

Modellierung des Tumorwachstums

Ansgar Jünger

TU Wien

asc.tuwien.ac.at/~juenger

(Einige Bilder wurden aus Copyrightgründen entfernt.)

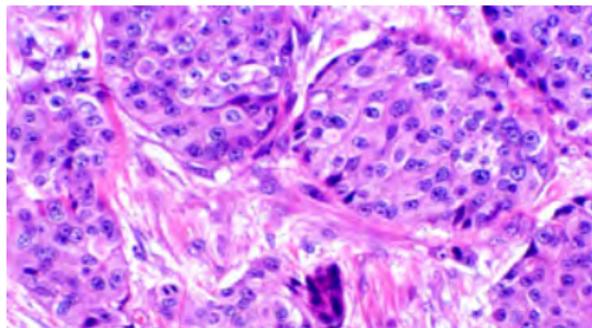
Krebserkrankungen

Häufigste Todesursachen in Europa (WHO):

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen: 50%
- Krebserkrankungen: 20%
- Verletzungen und Vergiftungen: 9%

Häufigste Krebserkrankungen:

- Brustkrebs (Frauen)
- Prostatakrebs (Männer)
- Lungenkrebs
- Dickdarmkrebs



Risikofaktoren:

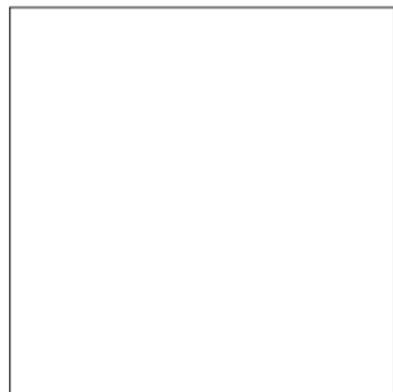
- Tabakrauch (25–30%), Ernährung (20–40%)
- Genetische Faktoren (5%)
- Infektionskrankheiten (5–10%)
- Umweltgifte und ionisierende Strahlung (3–5%)

Definitionen

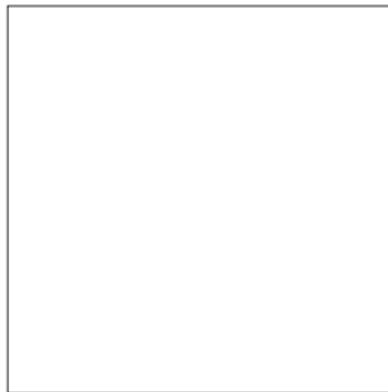
Definition: Krebs ist eine maligne (bösartige) Gewebeneubildung oder ein maligner Tumor oder eine maligne Erkrankung des blutbildenden Systems (z.B. Leukämie).

Stadien einer Krebserkrankung:

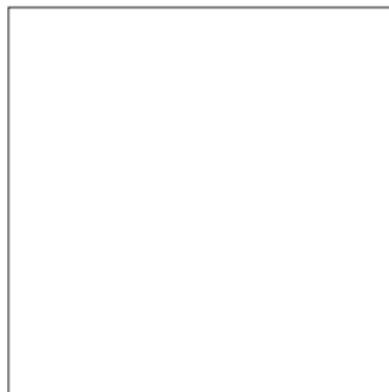
1. Avaskuläre Gewebewucherung, \emptyset 1-4 mm



2. Vaskuläres Tumorstadium, \emptyset cm



3. Metastasierung über Blut oder Lymphe



TNM-Klassifikation von malignen Tumoren

T = Tumor, Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors

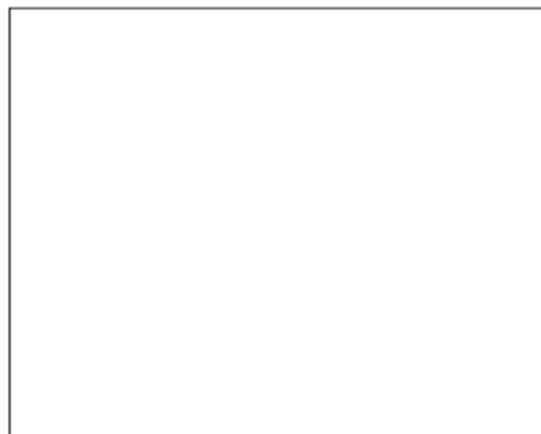
- T0: kein Primärtumor
- T1 / T2 / T3: Ausdehnung max 2 cm / 2...5 cm / > 5 cm
- T4: jede Größe mit Ausdehnung auf Brustwand oder Haut

