. 7. Hydrogen peroxide yields at  $1 \mu\text{s}$   $G_{\text{multi}}(\text{H}_2\text{O}_2)$  (continuous lines, filled symbols) and  $G_{\text{single}}(\text{H}_2\text{O}_2)$  (dashed lines, hollow symbols) as a function of LET. Small symbols are calculated points, while lines are drawn to guide the eye: ● proton, ▲ carbon ions, ▼ argon ions. Large symbols corresponds to experimental data of Pastina and LaVerne (1999).

2 OH less likely during the time evolution of the track, as it can be shown in Fig. 4. This lack of encounter turns out to reduce the formation of  $\text{H}_2\text{O}_2$  by reaction (6).

Comparison with existing data from the literature is not straightforward because measurements are performed by using scavengers that could influence the chemical kinetics of the track. In order to better show the variations of the yield with the LET, we restricted our comparison to a limited set of data obtained with the same experimental set-up and to particles with a sufficiently well defined LET (Pastina and LaVerne, 1999). The quantitative agreement is reasonably good. In particular, our simulation reproduces the slight increase of  $G(\text{H}_2\text{O}_2)$  observed for protons as the LET increases well. It is also consistent with the experimental data for carbon ions, provided we take into account the role of multiple ionization. The evolution over the whole range of LET is also consistent with the variations of  $G(\text{H}_2\text{O}_2)$  reported by Burns and Sims (1981) over a similar range of LET. These experimental results are not shown here, because they correspond to different projectiles and velocities from those we use in the simulation. Finally, we observe the same general velocity effect as for other molecular products investigated here.

The yield of OH,  $G(\text{OH})$ , is depicted in Fig. 8. For a given LET, the fastest projectile gives a substantially higher LET. This is again a manifestation of the velocity effect defined in Section 4.2. The large decrease of  $G(\text{OH})$  with LET does not lead however to a propor-

tional increase of  $G(\text{H}_2\text{O}_2)$ . This means that, in dense track, hydroxyl radicals are consumed by other reactions, mainly with solvated electrons. The decrease of  $G(\text{OH})$  for increasing LET predicted by our simulation is in good qualitative agreement with the experimental measurements of Burns and Sims (1981). These results obtained for different projectiles and different velocities than those we use in our simulation are not shown in the figure. For LET as high as  $10^3 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , the remaining yield at  $1 \mu\text{s}$  becomes quite small. This effect is also a clear signature that the density of the track increases as the velocity of the projectile decreases.

## 5. Conclusion and perspectives

In the spirit of existing MC simulations, we investigated the role of multiple ionization in water radiolysis. To this end, we made use of the independent electron model to obtain an estimation of the proportion of each ionization degree of the water molecule. This approach, combined with a CDW-EIS calculation of ionization cross section for molecules, allows predicting the interaction of swift ions with liquid water without adjustable parameters, for a given projectile velocity and charge. From qualitative arguments, we proposed that multiple ionization leads in a fast physico-chemical process to dissociation of water molecule, followed by fast neutralization of the oxygen ion, due to its high

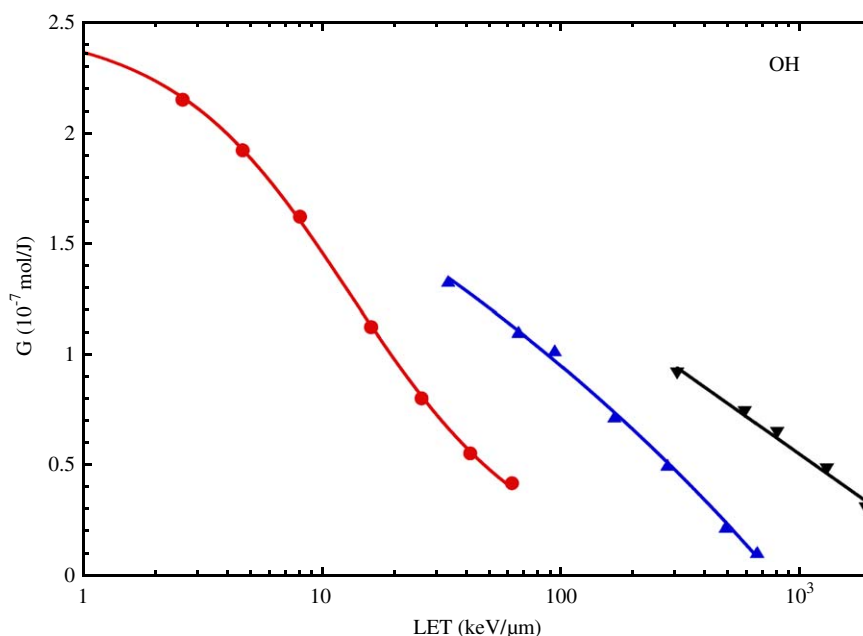


Fig. 8. Hydroxyl radical yield  $G(\text{OH})$  at  $1 \mu\text{s}$  as a function of LET. Symbols are calculated points, while lines are drawn to guide the eye: ● proton, ▲ carbon ions, ▼ argon ions.

electronegativity. Such an hypothesis implies that most of multiple ionizations lead ultimately to formation of oxygen atoms.

For three different projectiles covering a LET range from 1 to  $10^3 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , multiple ionization is to some extent correlated with the LET. It can reach 30% of the total number of ionizations created directly by the projectile for the highest LET investigated here. We studied systematically the role of multiple ionization by comparing the radical yields obtained from simulations including or not this process. We found that the yields of oxidized species such as  $\text{O}_2$ ,  $\text{HO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  and to a lesser extent OH are sensitive to multiple ionization, while the yields of  $e_{aq}^-$  and  $\text{H}_2$  are not. The comparison of our simulation with existing experimental data for  $\text{H}_2\text{O}_2$  yields shows good agreement, supporting the consistency of the hypothesis made in our simulation.

Our main assumption that multiple ionization exists in liquid and that it leads to the formation of O atoms is consistent with the experimental variations of  $\text{HO}_2$  and  $\text{O}_2$  yields with respect to the LET for protons and carbon ions. Our calculation for argon ions at  $65 \text{ MeV}/u$  is also in excellent agreement with direct optical measurements of  $\text{HO}_2$ . Without excluding definitely other possible scenarios, our simulation explains very well the formation of  $\text{HO}_2$  and  $\text{O}_2$ . It shows that the formation of  $\text{O}_2$  is favoured with respect to  $\text{HO}_2$  as the LET of the projectile increases above  $300 \text{ keV}/\mu\text{m}$ . This suggests that  $\text{O}_2$  could probably be measured in pure water for argon projectiles with LET above  $10^3 \text{ keV}/\mu\text{m}$ .

Regarding hadron therapy with carbon ions and a possible oxygen effect, our simulation suggests that around the Bragg peak and for projectile energy lower than  $1 \text{ MeV}/u$ , a significant amount of  $\text{O}_2$  molecules could be produced. This question will be addressed with a more complete simulation including explicitly charge exchange processes.

Regarding the high density of the track generated in the physical stage for the high-LET projectiles investigated in this work, non-geminate recombination between electrons and  $\text{H}_2\text{O}^+$  cations might be significant. From qualitative arguments, we do not expect the  $\mu\text{s}$  yields of  $\text{O}_2$  and  $\text{HO}_2$  to be strongly modified. However, such an effect could influence the kinetics of  $e_{aq}^-$  and  $\text{H}_2$ . We plan to investigate more quantitatively the role of recombinations in a near future.

Finally, we note that two projectiles with the same LET but different velocities leads to different yields for all radicals studied here. This conclusion is in agreement with experimental observation. As discussed by several authors, it reveals different radical densities in the track due to difference in the kinematics of ion-molecule collision for two projectiles with different velocities.

#### Acknowledgements

This research was supported by the cooperation program SCyT (Argentina)-ECOS-sud (France), Grant No. A98E02, by the group ETOILE of the

Lyon/Rhône-Alpes project for hadron therapy with carbon ions and by the CEA.

## Appendix A. Electron mean free path

### A.1. Elastic cross section

For elastic cross section we use the results of Michaud et al. (2003) in the energy range 3–100 eV. Below this energy, we consider that it is constant and equal to the cross section at 3 eV. Above 100 eV, no data exist for liquid or solid water to the best of our knowledge. We therefore use the following extrapolation. We consider the potential proposed by Katase et al. (1986) for electron interaction with water molecule in gas phase. We deduce the analytical form of the differential cross section versus momentum transfer  $q$  in first Born approximation. The total cross section for liquid is then deduced by integration over  $q$  in the interval  $[q_0, q_{\max}]$ , where  $q_{\max}$  is the maximum momentum transfer for elastic collision.  $q_0$  is suitably chosen, so that the extrapolated cross section matches the experimental data at 100 eV. We fit the resulting cross section by the following form:

$$\sigma = \frac{\sigma_0}{1 + \gamma T}, \quad (\text{A.1})$$

where  $\sigma_0 = 1.6 \text{ au}$  ( $1 \text{ au} = 2.798 \times 10^{-17} \text{ cm}^2$ ),  $\gamma = 0.75 \text{ au}$  and the kinetic energy of the electron  $T$  is expressed in atomic units ( $1 \text{ au} = 27.2 \text{ eV}$ ). The cross section is then enhanced by a factor 2 as discussed in text.

### A.2. Single ionization cross sections

We consider an incident electron of kinetic energy  $T$ , which loses an energy  $W$  by ionization of the molecule. The kinetic energy of the emitted electron is  $K$ , its binding energy  $B$ , and the average kinetic energy of the bound electron  $A$ . We define the corresponding reduced variables  $t = T/B$ ,  $w = W/B$ ,  $k = K/B = w - 1$  and

$a = A/B$ . Following Dingfelder et al. (1998), the binding energy is assumed to be distributed around an average ionization energy  $B_0$ , with a distribution function  $f(B) = Ne^{-\alpha(B-B_0)^2}$ . The parameters  $\alpha$ ,  $B_0$  and  $A$  are given in Table 5 for each energy shell.  $N$  is a normalization constant to unity.

The energy differential cross section for energy loss  $W$  is given by

$$\frac{d\sigma}{dW} = \int dB f(B) \frac{2\pi}{B^3(t+a+1)} \times \sum_{n=1}^3 F_n(t)((w+1)^{-n} + (t-w)^{-n}), \quad (\text{A.2})$$

where

$$F_1 = -\frac{F_2}{t+1} \quad F_2 = \frac{2-q}{t+1} \quad F_3 = \frac{q \ln(t)}{t+1}. \quad (\text{A.3})$$

We used  $q = 1$  in this work. The total cross section is obtained from the above expression (Kim and Rudd, 1994).

For angular distribution, we use the following scheme, proposed by Grosswendt and Waibel (1978). If the kinetic energy  $K$  of the emitted electron is lower than 50 eV, emission is isotropic. If  $K$  is between 50 and 200 eV, 90% is uniformly sampled between  $\pi/4$  and  $\pi/2$ , then the remaining 10% is isotropic. Finally if  $K$  exceeds 200 eV, we use the binary encounter approximation. In the same way, if the kinetic energy  $T$  of the incoming electron is lower than 100 eV, the angle of diffusion is uniformly sampled between 0 and  $\pi/4$ . When  $T$  is larger than 100 eV, binary encounter approximation is used.

### A.3. Double ionization cross sections

We consider an incident electron of kinetic energy  $T$ . The energy threshold for double ionization is  $B_0$ , and the average kinetic energy of a bound electron is  $A$ . We define the reduced variables  $t = T/B_0$  and  $a = A/B_0$ . The total cross section reads

$$\sigma = \frac{\sigma_0}{B_0^2 t(t+a+1)} (t-1) \ln(t). \quad (\text{A.4})$$

Table 5

Parameters used to calculate single ionization, double ionization and excitation cross sections for electron in liquid water

Levels	$1a_1$	$2a_1$	$1b_2$	$3a_1$	$1b_1$	Double ion.	$A^1 B_1$	$B^1 A_1$
$B_0, W_0$ (au)	19.84	1.19	0.61	0.54	0.44	1.470	0.302	0.371
$\alpha^{-\frac{1}{2}}$ (au)	$2.00 \times 10^{-2}$	$2.00 \times 10^{-2}$	$2.89 \times 10^{-2}$	$6.82 \times 10^{-2}$	$6.82 \times 10^{-2}$		$2.12 \times 10^{-2}$	$3.68 \times 10^{-2}$
$A$ (au)	58.43	5.22	3.58	4.35	4.52	5.00	0.32	0.32
$f_0$							$1.87 \times 10^{-2}$	$1.57 \times 10^{-2}$

For single ionization, the energies  $B_0$  and corresponding  $\alpha$  were taken from Dingfelder et al. (1998), while  $A$ -values were taken from Rudd et al. (1992). For double ionisation,  $B_0$  was taken from Richardson et al. (1986) and  $A$  was empirically fixed for this work. For excitation,  $f_0$  and  $\alpha$  were taken from Frongillo et al. (1998) and  $A$  was deduced from recommendations of Kim (2001).

$A$  and  $B_0$  are given in Table 5. We use  $\sigma_0 = 1$  au. The energy loss associated to a collision is deduced from Eq. (A.2) with  $f(B) = \delta(B - B_0)$ . The kinetic energy is uniformly distributed between the two ejected electrons. The angles of emission are assumed to be uncorrelated and randomly chosen as for single ionization.

