

Die Schöne und das Biest

Wie Mathematische Modelle helfen das Wachstum von Tumoren zu verstehen

Matthias Ebenbeck, Harald Garcke

Im Jahr 2017 starben allein in Deutschland 226.700 Menschen an den Folgen einer Krebserkrankung. Im Fachmagazin „Lancet“ wird berichtet, dass in wohlhabenden Ländern, dazu gehören z.B. Deutschland, Österreich, Schweden und Kanada, unter den 35- bis 70-jährigen Krebs mittlerweile die Haupttodesursache ist und damit die Herz-Kreislauf-Erkrankungen abgelöst hat, was unter anderem an den verbesserten Vorbeugungs- und Behandlungsmaßnahmen für z.B. Herzinfarkte und Schlaganfälle liegt. Die zunehmende Alterung der Gesellschaft führt zudem zu einer absoluten Zunahme von Krebserkrankungen. Die Erforschung neuer und effizienter Therapiemethoden zur Heilung von Krebserkrankungen ist daher von höchster Bedeutung für das Gesundheitswesen.

Warum mathematische Modelle?

Die Entwicklung mathematischer Modelle, welche verschiedene Aspekte des Tumorwachstums beschreiben, kann die Anzahl klinischer Tests und Experimente verringern, welche meist sehr aufwendig und kostenintensiv sind. Dabei erlauben es mathematische Modelle, den Einfluss verschiedener Mechanismen und Aspekte zu studieren, welche das Wachstum von Tumoren wesentlich beeinflussen. In Zusammenarbeit mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus Medizin und Biologie können diese Erkenntnisse zur Verbesserung bestehender Therapien oder zur Entwicklung neuer Behandlungsstrategien verwendet werden. Mathematische Modelle können außerdem helfen, den Krankheitsverlauf vorherzusagen, wodurch individuelle Maßnahmen für die weitere Behandlung eines Patienten eingeleitet werden können. Natürlich können in Modellen nicht alle, sondern nur einige wichtige Mechanismen abgebildet werden, weshalb es einer Validierung der Modelle bedarf, welche zum Beispiel durch die Auswertung basierend auf patientenspezifischen Daten oder durch in-vitro Experimente, bei denen Tumorzellen im Labor außerhalb des menschlichen oder tierischen Körpers gezüchtet und untersucht werden, erfolgen kann.

Einige biologische Prozesse

Diffusion ist der Ausgleich von Konzentrationsunterschieden aufgrund ungeordneter Molekülbewegungen. Dieser Prozess kommt vielfach in der Natur vor und ist von großer

Bedeutung für biologische Prozesse. Anschaulich lässt sich dieser Prozess am Beispiel der Wärmediffusion erklären. Wärme fließt von Gegenden mit hoher Wärmekonzentration (z.B. von Heizkörpern) in Regionen mit niedrigerer Konzentration (z.B. in den Wohnraum). Nach einer gewissen Zeitspanne entsteht eine gleichmäßige Verteilung von Wärme. Ein weiteres Beispiel ist die Stoffdiffusion von Sauerstoff oder Glukose, die beide eine wichtige Rolle für das Wachstum von Tumoren spielen.

Mit **Proliferation** bezeichnet man die Vermehrung von Zellen durch Zellteilung und Zellwachstum. Dieser Prozess spielt eine entscheidende Rolle im Heilungsprozess, bei dem beschädigte Zellen von gesunden Zellen durch Zellteilung ersetzt werden. Bei Tumoren kann Proliferation aber zu unkontrolliertem Wachstum führen.

Apoptose bezeichnet den Prozess des programmierten Zelltodes. Das Verständnis dieses Vorgangs spielt eine große Rolle bei der Entwicklung effektiver Behandlungsstrategien und Medikamente. Manche Therapien basieren beispielsweise darauf, dass bestimmte Medikamente den Prozess der Apoptose im Tumor initiieren.

Chemotaxis beschreibt die Bewegung von Tumorzellen in Richtung von Regionen mit höherer Konzentration eines bestimmten Nährstoffes wie beispielsweise Sauerstoff entlang des Konzentrationsgradienten.

Angiogenese bezeichnet den Prozess der Neubildung von Blutgefäßen durch Sprossungs- oder Teilungsvorgänge mithilfe von bereits vorhandenen Blutgefäßen des umgebenden Gewebes. Dieser Prozess ereignet sich grundsätzlich über die gesamte Lebensdauer eines Menschen beispielsweise bei der Wundheilung, aber auch während der vaskulären Wachstumsphase von Tumoren. Die neu gebildeten Blutgefäße sorgen für einen direkten Zugang des Tumors zu Nährstoffen wie Sauerstoff oder Glukose und erlauben ein rapides Wachstum. Im Gegensatz zur avaskulären Wachstumsphase ist der Tumor nicht mehr länger auf die Versorgung durch Nährstoffe aus dem umgebenden Gewebe abhängig.

Nekrose bezeichnet den unkontrollierten Zelltod aufgrund eines Mangels an Nährstoffen.

Einfache mathematische Modelle

Wir wollen zunächst auf Modelle eingehen, welche räumlich nicht aufgelöst sind, d.h., es besteht keine Information über die räumliche Verteilung von Tumorzellen. Die mathematische Formulierung dieser Modelle ist meist einfach und basiert auf Modellen der Populationsdynamik. Wir beschreiben zuerst ein sehr einfaches Modell, welches auf der Annahme basiert, dass die Zunahme von Tumorzellen von der Anzahl der Tumorzellen und einem bekannten Wachstumsfaktor abhängt, welcher sich z.B. aus der Differenz der Zellteilungsrate und der Sterberate ergibt. Dies ist für einen kleinen Tumor realistisch, da aus einer doppelt so großen

Anzahl an Tumorzellen etwa auch doppelt so viele neue Tumorzellen entstehen sollten. In diesem Modell ist also die Wachstumsrate proportional zur Anzahl der Tumorzellen, d.h.,

$$\text{Wachstumsrate} = \text{Wachstumsfaktor} \times \text{Anzahl der Tumorzellen},$$

man spricht von exponentiellem Wachstum. Mathematisch beschreibt man dies wie folgt:

$$\underbrace{N'(t)}_{\text{Wachstumsrate}} = \underbrace{r}_{\text{Wachstumsfaktor}} \times \underbrace{N(t)}_{\text{Anzahl der Tumorzellen}}, \quad N(0) = \underbrace{N_0}_{\text{Anfangsgröße}} \quad \text{für } t \geq 0.$$

Dabei bezeichnet t einen Zeitpunkt, $N(t)$ die Anzahl von Tumorzellen zu diesem Zeitpunkt und r die Wachstumsrate; die Anzahl der Tumorzellen kann mithilfe obiger Gleichung zu jedem Zeitpunkt explizit berechnet werden, sofern man die Anfangsgröße N_0 kennt. Dieses Modell ist allerdings unrealistisch, da es zu unbegrenztem Wachstum führt.

