

# Mathematische Modellierung von Krebswachstum

---

Christian Engwer • Markus Knappitsch

Krebs ist eine der größten Herausforderungen der modernen Medizin. Der WHO zufolge starben 2012 weltweit 8,2 Millionen Menschen an Krebs. Bis heute sind dessen molekulare Mechanismen nur in Teilen verstanden, was eine erfolgreiche Behandlung erschwert. Mathematische Modellierung und Computersimulationen können helfen, die Mechanismen des Tumorstwachstums besser zu verstehen. Sie eröffnen somit neue Chancen für zukünftige Behandlungsmethoden. In diesem Schnappschuss steht die mathematische Modellierung von Glioblastomen im Fokus, einer Klasse sehr aggressiver Tumore im menschlichen Gehirn.

## 1 Krebs – was ist das?

Der Ausdruck „Krebs“ ist, streng genommen, eine Sammelbezeichnung für eine Vielzahl verschiedenster Erkrankungen biologischen Gewebes. Allen gemein ist dabei das unkontrollierte Wachstum von Zellgewebe. Durch Veränderungen im Erbgut beginnen hierbei Zellen sich unkontrolliert zu teilen und gesundes Gewebe zu verdrängen und zu zerstören.

Beinahe jedes Organ des menschlichen Körpers kann hiervon befallen werden, allerdings unterscheiden sich die Krankheitsverläufe und die Aussichten auf eine Heilung sehr stark. In diesem Artikel möchten wir uns mit einer Klasse von

Tumoren beschäftigen, die das Gehirn befallen und den Namen *Glioblastome* tragen. Diese schnell wachsenden und sehr aggressiven Tumore wandern in kürzester Zeit in das umliegende gesunde Nervengewebe ein und richten dort großen Schaden an.

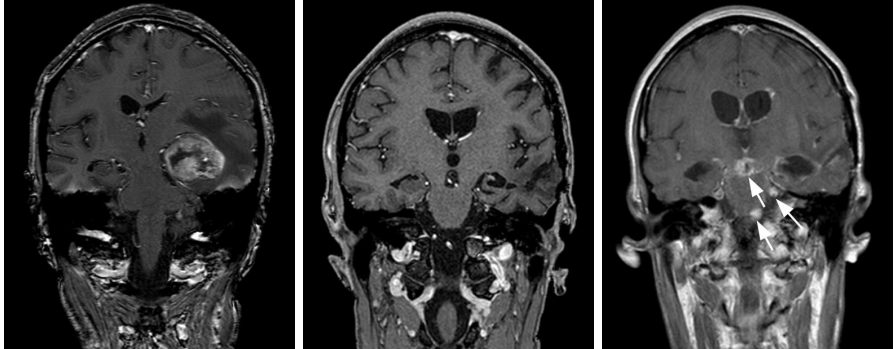


Abbildung 1: MRT-Aufnahmen des Kopfes eines Patienten mit Glioblastom in der rechten Hirnhälfte vor der Operation (links). Gut zu sehen ist die komplexe geometrische Struktur des Tumors. Nach der vollständigen Entfernung aller sichtbaren Tumoranteile (Mitte) wächst an drei Stellen wieder ein Glioblastom (rechts).

Die Behandlung solcher Tumore sieht in der Regel die chirurgische Entfernung des befallenen Gewebes sowie nachfolgende Behandlungen durch Chemotherapie oder Bestrahlung vor. Oft sind Glioblastome allerdings rezidiv, das heißt nach Abschluss der Behandlung kommt es erneut zu einer Ausbreitung des Tumors. Dies ist in **Abbildung 1** zu sehen; die Aufnahmen wurden mithilfe von *Magnetresonanztomographie*, kurz *MRT*, einem in der Medizin vielseitig eingesetztes Bildgebungsverfahren, erstellt. Das erneute Wiederaufflammen der Erkrankung rührt daher, dass Tumorzellen in gesundes Gewebe eindringen und es so nur schwer möglich ist in der Operation sämtliches Tumorgewebe zu entfernen. Auch wenige verbliebene Tumorzellen können zu einer erneuten Erkrankung führen.

Daher ist ein gutes Verständnis der Tumorausbreitung wichtig für die erfolgreiche Therapie.

Wer mehr über molekulare Zellbiologie und molekulare Mechanismen von Krebs erfahren möchte, dem sei das Buch *Molecular Biology of the Cell* [1] empfohlen.

## 2 Mathematische Modelle – wozu braucht man sowas?

Biologische Systeme sind sehr komplex. So enthält zum Beispiel allein eine einzige menschliche Zelle circa 200.000 und selbst ein einfaches Bakterium etwa 2.000 verschiedene Proteine. Deren Zusammenspiel ist bisher nur unvollständig verstanden und Gegenstand aktueller Forschung. Zur Beantwortung vieler Fragen ist es aber gar nicht nötig, sämtliche Interaktionen zwischen den vielen Proteinen und Zellbausteinen zu kennen. Es reicht stattdessen aus, sich auf einen kleinen Ausschnitt zu beschränken, nicht benötigte Elemente zunächst auszublenden und sich auf das Wesentliche zu konzentrieren. Diesen Abstraktionsprozess bezeichnet man als „Modellierung“. Beschreibt man dabei die eingebundenen Objekte und deren Zusammenspiel durch mathematische Gleichungen, so spricht man von einem *mathematischen Modell*.