#### A.4. Excitation cross sections

For an electron of kinetic energy  $T$ , and an excitation energy  $W$ , we define the reduced kinetic energy  $t = T/W$  and the reduced minimum and maximum momentum transfers,  $q_{\min}$  and  $q_{\max}$ , respectively, as

$$q_{\min} = 2t - 1 - 2\sqrt{1 - \frac{1}{t}}, \quad (\text{A.5})$$

$$q_{\max} = 2t - 1 + 2\sqrt{1 - \frac{1}{t}} \quad \text{if } q_{\max} < 1, \\ q_{\max} = 1 \quad \text{if } q_{\max} \geq 1. \quad (\text{A.6})$$

Following the work of Cobut et al. (1998) for oscillator strength and of Kim (2001) to scale the energy dependence deduced from the Born approximation, the energy differential cross section reads

$$\frac{d\sigma}{dW} = \frac{\pi f_0}{(T + W + A)W} e^{-\alpha t(W - W_0)^2} \ln\left(\frac{q_{\max}}{q_{\min}}\right), \quad (\text{A.7})$$

where  $A$  is taken as the ionization energy threshold ( $A = 8.6$  eV),  $W_0$  is the mean excitation energy for the considered level,  $\alpha$  defines the energy spread around  $W_0$ , and  $f_0$  is the oscillator strength for the transition. These parameters are given for each excited level in Table 5.

#### References

- Andersen, H.H., Ziegler, J.F., 1977. Stopping Powers and Ranges in All Elements. Pergamon Press, Elmsford.
- Baldacchino, G., Bouffard, S., Balanzat, E., Gardès-Albert, M., Abedinzadeh, Z., Jore, D., Deycard, S., Hickel, B., 1998. Direct time-resolved measurement of radical species formed in water by heavy ions irradiation. Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B 146, 528–532.
- Bartels, D.M., Cook, A.R., Mudaliar, M., Jonah, C.D., 2000. Spur decay of the solvated electron in picosecond radiolysis measured with time-correlated absorption spectroscopy. J. Phys. Chem. A 104, 1686–1691.
- Belkic, D., Gayet, R., Salin, A., 1979. Electron capture in high-energy ion-atom collisions. Phys. Rep. 56, 279–369.
- Briand, J.-P., d'Etat, B., Schneider, D., Clark, M., Decaux, V., 1996. On the mechanism of formation of hollow atoms below a surface. Nucl. Instrum. Methods B 87, 138–141.
- Burns, W.G., Sims, H.E., 1981. Effect of radiation type in water radiolysis. J. Chem. Soc. Faraday Trans. 77, 2803–2813.
- Caraby, C., Cassimi, A., Adoui, L., Grandin, J.P., 1997. Expected strong angular dependence of multi-ionisation cross sections of diatomic molecules. Phys. Rev. A 55, 2450–2452.
- Cobut, V., Frongillo, Y., Patau, J.P., Goulet, T., Fraser, M.J., Jay-Gérin, J.P., 1998. Monte Carlo simulation of fast electron and proton tracks in liquid water—i. Physical and physicochemical aspects. Radiat. Phys. Chem. 51, 229–243.
- Crothers, D.S.F., McCann, J.F., 1983. Ionisation of atoms by ion impact. J. Phys. B 16, 3229–3242.
- Dingfelder, M., Hantke, D., Inokuti, M., Paretzke, H.G., 1998. Electron inelastic-scattering cross sections in liquid water. Radiat. Phys. Chem. 53, 1–18.
- Emfietzoglou, D., Karava, K., Papamichael, G., Moscovitch, M., 2003. Monte Carlo simulation of the energy loss of low-energy electrons in liquid water. Phys. Med. Biol. 48, 2355–2372.
- Fainstein, P.D., Ponce, V.H., Rivarola, R.D., 1988. A theoretical model for ionisation in ion-atom collisions. Application for the impact of multicharged projectiles on helium. J. Phys. B 21, 287–300.
- Fainstein, P.D., Ponce, V.H., Rivarola, R.D., 1991. Two-centre effects in ionisation by ion impact. J. Phys. B 24, 3091–3120.
- Fainstein, P.D., Olivera, G.H., Rivarola, R.D., 1996. Theoretical calculations of the stopping power for protons traversing H, He and simple molecular targets. Nucl. Instrum. Methods B 107, 19–26.
- Farhataziz, Rodgers, M.A.J., 1987. Radiation Chemistry: Principles and Applications. VCH Publishers, New York.
- Ferradini, C., Jay-Gérin, J.-P., 1998. Does multiple ionisation intervene for the production of HO<sub>2</sub> radicals in high-let liquid water radiolysis. Radiat. Phys. Chem. 51, 263–267.
- Fessenden, R.W., Hornak, J.P., Venkataraman, B., 1981. Electron spin-lattice relaxation times of transient free radicals. J. Chem. Phys. 74, 3694–3704.
- Frongillo, Y., Goulet, T., Fraser, M.J., Cobut, V., Patau, J.P., Jay-Gérin, J.-P., 1998. Monte Carlo simulation of fast electron and proton tracks in liquid water—ii. Nonhomogeneous chemistry. Radiat. Phys. Chem. 51, 245–254.
- Gaigeot, M.P., Politis, M.F., 2005. Carr-Parinello simulation of water dication fragmentation in liquid water, in preparation.
- Galassi, M.E., Rivarola, R.D., Beuve, M., Olivera, G.H., Fainstein, P.D., 2000. Theoretical calculation of single ionisation in collisions between protons and low-z molecules at intermediate and high energies. Phys. Rev. A 62, 022701.
- Gervais, B., Beuve, M., Olivera, G.H., Galassi, M.E., Rivarola, R.D., 2005. Production of HO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> by multiple ionisation in water radiolysis by swift carbon ions. Chem. Phys. Lett. 410, 330–334.
- Goulet, T., Jay-Gérin, J.P., 1988. Thermalization distances and times for subexcitation electrons in solid water. J. Phys. Chem. 92, 6871–6874.
- Goulet, T., Patau, J.P., Jay-Gérin, J.P., 1990. Influence of the parent cation on the thermalization of subexcitation electrons in solid water. J. Phys. Chem. 94, 7312–7316.
- Goulet, T., Jay-Gérin, J.P., Frongillo, Y., Cobut, V., Fraser, M.J., 1996. Rôle des distances de thermalisation des électrons dans la radiolyse de l'eau liquide. J. Chim. Phys. 93, 111–115.
- Goulet, T., Fraser, M.J., Frongillo, Y., Jay-Gérin, J.P., 1998. On the validity of the independent reaction times

- approximation for the description of the nonhomogeneous kinetics of liquid water radiolysis. *Radiat. Phys. Chem.* 51, 85–91.
- Green, N.J.B., Pilling, M.J., Pimblott, S.M., Clifford, P., 1990. Stochastic modeling of fast kinetics in a radiation track. *J. Phys. Chem.* 94, 251–258.
- Grosswendt, B., Waibel, E., 1978. Transport of low energy electrons in nitrogen and air. *Nucl. Instrum. Methods B* 155, 157–164.
- Hubert, F., Bimbot, R., Gauvin, H., 1990. Range and stopping-power tables for 2.5500 mev/nucleon heavy ions in solids. *Atomic Data Nucl. Data Tables* 46, 1–213.
- Jeevarajan, A.S., Fessenden, R.W., 1989. ESR studies of solvated electron in liquid solution using photolytic production. *J. Phys. Chem.* 93, 3511–3514.
- Jensen, M.J., Bilodeau, R.C., Heber, O., Pedersen, H.B., Safvan, C.P., Urbain, X., Zajfman, D., Andersen, L.H., 1999. Dissociative recombination and excitation of  $\text{H}_2\text{O}^+$  and  $\text{HDO}^+$ . *Phys. Rev. A* 60, 2970–2976.
- Katase, A., Ishibashi, K., Matsumoto, Y., Sakae, T., Maezono, S., Murakami, E., Watanabe, K., Maki, H., 1986. Elastic scattering of electrons by water molecules over the range 100–1000 eV. *J. Phys. B* 19, 2715–2734.
- Kim, Y., Rudd, M.E., 1994. Binary-encounter-dipole model for electron-impact ionisation. *Phys. Rev. A* 50, 3954–3967.
- Kim, Y.-K., 2001. Scaling of plane-wave born cross sections for electron-impact excitation of neutral atoms. *Phys. Rev. A* 64, 032713.
- Kirchner, T., Gulyás, L., Moshhammer, R., Schulz, M., Ullrich, J., 2002. Doubly differential electron-emission spectra in single and multiple ionisation of noble-gas atoms by fast highly-charged-ion impact. *Phys. Rev. A* 65, 042727.
- LaVerne, J.A., 1989. Radical and molecular yields in the radiolysis of water with carbon ions. *Radiat. Phys. Chem.* 34, 135–143.
- LaVerne, J.A., 2000. OH radical and oxidizing products in the gamma radiolysis of water. *Radiat. Res.* 153, 196–200.
- LaVerne, J.A., Pimblott, S.M., 2000. New mechanism for  $\text{H}_2$  formation in water. *J. Phys. Chem. A* 104, 9820–9822.
- LaVerne, J.A., Schuler, R.H., 1987. Track effects in radiation chemistry: production of hydroperoxy radical in the radiolysis of water by high-let nickel-58 ions. *J. Phys. Chem.* 91, 6560–6563.
- LaVerne, J.A., Schuler, R.H., 1992. Track effects in the radiolysis of water:  $\text{H}_2\text{O}_2$  production by 200–800 mev carbon ions. *J. Phys. Chem.* 96, 7376–7378.
- Legendre, S., Giglio, E., Tarisien, M., Cassimi, A., Gervais, B., Adoui, L., 2005. Isotopic effects in water dication fragmentation. *J. Phys. B* 38, L233–L234.
- Matsuo, T., Tonuma, T., Kumagai, H., Shibata, H., Tawara, H., 1994. Secondary ions produced from gaseous and frozen  $\text{H}_2\text{O}$  under energetic (meV/amu) ion impact. *J. Chem. Phys.* 101, 5356–5362.
- Meesungnoen, J., Benrahmoune, M., Filali-Mouhim, A., Mankhetkorn, S., Jay-Gérin, J.-P., 2001. Monte Carlo calculation of the primary radical yields of liquid water radiolysis in the linear energy transfer range 0.3–6.5 keV/μm: Application to  $^{137}\text{Cs}$  gamma rays. *Radiat. Res.* 155, 269–278.
- Meesungnoen, J., Filali-Mouhim, A., Snitwongse Na Ayudhya, N., Mankhetkorn, S., Jay-Gérin, J.-P., 2003. Multiple ionisation effects on the yields of  $\text{HO}_2/\text{O}_2^-$  and  $\text{H}_2\text{O}_2$  produced in the radiolysis of liquid water with high-let  $^{12}\text{C}^{6+}$  ions: a Monte-Carlo simulation study. *Chem. Phys. Lett.* 377, 419–425.
- Michaud, M., Sanche, L., 1987. Absolute vibrational excitation cross sections for slow-electron (1–18 eV) scattering in solid  $\text{H}_2\text{O}$ . *Phys. Rev. A* 36, 4684–4699.
- Michaud, M., Wen, A., Sanche, L., 2003. Cross sections for low-energy (1–100 eV) electron elastic and inelastic scattering in amorphous ice. *Radiat. Res.* 159, 3–22.
- Mozumder, A., Magee, J.L., 1975. The early events in radiation chemistry. *Int. J. Radiat. Phys. Chem.* 7, 83.
- Muroya, Y., Meesungnoen, J., Jay-Gérin, J.-P., Filali-Mouhim, A., Th. Goulet, Y.K., Mankhetkorn, S., 2002. Radiolysis of liquid water: an attempt to reconcile Monte-Carlo calculations with new experimental hydrated electron yield data at early times. *Can. J. Chem.* 80, 1367–1374.
- Neff, H., Sass, J.K., Lewerenz, H.J., Ibach, H., 1980. Photoemission studies of electron localization at very low excess energies. *J. Phys. Chem.* 84, 1135–1139.
- Ogura, H., Hamill, W.H., 1973. Positive hole migration in pulse-irradiated water and heavy water. *J. Phys. Chem.* 77, 2952–2954.
- Olivera, G.H., Martinez, A.E., Rivarola, R.D., Fainstein, P.D., 1995. Theoretical calculation of electronic stopping power of water vapor by proton impact. *Radiat. Res.* 144, 241–247.
- Olivera, G.H., Caraby, C., Jardin, P., Cassimi, A., Adoui, L., Gervais, B., 1998. Multiple ionisation in the earlier stages of water radiolysis. *Phys. Med. Biol.* 43, 2347–2360.
- Paretzke, H.G., Turner, J.E., Hamm, R.N., Ritchie, R.H., Wright, H.A., 1991. Spatial distribution of inelastic events produced by electrons in gaseous and liquid water. *Radiat. Res.* 127, 121.
- Pastina, B., LaVerne, J.A., 1999. Hydrogen peroxide production in the radiolysis of water with heavy ions. *J. Phys. Chem. A* 103, 1592–1597.
- Pastina, B., LaVerne, J.A., Pimblott, S.M., 1999. Dependence of molecular hydrogen formation in water on scavengers of the precursor to the hydrated electron. *J. Phys. Chem. A* 103, 5841–5846.
- Pimblott, S.M., LaVerne, J.A., 1994. Diffusion-kinetic theories for let effects on the radiolysis of water. *J. Phys. Chem.* 98, 6136–6143.
- Richardson, P.J., Eland, J.H.D., Fournier, P.G., Cooper, D.L., 1986. Spectrum and decay of the doubly charged water ion. *J. Chem. Phys.* 84, 3189–3194.
- Rowe, B.R., Vallée, F., Queffelec, J.L., Gomet, J.C., Morlais, M., 1988. The yield of oxygen and hydrogen atoms through dissociative recombination of  $\text{H}_2\text{O}^+$  ions with electrons. *J. Chem. Phys.* 88, 845–850.
- Rudd, M.E., Kim, Y.K., Madison, D.H., Gay, T.J., 1992. Electron production in proton collisions with atoms and molecules: energy distributions. *Rev. Mod. Phys.* 64, 441–490.
- Sauer, M.C., Schmidt, K.H., Hart, E.J., Naleway, C.A., Jonah, C.D., 1977a. LET dependence of transient yields in the pulse radiolysis of aqueous systems with deuterons and  $\alpha$  particles. *Radiat. Res.* 70, 91–106.
- Sauer, M.C., Schmidt, K.H., Hart, E.J., Naleway, C.A., Jonah, C.D., 1977b. LET dependence of transient yields in the pulse radiolysis of aqueous systems with deuterons and  $\alpha$  particles-errata. *Radiat. Res.* 72, 179–180.