Wir betrachten daher ein realistischeres Modell, welches die Begrenzung von Ressourcen wie beispielsweise Nährstoffen mit einbezieht. Das Modell lautet wie folgt:

$$\underbrace{N'(t)}_{\text{Wachstumsrate}} = \underbrace{rN(t) \left(1 - \frac{N(t)}{K}\right)}_{\text{Zellteilung und Zelltod}}, \quad N(0) = \underbrace{N_0}_{\text{Anfangsgröße}} \quad \text{für } t \geq 0.$$

Dabei bezeichnet r eine intrinsische Geburtenrate und K eine Kapazität, die dem unbeschränkten Wachstum Grenzen setzt und von verschiedenen Faktoren abhängen kann. Auch für dieses Modell kann man die Lösung explizit berechnen.

In Abbildung 1 vergleichen wir das exponentielle Modell und das Modell mit begrenztem Wachstum. In letzterem Modell steigt die Kurve zuerst exponentiell und flacht dann ab.

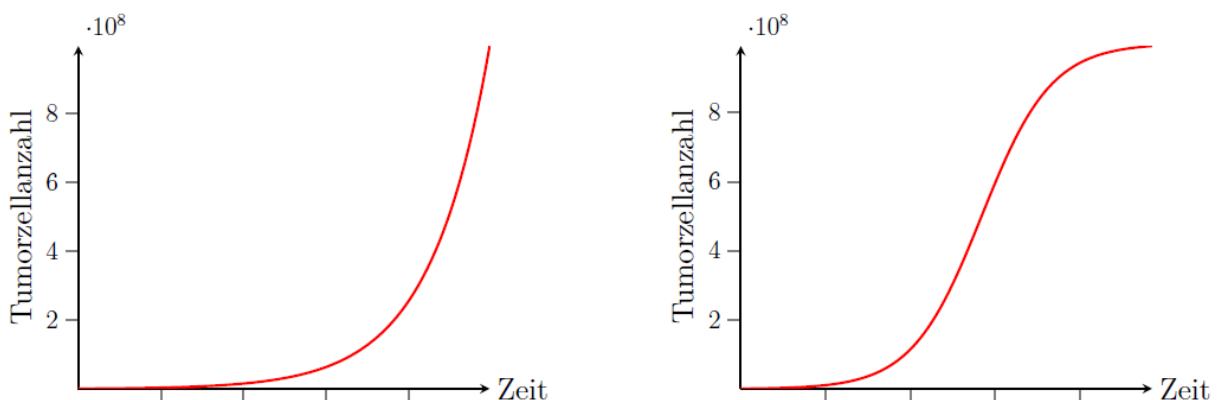


Abbildung 1: Veränderung der Zellanzahl mit $N_0 = 10^6$ und $r = \ln(2)$. Links das exponentielle Modell, rechts das Modell mit beschränktem Wachstum und der Kapazität $K = 10^9$.

Natürlich ist auch dieses Modell viel zu einfach, um die komplexen Mechanismen und Vorgänge beim Wachstum von Tumoren im Detail zu beschreiben, beispielsweise die Versorgung mit Nährstoffen oder die Interaktion mit dem Immunsystem. In komplexeren räumlich nicht aufgelösten Modellen können diese Aspekte abgebildet werden, allerdings fehlt jegliche

Information über die räumliche Verteilung, weshalb diese Modelle sehr limitiert sind und daher nicht als Basis für klinische Experimente oder Vorhersagen für Krankheitsverläufe dienen können.

Verschiedene Wachstumsphasen

Als **avaskulär** bezeichnet man die frühe Wachstumsphase von Tumoren. Der Tumor hat noch keine Blutgefäße gebildet und konsumiert Nährstoffe wie Sauerstoff oder Glukose allein aus dem umgebenden Gewebe.

Als **vaskulär** bezeichnet man eine spätere Wachstumsphase, bei der der Tumor eigene Blutgefäße bildet (siehe **Angiogenese**) und nicht mehr auf Nährstoffe aus der Umgebung angewiesen ist. Die Blutgefäße sorgen für einen direkten Nährstoffzugang und erlauben ein schnelleres Wachstum des Tumors.

Räumlich aufgelöste Modelle bestehen aus sogenannten partiellen Differentialgleichungen, bei denen man zu jedem Zeitpunkt lokal den Anteil von Tumorzellen berechnen kann. Es wird dabei zwischen mikroskopischen und makroskopischen Modellen unterschieden, wobei wir in diesem Artikel nur auf letztere näher eingehen werden. Die mathematische Grundlage dieser Modelle bilden Kontinuumsmodelle, bei denen lokal räumlich gemittelte Größen benutzt werden. Bestimmte Größen wie die Massendichte von Tumorgewebe und die Konzentration von Nährstoffen liegen dabei an jedem Punkt im Raum vor. Eine weitere wichtige Rolle spielen Erhaltungsgleichungen wie zum Beispiel Massen-, Spezies- und Impulserhaltung. Um ein realistisches Modell für Tumorstadium zu erhalten, müssen außerdem biologische Prozesse wie die Diffusion von Nährstoffen (z.B. Sauerstoff oder Glucose), Angiogenese, Chemotaxis, Proliferation und Apoptose modelliert werden.