N = Nodes = Lymphknoten

- N0: kein Lymphknotenbefall
- N1 / N2 / N3: zunehmender Lymphknotenbefall

M = Metastasen

- M0: keine Fernmetastasen
- M1: Fernmetastasen vorhanden



Tumorbefallener Lymphknoten

Krebsforschung

Ziele der Krebsforschung:

- Erforschung der Entstehung und Ausbreitung von Tumoren
- Verbesserung der Früherkennung von Tumoren
- Verbesserung der (individuellen) Krebstherapie

Herausforderungen:

- Krebs ist eine Multifaktorerkrankung
- Nebenwirkungen der Chemotherapie, Wirkstoffresistenzen
- Interdisziplinäre Forschung notwendig

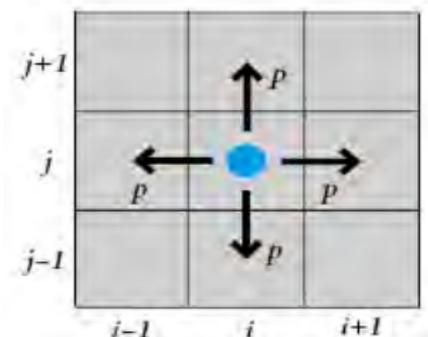
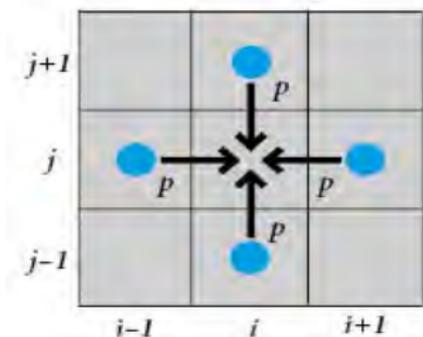
Inwiefern kann Mathematik helfen?

- Mathematische Modellierung von Tumoren
- Schätzung der Parameter in den Gleichungen
- Simulation der zeitlichen Entwicklung eines Tumors
- Simulation von Krebstherapien (Optimierung der Medikation)

Modellierung

Mikroskopische Modelle: Evolution einzelner Zellen, z.B. auf einem Gitter

$$\left(\begin{array}{c} \text{zeitliche \u00c4nderung} \\ \text{der Teilchenzahl} \\ \text{in einer Zelle} \end{array} \right) = \left(\begin{array}{c} \text{hinzukommende} \\ \text{Teilchen} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{c} \text{abgehende} \\ \text{Teilchen} \end{array} \right)$$



Makroskopische Modelle: Evolution gemittelter Gr\u00f6\u00dfen (Zelldichte)

$$\left(\begin{array}{c} \text{zeitliche \u00c4nderung} \\ \text{der Tumorzelldichte} \end{array} \right) = \text{Diffusion} + \text{Produktionsrate}$$

Modellierung der Produktionsrate

Exponentielles Zellwachstum:

- Zeitliche Änderung proportional zur Zelldichte u
- Gleichung: $\frac{du}{dt} = \alpha u, t > 0, \alpha > 0$
- Anfangswert: $u(0) = u_0$
- Lösung: $u(t) = u_0 e^{-\alpha t}$
- Unbegrenzttes Wachstum unrealistisch

Logistisches Wachstum

- Maximale Zelldichte $u_{\max} = 1$
- Zeitliche Änderung proportional zu u und $1 - u$
- Gleichung: $\frac{du}{dt} = \alpha u(1 - u), t > 0$
- Anfangswert: $u(0) = u_0$
- Lösung: $u(t) = u_0 / (u_0 + (1 - u_0)e^{-\alpha t}) \rightarrow 1$
- Wachstumsrate geht gegen null, wenn $u \rightarrow u_{\max}$

Gewöhnliche Differentialgleichungen

Definition: Eine Gleichung mit einer Funktion und deren Ableitungen heißt **gewöhnliche Differentialgleichung**. In expliziter Form hat sie die Gestalt

$$\frac{du}{dt} = f(t, u), \quad t > 0, \quad u(0) = u_0.$$

- Anfangsbedingung an $t = 0$ legt Integrationskonstante fest
- Explizite Lösung meist nicht möglich \Rightarrow numerische Lösung notwendig

Mathematische Fragen:

- Existenz und Eindeutigkeit von Lösungen (ist das Problem lösbar?)
- Langzeitverhalten (Konvergenz gegen einen stationären Zustand?)
- Eigenschaften von Lösungen (Positivität und Beschränktheit?)