- Schutten, J., Heer, F.J., Moustafa, H.R., Boerboom, A.J.H., Kistemaker, J., 1966. Gross- and partial-ionisation cross sections for electrons on water vapor in the energy range 0.1–20 keV. *J. Chem. Phys.* 44, 3924–3928.
- Shevelko, V., Tawara, H., 1998. *Atomic Multielectron Processes*. Springer, Berlin ISBN 3-540-64235-8; and references therein.
- Sidorovitch, V.A., Nikolaev, V.S., 1983. Ionisation of He atoms by  $H^+$ ,  $He^{2+}$  and  $Li^{3+}$  nuclei. *J. Phys. B* 16, 3243–3250.
- Siegbahn, K., Nordling, C., Johansson, J., Hedman, J., Hen, P.F., Hamrin, K., Gelius, U., Bergmark, T., Werme, L., Manne, R., Baer, Y., 1969. *ESCA Applied to Free Molecules*. North-Holland, Amsterdam.
- Slater, J.C., 1930. Atomic shielding constants. *Phys. Rev. A* 36, 57–64.
- Tan, K.H., Brion, C.E., van der Leeuw, P.E., van der Wiel, M.J., 1978. Absolute oscillator strengths (10–60 eV) for the photoabsorption, photoionisation and fragmentation of  $H_2O$ . *Chem. Phys.* 29, 299–309.
- Taube, H., 1957. Photochemical reaction of ozone in solution. *Trans. Faraday Soc.* 53, 656–665.
- Tawara, H., Kato, T., 1990. Total and partial ionisation cross sections of atoms and ions by electron impact. *Atomic Data Nucl. Data Tables* 36, 167–353.
- Werner, U., Kabachnik, N.M., Kondratyev, V.N., Lutz, H.O., 1995. 3D imaging of the collision-induced coulomb fragmentation of water molecules. *Phys. Rev. Lett.* 74, 1962–1965.
- Wohrer, K., Watson, R.L., 1993. Model calculations of multielectron ionisation of  $O_2$  molecules by fast-heavy-ion impact. *Phys. Rev. A* 48, 4784–4786.



## Chapitre 9

# Annexes de l'interaction ion-matière en mouvement

# Simulation of Lung Behaviour with Finite Elements : Influence of Bio-Mechanical Parameters

Pierre-Frédéric Villard, Michaël Beuve, Behzad Shariat, Vincent Baudet and Fabrice Jaillet  
LIRIS, bat Nautibus, 8 bd Niels Bohr, 69622 Villeurbanne CEDEX, FRANCE  
pierre-frederic.villard@liris.univ-lyon1.fr

## Abstract

*Motivated by medical needs, we propose to simulate lung deformation and motion during respiration to track tumours. This paper presents a model of lung behaviour based on a continuous media mechanics model and solved with a finite element method. The result is a simulation of a normal breathing, matching with patient customised data. Moreover, we carried out numerical experiments to evaluate our algorithms and to measure the influence and the relevance of mechanical parameters.*

## 1 Introduction

Radiotherapy and Hadrontherapy are techniques which are efficient to cure local cancerous tumours. They consist in delivering a lethal dose of ionising beam to the cancerous volume, while reducing impact on surrounding healthy tissues. Such treatments need accurate targeting necessitating a precise knowledge of the shape and position of tumours. Concerning lung cancer, breathing motion is then a crucial problem for variety of tumours. Lung displacements need to be estimated.

As mentioned in [3], various approaches have been explored to predict tumours motion. Notably, 4D CT data (dynamic image volume) is a great improvement but seems currently to be only at a research stage in few institutes. To be used in treatment planning: 1- Tumours should be segmented semi-automatically on each image. Therefore it cannot be used conveniently. 2- Data are not provided during beam delivery. Consequently predicting lungs behaviour is quite speculative. Thus, further treatments are necessary.

The aim of our approach is to provide a parametric deformable model. The input of this model includes compliance, air flow, thoracic movements of each patient. The goal is to give a better prediction of lung motion to obtain a more precise dosimetric calculation. We chose to model lung by a 3D dynamic deformable model of continuous mechanics, computed with finite element method (FEM). This approach

will allow a better lung mechanics behaviour understanding. Besides, different shape, position and size tumours could be virtually modelled and safety margins could be simulated, offering a physician learning.

In this paper, after a survey of lung parameters describing mechanical behaviour, we explain our approach and the numerical resolution insisting on non-linearity problem; we conclude this part with a "technical" validation of our method. The numerical experiments section will concern the analysis of the mechanical parameters influence.

## 2 Mechanical parameters for lung modelling survey

Elastic properties of lung tissues are determined by their stress-bearing constituents: collagen and elastin fibres. Mead [8] showed that the static elastic properties of lung tissues are derived not only from the properties of the underlying tissue constituents but also from the way these constituents are organised. He showed that elastin is responsible for load bearing at low strains. As strain increases, the collagen fibres become straight and so progressively bear more load, stiffening the tissue. Fung *et al.* [12] assumed a linear expression for the constitutive equation for elastin together with an exponential function for collagen. This gave a tissue strain energy function from which the material constants were calculated with biaxial loading tests. This law is often included into finite element models like in the Yang and Wang modelling of human thorax [15], but the constant values can not easily be measured.

In various works, lung material is assumed to be elastic. Its mechanical properties are described with the Young modulus and the Poisson's ratio. A clinical test called compliance provides the ratio of air volume variation to the related air pressure variation. If alveolar surface tension is ignored, a link between this static compliance and the elastic properties could be established [3]. This pressure-volume curve provides then sufficient information to estimate bulk modulus. Poisson's ratio ( $\nu$ ) is quite difficult to measure. Using the technique of finite elements, West and Matthews [14] studied how lung is de-

formed by its own weight. However, the lack of data on human lung tissues brought them to measure dog lung mechanical parameters. They found and used a mean value  $\nu = 0.3$ . Lambert and Wilson [6] developed a mathematical model of elastic properties for a lung parenchyma considered as randomly oriented. Values of elastic moduli are obtained from the pressure-volume diagram for the whole lung. They obtained  $\nu = 0.25$ . Lai-Fook [5] used two tests of uniaxial compression on dog lung lobes between parallel plates and punch indentations. They obtained  $\nu = 0.47$ .

Although these data are very few and only belong to dogs, recent works refer to these three values. Alder *et al.* [1] used  $\nu = 0.49$  in a model taking into account mechanical and electrical properties. Owen *et al.* [10] used  $\nu = 0.3$  for a study of high-frequency ventilation influence on lung tissue. Grimal [4] used  $\nu = 0.3$  in his model of injuries modelling of thoracic impact.

Finally, various values of Poisson's ratio were measured or computed. The values vary from 0.25 to 0.47. In the section 5 we propose an estimation of the influence of these parameters through numerical simulations using our Model.

### 3 Our approach

Thorax (Fig 1) is the higher part of the trunk, which extends from the base of the neck to the diaphragm. The lower part of the trunk, the abdomen, is not considered. Twelve pairs of coasts of the rib cage protect thoracic organs. The thorax volume is mainly occupied by the pulmonary parenchyma - *i.e.* lungs -, the heart, the bronchial tubes and the large vessels. Lungs are wrapped in a fibrous membrane: the pleura, containing a lubricating fluid which allows slipping. The pressure in the cavity is below the atmospheric pressure, making tissue to remain in contact. Diaphragmatic and rib-cage-muscle actions cause pressure changes inside the pleura, and consequently steadily induce lungs inflating or deflating. According to their location, lung tumours can undergo large displacements (heart beating, diaphragm and thorax displacement) [7].

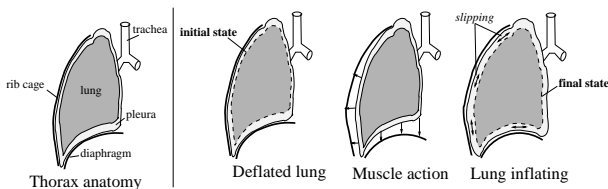


Figure 1. Lung sketch

To model lung inflation, we base our simulation on continuous mechanics formalism. Indeed, knowing the displacements at each point of the lung surface (corresponding to two different inflating states (cf Fig.1) it is possible to calculate the displacements

of each point inside the lung. We plan to extract the surface displacements from thoracic external motion and from a diaphragm model monitored by some respiratory-cycle parameters (airflow, abdomen external motion). However, it does not give the individual motion of each point of the surface as required by continuous mechanics, but a global change of the lung surface. Consequently, there is no possible mapping.

Our strategy was then to simulate as precisely as possible the pleura behaviour (Fig.1): first, the whole system is fixed to the trachea. Then, we apply a uniform negative pressure around the lung at its initial surface, checking when the external surface matches the external surface of the lung at the next lung state of interest: it is realised by contact condition allowing sliding without friction as pleura does. It means that we do not search a point to point matching but a surface to surface matching between two states.

## 4 Resolution

Here, after a brief presentation of the lung geometry extraction, we present non-linearity problems we have to face during the simulation using FEM. The last part will concern results validating our approach.

### 4.1 Lung geometry

An experimental protocol has been defined by oncologists to provide us with thoracic CT scan examinations. During a CT-scan, organs can move and introduce artifacts. To reduce these uncertainties, we record the CT scan examination by determining a position of the respiratory cycle and by blocking the breathing in this position (ABC).

To extract lung surface, we segment CT scan sections of the right and left lungs and of the surrounding organs (Fig. 2).

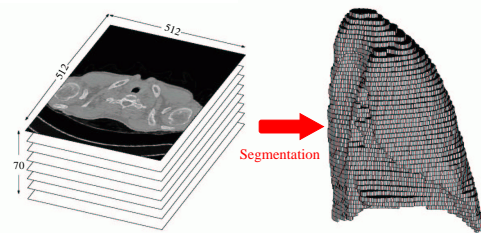


Figure 2. CT scan to Segmented lung

### 4.2 Non-linearity problems

Our physics based model is driven by continuous mechanics laws and then characterised by mechanical parameters. Continuum mechanics is a formalism adapted to predict the response of a solid material to applied stress. In a global approach, and as a first

approximation, a homogeneous model is used to parameterise lung inflation. In the future, heterogeneity and other mechanical properties of true materials will be taken into account.

The FEM [16] is a numerical method that consists in approaching the solution by a simple expression based on the discretisation of the space into small elements. In our case it consists in searching displacements  $U$  to reduce as possible the residue  $R$  defined by (1).

$$R(U) = F - K(U).U = 0 \quad (1)$$

where  $K$  is the stiffness matrix and  $F$  is the load vector.

Practically the set of small elements is produced by a meshing process. Due to matter continuity, the convergence rate directly depends on mesh accuracy. We have presented in [13], a convenient method to generate a lung mesh. Currently, no computing time optimisation is searched.

#### 4.2.1 Large strains problem

Commonly, lung volume can increase by a factor of two during a typical respiration cycle. The displacements are too large to assume that geometry changes will not influence the mechanical behaviour. Large strains have then to be considered. Therefore, we employ the iterative algorithm presented in [11] to take them into account. This method uses the Cauchy-Green strain tensor  $\epsilon_{cg}$  computed with the transformation gradient  $G$  of the geometrical deformation from a state  $i$  to a state  $f$ :

$$\epsilon_{cg} = 1/2(Id - (G.G^T)^{-1}) \quad (2)$$

with  $Id$  the identity matrix,  $G^T$  is the transposed matrix of  $G$ , which defines the metric change in the vicinity of a point. It is given by:

$$G = Id + grad_{X_i}(U) \quad (3)$$

where  $X_i$  represents the points positions within the studied solid at a state  $i$  and  $U$  is the displacement ( $X_f - X_i$ ).

The stress tensor used is the Kirchoff tensor  $\tau(X_f)$ , computed like a "scaling" of the tensor  $\sigma(X_i)$  at the state  $i$ :

$$\tau(X_f) = det(G).\sigma(X_i) \quad (4)$$

where  $\sigma(X_i)$  is the state of stress at the position  $X_i$ .

In our FEM approach, the non-linearity due to large displacements is solved with the Newton-Raphson algorithm. It is an iterative method defining a series of  $(U_n)$  converging to the solution  $U$  of equation 1. A Taylor series development of  $R(U)$  in  $U$  at the vicinity of  $U_{n-1}$  gives:

$$R(U) = R(U_{n-1}) + (U - U_{n-1}) \frac{\partial R}{\partial U}(U_{n-1}) + O((U - U_{n-1})^2) \quad (5)$$

with  $\frac{\partial R}{\partial U} = \frac{\partial(K.U - F)}{\partial U} = K$ .

If we set  $U_n$  to be  $R(U_{n-1}) + (U - U_{n-1})K(U_{n-1}) = 0$ , then  $R(U) = O((U - U_{n-1})^2)$ . Finally, more iterations decrease  $O((U - U_{n-1})^2)$  and the residue.  $(U_n)$  has to be defined by the recurrent relation:

$$K(U_{n-1}).\Delta U_n - R(U_{n-1}) = 0 \quad (6)$$

with:

$$\Delta U_n = U_n - U_{n-1} \quad (7)$$

$K(U_{n-1})$  is evaluated with (2) and (4), then the residue  $R(u_{n-1})$  is estimated according to (1), which gives  $U_n$  from (6).

Finally, during each Newton-Raphson iteration, the global stiffness matrix  $K$  is computed with current  $U_{n-1}$  value. Therefore, during each step various values will be evaluated: the transformation gradient, its determinant and the Cauchy-Green strain to take into account large displacements.