Ein einfaches Modell von partiellen Differentialgleichungen

Im Folgenden stellen wir für den Leser mit mathematischer Vorbildung ein räumlich aufgelöstes Modell vor. Das Modell beschreibt die zeitliche Änderung des Tumors und der Nährstoffkonzentration. Es lautet wie folgt, vgl. [1]

$$\begin{aligned}
 \underbrace{\frac{\partial_t \varphi}{\text{zeitliche Änderung der Tumorgeometrie}}}_{\text{zeitliche Änderung der Tumorgeometrie}} &= \underbrace{\nabla \cdot (D \nabla \mu)}_{\text{räumliche Bewegung der Tumorzellen}} + \underbrace{(P\sigma - A)(1 + \varphi)}_{\text{Zellteilung und Zelltod}} , \\
 \mu &= \frac{1}{\varepsilon} (\varphi^3 - \varphi) - \varepsilon \Delta \varphi - \underbrace{\chi \sigma}_{\text{Chemotaxis}} \\
 \underbrace{\frac{\partial_t \sigma}{\text{zeitliche Änderung der Nährstoffkonzentration}}}_{\text{zeitliche Änderung der Nährstoffkonzentration}} &= \underbrace{\Delta \sigma}_{\text{Nährstoffdiffusion}} - \underbrace{C\sigma(1 + \varphi)}_{\text{Nährstoffverbrauch durch Tumorzellen}}
 \end{aligned}$$

Dabei beschreibt φ den Bereich, der vom Tumor eingenommen wird, wobei wir $\varphi = 1$ im Tumorgewebe und $\varphi = 0$ im gesunden Gewebe haben. Weiterhin beschreibt σ die Nährstoffkonzentration, χ ist ein Chemotaxisparameter und die Konstanten P , A und C entsprechen der Proliferationsrate, der Apoptoserate sowie der Konsumrate. Realistischere Modelle berücksichtigen weitere Effekte und wurden beispielsweise in den Arbeiten von Garcke, Lam, Sitka und Styles [1] sowie in der Arbeit von Ebenbeck [4] betrachtet. Insbesondere kann auch Angiogenese und damit die vaskuläre Wachstumsphase modelliert werden.

Stabiles und instabiles Wachstum

Man spricht von Instabilitäten, falls geringe Änderungen gewisser Einflussgrößen große Auswirkungen auf die Evolution des Tumors haben. Es gibt Tumore, die kompakt in einer nahezu radialsymmetrischen Art und Weise wachsen. Ein solches Wachstum nennt man ein stabiles Wachstum. Ein Beispiel für eine Instabilität ist das Wachstum von invasiven fingerartigen Strukturen. Die Untersuchung von Instabilitäten ist grundsätzlich wichtig für Behandlungsstrategien, da Instabilitäten zu einer rapiden Ausbreitung des Tumors führen können.

Ein wichtiges Beispiel sind diffusionsgetriebene Instabilitäten, welche in der avaskulären Wachstumsphase eintreten können, in welcher der Tumor auf die Versorgung aus der Umgebung angewiesen ist. Das Wachstum ist hauptsächlich beschränkt durch die Verfügbarkeit von Nährstoffen, die den Tumor versorgen. Diffusionsbedingte Inhomogenitäten in der Nährstoffkonzentration, d.h. Mangel an Nährstoffen nahe dem Tumor und Reichtum an Nährstoffen weiter entfernt, können zur Bildung von Instabilitäten wie beispielsweise fingerartigen Strukturen führen. Der Tumor kann dadurch die diffusionsbedingte Nährstoffknappheit umgehen und weiterwachsen. Das Phänomen, dass der Tumor gezielt in Richtung von Regionen mit hoher Nährstoffkonzentration wächst, nennt man Chemotaxis. Es zeigt sich, dass Chemotaxis für das qualitative Wachstumsverhalten von Tumoren von entscheidender Bedeutung ist.

Mithilfe numerischer Simulationen kann man den Einfluss von Chemotaxis qualitativ bestimmen. Wir zeigen in den Abbildungen 2 (ohne Chemotaxis) und 3 (mit Chemotaxis) die Resultate numerischer Simulationen für ein System von partiellen Differentialgleichungen, welches von Garcke, Lam, Sitka und Styles simuliert wurde. Die Bilder in der oberen Reihe zeigen dabei die Evolution des Tumors, während die Bilder in der unteren Reihe die Evolution der Nährstoffkonzentration zeigen. In Abbildung 2, links oben, sehen wir die Anfangsgeometrie des Tumors, die nahezu kreisförmig ist. Die Berechnungen in Abbildung 3 wurden mit derselben Anfangsgeometrie durchgeführt, weshalb wir sie nicht mehr zeigen. Wir können sehen, dass der Einfluss von Chemotaxis eine entscheidende Rolle spielt. Während der Tumor in Abbildung 2 seine

kreisförmige Geometrie erhält, ist dies in Abbildung 3 nicht mehr der Fall, es bilden sich durch den Einfluss von Chemotaxis dünne Finger.

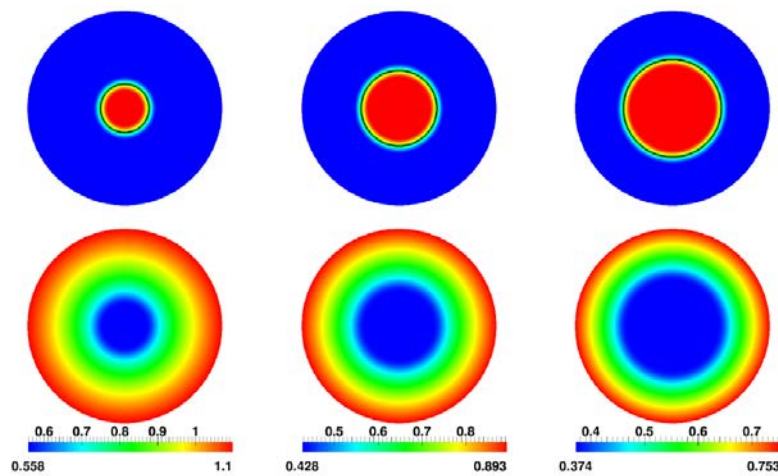


Abbildung 2: Evolution des Tumors ohne Chemotaxis, oben die Evolution des Tumors, unten die Evolution der Nährstoffkonzentration