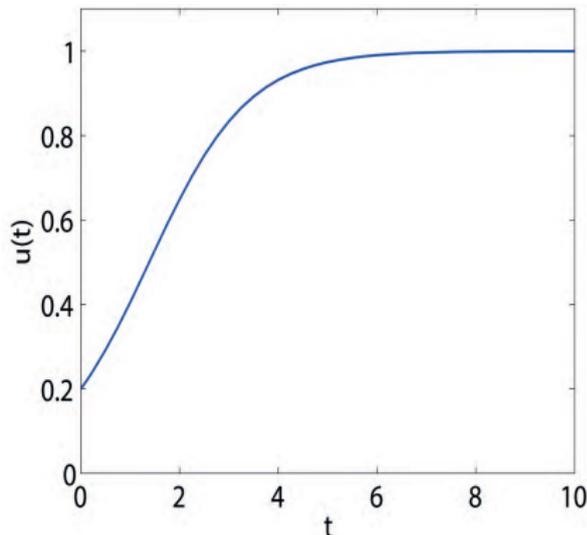
Evolution der Tumorzellendichte u

$$\frac{du}{dt} = \alpha u(1 - u), \quad t > 0, \quad u(0) = u_0$$

- Logistisches Wachstum mit konstanter Rate $\alpha > 0$
- Explizite Lösung:

$$u(t) = \frac{u_0}{u_0 + (1 - u_0)e^{-\alpha t}}$$

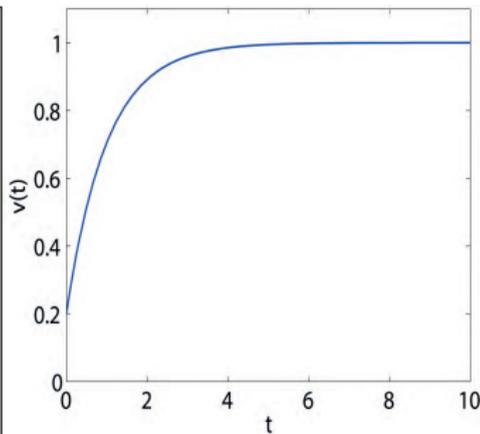
- Langzeitverhalten:
 $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t) = 1$



Evolution der H^+ -Ionenkonzentration v

$$\frac{dv}{dt} = \beta(1 - v), \quad t > 0, \quad v(0) = v_0$$

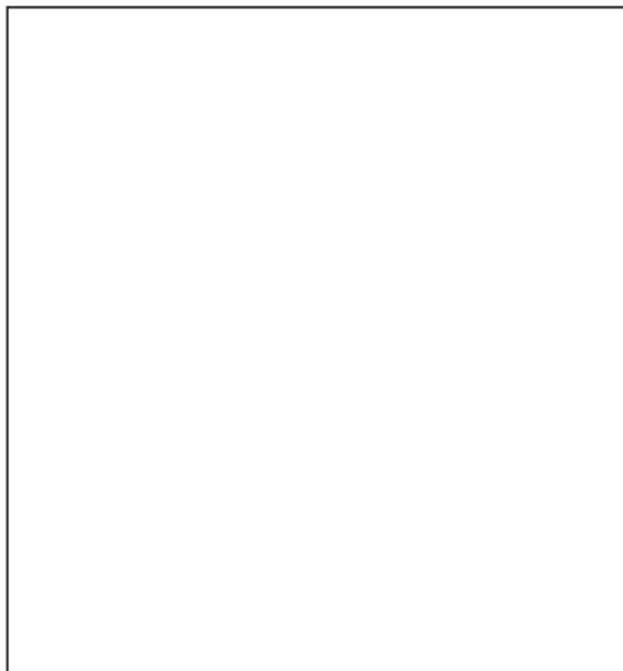
- Idee: Krebsgewebe hat niedrigen pH-Wert, d.h., H^+ -Ionenkonzentration ist erhöht im Tumor
- H^+ -Ionenkonzentration wächst mit Rate $\beta > 0$, wenn $v_0 < 1$
- H^+ -Ionenkonzentration stabilisiert sich bei $v = 1$



Evolution der Dichte der EZM w

$$\frac{dw}{dt} = w(1 - w) - \gamma vw$$

- EZM = extrazelluläre Matrix
- Besteht aus Fasern, Flüssigkeiten, gelöste Substanzen (Kollagenfasern, Polysaccharide, Aminosäuren, Glukose...)
- Zeitliche Änderung = logistisches Wachstum minus Degradation
- Degradation: Abbau der EZM durch H^+ -Ionen
- Gleichung ist nichtlinear und **nicht** explizit lösbar