Mathematische Modelle helfen dabei in einem komplexen System die zentralen Mechanismen zu identifizieren, deren Verhalten besser zu analysieren und dadurch wieder Rückschlüsse auf das komplexe System zu ziehen.

Das Konzept der mathematischen Modellierung ist eng mit der historischen Entwicklung der mathematischen Biologie verbunden und nicht nur auf Beispiele aus der Zellbiologie beschränkt. Als Meilenstein und Beginn der modernen mathematischen Biologie werden häufig die Gleichungen von Alfred Lotka und Vito Volterra genannt, welche die Interaktion von einer Räuber- mit einer Beutepopulation durch ein System gewöhnlicher Differentialgleichungen modellieren. Diese Methodik liegt ebenso vielen modernen biomathematischen Modellen zu Grunde [8]. Auch der bekannte Mathematiker Alan Turing lieferte einen entscheidenden Beitrag zur mathematischen Biologie und veröffentlichte 1952 eine vielbeachtete Arbeit über die Musterbildung in chemischen Reaktions-Diffusions-Systemen, die noch heute als Ausgangspunkt aktueller Forschungsprojekte gilt [13].

Mittlerweile ist die mathematische Biologie eine der am schnellsten wachsenden mathematischen Disziplinen mit unzähligen verschiedenen Anwendungsfeldern in den Bereichen der Zellbiologie, Genetik, Epidemiologie, Krebsforschung, Schwarmdynamik, biologische Musterbildung und vielen weiteren. Hervorragende Einblicke in das Feld der mathematischen Modellierung in der Biologie bieten die Bücher von Murray, Prüß et al. und Hauser & Luchko [9, 11, 5].<sup>[1]</sup>

---

<sup>[1]</sup> Der auf englisch verfasste Snapshot13/2015 *Modelling the spread of brain tumors* Amanda Swan, Albert Murtha umfasst eine kurze Einführung in die Thematik und beschäftigt sich ebenfalls mit der Modellierung von Gehirntumoren. Weitere Einblicke in die Anwendung mathematischer Konzepte in der Biologie gibt zum Beispiel der Schnappschuss 8/2016 *Fokus-Erkennung bei Epilepsiepatienten mithilfe moderner Verfahren der Zeitreihenanalyse* von Manfred Deistler und Andreas Gräf.

### 3 Der Klassiker – das Keller-Segel-Modell

Ein bekanntes Beispiel dafür, wie man biologische Phänomene mathematisch beschreiben kann, ist das Keller-Segel-Modell. Viele Ideen für die Modellierung von Tumorwachstum gehen auf diese schon ältere Arbeit von Evelyn F. Keller and Lee A. Segel zurück. In ihrem 1971 erschienen Artikel [6] beschreiben die Autoren, wie sich Einzeller innerhalb einer Kolonie verhalten; das Hauptinteresse galt damals den Schleimpilzen, die eine systematische Einheit von einzelligen Organismen darstellen, die teilweise Eigenschaften von Tieren, aber auch von Pilzen zeigen.

#### 3.1 Änderungen der Zelldichte – auf dem Weg zur partiellen Differentialgleichung

Das Keller-Segel-Modell beschreibt die zeitliche Änderung der *Zelldichte*  $p$  an einem Ort. Die Zelldichte ist die Anzahl der Zellen in einem festgelegten Bereich. Wir können uns das so vorstellen, als ob man das Gebiet in ein Schachbrett aufteilt und dann für jedes Feld des Schachbrettes zählt, wie viele Zellen sich gerade in diesem befinden. Damit ist  $p$  mathematisch gesehen also eine Funktion, die sowohl von den drei Raumkoordinaten, also vom Ort  $x = (x_1, x_2, x_3)$ , als auch von der Zeit  $t$  abhängt. Die zeitliche Änderung von  $p$  ist dann durch die partielle Ableitung von  $p$  nach der Zeit gegeben, also durch  $\frac{\partial p}{\partial t}$ .

Es werden hierbei drei unterschiedliche Prozesse berücksichtigt, die zu einer Änderung der Zelldichte beitragen:

**A) Diffusion beschreibt eine ungerichtete Bewegung.** In diesem Fall bewegen sich die Zellen zufällig in eine beliebige, sich stetig ändernde Richtung. Stellen wir uns vor, wir zoomen ganz stark heran und betrachten die zeitliche Änderung der Zellen. Es ergibt sich eine Entwicklung ähnlich der in Abbildung 2. Auch wenn zu Beginn alle Zellen in der Mitte sind, werden sie sich mit der Zeit gleichmäßig über den ganzen Raum verteilen. Weil das Verhalten zufällig ist, kann man die genaue Bewegung der Zellen nicht vorhersagen, allerdings kann man die zeitliche Entwicklung der Zelldichte prognostizieren. Wie schnell die Zellen auseinander wandern, beschreibt die Diffusionskonstante  $D$ ; diese ist ein Maß für die Beweglichkeit der Zellen. Die Änderung der Zelldichte aufgrund von Diffusion wird mathematisch durch

$$\frac{\partial p}{\partial t} = D\Delta p$$

beschrieben. Das Symbol  $\Delta$  bezeichnet den *Laplace-Operator*  $\Delta = (\partial_1)^2 + (\partial_2)^2 + (\partial_3)^2$ . Für  $i = 1, 2, 3$  ist dabei  $\partial_i = \frac{\partial}{\partial x_i}$  die partielle Ableitung einer Funktion nach der  $i$ -ten Raumrichtungsvariablen. Die Zelldichte an einem

Ort ändert sich also proportional zur Summe der Quadrate aller partiellen Ableitungen und  $D$  ist die Proportionalitätskonstante.