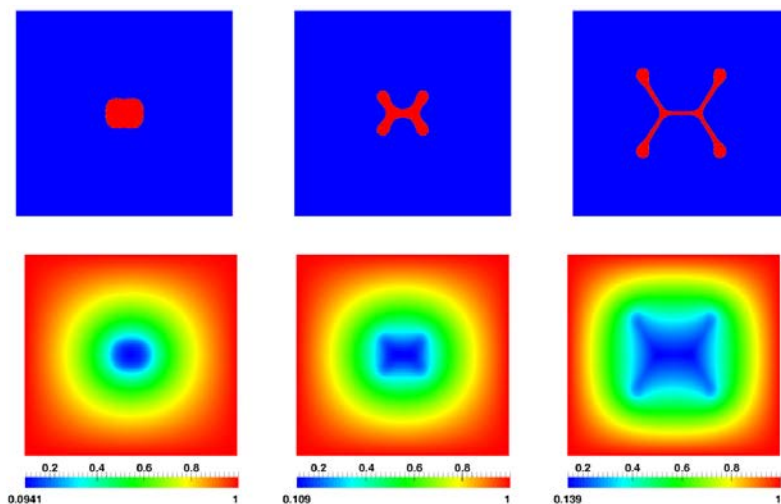


Abbildung 3: Evolution des Tumors mit Chemotaxis, oben die Evolution des Tumors, unten die Evolution der Nährstoffkonzentration

Solange eine gleichmäßige Verteilung von Nährstoffen gewährleistet und die Struktur des umgebenden Gewebes genügend homogen ist, wächst der Tumor in der avaskulären Phase zumeist gleichmäßig und erhält seine grundlegende Form.

Nährstoffe diffundieren dabei durch den Tumor und versorgen die inneren Bereiche. Eine wichtige Rolle spielt dabei Sauerstoff, welcher in der Regel ca. 100-200 μm ins Gewebe diffundiert, wobei mit zunehmender Nähe zum Tumorzentrum die Sauerstoffkonzentration stetig abnimmt. Bei entsprechender Tumorgöße kann sich für Zellen im Inneren ein derartiger Sauerstoffmangel einstellen, sodass Proliferation nur noch eingeschränkt stattfindet und das Wachstum des Tumors

gehemmt wird. Fällt die Sauerstoffkonzentration schließlich unter ein kritisches Level, sterben Zellen im Innern durch Nekrose.

Zusammenfassend führen verschiedene Sauerstofflevel im Tumor zur Bildung eines nekrotischen Kerns, einer ruhenden Schicht sowie eines proliferierenden äußeren Randes. Dabei kommt es aufgrund der absterbenden Zellen im Innern zu einem Volumenverlust des Tumors. Bei einer Balance von Nekrose und Proliferation kann es zu einer längeren Verharrung des Tumors in einem statischen Zustand kommen. Diese Phänomene wurden durch komplexe Modelle in der Arbeitsgruppe Garcke an der Universität Regensburg beschrieben.

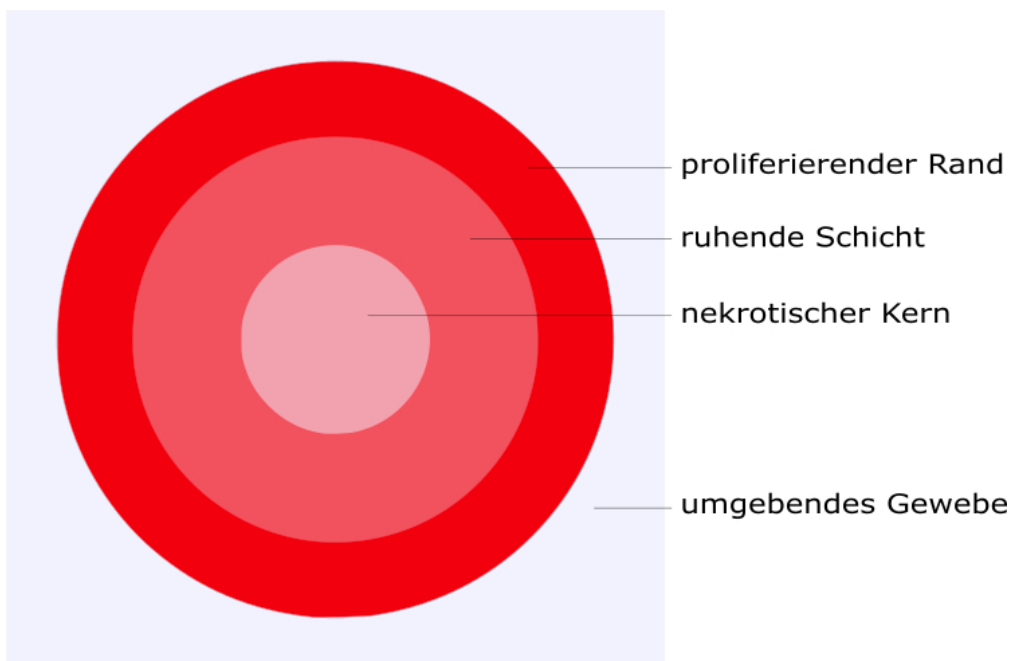


Abbildung 4: schematische Darstellung der Struktur des Tumors bei Nekrose

Patientenspezifische Beschreibung von Tumorwachstum

Um konkrete Vorhersagen über den zeitlichen Verlauf des Tumorwachstums machen zu können, müssen patientenspezifische Daten in die Modellierung mit einbezogen werden. Nur mit solchen Ansätzen wird es möglich sein, personalisierte Prognosen zu erhalten, die dann Basis von Behandlungsstrategien sein können. Wir werden das Vorgehen anhand von Glioblastomen, einer Klasse sehr aggressiver Tumore im menschlichen Gehirn, veranschaulichen.