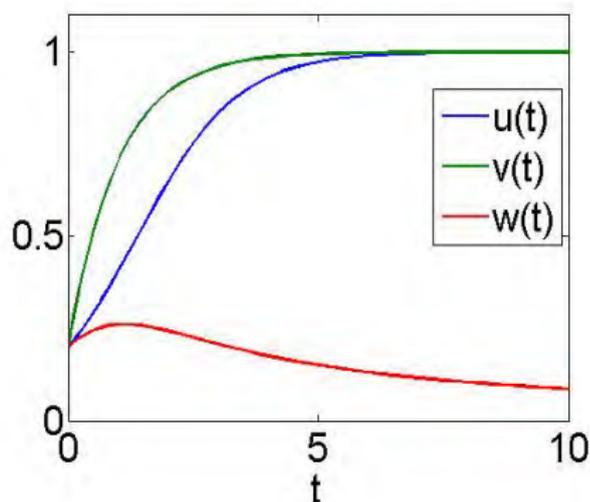
Modell mit Produktionstermen

- u : Zelldichte
- v : H^+ -Ionenkonzentration
- w : Dichte der EZM

$$\frac{du}{dt} = \alpha u(1 - u)$$

$$\frac{dv}{dt} = \beta(1 - v)$$

$$\frac{dw}{dt} = w(1 - w) - \gamma vw$$



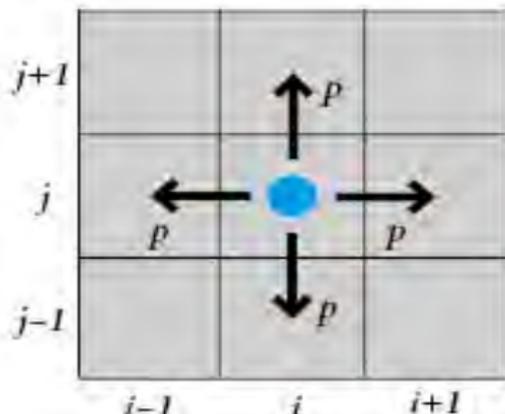
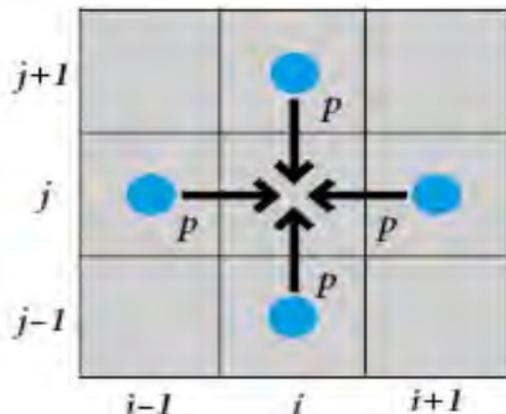
Nächster Schritt: inkludiere Diffusionsterme

Gittermodell

"Master equation":

- Gitter mit Zellmittelpunkte (x_i, y_j) , wobei $x_i = hi$, $y_j = hj$, $h > 0$
- $u_{ij} = u(t, x_i, y_j)$ = Populationsanteil in Zelle (i, j) zur Zeit t
- p = Übergangsrate (konstant, um zu vereinfachen)

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}u_{ij} &= p(u_{i+1,j} + u_{i-1,j} + u_{i,j-1} + u_{i,j+1}) - 4pu_{ij} \\ &= p(u_{i+1,j} - 2u_{ij} + u_{i-1,j}) + p(u_{i,j+1} - 2u_{ij} + u_{i,j-1})\end{aligned}$$



Taylor-Approximation

$$\frac{d}{dt} u_{ij} = p(u_{i+1,j} - 2u_{ij} + u_{i-1,j}) + p(u_{i,j+1} - 2u_{ij} + u_{i,j-1})$$

Ziel: formaler Grenzwert $h \rightarrow 0$

Technik: Taylor-Entwicklung

Taylor-Approximation: Sei $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ eine dreimal stetig diff.bare Funktion

- Motivation: Approximation der Ableitung

$$f'(x) = \frac{f(x+h) - f(x)}{h} + R(h) \Leftrightarrow f(x+h) = f(x) + f'(x)h + R(h)h$$