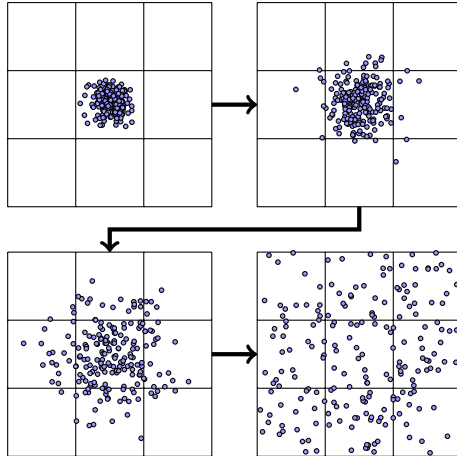


Abbildung 2: Diffusion: Zellen bewegen sich in zufällige Richtungen. Mit der Zeit stellt sich eine gleichmäßige Verteilung ein.

**B) Gerichteteter Transport beschreibt die Bewegung der Zellen in eine vorgegebene Richtung.** Dies kann zum Beispiel in Richtung einer Nährstoffquelle sein. Zellen besitzen Sensoren, mit Hilfe derer sie chemische Stoffe, wie etwa Nährstoffe detektieren können. Zellen im Körper bewegen sich in einem feuchten Umfeld, hier liegen die meisten chemischen Stoffe in gelöster Form vor und breiten sich in der Umgebung einer Quelle durch Diffusion aus. Betrachtet wird nur die *Konzentration*  $u$  des Stoffes. Durch die Diffusion entsteht ein Konzentrationsgefälle in allen Raumrichtungen, welches durch den *Gradienten* der Funktion  $u$

$$\nabla u = \begin{pmatrix} \partial_1 u \\ \partial_2 u \\ \partial_3 u \end{pmatrix}$$

beschrieben wird. Die Konzentration wird immer geringer, je weiter wir uns von der Quelle entfernen. Die Zellen erkennen dieses Gefälle und laufen in Richtung der steigenden Konzentration, um zur Nährstoffquelle zu gelangen. Damit gibt es eine von außen vorgegebene Richtung, in die sich die Zellen bewegen, ähnlich wie es in **Abbildung 3** skizziert ist. Wie stark die Zellgeschwindigkeit von  $\nabla u$  abhängt wird von der Konstante  $\xi$  bestimmt; in

diese Konstante gehen alle biologischen Eigenschaften der Zellen ein. Der Zusammenhang zwischen Zelldichtenänderung und gerichtetem Transport wird durch

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \xi \nabla \cdot (\nabla u p)$$

beschrieben. Der Punkt in der Gleichung zeigt an, dass wir es hier mit einem Skalarprodukt zwischen zwei vektoriellen Größen zu tun haben.

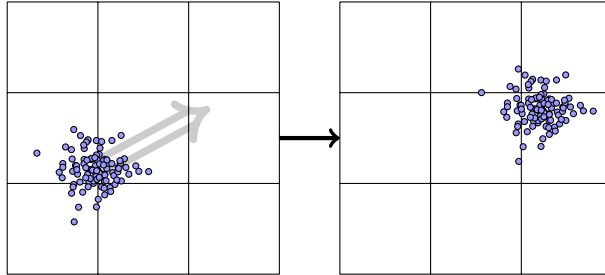


Abbildung 3: Gerichteter Transport: Zellen bewegen sich in eine von außen vorgegebene Richtung. Das kann beispielsweise passieren, wenn Zellen in Richtung eines chemischen Signals wandern (Chemotaxis) oder entlang von Gewebestrukturen (Haptotaxis).

**C) Wachstum & Zelltod: Zellen sterben mit einer gewissen Rate und es werden durch Zellteilung (Proliferation) kontinuierlich neue Zellen erzeugt.** Wir betrachten zunächst ein fixes Raumvolumen, welches die Zellen nicht verlassen, und betrachten wieder nur die Zelldichte.

Eine gute Beschreibung des Wachstums von Zellen liefert das logistische Wachstum. Zellen teilen sich in regelmäßig Abständen mit einer Rate  $r$  und sterben mit einer gewissen Sterberate. Wie häufig Zellen sich teilen hängt dabei in erster Linie von der speziellen Art ab. Die Idee des logistischen Wachstums basiert darauf, dass bei zunehmender Zelldichte die Zellen untereinander um Nährstoffe und Platz konkurrieren, wodurch die Sterberate ansteigt. Dadurch beobachten wir im frühen Stadium ein exponentielles Wachstum; auf lange Sicht stellt sich jedoch ein Gleichgewicht zwischen Zelltod und Reproduktion durch Teilung ein. Das heißt, dass die zeitliche Änderung der Zellpopulation 0 ist und eine maximale Dichte  $p_{max}$  erreicht; diesen Zustand nennt man statischen Zustand.