Glioblastom (Glioblastoma multiforme, GBM) ist ein besonders aggressiver, bösartiger Hirntumor. Die Tumorzellen teilen sich häufig sehr rasch, so dass es zu einem schnellen Wachstum kommt, und die Prognose daher sehr schlecht ist. Eine endgültige Heilung ist zurzeit medizinisch nicht möglich. Nur in Ausnahmefällen überleben Erkrankte länger als einige Jahre. Die Therapie der Wahl ist eine möglichst radikale Operation, bei der nach Möglichkeit alle Tumorregionen entfernt

werden. Danach werden die Tumorregionen bestrahlt und gleichzeitig wird in der Regel eine Chemotherapie durchgeführt. Ein häufig angewandtes Therapieschema zur Behandlung von Glioblastoma multiforme ist das Stupp-Protokoll (Stupp-Schema), das einen genauen Ablauf von Bestrahlung (Radiotherapie), Chemotherapie und Erholungsphasen vorgibt.

Glioblastome sind so gefährlich, da sie häufig mit einer unkontrollierten zellulären Ausbreitung (Proliferation) und einem starken Widerstand zum natürlichen programmierten Zelltod (Apoptose) einhergehen. Eine wichtige aufkommende Entwicklung in der Onkologie ist daher die patientenspezifische Optimierung der klinischen Behandlung von Glioblastomen. Das Ziel dabei ist, Ärzten Entscheidungshilfen an die Hand zu geben, um die Behandlung zum Wohle der Patienten zu verbessern. Dabei soll mit Hilfe von Computersimulationen eine prognostische Vorhersage erreicht werden.

Tumore im Hirn wachsen insbesondere entlang der weißen Substanz (Substantia alba), die aus Leitungsbahnen (Nervenfasern) bestehen. Um die genaue Form des Wachstums eines Hirntumors vorhersagen zu können, ist es daher wichtig, die genaue Form der Nervenfaserbahnen zu kennen. Heutzutage ist die Magnetresonanztomographie (MRT) die Methode der Wahl um außerordentlich detaillierte Bilder des Gehirns zu bekommen. Obwohl es mit der konventionellen MRT leicht möglich ist, die funktionellen Zentren des Gehirns und die mögliche Lage eines Hirntumors zu identifizieren, kann sie keinen Einblick in die mikroskopische Struktur von Geweben geben, z.B. in die räumliche Ausrichtung des Fasernetzwerks innerhalb des Gehirns. Einen Fortschritt bietet die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DWI), die eine Form der MR-Bildgebung ist, die zur Schätzung der Diffusivität von Wasser im Gewebe verwendet wird. Damit und mit einer Verfeinerung des MRT der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI, *diffusion tensor imaging*) kann genauer identifiziert werden, in welche Richtungen sich der Tumor ausbreiten wird. Gleichwohl ist aber festzustellen, dass DTI keine direkten Schlüsse über das Wachstum des Tumors geben kann. Das Wachstum wird auch durch viele andere Aspekte, zum Beispiel durch eine ausreichende Nährstoffversorgung oder durch mechanische Einflüsse, beeinflusst. Daher sind Computersimulationen zur Vorhersage unabdingbar.

Magnetresonanztomographie (MRT), auch Kernspintomographie genannt, ist ein bildgebendes Verfahren, das vor allem in der Medizin genutzt wird, um die Struktur von Organen im Körper darzustellen. Dabei wird ein starkes Magnetfeld angelegt und gemessen, wie schnell sich die Spin-Achse unter dem Einfluss des Magnetfeldes dreht, ähnlich zu einem Kreisel mit leicht geneigter Rotationsachse, bei dem die Rotationsachse sich unter dem Einfluss des Schwerfeldes dreht. Je nachdem, wie stark die Elektronenhülle den Spin des Wasserstoff-Atoms abschirmt, ist dieser Effekt stärker oder schwächer. Dies erlaubt Rückschlüsse darauf, wie der Wasserstoff chemisch gebunden ist. Mit Computerhilfe können aus den Messdaten hochauflösende Schnittbilder des

Körperinneren berechnet werden. Das MRT-Verfahren ist sehr genau und ermöglicht Aufnahmen in der gewünschten Körperebene, insbesondere also quer, längs und schräg.

Diffusions-Tensor-Bildgebung (diffusion tensor imaging, DTI) misst mit Hilfe der MRT die Diffusionsbewegung von Wassermolekülen im Körpergewebe. Damit kann insbesondere im Gehirn identifiziert werden, wie Nervenfaserbündel verlaufen. Für unsere Ansätze ist es wichtig, mit Hilfe von DTI die Richtungsabhängigkeit der Diffusion identifizieren zu können.

Basis für die patientenspezifischen Vorhersagen in unseren Arbeiten sind Differentialgleichungen, die weiter oben beschrieben wurden. Um die Charakteristik von einzelnen Patienten zu berücksichtigen, müssen nun viele der in den Gleichungen auftretenden Parameter identifiziert werden. So ist etwa die typische Zellteilungsrate der Tumorzellen vom Patienten abhängig und kann sich auch mit der Zeit ändern. Auch werden die durch das DTI identifizierten bevorzugten Ausbreitungsrichtungen in das mathematische Modell aufgenommen. Ohne die mathematischen Details zu diskutieren, wollen wir anhand einiger Bilder das grundsätzliche Vorgehen beschreiben.

Um das vorgeschlagene Modell für patientenspezifische Situationen anzupassen, nutzen wir eine Parameterschätzung auf der Basis von Neurobildgebungsdaten, die aus einer am Istituto Neurologico Carlo Besta in Mailand durchgeführten klinischen Studie stammen. In unseren Untersuchungen wurden verschiedene Szenarien betrachtet. Wir stellen hier eine Situation vor, bei der ein Patient mit mehrfachen GBM-Läsionen (d.h. Schädigungen durch den Tumor) einer Operation unterzogen wurde, bei der aber eine Tumorregion nicht entfernt wurde. Der Patient unterzog sich 25 Tage nach der Operation einer kombinierten Radio- und Chemotherapie, die dem sogenannten Stupp-Protokoll, dem typischen Behandlungsschema für Hirntumore, folgte. Direkt nach der ersten Radiotherapie und dann alle zwei Monate wurden MRT-Aufnahmen gemacht. Die Aufnahmen zeigen das Fortschreiten des Wachstums der nicht entfernten Tumorregion, siehe Abbildung 5. Wir nutzen den Zeitraum zwischen 6 und 8 Monaten, um die Parameter in unserem Modell zu bestimmen. Dies bietet sich an, da der Tumor sich zu späteren Zeiten nicht mehr als eine einzelne Tumormasse auffassen lässt.

