Dem Krebs auf der Spur

MATHEMATISCHE MODELLE FÜR TUMORWACHSTUM

Krebs ist weltweit eine der häufigsten Todesursachen. In westlichen Ländern kann die Wahrscheinlichkeit, einmal im Leben an Krebs zu erkranken, bis zu 30 Prozent betragen. Neben der klinischen Behandlung und der medizinischen Erforschung der Krankheit hat eine breite Forschungsoffensive auch in anderen Fachgebieten eingesetzt. Denn um wirklich effektive Behandlungsmethoden entwickeln zu können, ist es entscheidend, den Mechanismus genau zu verstehen, der das Wachstum von Tumoren kontrolliert.

Wozu mathematische Modelle?

Die Evolution eines Tumors wird von vielen verschiedenen Faktoren bestimmt, deren Einflüsse auf das biomedizinische Modell des Tumorwachstums oft nicht klar sind. Um leichter und genauer von Ursache auf Wirkung schließen zu können, werden vereinfachte Modelle untersucht. In einer mathematischen Beschreibung ist man bestrebt, die wesentlichen Mechanismen mit wenigen Parametern zu erfassen, eine Situation, die in einer medizinischen Versuchsreihe im Allgemeinen nicht vorliegt. Natürlich hat man die Güte in derart simplifizierten Situationen erzielter Ergebnisse zu validieren.

Welche Modelle gibt es?

Es existieren unterschiedliche Ansätze, um Tumore in verschiedenen Stadien modellieren zu können. Grundsätzlich unterscheidet man in der mathematischen Beschreibung den avaskularen vom vaskularen oder auch metastatischen Fall. Dabei bezeichnet man Tumore mit eigener Blutzufuhr als vaskular, während Karzinome ohne Blutgefäße avaskular genannt werden. In diesem Bericht wollen wir uns auf den avaskularen Fall konzentrieren und also ein Modell vorstellen, welches Tumore im Anfangsstadium beschreibt.

Ein einfaches bio-mechanisches Modell

Die Idee ist, die Tumorzellen als Partikel einer inkompressiblen Flüssigkeit und den Tumor selbst als ein sich bewegendes Gebiet aufzufassen, dessen Geschwindigkeitsfeld proportional zum Druckgradienten ist. Spannungskräfte auf der Tumoroberfläche wirken dem inneren Zelldruck entgegen.

Das Gewebe wächst durch Zellvermehrung, durch Diffusion mit einem Nährstoff wie Glukose oder Sauerstoff versorgt. Die entsprechende Zellvermehrungsrate wird als Quellterm in der Massenbilanz interpretiert.

Die Gesetze der Strömungsmechanik helfen uns nun, diese Annahmen in einem System partieller Differentialgleichungen auszudrücken. Wir bemerken, dass das Gebiet, in dem diese Differentialgleichungen gestellt sind – eben der Tumor – als unbekannt zu betrachten ist. Dies impliziert insbesondere, dass der Tumor sich in jede Richtung bewegen kann. Das eben beschriebene System besitzt somit unendlich viele »Freiheitsgrade«, was die mathematische Behandlung erheblich erschwert.

Etwas Mathematik

Wir dürfen zwei Dinge nicht verwechseln: Das Formulieren eines Systems von Differentialgleichungen und den Nachweis der Wohlgestelltheit der mathematischen Gleichungen. Bislang haben wir aus mathematischer Sicht einige korrekt gebildete Sätze über dem Alphabet der mathematischen Symbole formuliert. Über deren Sinnhaftigkeit haben wir bis jetzt noch nichts ausgesagt. Wir wissen nicht, ob es mathematische Objekte gibt, die unsere Differentialgleichungen in einem geeigneten Sinne »lösen«. Erst diese Lösungen liefern uns aber die Informationen über das Verhalten der Systemgrößen – hier Druckverteilung, Nährstoffkonzentration und Gestalt des Tumors – an denen wir interessiert sind.

Wie findet man diese Lösungen? Das von uns beschriebene Modell ist ein hochgradig nichtlineares System partieller Differentialgleichungen mit unendlich vielen Freiheitsgraden, welches auf einem a priori unbekannten Gebiet zu lösen ist. Solche Systeme nennt man freie Randwertaufgaben. Die mathematische Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Analysis hat in den letzten drei Jahrzehnten wesentlich zum Verständnis solcher unendlich-dimensionalen Systeme beigetragen. Dabei ist eine Theorie entstanden, welche die mathematische Schärfe besitzt, die die Behandlung freier Randwertaufgaben erfordert.

Diese Theorie sagt uns zunächst, dass es überhaupt Lösungen gibt, und dass zu vorgegebenen Daten nur eine Lösung existiert. Man sagt dazu auch, dass die Aufgabe, das System zu lösen, wohlgestellt sei.