Die Prozesse von Reproduktion und Zelltod lassen sich ähnlich einer chemischen Reaktion als sogenannte Differentialgleichung für die Zelldichte formulieren. Die Entwicklung der Zelldichte bei logistischem Wachstum ist

in Abbildung 4 illustriert und liest sich in mathematischer Sprache

$$\frac{\partial p}{\partial t} = rp \left( 1 - \frac{p}{p_{max}} \right).$$

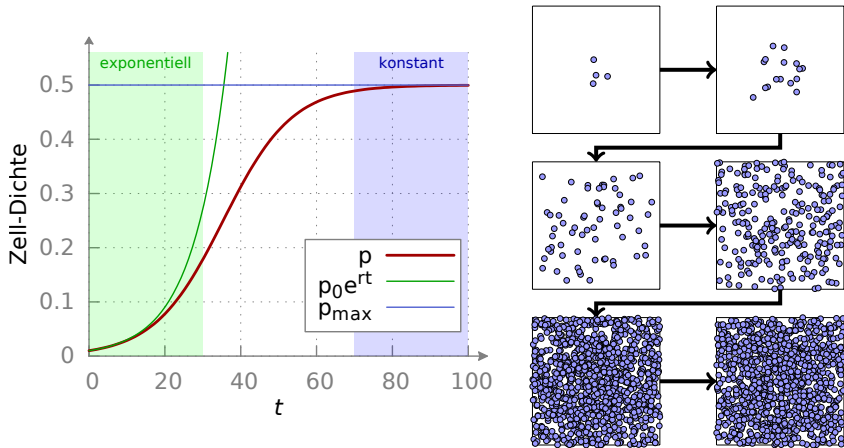


Abbildung 4: Logistisches Wachstum: Zellen teilen sich regelmäßig und die Zelldichte wächst, bis die Dichte so groß wird, dass durch die Konkurrenz um Nährstoffe und Sauerstoff die Teilungsrate sinkt und sich ein stationärer Zustand einstellt.

Fassen wir alle drei Prozesse zu einer Gleichung zusammen, so können wir die zeitliche Änderung der Dichte  $p$  durch die Summe der drei Terme (A, B, C) schreiben, welche den oben erläuterten Prozessen entsprechen:

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \underbrace{D\Delta p}_A + \underbrace{\xi \nabla \cdot (\nabla u p)}_B + \underbrace{rp \left( 1 - \frac{p}{p_{max}} \right)}_C. \quad (1)$$

Solche Modelle werden *partielle Differentialgleichungen* genannt, da es sich um Gleichungen handelt, die partielle Ableitungen einer unbekanntem Funktion, hier der Dichtefunktion  $p$ , enthalten.

## 4 Anwendung in der „Praxis“

Wir haben argumentiert, dass mathematische Modelle zum Verständnis komplexer biologischer Phänomene beitragen können. In der *Krebs*-Forschung ist es

aber von zentraler Bedeutung, über den Prozess des Nachvollziehens hinaus, auch Vorhersagen über den zeitlichen Verlauf von Tumorwachstum liefern zu können. Viele aktuelle Bemühungen in diesem Gebiet folgen der Idee, patientenspezifische Daten in die Modellierung mit einzubeziehen, um so personalisierte Prognosen zu liefern und diese etwa in der Planung und Durchführung chirurgischer Eingriffe unterstützend bereit zu stellen. Derartige Ansätze sind bisher jedoch noch Gegenstand intensiver Grundlagenforschung und bis zum klinischen Einsatz sind noch erhebliche Anstrengungen und einige Zeit erforderlich.

#### 4.1 Vom einfachen Modell zur Realität

Ein Beispiel für ein solches erweitertes Modell möchten wir nun genauer diskutieren. Dabei folgen wir den gleichen Ideen wie beim in Gleichung (1) beschriebenen Keller-Segel-Modell. Ziel ist es, die zeitliche Entwicklung einer Tumorzell-dichte  $p$  zu beschreiben; diese wird wieder durch drei Prozesse getrieben, (A) zufällige Bewegung, (B) gerichtete Bewegung und (C) Wachstum und Zelltod. Solche Modelle werden schon seit einigen Jahren verwendet [12], um grundsätzliche Phänomene wie die Infiltration gesunden Gewebes nachzuvollziehen. Wir wollen im Folgenden skizzieren, wie in solchen Modellen der Einfluss der Gewebestruktur im Gehirn und patientenspezifische Informationen berücksichtigt werden können.