Um Computersimulationen durchführen zu können, wird die äußere Hirnoberfläche aus medizinischen Bilddaten rekonstruiert und durch ein Rechengitter angenähert, das in der Nähe des Tumors Details besonders fein darstellt, siehe Abbildung 6. Mit Hilfe von MRT- und DTI-Daten wird dann die für die Tumorausbreitung relevante Hirnstruktur ermittelt und für die Computersimulation aufbereitet, siehe Abbildung 7. Für eine Computersimulation kommen sehr viele Daten zusammen, und es ist aufwendig, die Parameter, die das patientenspezifische Wachstum ausmachen, zu „lernen“. In gemeinsamen Arbeiten mit Wissenschaftlern aus Koblenz und Mailand verringern wir die Komplexität des Problems, indem wir eine Dimensionsreduktion durchführen. Dabei werden nur für das Wachstum wichtige Freiheitsgrade berücksichtigt. Für

mathematisch Interessierte sei angemerkt, dass dabei eine Hauptkomponentenanalyse verwendet wird, um räumliche Freiheitsgrade zu reduzieren.

Wir sehen in Abbildung 8, dass das entwickelte Verfahren es erlaubt, die Entwicklung des Tumors gut vorherzusagen. Der in der Abbildung angegebene Jaccard-Koeffizient ist dabei ein Ähnlichkeitsmaß zwischen Mengen und ein Koeffizient von 0,7879 ist für Tumormodelle ein sehr guter Wert. Ziel wird es nun sein, die entwickelten Methoden nach und nach für die klinische Praxis weiterzuentwickeln. Es ist auch geplant, die Ansätze für das Wachstum von anderen Tumorarten anzupassen.

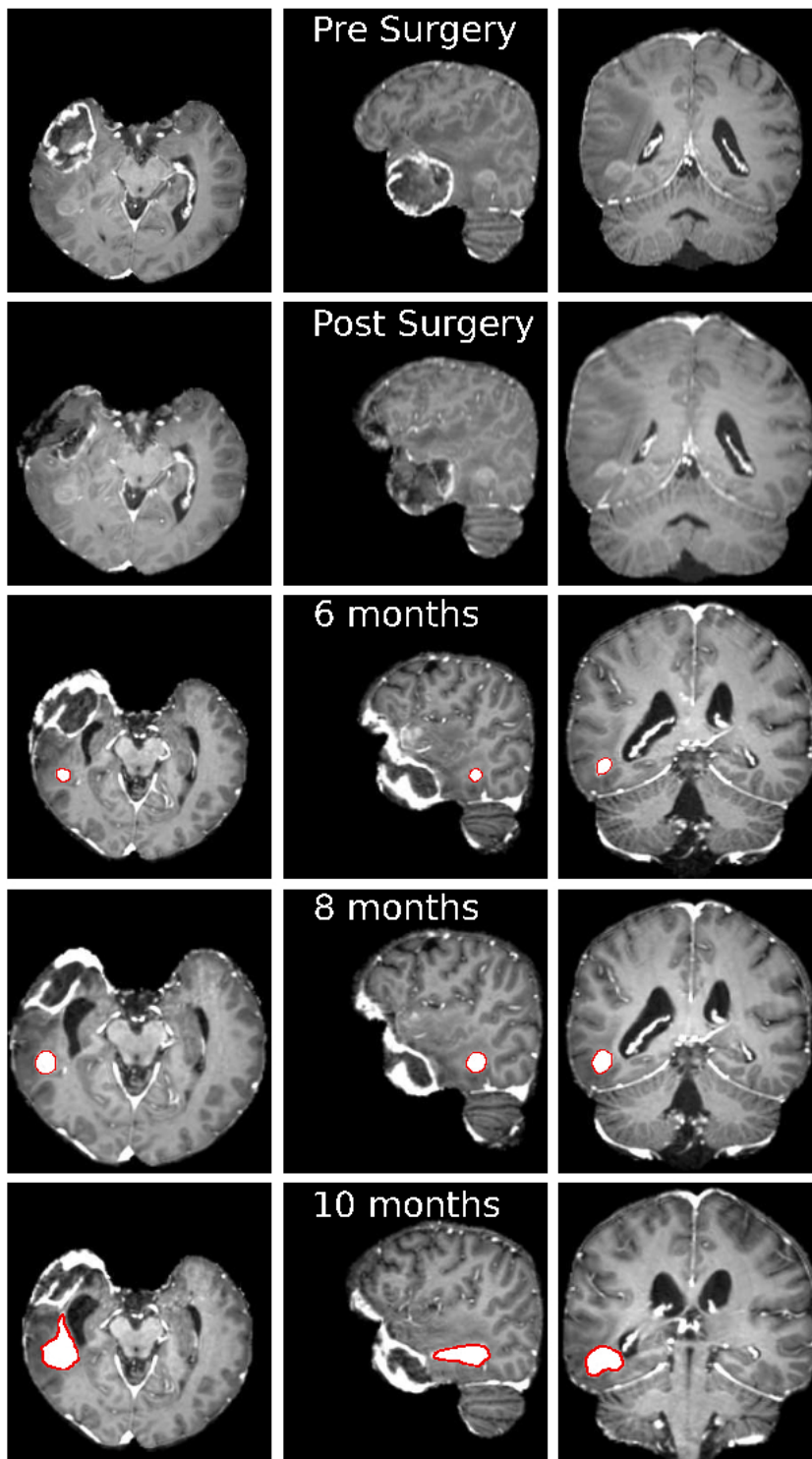


Abbildung 5: MRT-Aufnahmen der Hirnregion eines Patienten: transversale (linke Spalte), sagittale (mittlere Spalte) und frontale (rechte Spalte) Schnitte zu verschiedenen Zeitpunkten. Die sagittale Ebene ist die sich von vorne nach hinten und von oben nach unten erstreckende Ebene. Die Transversalebene ist die rechtwinklig zur Längsachse liegende Ebene. Erste Reihe: vor der Operation, zweite Reihe: nach der Operation, dritte Reihe: 6 Monate nach der Operation, vierte Reihe: 8 Monate nach der Operation, fünfte Reihe: 10 Monate nach der Operation. Der Rand des Tumors ist rot markiert, und eine Zunahme der Tumormasse ist deutlich zu sehen.