wobei $\lim_{h \rightarrow 0} R(h) = 0$

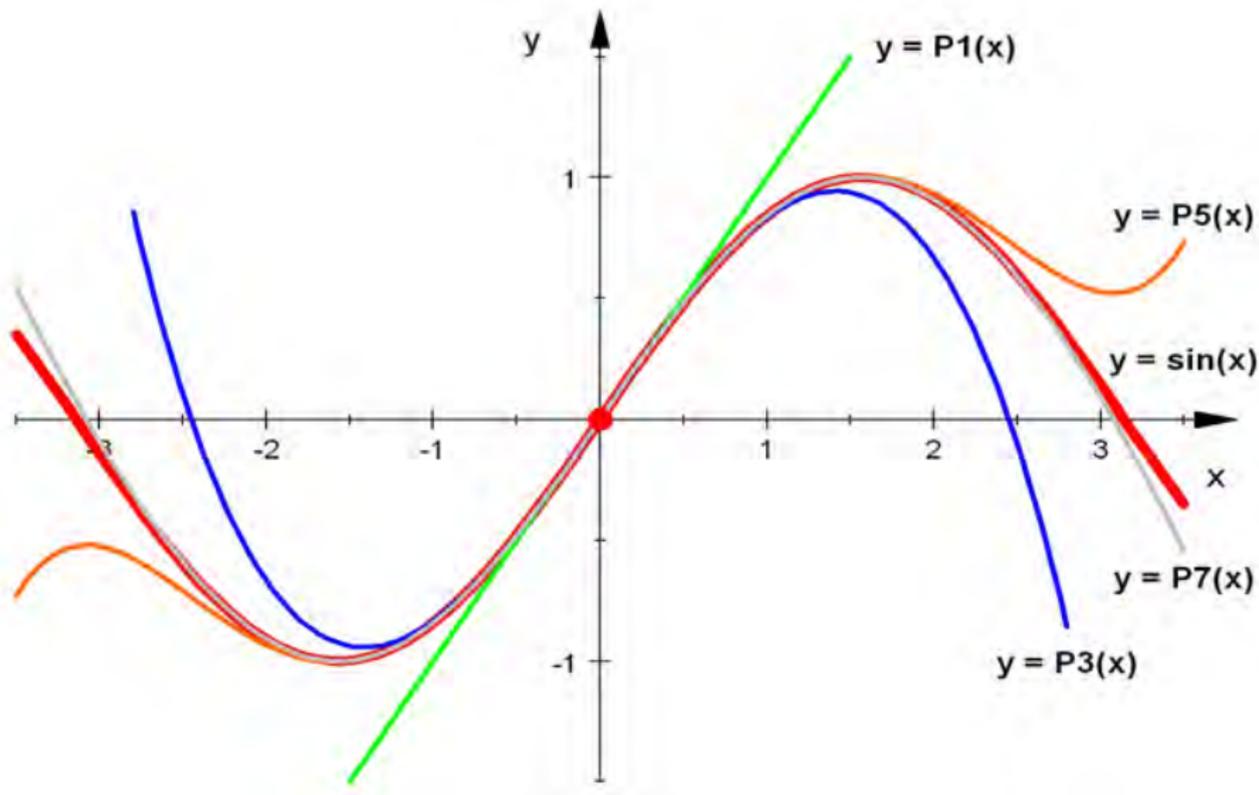
- Verallgemeinerung: Taylor-Approximation

$$f(x+h) = f(x) + f'(x)h + \frac{1}{2}f''(x)h^2 + R_3(h)$$

wobei $\lim_{h \rightarrow 0} R_3(h)/h^2 = 0$

- Vorteil: $f(x+h)$ wird durch Polynom in h approximiert

Beispiel: Taylor-Approximation des Sinus



Taylor-Approximation

$$f(x+h) = f(x) + f'(x)h + \frac{1}{2}f''(x)h^2 + R_3(h)$$

- Abkürzungen: $\frac{\partial}{\partial x} u_{ij} = \frac{du}{dx}(x_i, y_j)$, $\frac{\partial^2}{\partial x^2} u_{ij} = \frac{d^2u}{dx^2}(x_i, y_j)$ etc.
- Taylor-Approximation von $u_{i\pm 1,j} = u(x_i \pm h, y_j)$, y_j fix

$$u_{i+1,j} = u_{ij} + h \frac{\partial}{\partial x} u_{ij} + \frac{h^2}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} u_{ij} + R_3(h)$$

$$u_{i-1,j} = u_{ij} - h \frac{\partial}{\partial x} u_{ij} + \frac{h^2}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} u_{ij} + R_3(h)$$

$$\oplus \quad u_{i+1,j} - 2u_{ij} + u_{i-1,j} = h^2 \frac{\partial^2}{\partial x^2} u_{ij} + R_3(h)$$

- Taylor-Approximation von $u_{i,j\pm 1} = u(x_i, y_j \pm h)$, x_i fix

$$u_{i,j+1} - 2u_{ij} + u_{i,j-1} = h^2 \frac{\partial^2}{\partial y^2} u_{ij} + R_3(h)$$

Diffusionslimes

Definition: partielle Ableitung

$$\partial_x u_{ij} = \frac{\partial u_{ij}}{\partial x} = \text{Ableitung nach } x \text{ für festes } y \text{ an Stelle } (x_i, y_j)$$

$$\partial_y u_{ij} = \frac{\partial u_{ij}}{\partial y} = \text{Ableitung nach } y \text{ für festes } x \text{ an Stelle } (x_i, y_j)$$