**A) *Diffusion ist von der Struktur des Gewebes abhängig:*** Das Keller-Segel-Modell betrachtet die zufällige Bewegung als homogen und isotrop, das heißt die Geschwindigkeit, mit der sich Zellen fortbewegen ist im ganzen Gebiet gleich und beim zufälligen Richtungswechsel ist jede Richtung gleich wahrscheinlich. Zoomen wir erneut heran, so werden die Tumorzellen aber durch gesunde, unbewegte Zellen in ihrer Bewegung gehemmt. Da das Zellgewebe im Gehirn in verschiedenen Regionen unterschiedlich dicht ist, können sich Zellen in unterschiedlichen Bereichen unterschiedlich schnell bewegen. Das lässt sich beschreiben, indem man einen ortsabhängigen Diffusionskoeffizienten  $D$ , auch als *Diffusionstensor* bezeichnet, einführt. Dieser verkleinert die Diffusionsgeschwindigkeit in Bereichen mit hoher Zelldichte. Der zweite Effekt ist, dass das Zellgewebe in manchen Bereichen stark aliniert ist, das heißt die langen Nervenzellen sind parallel zu einander ausgerichtet. In solchen Bereichen wirken die Hindernisse nur in manchen Richtungen, in andere können sich die Zellen fast ungehindert bewegen. Für die mathematische Beschreibung bedeutet dies, dass  $D$  kein *Skalar*, also keine Zahl mehr ist, sondern eine (ortsabhängige) *Matrix*. Eine  $n$ -dimensionale reelle (quadratische) Matrix  $M$ , auch  $n \times n$ -Matrix, können wir uns als eine Menge von  $n^2$  reellen Zahlen  $x_{ij}$  vorstellen, die auf eine bestimmte Weise angeordnet



werden:

$$M = \begin{pmatrix} x_{11} & x_{12} & \dots & x_{1n} \\ x_{21} & x_{22} & \dots & x_{2n} \\ \vdots & & & \\ x_{n1} & x_{n2} & \dots & x_{nn} \end{pmatrix}.$$

Die Multiplikation mit einem Vektor  $v = \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ \vdots \\ v_n \end{pmatrix}$  ist durch folgende Rechen-

vorschrift gegeben:

$$M \cdot v = \begin{pmatrix} v_1 x_{11} + v_2 x_{12} + \dots + v_n x_{1n} \\ v_1 x_{21} + v_2 x_{22} + \dots + v_n x_{2n} \\ \vdots \\ v_1 x_{n1} + v_2 x_{n2} + \dots + v_n x_{nn} \end{pmatrix}.$$

In unserem Fall ist  $D$  eine  $3 \times 3$ -Matrix, entsprechend den drei Raumdimensionen und kann mit dem Gradienten  $\nabla p$  multipliziert werden. Der vollständige Diffusionsterm im erweiterten Modell ist daher

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \nabla \cdot D \nabla p.$$

Somit skaliert beziehungsweise gewichtet  $D$  die unterschiedlichen Komponenten des Geschwindigkeitsvektors unterschiedlich. Die formale Ähnlichkeit zum Diffusionsterm im Keller-Segel-Modell wird noch deutlicher, wenn man bemerkt, dass  $\nabla \cdot \nabla = \Delta$ .

**B) *Haptotaxis* ist der gerichtete Transport, der durch Gewebestrukturen gesteuert wird.**

Im Gehirn gibt es ausgeprägte Faserstrukturen, das sind Bündel von Nervenfasern, die parallel verlaufen und weit entfernte Bereiche des Gehirns verbinden (siehe **Abbildung 5**). In Experimenten wurde beobachtet, dass sich Tumorzellen entlang dieser Faserbündel besonders schnell bewegen können. Mikroskopisch führt das dazu, dass hier die Zelldichte abnimmt, wodurch die Zellen durch Diffusion wieder in Richtung des alinierten Gewebes gedrückt werden. Anschaulich ist es für die Zellen attraktiv sich in Richtung der Fasern zu bewegen, ähnlich wie wir den kürzesten Weg zur Autobahn suchen, um dann schnell weiter zu kommen. Das führt dazu, dass sich die Zellen in die Richtung bewegen, in der der Anteil  $Q$  von aliniertem Gewebe zunimmt. Entsprechend ist die Zelldichtenänderung aufgrund von gerichtetem Transport nun

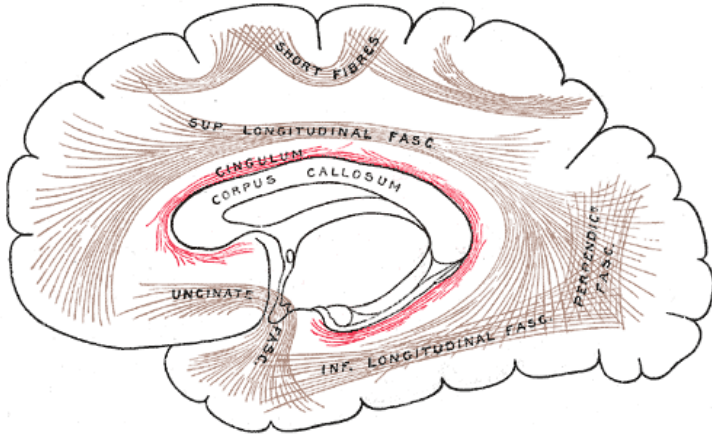


Abbildung 5: Anatomische Skizze der Hauptfaserstränge im Gehirn [4]. Parallel ausgerichtete Nervenstränge verbinden weit entfernte Gehirnareale. Entlang solcher Stränge können sich Tumorzellen besonders schnell ausbreiten.