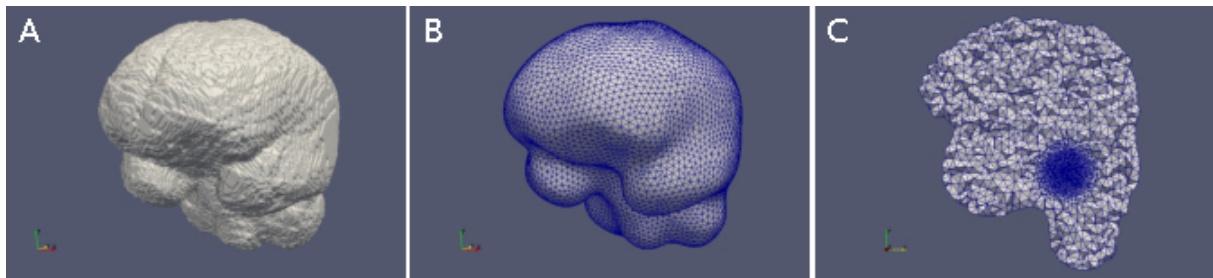


Abbildung 6: (A) Die aus medizinischen Bildern extrahierte äußere Hirnoberfläche, (B) geglättete und neu vernetzte äußere Oberfläche, (C) Rechengitter für numerische Berechnungen, das im und in der Nähe des Tumors stark verfeinert ist.

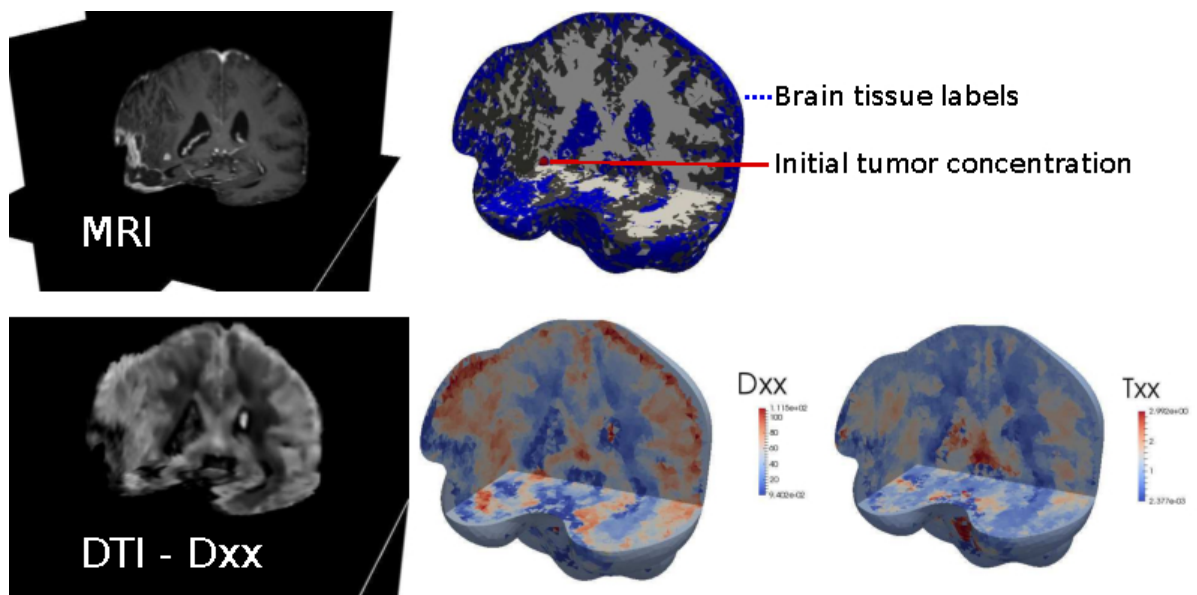


Abbildung 7: Dreidimensionale Rekonstruktion der MRT- (oben) und DTI-Daten (unten) mit entsprechenden Rechengittern. Im Bild oben rechts sind die weiße Substanz, die graue Substanz und die Zerebrospinalflüssigkeit („Gehirnwasser“) in den Farben weiß, grau und blau hervorgehoben. Die anfängliche Verteilung des Tumors ist in braun dargestellt. Die Bilder in der unteren Reihe stellen die bevorzugten Ausbreitungsrichtungen des Tumors dar.

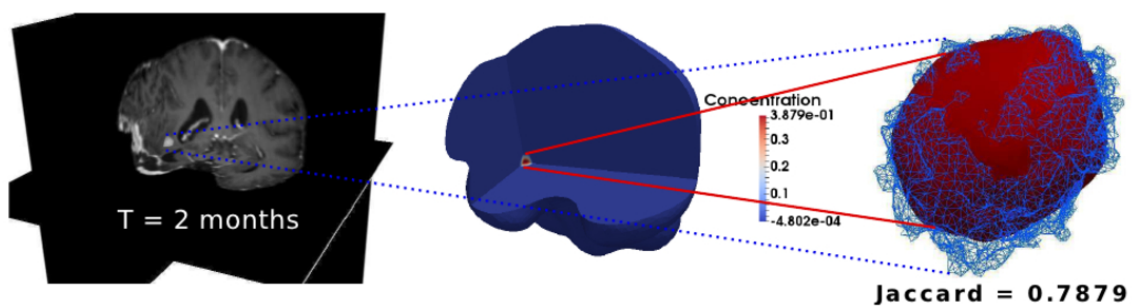


Abbildung 8: Mit Hilfe von Computersimulationen wird das Fortschreiten des Tumorwachstums zwischen dem sechsten und achten Monat berechnet. Die Ergebnisse werden mit den entsprechenden MRT-Daten verglichen. Wir beobachten eine hohe Übereinstimmung.