"Master equation":

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} u_{ij} &= p \underbrace{(u_{i+1,j} - 2u_{ij} + u_{i-1,j})}_{=h^2 \partial_{xx} u_{ij} + R_3(h)} + p \underbrace{(u_{i,j+1} - 2u_{ij} + u_{i,j-1})}_{=h^2 \partial_{yy} u_{ij} + R_3(h)} \\ &= h^2 p \partial_{xx} u_{ij} + h^2 p \partial_{yy} u_{ij} + 2R_3(h) \end{aligned}$$

Problem: $h \rightarrow 0$ ergibt triviale Gleichung $\partial_t u_{ij} = 0$

Lösung: Betrachte "große" Zeiten, ändere also $t = t_s / h^2 \Rightarrow \frac{\partial}{\partial t} = h^2 \frac{\partial}{\partial t_s}$

Diffusionslimes: h^2 kürzt sich heraus

Diffusionslimes

$$h^2 \frac{\partial}{\partial t_s} u_{ij} = h^2 p \partial_{xx} u_{ij} + h^2 p \partial_{yy} u_{ij} + 2R_3(h) \quad \text{oder}$$

$$\frac{\partial}{\partial t_s} u_{ij} = p \partial_{xx} u_{ij} + p \partial_{yy} u_{ij} + 2 \frac{R_3(h)}{h^2}$$

Wegen $\lim_{h \rightarrow 0} R_3(h)/h^2 = 0$ folgt im Limes $h \rightarrow 0$:

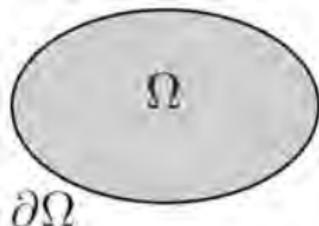
$$\partial_t u = p \partial_{xx} u + p \partial_{yy} u \quad \text{an Stelle } (x, y)$$

wobei $x = \lim_{h \rightarrow 0} x_i$, $y = \lim_{h \rightarrow 0} y_j$ und Index "s" weggelassen

Definition: Laplace-Operator $\Delta u := \partial_{xx} u + \partial_{yy} u$

Diffusionsgleichung: $\partial_t u = p \Delta u$ in Gebiet $\Omega \subset \mathbb{R}^2$

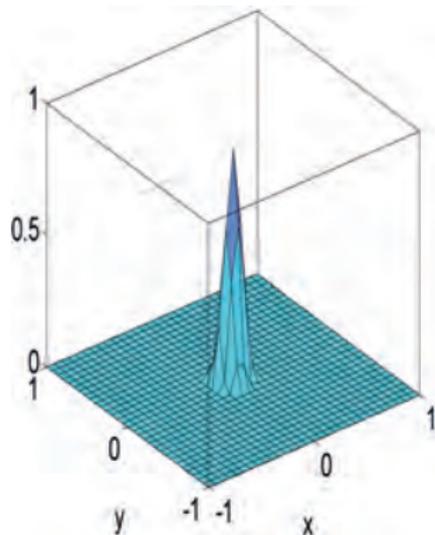
- Anfangsbedingungen: $u(0) = u_0$ in Ω
- Randbedingungen: $u = 0$ auf Rand $\partial\Omega$
(keine Tumorzellen am Geweberand)



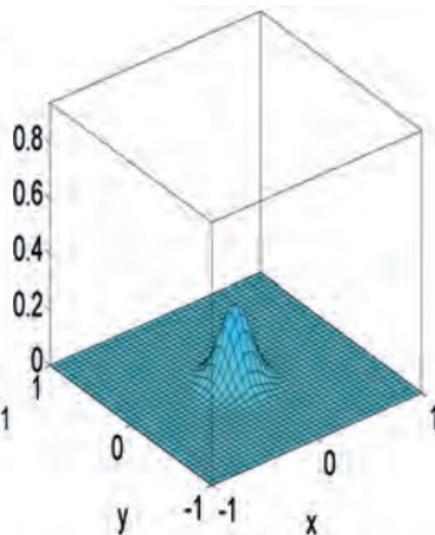
Diffusionsgleichung

$$\partial_t u = \Delta u \quad \text{in } \Omega, \quad u(0) = u_0, \quad u = 0 \quad \text{auf } \partial\Omega$$