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \nabla \cdot (\nabla Q p).$$

Es spielt also nicht wie im Keller-Segel-Modell die Stoffkonzentration  $u$  eine entscheidende Rolle, sondern vor allem der Anteil des alinierten Gewebes.

**C) Wachstum & Zelltod können wir wieder durch logistisches Wachstum beschreiben.** Durch ihr schnelles Wachstum stehen Tumorzellen in verstärkter Konkurrenz um Nährstoffe und insbesondere Sauerstoff. Anders als bei (A) und (B) nehmen wir Wachstums- und Sterberaten weiterhin als räumlich konstant an. Der Beitrag zur Zelldichtenentwicklung durch Wachstum und Zelltod ist also derselbe wie im Keller-Segel-Modell.

Diese Prozesse zusammengenommen führen auf folgendes Modell:

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \underbrace{c_D \nabla \cdot D \nabla p}_A + \underbrace{c_D \xi \nabla \cdot (\nabla Q p)}_B + \underbrace{r p \left(1 - \frac{p}{p_{\max}}\right)}_C. \quad (2)$$

Hierbei variieren die Parameter  $D$  und  $Q$  nun räumlich und unterscheiden sich von Patient zu Patient. Die Konstante  $c_D$  fasst patientenunabhängige Faktoren zusammen, die die Geschwindigkeit von Tumorzellen beschreiben.

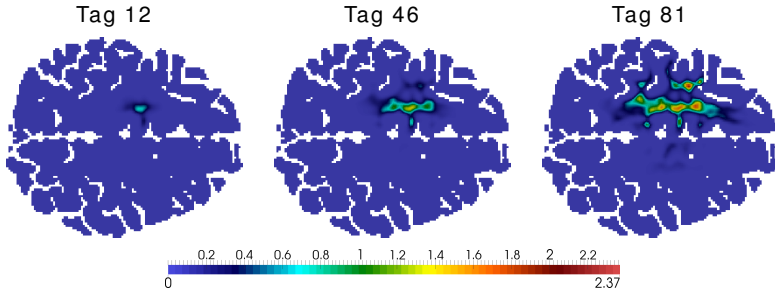


Abbildung 6: Simulation des Tumorwachstums. Der Tumor wächst bevorzugt entlang der Nervenfaserbündel, die das menschliche Gehirn durchziehen. Die Gewebestruktur wurde aufgrund von DTI-Daten in der Simulation berücksichtigt.

In den letzten Jahren haben sich nun neue Methoden entwickelt, die es erlauben, die Parameter  $D$  und  $Q$  basierend auf grundsätzlichen Labormesswerten, wie der Zellgeschwindigkeit oder der Teilungsrate, und personenspezifischen Messdaten zu schätzen und somit individuelle Informationen in der Modellierung zu berücksichtigen. Mit Hilfe von bildgebenden Verfahren ist es möglich Rückschlüsse auf die neuronale Gewebestruktur des Gehirns einer Person zu ziehen. Das *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) nutzt die Technik des MRT-Messverfahrens um hochaufgelöst die Diffusionsgeschwindigkeit von Wasser in verschiedene Richtungen zu messen. Auch Wassermoleküle werden in ihrer Bewegung vom umliegenden Gewebe gestört und bewegen sich daher parallel zu neuronalen Fasersträngen schneller als senkrecht dazu. Das DTI-Verfahren misst den *Wasserdiffusionstensor*  $D_W$  an einzelnen Punkten im Gehirn. Es ist dann durch Methoden der Analysis möglich, eine mathematische Relation zwischen  $D_W$  und den Koeffizienten  $D$  und  $Q$  der Gleichung (2) herzuleiten. Dabei werden sogenannte kinetische Modelle verwendet, die das Zellverhalten auf einer kleineren Skala und detaillierter beschreiben; durch eine geschickte Skalierung erhält man dann effektive Gleichungen und dazu gehörige Parameter auf der Skala, auf der Simulationen durchgeführt werden können. Diese Technik zur Berücksichtigung von DTI wurde von Painter und Hillen [10] erstmals auf die Tumormodellierung angewandt. In [2] wird beschrieben, wie entsprechend auch Haptotaxis berücksichtigt werden kann; das komplette Modell inklusive Zellteilung ist in [3] beschrieben.

Damit ist es möglich, durch den Einsatz personenbezogener DTI-Daten personalisierte Modelle für das Wachstum von Tumoren im Gehirn zu generieren und damit individuelle Prognosen zu generieren.

## 4.2 Die Bedeutung numerischer Verfahren

Solche Prognosen werden mit Hilfe numerischer Simulationen erstellt. Dazu wird die partielle Differentialgleichung, wie wir sie etwa in (2) gesehen haben, diskretisiert; während man unendlich viele Werte braucht, um eine kontinuierliche Funktion an den unendlich vielen Raumpunkten exakt zu beschreiben, kann sie durch die Bestimmung endlich vieler Werte zumindest näherungsweise angegeben werden. Diese Tatsache macht man sich bei der Diskretisierung zunutze und kann damit Modelle erstellen, die von einem Computer (in endlicher Zeit) berechnet werden können.