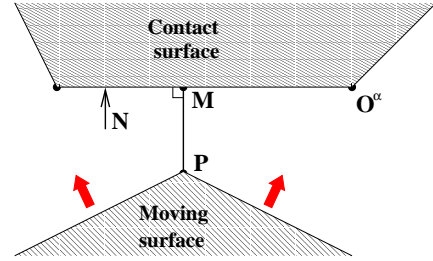


Figure 3. Moving node projection on contact surface

#### 4.2.2 Contact problem

To handle contact conditions, couples of points  $P$  and  $M$  potentially in contact are searched: for each node  $P$  of the moving surface, we define  $M$ , the projection of  $P$  on the contact surface according to the direction of the surface normal vector  $N$  (see Fig.3). Distance  $PM$  must be positive to satisfy the conditions of non penetration, then dot product  $PM.N \leq 0$  gives:

$$PM_{n-1}.N + (U_M - U_P).N \leq 0 \quad (8)$$

In eq.(8),  $U_M.N = 0$  because  $M$  is always on the contact surface. Then eq.(8) is equivalent to  $U_P.N \leq PM_{n-1}$ , which could be expressed as the following matrix form:

$$A.U \leq d^- \quad (9)$$

$A^1$  is called the matrix of contact and is built with the normal vectors.  $d^-$  is the distance  $PM$  at the  $n - 1$  step. In Fig.3, we simply have  $A = [Nx Ny]$ .

<sup>1</sup>Practically, in our software matrix  $A$  takes into account general cases where both surfaces can independently move.

Finally, the system to solve is composed of:

1) The non-penetration relationship: eq.(9).

2) The equilibrium equation completed by a force, eventually null, to add compression and avoid a separation. This force is  $\mu.N$  for each couple in contact and  $\mu$  is a Lagrangian multiplier. In the case of linear elasticity, the equilibrium equation becomes:  $K.U + A^T\mu = F$  where  $A^T$  is the transposed matrix of  $A$ .

3) The equation to express that this force only takes part when contact is reached and only corresponds to a compression force is:  $\mu \geq 0$ .

4) The last equation ensures compatibility : when there is contact  $\mu$  is not null, and otherwise it is null:  $\forall j, (A.U - d^-) \cdot \mu_j = 0$ .

If the imposed negative pressure is not sufficiently important, residue  $R$  of equation (1) will be reached before contact condition. The pressure value must then be large enough.

The Newton-Raphson iterations are stopped when a fixed residue is reached. Nevertheless applied to a problem with contact condition the results are not satisfactory. Convergence is then ensured by sub-iterations taking into account geometry reactualisations. In other words, a subdivision is introduced and supported by the second index named  $m$ .  $U_n$  is replaced by  $U_{n,j}$ .  $n$  represents the current Newton-Raphson iteration and  $j \in [1, m]$  represents succession of  $m$  geometry reactualisation numbers for contact resolution. After each Newton-Raphson iteration, displacement variation  $\Delta U$  is predicted. Contact conditions are then treated with various geometry reactualisations to obtain a new  $\Delta U$  and update  $U_{n+1} = U_n + \Delta U$ .

The importance of the number  $m$  of geometry reactualisations when contact occurs is then crucial for the accuracy of the final result. The more often the stiffness matrix is computed, the more exact the solution will be.

### 4.3 Technical validation

Our numerical simulations were carried out with the code-aster [2] finite element software. The tests have been realised on a Pentium 4, 2.40GH with 1GB memory.

Experiments have been made with contact conditions as described in §3 to simulate real inflating.

A visual validation has been done to check if the final surface matches well with geometry extracted from CT scans. Fig.4 shows that the maximum displacements occur where the final surface is far away from the initial surface. The final surface is the wire-frame representation and the displacements are represented by a grey scale image set at the initial position.

## 5 Numerical experiments

Let us now focus on another kind of parameters in the simulation : the mechanical parameters. The im-

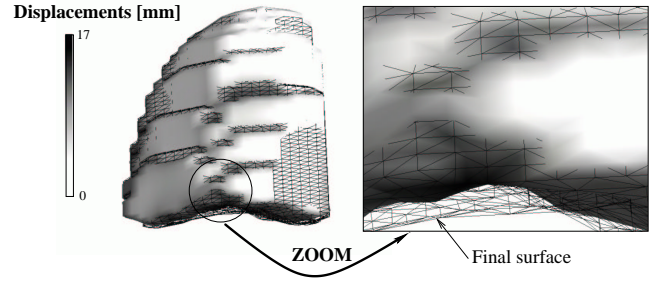


Figure 4. Detail of inflating with contact

portance of lung behaviour on such parameters have to be studied to evaluate the level of accuracy that is needed for a correct personalisation. During the evaluation we noted a relation between the computing time and the mechanical parameters values.

### 5.1 Trial definition

For such experiments, we fixed the same trial conditions except otherwise stated. The mechanical parameters are the following : first geometry is always the same, extracted from the same patient, characterised by 10778 points and 30097 elements. Lung bounding box dimensions are  $240 \text{ mm} \times 180 \text{ mm} \times 245 \text{ mm}$ . Patient compliance  $C$  has been here measured to be  $C = 3.5 \text{ l/kPa}$ , initial volume of the studied lung is  $V_i = 3.6 \text{ l}$ , its final volume is  $V_f = 3.8 \text{ l}$ . According to compliance recoil law , pressure needed for a correct inflating of  $V_f - V_i$  is given by:

$$dP = \frac{-dV}{C} = \frac{3.8 - 3.6}{3.5} = 57 \text{ Pa} \quad (10)$$

To apply a sufficiently large negative pressure as seen in §4.2, we set  $P = 60 \text{ Pa}$ .

Patient compliance  $C = 3.5 \text{ l/kPa}$  with initial volume  $V_i = 3.6 \text{ l}$  and  $\nu = 0.3$  gives  $E = 2 \frac{V_i(1-2\nu)}{C} = 823 \text{ Pa}$ . It is the same value used in all our previous works.

Convergence parameters were also fixed. Minimum residue of equation 6 is set to  $R = 10^{-6}$  and the maximum iteration number is set to 99. Computation of lung motion have been calculated with several numbers of geometry reactualisation for the contact conditions. We calculated the average and the standard deviation. After a series of tests with 1 to 7 reactualisations. We observed that a correct convergence can be obtained after 5 iterations (see Table.1) while error is lower than 2%.

To analyse the numerical experiments in our medical context, we assume that influence of a mechanical parameter is not preponderant if differences between trial results is inferior to 5%.

### 5.2 Trial results

From the state of the art previously discussed in §2 we know that different Poisson's ratios are often

Reactualisation number	Computing time	Average displacement [mm]
1	14h43m	5.66
3	15h15m	5.23
5	15h28m	5.1
7	15h48m	5.1

**Table 1. Level of stabilisation versus iteration number**

considered. We carried out experiments with the following values:  $\nu = 0.25$ ,  $\nu = 0.3$  and  $\nu = 0.35$ . Results show that the computing time increases with Poisson's ratio. Increasing  $\nu$  increases shear stresses. It may induce complex deformations and more iterations could be necessary. The influence of  $\nu$  close to 0.5 on the convergence of the solution is quite normal since it corresponds to incompressible materials. In the same way, the complex geometry of lung could drive the simulation to different results when changing  $\nu$ . Displacement vectors have then be studied by dividing results into two kinds : bulk displacements and surface displacements. The bulk displacements are measured on nodes of the hexahedral mesh and the surface displacements are measured on nodes of the external mesh. Experiments details are summed up in Table.2 and in Table.3. Are presented in Table.2 (respectively Table.3) the average displacement norms over bulk (respectively surface) positions for three different Poisson's ratio. To complete this average quantity we performed histograms of differences in displacement norms with respect to a reference (arbitrary set to 0.3). It allows us to calculate average and standard deviation. In the same way we characterised the angle between each displacement obtained for two Poisson's ratio.

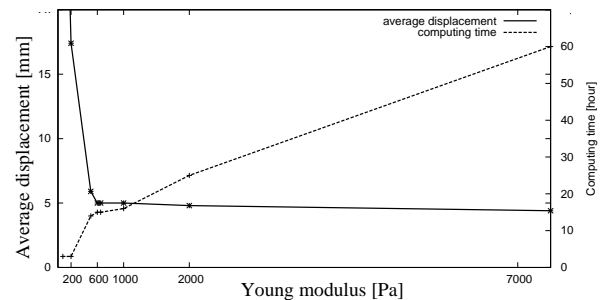
The obtained results show that the value of Poisson's ratio is important. Notably, differences between simulations are more important on surface mesh. The average norm differences between bulk and surface displacement are obvious whereas angle differences are more significant in terms of standard deviation.

Poisson's ratio	0.25	0.3	0.35
Computing time	14h	16h	30h
Average displacement in [mm]	5	4.5	3.9
Average norm difference with $\nu = 0.3$	0.5	/	0.6
Standard deviation in norm with $\nu = 0.3$	0.35	/	0.4
Average angle difference with $\nu = 0.3$	6°	/	11°
Standard deviation in angle with $\nu = 0.3$	5°	/	10°

**Table 2. Poisson's ratio experiment table with bulk displacements**

Poisson's ratio	0.25	0.3	0.35
Computing time	14h	16h	30h
Average displacement in [mm]	5.8	5.1	4.4
Average norm difference with $\nu = 0.3$	0.7	/	0.7
Standard deviation in norm with $\nu = 0.3$	0.4	/	0.5
Average angle difference with $\nu = 0.3$	6°	/	9°
Standard deviation in angle with $\nu = 0.3$	9°	/	15°

**Table 3. Poisson's ratio experiment table with surface displacements**



**Figure 5. Comparison of Young modulus with differences in norm**

We performed tests to study Young modulus influence on lung behaviour within in our assumption of heterogeneity of lung tissue. On the figure 5 the solid line represents different average displacements as a function of  $E$ . For low values, lung tissue is considered to be very soft. After a single load increment, contact surface is exceeded and contact will no longer be checked. Around our estimate value of Young modulus from compliance, the average displacement is almost constant. With large values of Young modulus, lung tissue is so hard that contact possibly cannot occur (because the negative pressure is not high enough). The regime of constant displacements is actually obvious. Indeed, the continuous equations are linear with regards to Young modulus. So, except for the convergence problems for small values of  $E$  and the lack of negative pressure for high value of  $E$ , the displacements are only function of initial and final states. The dash line represents the computing time. For low value of  $E$ , there is no contact treatment therefore the computing time is very fast. Contact treatment strongly depends on the number of contact nodes. For high values of  $E$ , each newton iteration step implies very small displacements. The end of the simulation occurs after a great number of load steps; therefore after an important computing time.

Finally, in principle Young modulus can be arbitrary chosen provided it is lower than the value that



ensures a contact situation. Practically, convergence troubles and computing time constraint imply optimal choice.

## 6 Conclusion

We propose a model of lung inflating based on continuous mechanics and considering global properties for the lung. When solving the equation with finite element method we observe the crucial importance of meshing. In this paper, we fulfilled the validation of our meshing methodology and performed tests of convergence that ensure the stability of our code.

Besides, we evaluated the influence of the mechanical parameters of our model namely Poisson's ratio and Young modulus. We showed that in principle Young modulus can be chosen arbitrary provided the negative pressure is high enough. Practically we observed that an optimal choice of its value with regard to the negative pressure avoids convergence problem and reduces computing time. Contrary to other statements in some papers, we showed that the Poisson's ratio plays a significant role and may not be arbitrarily chosen for a correct prediction.

## 7 Future works

First of all, to use this work in clinical context the geometry has to be converted into CT scan images for treatment planning. To evaluate our model validity a study will estimate the difference between simulated CT scans obtained from our model and the data from real CT scans. Finally, if necessary, modelling will be performed in a more realistic way. A protocol is under elaboration to measure elasticity on various samples of a same lung tissue. Heterogeneity and non-linear elasticity law will be added through the lung mechanic properties.

## 8 Acknowledgements

We thank the ARC (the French Association for Cancer Research) for their financial support and all our partners: the Léon Bérard Centre and the ETOILE<sup>2</sup> project (Espace de Traitement Oncologique par Ions Légers) for their support.

## References

- [1] A. Adler and R. Guardo. Electrical impedance tomography: Regularised imaging and contrast detection. *IEEE Trans. Medical Imaging*, 15:170–179, 1996.
- [2] Code Aster. <http://www.code-aster.org/>.
- [3] V. Baudet, P-F. Villard, F. Jaillet, M. Beuve, and B. Shariat. Towards accurate tumour tracking in lungs. *IEEE, Mediviz, Conference on Information Visualization*, pages 338–343, 2003.
- [4] Q. Grimal, A. Watzky, and S. Naili. Non-penetrating impact on the thorax : a study of the wave propagation. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, IIb(329):655–662, 2001.
- [5] SJ Lai-Fook. Lung parenchyma described as a prestressed compressible material. *J Biomech.*, 10(5-6):357–65, 1977.
- [6] RK. Lambert and TA. Wilson. A model for the elastic properties of the lung and their effect of expiratory flow. *J Appl Physiol.*, 34:34–48, 1973.
- [7] K. M. Langen and D. T. L. Jones. Organ motion and its management. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 50(1):265–278, 2001.
- [8] J Mead. Mechanical properties of lungs. *Physiol. Rev.*, 41:281–328, 1961.
- [9] Marylin L. Moy and Stephen H. Loring. Compliance. *Seminar in respiratory and critical care medicine*, 19(4):349–359, 1998.
- [10] M.R. Owen and M.A. Lewis. The mechanics of lung tissue under high-frequency ventilation. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 61(5):1731–1761, 2001.
- [11] J.C. Simo and C. Miehe. Associative coupled thermoplasticity at finite strains: formulation, numerical analysis and implementation. *Comp. Meth. Appl. Mech. Eng.*, 98:41–104, 1992.
- [12] D.L. Vawter, Y.C. Fung, and J.B. West. Constitutive equation of lung elasticity. *Journal of Biomechanical Engineering*, (101):38–45, 1979.
- [13] P-F. Villard, M. Beuve, B. Shariat, V. Baudet, and F. Jaillet. Lung mesh generation to simulate breathing motion with a finite element method. *IEEE, Mediviz, Conference on Information Visualization*, pages 194–199, 2004.
- [14] J.B. West and F.L. Matthews. Stresses, strains, and surface pressures in the lung caused by its weight. *J. Appl. Physiol.*, 32:332–345, 1972.
- [15] K.H. Yang and K.H. Wang. Finite element modeling of the human thorax. *The Second Visible Human Project Conference*, 1998.
- [16] O. C. Zienkiewicz. *La Méthode des éléments finis*. McGraw Hill Montréal Paris, 1979. Traduction de la 3ème édition anglaise.