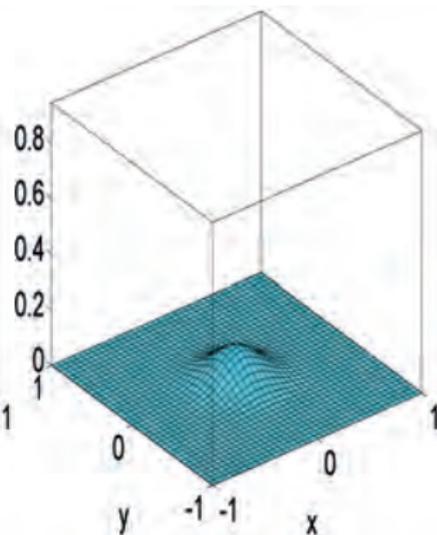
$t = 0$



$t = 0.5$



$t = 2$



Gesamtmodell: Diffusion + Produktion

$$\partial_t u = p \Delta u + \alpha u(1 - u)$$

$$\partial_t v = \Delta v + \beta(1 - v)$$

$$\partial_t w = w(1 - w) - \gamma vw \quad (\text{keine Diffusion!})$$

Gatenby & Gawlinski 1996: Diffusion p hängt von u ab und verschwindet, wenn $u = 1$ (Tumor umfasst gesamtes Gewebe \Rightarrow keine Diffusion)

Partielle Differentialgleichungen

$$\partial_t u = p \Delta u + \alpha u(1 - u)$$

$$\partial_t v = \Delta v + \beta(1 - v)$$

$$\partial_t w = w(1 - w) - \gamma vw$$

- Eine Gleichung mit einer Funktion und deren partiellen Ableitungen heißt **partielle Differentialgleichung**. Sie hat für $u = u(t, x, y)$ die Gestalt

$$f\left(\frac{\partial u}{\partial t}, \frac{\partial u}{\partial x}, \frac{\partial u}{\partial y}, \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \dots\right) = 0.$$

- Lege Werte an $t = 0$ und $\partial\Omega$ fest.
- Explizite Lösung meist nicht möglich \Rightarrow numerische Lösung notwendig

Mathematische Fragen:

- Existenz und Eindeutigkeit von Lösungen (ist das Problem lösbar?)
- Langzeitverhalten (Konvergenz gegen einen stationären Zustand?)
- Eigenschaften von Lösungen (Positivität und Beschränktheit?)

Allgemeinere Tumorwachstums-Modelle

Nekrose: Absterben von Zellen oder Zellverbände

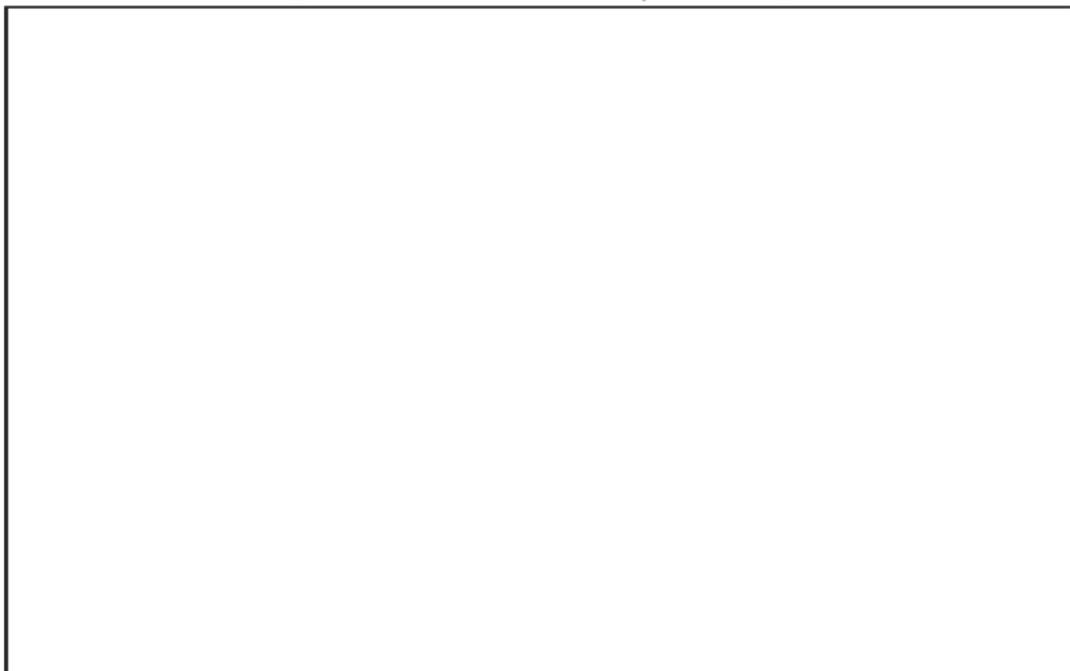
- Bei größeren Tumoren erreichen Nährstoffe nicht mehr die inneren Zellen, sie sterben ab
- Tumore entwickeln Blutgefäße ab einer Größe von wenigen Millimetern
- Ändere Produktionsterme im Modell