Hierfür diskretisiert man zunächst die Zeitentwicklung, indem man die Lösung nur zu diskreten, aufeinander folgenden Zeitpunkten bestimmt. Das einfachste und auch bekannteste Verfahren geht auf eine Veröffentlichung von Leonhard Euler (1707–1783) aus dem Jahr 1768 zurück. Darin wird die Zeitableitung als Differenzen-Quotient approximiert  $\frac{\partial p}{\partial t} \approx \frac{p(t+\tau) - p(t)}{\tau}$  mit einer Zeitschrittweite  $\tau$ . Wir verwenden eine Erweiterung dieses eulerschen Polygonzugverfahrens, das *Implizite Eulerverfahren*. Für jeden Zeitschritt diskretisiert man nun auch im Ort. Man kann sich den dreidimensionalen Raum so diskretisiert als ein regelmäßiges Gitter vorstellen. Im einfachsten Fall wird die Lösung an festen Punkten im Ort, den Knoten eines solchen strukturierten Gitters, gesucht und die Ortsableitungen wieder als Differenzen-Quotienten approximiert.

Einen allgemeineren und flexibleren Zugang bietet die Theorie des sogenannten *Finite-Elemente-Verfahrens*, auch für die hier gezeigten Simulationen wurde eine spezielle Variante des Finite-Elemente-Verfahrens verwendet.<sup>[2]</sup>

Die Diskretisierung führt für jeden Zeitschritt auf ein nichtlineares Gleichungssystem; mit Hilfe des Newton-Verfahrens, einem gängigen Verfahren zur Berechnung numerischer Lösungen nichtlinearer Gleichungen, und eines linearen Lösungsverfahrens berechnet der Computer eine Approximationen der (mathematisch) exakten Lösung.

Die Güte der Approximation hängt zunächst einmal von der verwendeten Zeitschrittweite  $\tau$  und der räumlichen Auflösung  $h$ , also der Dichte der Gitterpunkte im Raum, ab. Mit wachsender Auflösung konvergiert die Lösung gegen die exakte Lösung, aber auch die ist nicht die echte Lösung, da auch in der Modellierung viele Prozesse vereinfacht wurden und die Parameter großen Messfehlern unterliegen. Eine Berechnung der echten Lösung ist somit gar nicht möglich; es ist dann lediglich notwendig die unterschiedlichen Fehler zu äquilibrieren, also ins Gleichgewicht zu bringen, so dass nicht einer der numerischen Fehler überwiegt.

---

[2] Im Schnappschuss 13/2016 *The adaptive finite element method* (auf englisch) von Dietmar Gallistl findet man eine Einführung in die Methodik des Finite-Elemente-Verfahren (englisch: finite element method), speziell in die Variante der sog. *adaptive finite element method*.

Abbildung 6 zeigt eine computergestützte Simulation des Wachstums eines Glioblastoms unter Berücksichtigung der Gewebestruktur. Die DTI-Daten stammen von einem gesunden Kollegen, es handelt sich also um rein hypothetisches Szenario. Man erkennt sehr gut, wie sich der Tumor bevorzugt entlang der Faserrichtung ausbreitet; diese Ergebnisse sind konsistent mit medizinischen Beobachtungen.

### 4.3 Validierung des Modells

Dies ist ein großer Fortschritt im Bereich der mathematischen Modellierung von Krebs. Die Formulierung und Simulation eines mathematischen Modells ist aber nur ein erster Schritt. Ein zentraler Aspekt wurde bisher vernachlässigt: die *Modellvalidierung*, das heißt die Bewertung der Güte eines Modells. Dazu werden Kriterien aufgestellt, anhand derer die Vorhersage des Modells mit bekannten Ergebnissen oder Experimenten verglichen werden. Im Fall der Glioblastom Tumore wäre insbesondere eine gute Vorhersage der Ausbreitung des Tumors und der Infiltration des gesunden Gewebes wichtig.

Erfüllt ein Modell nicht die notwendigen Gütekriterien, muss es modifiziert beziehungsweise erweitert werden. Gerade bei Gehirntumoren ist eine Validierung nur sehr schwer möglich. Einerseits liegen nur Daten über das bereits zerstörte Gewebe vor und andererseits fehlen darüber hinaus auch Daten, die den zeitlichen Verlauf zeigen. Sollte das Modell sich als unzureichend erweisen, gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten dieses zu erweitern.

Nicht alle Tumorzellen verhalten sich gleich, man spricht hier von unterschiedlichen Phänotypen. In der Modellierung kann man dies berücksichtigen [7] und dadurch Phänotypen, die sich unterschiedlich schnell bewegen können oder resistenter gegen bestimmte Medikamente sind, in das Modell aufnehmen. Aktuell ist nicht klar, welche Art von Wachstum in der Realität vorliegt. Wir haben ein logistisches Wachstumsmodell angesetzt, es gibt aber auch andere Ansätze, wie das Gompertz-Wachstum. Auch die Beziehung zwischen Wasserdiffusionstensor  $D_W$  und der Gewebestruktur  $Q$  ist nicht eindeutig; zwei unterschiedliche Ansätze sind in [10] beschrieben.