<sup>2</sup><http://ETOILE.univ-lyon1.fr>



# Breathing Thorax Simulation based on Pleura Physiology and Rib Kinematics

Anne-Laure Didier<sup>1</sup>, Pierre-Frédéric Villard<sup>1</sup>, Jean-Yves Bayle<sup>2</sup>,  
Michaël Beuve<sup>1</sup>, Behzad Shariat<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Lyon, Lyon, F-69003, France ; université Lyon 1, CNRS UMR5205,  
LIRIS, Villeurbanne, F-69622, France

<sup>2</sup> Hôpital Louis Pradel, Lyon, France  
{anne-laure.didier, pierre-frederic.villard}@liris.univ-lyon1.fr

## Abstract

*To monitor a lung mechanical model and then predict tumour motion we proposed a approach based on the pleura physiology. By comparing the predictions to landmarks set by medical experts, we observed better results with regards to the one obtained with approaches found in the literature. Beside, we focus on the rib cage kinematics, which play a significant role in the pleura outer-surface motion and therefore in the lung motion. We proposed a kinematic model of the rib cage based on the finite helical axis method and we show out interesting results.*

**Keywords**—Finite Element Method, Dynamic Deformable Model, Thorax Physiology, Rib Cage Kinematics

## 1 Introduction

During a radiotherapy treatment, healthy tissues have to be preserved while the dose has to be concentrated on the tumour. These goals are especially difficult to achieve with pulmonary tumour due to patient's breathing. Hence, the knowledge of lung-tumor positions during any step of breathing cycle would dramatically improve lung cancer treatment.

We developed a lung numerical model to estimate such a motion. This model is based on the continuous mechanics laws, which are solved with the finite element method. Our results led to compute the displacement of every point inside the lung with only knowing lung surface motion.

Our strategy is now to monitor our simulation with lung external surface. Therefore, we will provide in a first section some elements lung physiological and lung environment. We will especially focus on the pleura, the rib cage and the diaphragm because they play a significant role on lung-surface motion. This information is essential to understand our approach, which is strongly based on medical reality. In a second section we will then explain how our model considers the pleura physiology and we will propose a clinical evaluation. Finally, a motion model of the

rib cage is presented in the last section.

## 2 Respiratory Physiology

Respiration is a complex mechanical process, which mobilises many elements we describe below.

### 2.1 The lung

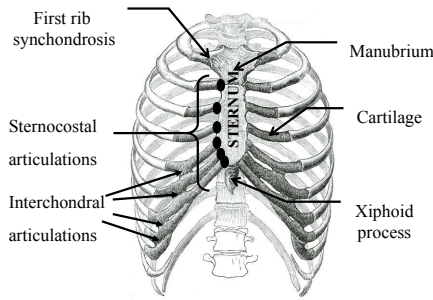
Lungs take up most of the thorax volume. The left lung is smaller due to the space occupied by the heart. The two lungs are separated by the mediastinum, which contains the heart, important arteries, veins, trachea, oesophagus and lymph gland. During breathing, the lungs keep contact with the rib cage and the diaphragm through the pleura and follow any of their motions.

### 2.2 The pleura

The pleura is composed of two membranes: the first called parietal covers the chest wall, mediastinum and diaphragm while the second is called visceral and covers the outer surface of the lungs. The space in between, known as the pleural space, is filled with an incompressible pleural fluid. The surface tension of this fluid enables the contact between lung surface on one hand, and, the rib cage and the diaphragm on the other hand. This fluid lubricates the pleural surfaces and allows the lungs to easily slide against the chest wall when they expand. During inhalation, the motion of the diaphragm and of the rib cage induces a negative pressure (with regards to atmospheric pressure) in the pleural cavity leading to a tensile stress on the lungs.

### 2.3 Rib cage and intercostal muscles

The rib cage is composed of the sternum, twelve rib pairs, costal cartilage and twelve thoracic vertebrae. The first seven ribs, called true ribs, are linked directly to the sternum (by their own costal cartilage) while the height to ten ribs joined the seventh rib by their costal cartilage. The last two ribs, called false ribs, are not link to the sternum and have not costal cartilage. All ribs are connected to spine and are more or less inclined astern. The Thorax has



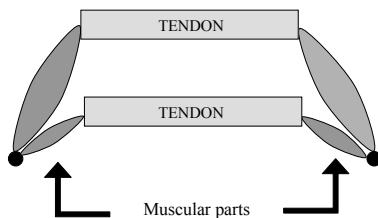
**Figure 1. rib articulations**

a lot of articulations and we will enlighten: 1- the sternocostal (between the cartilage and the sternum), 2-the interchondral (cartilage between themselves), and 3- the costovertebral (synovial joint between ribs and vertebrae).

We can assimilate the rib motion to a “bucket handle” movement mixed with a “pump handle” one. We can note that the upper ribs have a more pronounced “pump handle” movement than the lower ribs for which “bucket handle” is sharper. Rib motion is led by the intercostal muscles, which stand between the ribs. Internal intercostal muscles are only active during forced exhalation (quiet exhalation is a passive process). External intercostal muscles (EIM) are relatively important in both quiet and forced inhalation. EIM insert into ribs 2-12 and are responsible for ribs elevation and Postero-Anterior thoracic diameter raising.

## 2.4 The diaphragm

The most important muscle of the respiration is the diaphragm. Our final aim is to include this muscle in our numerical model. It is a digastric muscle that separates the thoracic cavity from the abdominal one. It is made of two domes: the right comes up on the fourth intercostal space whereas the left does not go past the fifth one. The diaphragm is constituted by a peripheral part (muscular fibers) and by a central tendon. Its peripheral part is linked with the whole lower thoracic cavity perimeter and has three major insertions: lumbar, sternum and ribs.

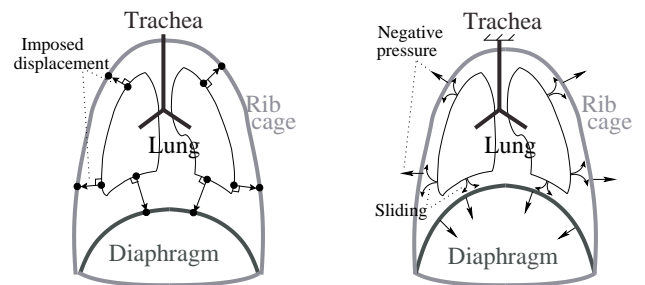


**Figure 2. diaphragm motion simplification**

During inspiration, the contraction of muscular fibers brings down the central tendon (figure 2). This lowering increases the vertical diameter of the thorax. There are many inspiration accessory muscles like scalenes or sternocleidomastoid but they do play a role only for high ventilation that is out of our application field.

## 3 Pleura Influence Modeling

In the literature, many methods were studied to model the behaviour of thorax system. But only two classes of methods focus on lungs: 1 - The discrete methods consist in discretising the organ into mass points and in applying interaction laws in between ([8], [12] and [9]) 2 - The continuous methods, consist in defining every mechanical quantities as continuous function inside the whole organ. Continuous approach seems more adapted to model lungs within the accuracy required by our radiotherapy context: they generally use continuous mechanics principles but few of them focus on respiration modelling. We note that these latter models do not take into account the pleura influence. For instance, in [3], boundary conditions are set by the displacements determined from a non-rigid registration. In [2], Brock *et al.* simulate lung inflation by imposing orthogonal displacements to its surface (Cf Figure 3, left). In terms of mechanics, this **OD** method (**OD** for **O**rtogonal **D**isplacements) consists in assuming that inhalation is only produced by the negative pressure of the respiration muscles. Hence, each lung-surface point follows a displacement perpendicular to the lung surface. In [10], we defined boundary conditions that explicitly take into account the pleura influence as described in §2.2. Here, We propose to compare the results obtained for both approaches in order to show the importance of the pleura role.



**Figure 3. Boundary conditions apply to lungs: left: OD method and right: Our method**

### 3.1 Our model

Our model is based on continuous mechanics laws. We consider lung tissue as homogeneous, isotropic, and its constitutive equation defined by a linear elastic behaviour.

Moreover, we assume that normal breathing can be approximated by a series of quasi-static states. Our boundary conditions are illustrated on Figure 3, *right*. Lungs are fixed near the trachea, and the pleura behaviour is simulated by applying contact conditions allowing lung surface to slide against pleura. The contact conditions model the negative intra-pleural pressure and the sliding surface models the lubricating fluid inside pleural cavity (Cf §2.2). At the same time, the inflation from an initial state to a final state is caused by a negative pressure applied to lung surface. This models the muscle actions.

The system with these three kinds of equations (constitutive, dynamics and boundary conditions) is solved with the finite element method. We use Code-Aster [1], a finite element software developed by the French Electricity Board (EDF) for the last 20 years. The required computing time is then 10 times more important than with the OD method. This is due to the non-linearity of the system (contact conditions). In principle the results obtained with our model should be in better agreement with reality because it includes a more realistic description of anatomy. However we verified this assumption by a clinical comparisons of both methods.

### 3.2 Clinical comparison

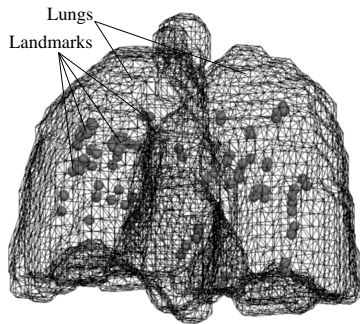


Figure 4. Example of landmark positions inside Patient 2's lungs. Each landmark has been determined by medical experts.

To compare both methods we defined a validation protocol. We considered two sequences of 4D CT scan (one for Patient1 and one for Patient2) acquired according to a protocol similar to the one described in [7]. On each sequence, we selected four levels of lung inflation. This allows to define three transitions that is to say three pairs of initial and final states. We assumed that real motion data could be estimated by a series of "landmarks" determined by three medical experts. Example of landmark positions could be seen on Figure 4.

We proceed now to the simulation of these three lung motions using first the OD method and then our own

method. Orthogonal displacements are defined on each mesh vertex and are computed with the ray-triangle intersection method presented in [6].

We defined for both models the same mesh, composed of 30000 elements, and the same computer, a Pentium 4, 2.40GH with 1GB memory. Finally, only the boundary conditions were different. We gather the simulation results on Table 1 for Patient 1 and Table 2 for Patient 2. For each selected points, we calculated the differences between the simulated displacements and the landmark displacements (reference values). Histograms of errors can be found on Table 1 and Table 2. OD average error amounts to 3.1mm for Patient 1 and to 6.16mm for Patient 2, while the same error with our method amounts to 2.14mm for patient 1 and to 5.16mm for patient 2.

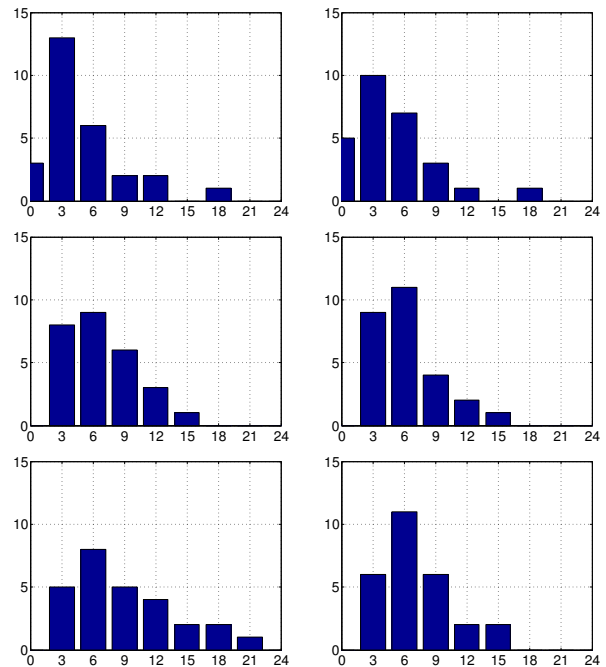
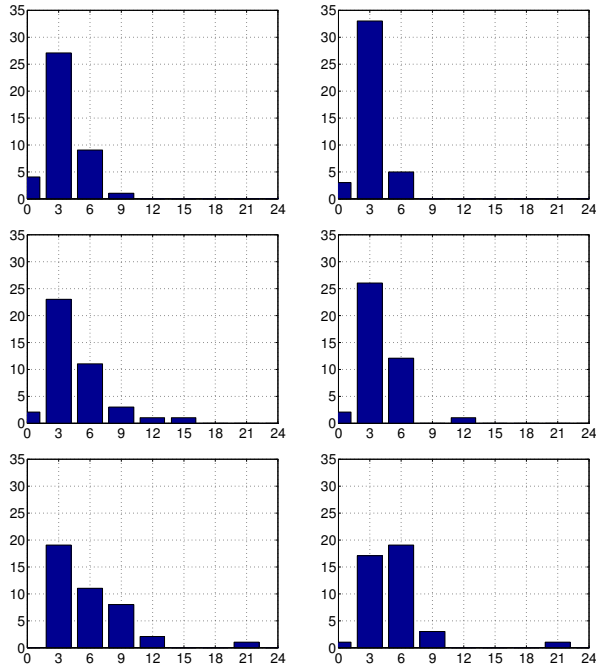


Table 1. Patient 1 histograms of displacement errors such as  $error = |position_{simulation} - position_{experts}|$ . X axis represents the intervals of displacement errors (in mm) and the number of such errors. From top to bottom the three levels of inflation and Left: OD method, right: Our method

### 3.3 Discussion on pleura influence

Tables 1 and 2 show that pleura influences lung behaviour. Indeed, not only it shows that simulations from both methods lead to different results but also that taking into account the pleura sliding gives results in better agree-



**Table 2. Patient 2 histograms of displacement errors such as  $error = |position_{simulation} - position_{experts}|$ . X axis represents the intervals of displacement errors (in mm) and the number of such errors. From top to bottom the three levels of inflation and Left: OD method, right: Our method**

ment with clinical data. For both patients, histograms with our method have more bins corresponding to small errors. The average error is also less important with our method than with the **OD** method. In particular, we note that the lateral displacement is underestimated with **OD** approach.