Allgemeinere Modelle

Angiogenesis: Wachstum von Blutgefäßen

- Tumor fördert Entwicklung von Blutgefäßen für Nahrungstransport
- Modellierung: diskretes Modell (McDougall, Anderson, Chaplain '06)



Allgemeinere Modelle

Enkapsulierung: Einschließung von Tumorgewebe (Jackson & Byrne '02)

- Variablen: Tumorzellanteil u , EZM-Anteil v , Wasseranteil w
- Annahme: $u + v + w = 1$, also nur zwei Gleichungen notwendig
- Gewebe = Intervall $[0, 1]$, Tumormitte bei $x = 0$

$$\partial_t u = \partial_x (D_{11}(u, v) \partial_x u + D_{12}(u, v) \partial_x v) + f_1(u, v)$$

$$\partial_t v = \partial_x (D_{21}(u, v) \partial_x u + D_{22}(u, v) \partial_x v) + f_2(u, v)$$

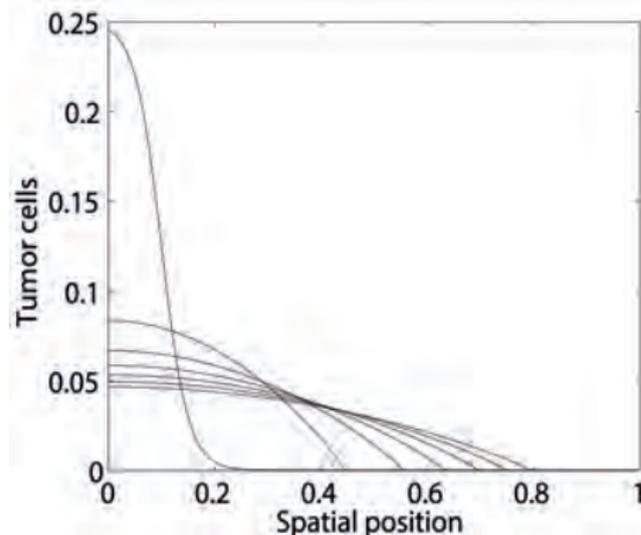
- Diffusionskoeffizienten hängen von u und v ab
- Produktionsterme:

$$f_1(u, v) = \alpha u(1 - u - v) - \beta u, \quad f_2(u, v) = \gamma uv(1 - u - v)$$

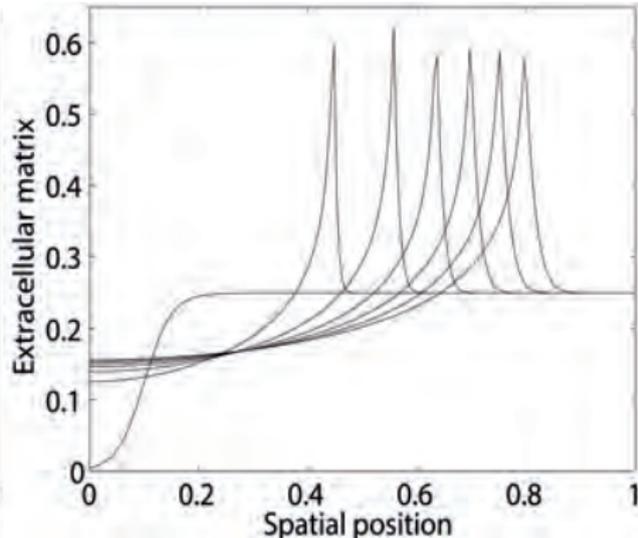
- Löse Gleichungen für $t > 0$ und $x \in (0, 1)$
- Anfangswerte: $u = u_0$, $v = v_0$ zur Zeit $t = 0$
- Randbedingungen an $x = 0$ und $x = 1$

Enkapsulierung eines Tumors

Tumorzellanteil



EZM-Anteil



- Tumorfront verläuft von links nach rechts
- EZM-Anteil stark erhöht an Tumorrand \Rightarrow Enkapsulierung

Zusammenfassung

Modellierung:

- Diskrete und kontinuierliche Modelle
- Verschiedene Modelle für jedes Tumorstadium

Mathematische Herausforderungen:

- Entwickle mathematische Methoden für gewöhnliche und partielle Differentialgleichungen
- Entwickle Theorie für Lösungsräume (Funktionalanalysis)
- Entwickle numerische Techniken (Numerik)
- Berücksichtige stochastische Effekte (stochastische Analysis)
- Rückkopplung mit Biologie/Medizin, um Modellvorhersagen zu verbessern

Modellierung des Tumorwachstums spannend und herausfordernd!