Alles in allem ist es trotz der Fortschritte noch ein weiter Weg, bis solche Modelle im klinischen Alltag Verwendung finden werden.

## Bildquellen

Abb. 1 Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. R. Firsching, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Magdeburg.

Abb. 5 Aus H. Gray, *Anatomy of the Human Body* [4], Tafel 751.  
Autor: Henry Vandyke Carter, Public Domain,  
verfügbar auf <https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AGray751.png>,  
[Online; abgerufen am 11. Juli 2017].

Alle weiteren Abbildungen wurden von den Autoren erstellt.

## Literatur

- [1] B. Alberts, A. Johnson und J. Lewis, *Molecular Biology of the Cell*, 5te Aufl., Garland Science, New York, 2008 (englisch).
- [2] C. Engwer, T. Hillen, M. Knappitsch und C. Surulescu, *Glioma follow white matter tracts: a multiscale DTI-based model*, *Journal of Mathematical Biology* **71** (2014), 551–582 (englisch).
- [3] C. Engwer, M. Knappitsch und C. Surulescu, *A multiscale model for glioma spread including cell-fibre interactions and proliferation*, *Mathematical Biosciences and Engineering* **15** (2016), Nr. 2, 443–460 (englisch).
- [4] H. Gray, *Anatomy of the Human Body*, Lea & Febiger, 1918 (englisch).
- [5] F. Haußer und Y. Luchko, *Mathematische Modellierung mit MATLAB*, Spektrum, Akademischer Verlag, 2011 (deutsch).
- [6] E. F. Keller und L. A. Segel, *Model for chemotaxis*, *Journal of Theoretical Biology* **30** (1971), Nr. 2, 225 – 234, ISSN 0022-5193 (englisch).
- [7] A. Lorz, T. Lorenzi, M. E. Hochberg, J. Clairambault und B. Perthame, *Populational adaptive evolution, chemotherapeutic resistance and multiple anti-cancer therapies*, *ESAIM: Mathematical Modelling and Numerical Analysis* **47** (2013), Nr. 02, 377–399 (englisch).
- [8] A. J. Lotka, *Elements of Physical Biology*, Williams and Wilkins Company, 1925 (englisch).
- [9] J. D. Murray, *Mathematical Biology I+II*, Springer Verlag, 2003 (englisch).

- [10] K. Painter und T. Hillen, *Mathematical modelling of glioma growth: the use of Diffusion Tensor Imaging (DTI) data to predict the anisotropic pathways of cancer invasion*, Journal of Mathematical Biology **323** (2013), 25–39 (englisch).
- [11] J. W. Prüß, R. Schnaubelt und R. Zacher, *Mathematische Modelle in der Biologie*, Birkhäuser Verlag, 2008 (deutsch).
- [12] K. R. Swanson, C. Bridge, J. D. Murray und E. C. Alvord, *Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion*, Journal of the Neurological Sciences **216** (2003), Nr. 1, 1–10 (englisch).
- [13] A. Turing, *The Chemical Basis of Morphogenesis*, Philosophical Transactions of the Royal Society of London **30** (1952), Nr. 237, 37–72 (englisch).

Christian Engwer ist Professor für  
angewandte Mathematik an der  
Universität Münster.

Markus Knappitsch hat seine Promotion  
in angewandter Mathematik an der  
Universität Münster abgeschlossen und  
arbeitet nun als Data Science Consultant  
bei der Comma Soft AG.  
E-Mail: [markus.knappitsch@gmx.net](mailto:markus.knappitsch@gmx.net)

Mathematische Gebiete  
Analysis, Numerik und  
Wissenschaftliches Rechnen

Verbindungen zu anderen Gebieten  
Lebenswissenschaften

Lizenz  
Creative Commons BY-SA 4.0

DOI  
10.14760/SNAP-2017-004-DE

---

*Schnappschüsse moderner Mathematik aus Oberwolfach* bieten spannende Einblicke in die aktuelle mathematische Forschung. Sie werden von Teilnehmerinnen und Teilnehmern des wissenschaftlichen Programms des Mathematischen Forschungsinstituts Oberwolfach (MFO) geschrieben. Die Schnappschüsse haben zum Ziel, Verständnis und Wertschätzung für moderne Mathematik und mathematische Forschung in der interessierten Öffentlichkeit weltweit zu fördern. Alle Schnappschüsse werden in Kooperation mit der IMAGINARY Onlineplattform veröffentlicht und können unter [www.imaginary.org/snapshots](http://www.imaginary.org/snapshots) sowie [www.mfo.de/snapshots](http://www.mfo.de/snapshots) abgerufen werden.

---

Editorin  
Sabiha Tokus  
[junior-editors@mfo.de](mailto:junior-editors@mfo.de)

Chefeditorin  
Carla Cederbaum  
[senior-editor@mfo.de](mailto:senior-editor@mfo.de)

Mathematisches Forschungsinstitut  
Oberwolfach gGmbH  
Schwarzwaldstr. 9–11  
77709 Oberwolfach  
Deutschland

Direktor  
Gerhard Huisken



Mathematisches  
Forschungsinstitut  
Oberwolfach



IMAGINARY  
open mathematics