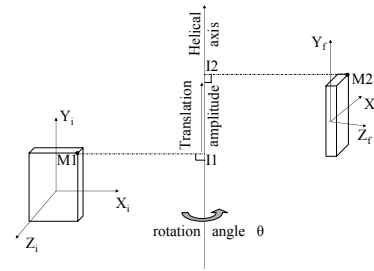
For both methods majority of displacement errors remains below  $1cm$  which is better than actual routine method consisting in ignoring the displacements. Nevertheless, results could be improved. Mesh resolution is only  $10cm^3$ . Besides, landmarks were chosen by experts on strong heterogeneity area (carina, calcified nodules, culmen-lingula junction, division branch of pulmonary artery, apical pulmonary vein of upper lobe, etc), where displacement errors are expected more important because of the assumption of homogeneous mechanical properties. Finally, dynamic simulation of lung behaviour will be more accurate by taking pleura influence into account.

## 4 Control of the pleura outer-surface motions

As mentioned in section §2, the pleura and therefore the lung motion are monitored by the diaphragm and the rib cage. In this section, we propose a kinematics model of the rib cage. By the past, few authors took an interest in the rib kinematics like T.A.Wilson [11] who studied the displacement of human ribs and defined their rotation axis with a system of rib planes. To obtain rib shape and magnitude of displacements in **all** directions, we chose another method called the finite helical axis method.

### 4.1 Finite Helical Axis Method

The FHA method is often applied to describe a rigid body displacement between two successive states. The aim of the FHA method is to describe a solid movement by a rotation and a translation around and along an axis. The principles of this method are illustrated in the Figure 5, where  $X_i, Y_i, Z_i$  is a coordinate system linked to a solid at an initial state and  $X_f, Y_f, Z_f$  is the same coordinate system after transformation.



**Figure 5. Finite helical axis method principle**

To get the FHA parameters of ribs, we worked only on their solid parts (Cf section §2) and we used the relative rotation operator (Equation 1).

$$\begin{pmatrix} c\theta + kx^2(1 - c\theta) & kxky(1 - c\theta) - kzs\theta & kys\theta + kxkz(1 - c\theta) \\ kzs\theta + kxky(1 - c\theta) & c\theta + ky^2(1 - c\theta) & -kxs\theta + kykz(1 - c\theta) \\ -kys\theta + kxkz(1 - c\theta) & kxs\theta + kykz(1 - c\theta) & c\theta + kz^2(1 - c\theta) \end{pmatrix} = [a]_{ij} \quad (1)$$

where  $c\theta = \cos \theta$ ,  $s\theta = \sin \theta$ ,  $kx, ky, kz$  : axis direction

Chèze et al. [4] applied it, with markers glued on the skin, and noted that the inaccuracy in the measurement leads to errors in the position and direction of the FHA. Spoor and al. [5] showed that these measurement errors cause a result error inversely proportional to the rotation magnitude. They insisted on the fact that a high degree of measurement accuracy of marker coordinates is required for reasonably accurate of the direction and position of the

axis. In our study, we extracted from CT-scan anatomical point landmarks, which is unmistakably a more precise method than markers. To get the FHA parameters, the displacement and orientation changes of a coordinate system attached to the rib through respiration-cycle time are required. This system is built from three non-aligned rib points (one near the rib head, another on the middle and the last just before the cartilage part). These point positions are identified on the scans at each breathing level. So, we obtain the coordinate-system position attached to a rib at the initial state and at the final state. By applying the equation (1), we acquire the rotation angle, the FHA direction and orientation, the translation amplitude by using the relations described in [4].

The aim of our work is to predict, from the rotation parameters, the rib positions at any time. Therefore, we applied Rodrigues formula, which reads in the case of an helical displacement (Cf Figure 5):

$$M_1 \vec{M}_2 = 2\vec{k} \tan \frac{\theta}{2} \times \left( \frac{I_1 \vec{M}_1 + I_2 \vec{M}_2}{2} \right) + I_1 \vec{I}_2 \quad (2)$$

To verify the performance of our proposal, at the initial state (end of exhalation), we chose ten points placed on the seventh rib midline illustrated on Figure 6. We plotted them on the thorax which has been segmented from the initial scan. We applied our method and we obtained these point positions at the final state (Figure 7).

We proposed a linear interpolation of the transformation to predict the rib motion at any intermediate breathing states as follows:

$$\begin{aligned} \theta &= x\theta_{max} \\ t &= xT_{max} \end{aligned} \quad (3)$$

Where  $x \in [0, 1]$  is the interpolation coefficient,  $\theta_{max}$  and  $T_{max}$  are respectively the rotation angle and the translation amplitude between exhalation end and inhalation end. To evaluate the validity of our interpolation, we compute the rib points for  $x=0.5$  (which is certainly the most penalizing for our algorithm) and compared them to the position of the seventh rib at the intermediate breathing level (Figure 8).

## 4.2 Firsts Results

We defined some reference-point positions at the end of exhalation as the rib midline (cf. Figure 6). The reference points were linked in order to enhance visualization.

We computed, by using the Rodrigues Formula (Equation 2), the positions of these reference points at the final state (end of inhalation). The results are illustrated on Figure 7.

We observe that the predicted final points match well with the rib midline. We observed this agreement whatever the visualization directions is.

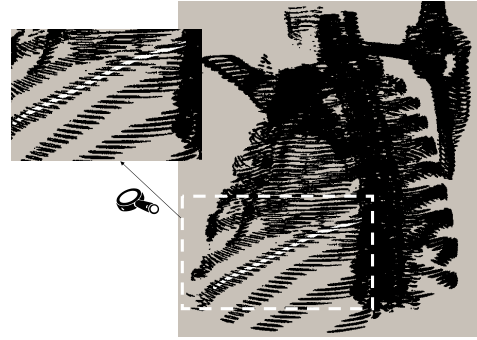


Figure 6. Profile of segmented thorax: definition of the reference points at the initial state (in white)



Figure 7. Simulation of the reference points at the final state (in white)

We evaluated our interpolation method for the case (Equation 3)  $x=0.5$  by comparing our predictions to the seventh rib on the segmented thorax at the intermediate breathing level.

Our computed final-points are very close to the rib midline points, so, we can conclude that the rib motion can be well interpolated with our method.

To evaluate the robustness of our method, we estimated the error generated by the uncertainty in setting the point coordinates of the coordinate systems attached to the rib.

As expected, the error in Figure 9 is more important than in Figure 7 but it is still acceptable and the data remain workable.

## Conclusion

In this work we focused on the monitoring of lung mechanical models to simulate motions during breathing. We first showed that taking into account the pleura physiology gives predictions in better agreement with clinical data with regard to the results of mechanical model proposed in the literature. Since the external surface of pleura follows the rib cage, we secondly proposed a FHA model of rib cage kinematics that predicts the rib position at any time. The only required input is the manual registration



**Figure 8. Interpolation method: simulation of reference points at the intermediate state (in white)**



**Figure 9. Simulation of the reference point positions at the final state (in white)**

of 3 non-aligned rib points for one breathing state to another. The first results are promising. Beside we numerically evaluated the sensibility of our approach to the accuracy of the landmark-points setting and we concluded to a rather correct robustness of our method. Actually, the landmark points are chosen manually, but we plan to explore deformable-registration techniques to reduce man/machine interactions. The complete monitoring of the lung motion will be achieved after modeling of diaphragm motion with the help of additional data such as the patient air-breath rate.

## 5 Acknowledgements

We thank the French league against cancer for their financial support and all our partners: Léon Bérard Centre and ETOILE<sup>1</sup> Center for their support.

## References

- [1] Code Aster. <http://www.code-aster.org/>.

<sup>1</sup><http://etoile.in2p3.fr>

- [2] K.K. Brock, M.B. Sharpe, L.A. Dawson, S.M. Kim, and D.A. Jaffray. Accuracy of finite element model-based multi-organ deformable image registration. *Medical physics*, 32(6):1647–59, June 2005.
- [3] Y. Chi, J. Liang, and D. Yan. A material sensitivity study on the accuracy of deformable organ registration using linear biomechanical models. *Medical physics*, 33(2):421–433, February 2006.
- [4] L. Chèze, B.J. Fregly, and J. Dimnet. Determination of joint functional axes from noisy marker data using the finite helical axis. *Human Movement Science*, 17:1–15, 1998.
- [5] C.W.Spoor. Explanation, verification and application of helical-axis error propagation formulas. *Human Movement Science*, pages 95–117, 1984.
- [6] T. Möller and B. Trumbore. Fast, minimum storage ray-triangle intersection. *journal of graphics tools*, 2(1):21–28, 1997.
- [7] T. Pan, T.Y. Lee, E. Rietzel, and G.T.Chen. 4D-CT imaging of a volume influenced by respiratory motion on multi-slice CT. *Medical physics*, 31(2):333–340, 2004.
- [8] A.P. Santhanam, C.M. Fidopiastis, F.G. Hamza-Lup, J.P. Rolland, and C.Imielinska. Physically-based deformation of high-resolution 3d lung models for augmented reality based medical visualization. In *MICCAI AMI-ARCS*, pages 21–32., 2004.
- [9] P.W. Segar, D.S. Lalush, and B.M.W. Tsui. Modeling respiratory mechanics in the mcatt and spline-based mcatt phantoms. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, I(48):89–97, 2001.
- [10] P-F. Villard, M. Beuve, B. Shariat, V. Baudet, and F. Jaillet. Simulation of lung behaviour with finite elements : Influence of bio-mechanical parameters. *IEEE, Mediviz, Conference on Information Visualization*, pages 9–14, 2005.
- [11] T. A. Wilson, K. Rehder, S. Kraye, E. A. Hoffman, C. G. Whitney, and J. R. Rodarte. Geometry and respiratory displacement of human ribs. *Journal of Applied Physiology*, 62(5):1872–1877, 1987.
- [12] V.B. Zordan, B. Celly, B. Chiu, and P.C. DiLorenzo. Breathe easy : Model and control of simulated respiration for animation. *ACM SIGGRAPH Symposium on Computer Animation*, 2004.



# An Approach to Convert 4D Geometry into a 4D CT Scan

P.F. VILLARD      M. BEUVE      B. SHARIAT

L.I.R.I.S : Lyon Research Center for Images and Intelligent Information Systems  
Bâtiment Nautibus, 8 boulevard Niels Bohr  
69622 Villeurbanne Cedex, FRANCE  
pierre-frederic.villard@liris.cnrs.fr

## ABSTRACT

We present here an approach to convert the geometrical information produced by a physical simulation of soft-organ motion into a 3D+time CT scan. The paper describes how we calculate matter density at mesh points and how we produce dynamic 3D CT scan using the convolution parameters of medical scanners. The aim of this work is to provide physicians with standard images useful to appreciate organ motions and to incorporate them into a treatment planning platform.

## Keywords

Radiotherapy, Hadrontherapy, CT Scan, Organ Motion, Simulation, Convolution, mesh, interpolation functions.

## 1 INTRODUCTION

A crucial problem in radiotherapy and hadrontherapy stems from organs motion due, in the case of lung tumours, to patient's breathing. Moving tumours are indeed hard to be well targeted. An improvement can be achieved with 4D CT scan providing necessary information on organs displacements.

In our latter works, we developed a pulmonary motion simulation using the well-known continuous mechanics techniques. Results consist of a "time-dependent" mesh of bulk and surface, describing various geometrical states of lung inflating [VBS<sup>+</sup>05]. We propose now to convert the displacement information into CT-scan images because of three reasons. First, we need to compare our model simulated image with real clinical CT-scan images. Second, physicians are used to proceeding only with CT scan images. Last, 4D CT scans, i.e. time varying densitometric data matrix, are to be used in a treatment planning software for dosimetry calculation. In our approach, the only inputs we need are one

initial CT scan and the displacement at mesh nodes for a series of organ-motion stage. A state of the art describing the CT scan technology as well as image reconstruction techniques is presented in §2. We learn in particular that to transform motion information into CT scan two problems should to be considered: 1-Since CT scan data, namely the Hounsfield units, are obtained from the matter density, we shall see in §3 how to compute this density from the mass conservation equation. 2-Since CT scan images are the results of complex operations, we shall see in section §3 how to use matter density information to compute realistic CT scan images. The global principle of our approach is illustrated on Figure.1. The "numerical experiments" section exhibits a numerical validation.

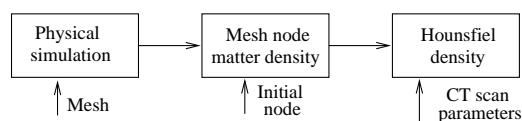


Figure 1: Illustration of the different steps of our work

## 2 STATE OF THE ART

### CT scan device

CT scan devices aim at measuring electronic density of tissues by X-ray absorption. It is computed from the extraction of a set of attenuation coefficient  $\mu$  defined for homogeneous materials by:  $I = I_0 \cdot \exp^{-\mu x}$  where  $I$  is the intensity of the X-ray beam after crossing a thickness  $x$  of tissues

Permission to make digital or hard copies of all or part of this work for personal or classroom use is granted without fee provided that copies are not made or distributed for profit or commercial advantage and that copies bear this notice and the full citation on the first page. To copy otherwise, or republish, to post on servers or to redistribute to lists, requires prior specific permission and/or a fee.