Optimierung von Behandlungsstrategien

Personalisierte Prognosen können verwendet werden, um den Einfluss von Medikamenten besser zu verstehen und somit individuelle Behandlungsstrategien zu entwickeln. Medikamente können den Tumor bestenfalls vollständig eliminieren oder ihn auf eine optimale Größe oder Form reduzieren, die beispielsweise für einen operativen Eingriff geeignet ist. Wichtig ist dabei nicht nur die richtige Dosierung von Medikamenten, um Langzeitfolgen wie beispielsweise Leberschäden zu verhindern, sondern auch die richtige zeitliche Anwendung. Dies kann man mathematisch durch sogenannte Optimalsteuerungsprobleme beschreiben, bei denen eine gewisse Zielgröße unter Nebenbedingungen minimiert wird.

Die Nebenbedingungen des Optimalsteuerungsproblems sind in der Regel gegeben durch partielle Differentialgleichungen, bei denen die Evolution des Tumors z.B. durch den Einsatz eines Medikamentes oder mithilfe cytotoxischer T-Zellen gesteuert werden kann.

Die Zielgröße besteht dabei in der Regel aus mehreren Komponenten, die verschiedene Behandlungsziele modellieren und miteinander konkurrieren. Will man eines der Behandlungsziele möglichst gut erreichen, so geht dies meist zu Lasten eines anderen Zieles. Beispiele sind ein finales Behandlungsziel gegeben durch eine gewünschte Form oder Größe des Tumors, welche sich für einen operativen Eingriff eignet, das Volumen des Tumors, die Behandlungszeit oder ein Term, der zu hohe Dosierungen eines Medikamentes bestraft, um negative Langzeitfolgen zu vermeiden.

Mithilfe des Optimalsteuerungsproblems kann man sogenannte Optimalitätsbedingungen aufstellen, welche verwendet werden können, um optimale, patientenspezifische Behandlungsstrategien zu entwickeln. Optimalsteuerungsprobleme, die den Einfluss cytotoxischer T-Zellen, welche körpereigene, von Krankheitserregern befallene Zellen abtöten, beschreiben, wurden in der Arbeitsgruppe untersucht (siehe [2]). Dabei wurde ein Modell bestehend aus partiellen Differentialgleichungen für Tumorwachstum betrachtet.

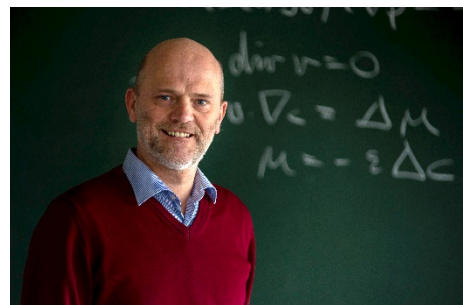
Zum Ende kommen wir zurück zum Titel dieses Beitrags. Wer das Biest ist, ist wohl jedem klar. Um zu erkennen, wer die Schöne ist, möchte ich den Berliner Mathematiker Günter Ziegler zitieren: „Für mich ergibt sich die Schönheit [der Mathematik] daraus, dass Dinge zusammenpassen, dass es überraschende Verbindungen gibt, dass man plötzlich Elemente zusammensetzen kann zu einer Kette, bei der vielleicht auch überraschende Erkenntnisse herauskommen.“ Genauso erging es den Autoren dieses Artikels bei der Beschäftigung mit der Mathematik des Tumorwachstums.

Literatur

- [1] Harald Garcke, Kei Fong Lam, Emanuel Sitka und Vanessa Styles, A Cahn-Hilliard-Darcy model for tumour growth with chemotaxis and active transport. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences* 26 (6), 1095-1148, 2016.
- [2] Matthias Ebenbeck und Patrik Knopf, Optimal medication for tumors modeled by a Cahn–Hilliard–Brinkman equation. *Calculus of Variations and Partial Differential Equations*, 58 (4), 2019.
- [3] Abramo Agosti, Pasquale Ciarletta, Harald Garcke und Michael Hinze, Learning patient-specific parameters for a diffuse interface glioblastoma model from neuroimaging data. *Math. Meth. Appl. Sci.* 1-35, 2020.
- [4] Matthias Ebenbeck, Cahn-Hilliard-Brinkman models for tumour growth: Modelling, analysis and optimal control. Doktorarbeit, Universität Regensburg, 2020.

Kurzbiographie

Prof. Dr. Harald Garcke, geb. 1963 in Bremerhaven.
 Studium der Mathematik und Informatik in Bonn.
 Promotion 1993 über ein mathematisches Modell zur
 Beschreibung von Gedächtnismetallen. Es folgten
 Auslandsaufenthalte in England und Italien. 1995-2002
 Oberassistent an der Universität Bonn. Habilitation 2000.



Im Jahr 2001 erfolgten Rufe auf Lehrstühle an die Universitäten Duisburg und Regensburg. Seit 2002 Professor an der Universität Regensburg, Sprecher des Graduiertenkollegs 2339 „Interfaces, Complex Structures and Singular Limits“.

Forschungsschwerpunkte: Mathematische Biologie, Computational Science, Partielle Differentialgleichungen, Elastizitätstheorie, Strömungsmechanik, Mathematik von Phasenübergängen.

Dr. Matthias Ebenbeck, geb. 1991 in Straubing.
Studium der Mathematik und
Wirtschaftswissenschaften in Regensburg. Promotion
2020 über mathematische Modelle für
Tumorwachstum.

Forschungsschwerpunkte: Mathematische Biologie,
Partielle Differentialgleichungen, Phasenfeldmodelle,
Optimalsteuerungsprobleme.



Abbildungs-Nachweis

1. Matthias Ebenbeck
2. Harald Garcke, Kei Fong Lam, Emanuel Sitka, Vanessa Styles
3. Harald Garcke, Kei Fong Lam, Emanuel Sitka, Vanessa Styles
4. Matthias Ebenbeck

5., 6., 7., 8. Die medizinischen Bilddaten stammen von Dr. F. Acerbi und Dr. A. Bizzi (Istituto Neurologica Carlo Besta, Milano). Die Computersimulationen stammen von A. Agosti, siehe [3].