WSCG 2006 conference proceedings, ISBN 80-86943-05-4  
WSCG'2006, January 30 – February 3, 2006  
Plzen, Czech Republic.  
Copyright UNION Agency – Science Press

and  $I_o$  is the initial intensity of the x-ray beam (Cf Figure.2).

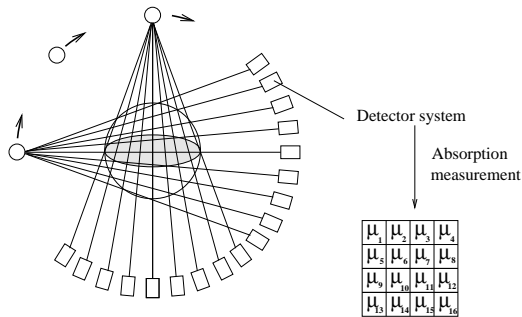


Figure 2: CT scan measurement principle

CT scan slices are reconstructed from a number of global attenuation coefficient measurements taken from various incidences. For each angle, the non absorbed beam dose hits then several detectors, producing 2D "density profiles" at several projection angles. To convert this set of 2D density profiles into attenuation coefficients, and then into 3D density, one has to "voxelize" the space. Each voxel is supposed to be homogeneous, isotropic and characterised by one attenuation coefficient. To constitute the voxels [G.T80] two successive operations are executed:

1. Retro-projection: it corresponds to a 3D reconstruction, i.e. the inverse projection of the numerical values obtained on the detector plane, to the 3D space coordinates [Rad17];
2. The Convolution or filtering: it consists in improving the quality of the reconstruction. We focus on this operation in the next section.

### Convolution algorithm

The convolution algorithm (with filter or kernel) is defined by a mathematical process used to compensate the measurement errors related to the physics of the device (beam hardening, ...) and to the reconstruction operation. In the majority of CT-scan modules, several filtering algorithms are available. Aspect and characteristics of the resulting CT scan images depend strongly on the selected algorithm. According to clinical needs, it can be necessary to choose an algorithm that provides a higher space resolution, for the detailed representation of the bone and other volumes of high contrast such as pulmonary parenchyma. For example, algorithms developed for GE, Philipps, Siemens and Toshiba scanners are described in [Kea05]. Two kinds of deconvolution algorithms are commonly used: the bone kernel and the soft organs kernel. Bone kernel as presented in [SL74] allows sharp edges and accurate resolution,

but is sensitive to noise. For the clinical applications where resolution is of less importance than contrast, for example, in lung CT scan, soft-organ kernels are used. The kernel described in [RL71] gives smooth edges, high contrast and is robust to noise. To summarise, image noise decreases with flattened convolution kernel, simultaneously reducing the space resolution and giving more details to low contrast zones (Cf Figure.3).

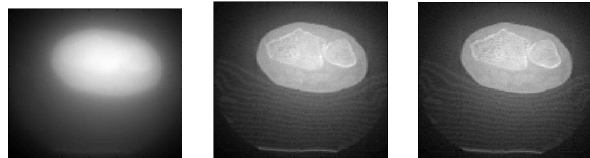


Figure 3: Filter influence: none (a.) soft tissue (b.) and bone (c.)

### Scanner convolution modelling

In [JWS<sup>+</sup>03], the authors show how 3D CT scan data can be modelled as a linear system where an arbitrary cross section in a 3D image can be approximated by the following convolution:  $g(x) = p(x) \otimes \lambda(x)$ , where  $p(x) = G_\sigma(x)$  is a 2D Gaussian function with  $\sigma$  as standard deviation,  $g(x)$  is the selected cross section and  $\lambda(x)$  is the real cross section, i.e., the true image. The optimal  $\sigma$  to produce the optimal image is found by statistical methods. Similar methods could be found in [WVS<sup>+</sup>98].

### DRR image generation

Digitally Reconstructed Radiographs generation is a method to simulate CT scan slices. They are generated by ray-tracing techniques through a 3D volume extracted from CT scan but with a modified beam's eye view. The aim is to convert each voxel Hounsfield density into attenuation coefficient, x-ray energy specific. Several works describe DRR construction processes ([BDZ<sup>+</sup>99], [MBG<sup>+</sup>00]). Nevertheless, such techniques are only available when the geometry undergoes Euclidean transformations (rotations or translations) and cannot be applied to our case where solids are completely deformed, i.e. when the voxel density varies.

## 3 FORMALISATION

Our aim is to calculate the matter density in order to produce a 4D CT scan using the scanner convolution parameters associated to the clinical scanner devices. To do this, we assume that the density is a continuous function well represented by the interpolation functions of the mesh-points density values. We shall see that 4D CT scan can be built up from these density values.

## Mesh node density computation

The only input we need are the displacement and the knowledge of the initial density (extracted from one CT scan) at each mesh node. In the following we denote  $\mathbf{P}_j$  a mesh node,  $\mathbf{U}$  a displacement and  $\rho_M$  the matter density. The key point of our approach is the mass conservation (Equation.1):

$$\frac{\partial \rho_M}{\partial t} + \text{div}(\rho_M \cdot \mathbf{V}) = 0 \quad (1)$$

The interest of this equation, is the presence of the velocity  $\mathbf{V}$  that could be replaced by displacement after integration. Let us then integrate Equation.1 over a small time step  $[t_i, t_i + \Delta t]$ : The *divergence* operator being independent of time, previous equation reads:

$$\rho(\mathbf{P}, t_i + \Delta t) - \rho(\mathbf{P}, t_i) + \text{div} \int_{t_i}^{t_i + \Delta t} (\rho \cdot \mathbf{V}) dt = 0 \quad (2)$$

Let  $\Delta\rho = \rho(\mathbf{P}, t_i + \Delta t) - \rho(\mathbf{P}, t_i)$  be the required quantity. We note in Equation.2 the presence of  $\rho$  in  $\int \rho \cdot \mathbf{V} dt$  avoids a direct link with displacement. A Taylor series development of  $\rho(p, t_i - \Delta t)$  about  $t_i$  gives:

$$\begin{aligned} \rho(\mathbf{P}, t_i - \Delta t) = \\ \rho(\mathbf{P}, t_i) + (\Delta t) \frac{\partial \rho(\mathbf{P}, t_i)}{\partial t} + O((\Delta t)^2) \end{aligned} \quad (3)$$

Finally due to the time integration Equation.2 reads :

$$\begin{aligned} \Delta\rho = \\ - \text{div} \left( \int_{t_i}^{t_i + \Delta t} \rho(\mathbf{P}, t_i) \cdot \mathbf{V}(\mathbf{P}, t) dt \right) + O((\Delta t)^2) \end{aligned} \quad (4)$$

$\rho(\mathbf{P}, t_i)$  is time independent then:

$$\Delta\rho \approx - \text{div} \left( \rho(\mathbf{P}, t_i) \cdot \int_{t_i}^{t_i + \Delta t} \mathbf{V}(\mathbf{P}, t) dt \right) \quad (5)$$

If we denote  $\mathbf{U}_i(\mathbf{P})$  the displacement of the point  $\mathbf{P}$  from the time  $t_i$  to the time  $t_i + \Delta t$ , velocity definition gives:

$$\Delta\rho \approx - \text{div} (\rho(\mathbf{P}, t_i) \cdot \mathbf{U}_i(\mathbf{P})) \quad (6)$$

One can now use the interpolation functions often considered in Finite Element Method [PFT<sup>+</sup>92]. In this method, the considered solid is

subdivided into elements  $E_i$  composing a mesh. For any point  $P \in E_i$  we have :

$$\begin{cases} \rho(\mathbf{P}, t_i) = \sum_{j \in E_i} N_j(\mathbf{P}) \cdot \rho(\mathbf{P}_j, t_i) \\ \mathbf{U}_i(\mathbf{P}) = \sum_{j' \in E_i} N_{j'}(\mathbf{P}) \cdot \mathbf{U}_i(\mathbf{P}_{j'}) \end{cases} \quad (7)$$

where  $N_j(\mathbf{P})$  is the interpolation function at the node  $j$ . Then Equation.6 can be written for any point  $P$  in element  $E_i$ :

$$\Delta\rho \approx - \sum_{j:j'} \rho(\mathbf{P}_j, t_i) \cdot \text{div} (N_j(\mathbf{P}) \cdot N_{j'}(\mathbf{P}) \cdot \mathbf{U}_i(\mathbf{P}_{j'})) \quad (8)$$

Let us develop the *divergence* term considering now the space independence of  $\mathbf{U}_i$ :

$$\begin{aligned} \text{div}(N_j(\mathbf{P}) \cdot N_{j'}(\mathbf{P}) \cdot \mathbf{U}_i(\mathbf{P})) = \\ \frac{\partial N_j \cdot N_{j'}}{\partial x} \cdot U_x + \frac{\partial N_j \cdot N_{j'}}{\partial y} \cdot U_y + \frac{\partial N_j \cdot N_{j'}}{\partial z} \cdot U_z \end{aligned} \quad (9)$$

Finally for any  $\mathbf{P}$ , it is possible to calculate the divergence and then  $\Delta\rho$  from the knowledge of:

- The node position  $\mathbf{P}_j$ ;
- The node initial densities  $\rho(\mathbf{P}_j, t_i)$ ;
- The node displacements  $\mathbf{U}_i(\mathbf{P}_{j'})$ .

## Scanner convolution

To compute the Hounsfield density of each voxel it could be possible to take only into account the contribution of each deformed element to the voxel, weighting this contribution by the percentage of voxel volume, within the deformed element volume (Cf Figure.4). Then it would be easy to transform the average density into Hounsfield density but the most tedious would be to evaluate the intersection volume. However it would not take into account the aspects of CT scan convolution process. Instead we propose to proceed to a convolution.

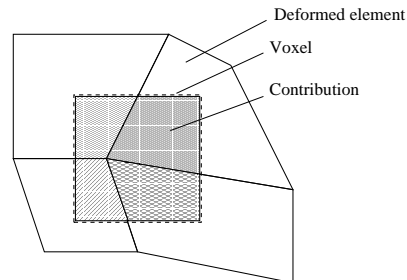


Figure 4: volume of deformed elements inside a considered voxel

The Hounsfield density  $\rho_h(P)$  is an affine function of the matter density  $\rho_M(P)$  [MBG<sup>+</sup>00]. Let  $g(x) = ax + b$  be this function:

$$\rho_H(P) = a\rho_M(P) + b \quad (10)$$

From the previous section we get at each point the matter density  $\rho_M(P)$ . It is computed in any solid point by interpolation (Equation.7) of the node values  $\rho_M(P_j)$  belonging to the mesh element  $E_i$  with the functions  $N_j$  :

$$\rho_M(P) = \sum_{j \in E_i} N_j(P)\rho_M(P_j) \quad (11)$$

By injecting (11) in (10) we obtain the Hounsfield density expression at any point  $P$  in an element  $E_i$ . Let us  $\rho'_H(P')$  be the Hounsfield number at point  $P'$ . Its expression is given by a convolution of the mesh element density  $\rho_H(P)$  with a kernel filter as the ones explained in the state of the art (Cf Figure.5).

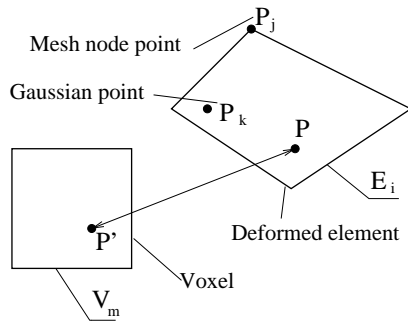


Figure 5: Mesh element influence on a voxel

$\rho'_H(P')$  is then given by:

$$\begin{aligned} \rho'_H &= f_\sigma \otimes \rho_H \\ &= f_\sigma \otimes (g \circ \rho_M) \end{aligned} \quad (12)$$

which reads:

$$\rho'_H(P') = \sum_{E_i} \int_{E_i} f_\sigma(\|P - P'\|^2) \cdot g(\rho_H(P)) dP^3 \quad (13)$$

If one defines the densitometric value  $D_H(V_m)$  at voxel  $V_m$ , as the average of the Hounsfield density function over the voxel, then the expression 13 has to be integrated over the voxel (Cf Figure.6). If we denote  $\mathcal{V}_m$  the voxel volume:

$$D_H(V_m) = \frac{1}{\mathcal{V}_m} \int_{V_m} \rho'_H(P') dP^3 \quad (14)$$

Injecting Equation.13 in Equation.14, we obtain:

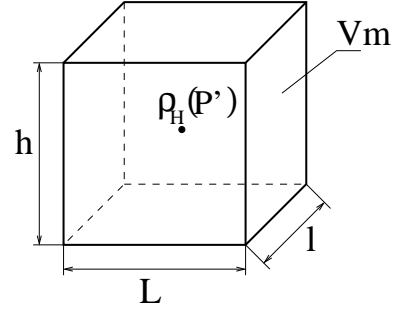


Figure 6: Voxel parameters

$$\begin{aligned} D_H(V_m) &= \frac{a}{\mathcal{V}_m} \\ &\sum_{E_i} \int_{E_i} \rho_M(P) \int_{V_m} f_\sigma(\|P - P'\|^2) dP'^3 \cdot dP^3 + b \end{aligned} \quad (15)$$

The latter simplification comes from the fact that the space integral of  $f_\sigma$  is equal to 1. The expression  $I(P) = \int_{V_m} f_{\sigma}(\|P - P'\|^2) dP'^3$  is independent of the function  $\rho_h(P)$ . Since the geometry of  $V_m$  is known and constant, an analytical expression for  $I(P)$  can be derived. As it is often convenient we could consider for  $f_\sigma$  a truncated filter as presented in [THG00]. But the function must be integrated over the field given by the intersection of a voxel with a sphere.

This integration is tedious and a filter defined on an infinity space is thus used. We used the 3D Gaussian function with  $\sigma$  the standard deviation.

As previously seen, the  $\rho_h(p)$  function can be expressed as a sum of interpolation functions of the node values, which gives to  $D_H(V_m)$  the expression:

$$\begin{aligned} D_H(V_m) &= \frac{a}{\mathcal{V}_m} \sum_{E_i} \sum_{j \in E_i} \int_{E_i} N_j(P) \rho_H(P_j) I(P) dP^3 + b \end{aligned} \quad (16)$$

The integral  $\int_{E_i} N_j(P) \rho_H(P_j) I(P) dP^3$  can be integrated numerically by a Gaussian Quadrature [Gau94], which consists in a numerical estimations of an integral by picking optimal points called the Gaussian Points ( $P_k$ ). Due to the element distortion, the integration domain is rather complex. It is then convenient to apply a reference change from a reference element of simple geometry to a real element. One has only to include the associated Jacobian matrix  $J$ :

$$\int_{E_i} N_j(P) \rho_H(P_j) I(P) dP^3 \quad (17)$$

$$= \sum_{k \in E_i} w_k N_j(P_k) \rho_H(P_j) I(P_k) det_k$$

Where  $det_k$  represents the Jacobian determinant and  $w_k$  are weights associated with the Gaussian Points. Finally, the expression of the Hounsfield density on a voxel  $V_m$  of the scanner is given by the equation (18).

$$D_H(V_m) = \frac{a}{V_m} \sum_{E_i} \sum_{j \in E_i} \sum_{k \in E_i} w_k N_j(P_k) \rho_H(P_j) I(P_k) det_k + b \quad (18)$$

## 4 RESULTS

This result step aims at validating our approach. Two computing phases are here qualitatively and quantitatively checked : matter density on mesh nodes and scanner convolution. The most critical stage is the node density computation because the mass conservation must be ensured. We shall test not only the mathematical validity but also the numerical validity.

### Trial definition

The trial consists of pulling a cube fixed on one of its faces. Its edge length is 10 and the mesh is composed of small hexahedra with edge length  $dx = dy = dz$  (Cf Figure.7).

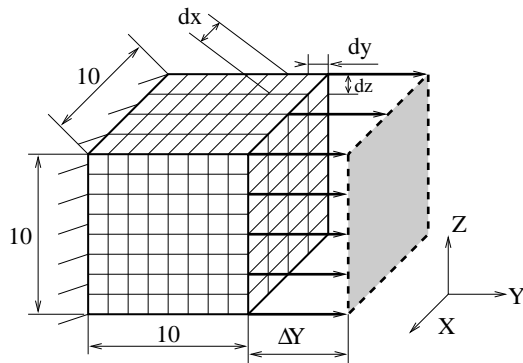


Figure 7: Trial cube geometry

The density in any point within the cube is set to 1 at initial state. The test consists in completely fixing one of the cube faces (plan  $\mathbf{XZ}$  with  $y = 0$ ) and in pulling the opposite face (plan  $\mathbf{XZ}$  with  $y = 10$ ) with a  $\Delta Y$  length in the direction of  $\mathbf{Y}$  leaving free the  $\mathbf{X}$  and  $\mathbf{Z}$  displacements (Cf

Figure.7). The cube stretching will be accompanied by a axial thinning in  $\mathbf{X}$  and  $\mathbf{Z}$ .

The interest of such kind of tests is the simplicity of this system in terms of mechanical behaviour. We can thus qualitatively evaluate if the calculations are realistic and self-consistent.

Figure 8 shows the displacements obtained by finite element method (FEM) computed with the software Code-Aster [Ast]. The displacements scale is voluntarily exaggerated to highlight the stretching in  $\mathbf{Y}$  and the contraction in  $\mathbf{X}$  and  $\mathbf{Z}$ . The result is calculated with  $n$  computing steps.

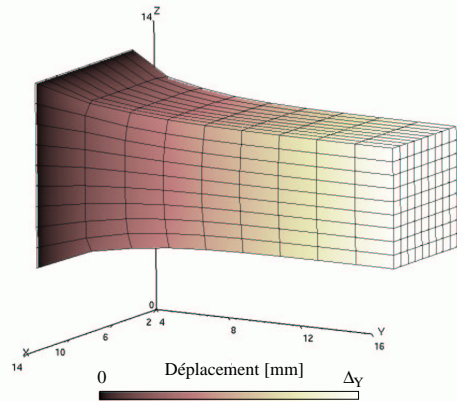


Figure 8: Displacements computed with FEM. The grey scale represents the displacement amplitude.

### Numerical validation

The validation stages focus both on matter conservation and on CT scan imaging validations.

A first stage consists in a qualitative validation of the spatial evolution of the matter density . Figure 9 shows a continuous representation of density values computed on mesh nodes. It is a smoothing with the Gouraud method, i.e. colour interpolations. The transversal slice points out a density reduction in the centre of the cube due to pulling. As expected, in the periphery, as the volume decreases, the density increases. In between, the density remains close to 1. The longitudinal slice shows out a low density where the cube is fixed. Indeed at the vicinity of this zone, the volume increases. At the opposite face, free  $x$  and  $z$  displacements result in less shear and then less density changes.

All these observations are in full agreement with those that must be obtained. In other words we can conclude a qualitative validation. We can now study a more quantitative aspect by checking if the

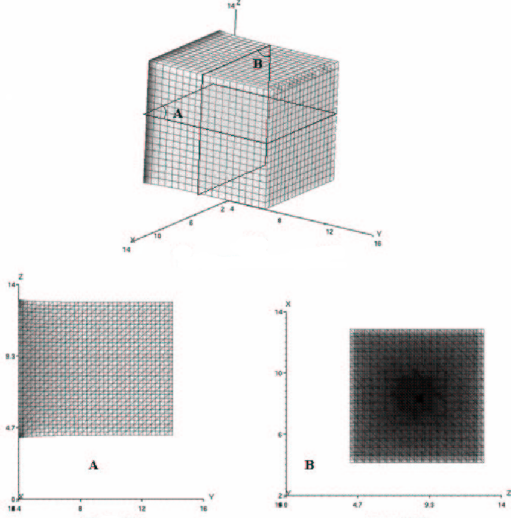


Figure 9: Continuum representation of matter density. **A** : longitudinal slice. **B** : transversal slice.

system mass - i.e. the integral over the volume of the density - remains constant.

To evaluate the level of conformity we defined a mass loss error at each computing step:

$$\begin{aligned} \text{Error}[\%] \\ = \frac{\text{mass}_{\text{theoretical}} - \text{mass}_{\text{computed}}}{\text{mass}_{\text{theoretical}}} \times 100 \end{aligned} \quad (19)$$

which gives:

$$\begin{aligned} \text{Error}[\%] \\ = \frac{m_0 - (\sum_{E_i} \int_{E_i} \rho_M^i(P) dP)}{m_0} \times 100 \end{aligned} \quad (20)$$

where  $m_0$  is the initial mass.

The results of these tests are gathered in the following Tables. The influence of several parameters on this error is shown. Table.1 deals with the number of computing steps  $n$ , which monitors the level of Taylor series approximation seen in (3). Table.2 deals with the applied-displacement amplitude, which fixes the level of distortion in geometry and Table.3 deals with mesh resolution and therefore with the accuracy of interpolating-function approximation.

The results of Tables 1, 2 and 3 show that the computing precision varies according to the computing number of steps (if it is multiplied by two, the error is approximately divided by two). The mesh resolution plays a less significant role, which

Computing step	Total computing step number			
	1	5	10	100
<b>0.1n</b>			0.008	0.001
<b>0.2n</b>		0.033	0.017	0.002
<b>0.3n</b>			0.025	0.004
<b>0.4n</b>		0.066	0.034	0.006
<b>0.5n</b>			0.043	0.008
<b>0.6n</b>		0.098	0.052	0.01
<b>0.7n</b>			0.061	0.013
<b>0.8n</b>		0.131	0.070	0.016
<b>0.9n</b>			0.079	0.02
<b>n</b>	0.796	0.163	0.089	0.0223

Table 1:  $n$  influence on mass conservation error with  $\Delta Y = 10$  and  $dx = 0.5$

Computing step	Applied displacement		
	1%	10%	100%
<b>0.1n</b>	0	0.008	0.796
<b>0.2n</b>	0	0.017	1.460
<b>0.3n</b>	0	0.025	2.052
<b>0.4n</b>	0	0.034	2.610
<b>0.5n</b>	0	0.043	3.162
<b>0.6n</b>	0.001	0.052	3.724
<b>0.7n</b>	0.001	0.061	4.312
<b>0.8n</b>	0.001	0.070	4.935
<b>0.9n</b>	0.001	0.079	5.602
<b>n</b>	0.001	0.089	6.322

Table 2:  $\Delta Y$  influence on mass conservation error with  $dx = 0.5$  and  $n = 10$

computing step	Mesh resolution		
	1	0.5	0.25
<b>0.1n</b>	0.008	0.008	0.008
<b>0.2n</b>	0.017	0.017	0.017
<b>0.3n</b>	0.025	0.025	0.025
<b>0.4n</b>	0.034	0.034	0.034
<b>0.5n</b>	0.043	0.043	0.042
<b>0.6n</b>	0.052	0.052	0.051
<b>0.7n</b>	0.061	0.061	0.060
<b>0.8n</b>	0.071	0.070	0.070
<b>0.9n</b>	0.081	0.079	0.079
<b>n</b>	0.091	0.089	0.089

Table 3:  $dx$  influence on mass conservation error with  $\Delta Y = 10$  and  $n = 10$

is a good point since on the other sides the computing time increases considerably with the number of elements. The last important observation is that a very significant displacement gives unacceptable errors. However this can be compensated by increasing the number of computing steps. We even conclude that a good criterion is to fix  $\Delta Y/n$  small enough. For example, in the case of the 100% pulling (Cf Table.2), if calculation is carried out on

200 computation steps, the maximum error falls down to 0.461%.

The following test consists in checking if our defined convolution function is correct. To separate any possible errors in density calculation, we arbitrary fixed the density to 1 and show the result on Figure.10.



Figure 10: CT scan convolution with constant node density and  $n = 10$ . a)  $t=0$ , b)  $t=5$ , c)  $t=10$

We observe a low grey level at the border due to the smoothing effect of the convolution. No artefact can be noted. The result given on Figure.11 includes the calculated density.



Figure 11: CT scan convolution with computed node density and  $n = 10$ . a)  $t=0$ , b)  $t=5$ , c)  $t=10$

The results obtained are very satisfactory.

## 5 CONCLUSION

The method presented in this work converts mesh displacement into 4D CT scan. The appealing aspect of our approach lies in the fact that the simulated-displacement data could be calculated with any kind of physical modelling resulting from 3D CT scan.

The module we built up needs only one parameter: the standard deviation  $\sigma$  of the CT scan device used for the signal treatment. Thus it remains the only data to obtain in order to have an effective 4D CT scan.

The success of our qualitative and quantitative validation now allow to go further: application of this module to a real organ motion and real density for clinical validation and finally a dynamic dosimetry.

## REFERENCES

[Ast] Code Aster. <http://www.code-aster.org/>.  
 [BDZ<sup>+</sup>99] M.L Bahner, J. Debus, A. Zabel, S. Levegrun, and G. Van Kaick. Digitally reconstructed radiographs from abdominal CT scans as a new tool for radiotherapy planning. *Invest. Radiol.*, 34(7):643, 1999.

[Gau94] C.F. Gauss. Methodus nova integralium valores per approx. inveniendi. *Werke*, 3:163, 1794.  
 [G.T80] G.T.Herman. *Image Reconstruction from Projections*. Academic Press, New York, 1980.  
 [JWS<sup>+</sup>03] M. Jiang, C. Wang, M. Skinner, J. Rubinstein, and M. Vannier. Blind deblurring of spiral CT images. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 22(7):837–845, 2003.  
 [Kea05] N. Keat. CT scanner automatic exposure control systems. Technical Report 05016, IMPACT, February 2005.  
 [MBG<sup>+</sup>00] N. Milickovic, D. Baltas, S. Giannouli, M. Lahanas, and N. Zamboglou. CT imaging based digitally reconstructed radiographs and their application in brachytherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 45:2787–2800, 2000.  
 [PFT<sup>+</sup>92] W.H. Press, B.P. Flannery, S.A. Teukolsky, and W. T. Vetterling. *Numerical Recipes in FORTRAN: The Art of Scientific Computing, 2nd ed.* Cambridge University Press, Cambridge, England, 1992.  
 [Rad17] J. Radon. Über die bestimmung von funktionen durch ihre integralwerte längs gewisser mannigfaltigkeiten. *Mathematisch-PhysikalischeKlasse*, 69(77), 1917.  
 [RL71] G.N. Ramachandran and A.V. Lakshminarayanan. Three dimensional reconstructions from radiographs and electron micrographs: Application of convolution instead of fourier transform. *Proc. Nat Acad Sci*, 68:2236–2240, 1971.  
 [SL74] L.A. Shepp and B.F. Logan. The fourier reconstruction of a head section. *Trans. on Nuclear Science*, 21:21–43, 1974.  
 [THG00] T. Theußl, H. Hauser, and M.E. Gröller. Mastering windows: Improving reconstruction. Technical report, Institute of Computer Graphics and Algorithms, Austria, 2000.  
 [VBS<sup>+</sup>05] P-F. Villard, M. Beuve, B. Shariat, V. Baudet, and F. Jaillet. Simulation of lung behaviour with finite elements : Influence of biomechanical parameters. *IEEE, Mediviz, Conference on Information Visualization*, pages 9–14, 2005.  
 [WVS<sup>+</sup>98] G. Wang, M. W. Vannier, M. W. Skinner, M. G. P. Cavalcanti, and G. Harding. Spiral CT image deblurring for cochlear implantation. *Trans. Medical Imaging*, 17:251 – 262, 1998.