In einem nächsten Schritt geht es darum, die Gestalt dieser Lösungen zu bestimmen, denn aufgrund der großen Komplexität können wir die Lösungen nicht einfach »hinschreiben«. Sie existieren zunächst als abstrakte mathematische Objekte.

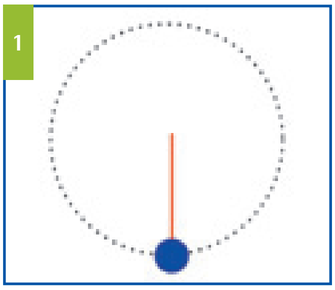
Numerik vs. Qualitative Theorie

Numerische Verfahren sind in der Lage, die unbekannte Lösung einer Differentialgleichung anzunähern. Im besten Fall kennen sie auch den Fehler, der durch die Approximation entsteht. Numerische Methoden geben also auf die Frage nach der Gestalt einer Lösung die Antwort: »Bis auf einen Fehler der Größe x hat sie nachfolgende Gestalt«. Die Numerik kann aber aufgrund ihrer Berechnungen naheliegende Vermutungen nicht beweisen. Dies liefert die qualitative Theorie. Sie kann kein »Bild« einer Lösung hervorbringen, wohl aber den Beweis führen, dass die Lösung einer Differentialgleichung sich in bestimmter Art und Weise verhalten muss, aufgrund der Tatsache, dass sie eine Lösung dieser Differentialgleichung ist. Derartige Überlegungen ermöglichen ein tieferes Verständnis der betrachteten Systeme.

Ergebnisse

Die Wohlgestelltheit des Systems, das wir betrachten, wurde kürzlich in der Arbeitsgruppe »Angewandte Analysis« geklärt, vgl. Escher (2004). Ein weiteres qualitatives Resultat ist die Beobachtung, dass kein Tumorwachstum stattfinden kann, wenn nicht genügend Nährstoff im umgebenden Gewebe vorhanden ist. Die eben beschriebenen Eigenschaften gehören zum Minimalkatalog, den ein Modell erfüllen muss. Liegt eine dieser Eigenschaften nicht vor, so muss das Modell verworfen oder verbessert werden.

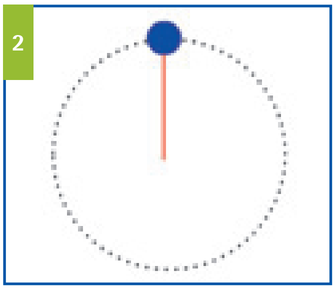
Eine Kernfrage der qualitativen Theorie, die über den Minimalkatalog hinausgeht, befasst sich jedoch mit der Existenz und Untersuchung von Gleichgewichtslagen, die auch Equilibrien oder Ruhelagen genannt werden. Dies sind Zustände, in denen ein dynamisches System sich nicht mehr verändert. Man denke etwa an ein Pendel, das nicht schwingt, sondern in Ruhe hängt.



Tatsächlich besitzt die Differentialgleichung, welche die Bewegung eines Pendels beschreibt, zwei Gleichgewichtslagen (vgl. Abbildungen 1,2), die wir die obere und die untere nennen wollen. Diese zwei Equilibrien unterscheiden sich in einem Punkt fundamental: Die untere Lage ist, wie man sagt, stabil. Das bedeutet, dass kleine Störungen des Gleichgewichts das dynamische System nicht veranlassen können, sich »zu weit« von der Ruhelage zu entfernen.

Das obere Equilibrium aber ist instabil: Bereits geringe Störungen zwingen das System dazu, weit entfernte Zustände anzunehmen.

Das Pendel ist ein einfaches dynamisches System, das durch den Drehwinkel vollständig beschrieben werden kann. Es besitzt somit nur einen Freiheitsgrad. Im Falle des Tumormodells liegt ein System mit unendlich vielen Freiheitsgraden vor. Trotzdem kann man die Existenz einer eindeutig bestimmten radialsymmetrischen Gleichgewichtslage nachweisen. Man



Die Mathematik beginnt erst, ihren Beitrag zu diesem wichtigen Thema zu leisten. Drei Wissenschaftler der Fakultät für Mathematik und Physik versuchen eine Standortbestimmung.

Abbildung 1
Stabile Ruhelage des mathematischen Pendels

Abbildung 2
Instabile Ruhelage des mathematischen Pendels

Der Ausdruck »Krebs« wurde im 5. Jahrhundert v. Chr. vom griechischen Arzt Hippokrates eingeführt (karkinos (griech.) = Krebs). Es war ein »nicht heilendes Geschwür« gemeint, das wegen seines Wachstums mit den Zangen eines Krebses verglichen wurde.

Laut Porter (1997) lassen sich »Brustkrebsoperationen bis in die Antike zurückdatieren«. Aetius von Amida, byzantinischer Hofmedikus im 6. Jahrhundert, betonte, dass »das Messer gesundes Gewebe in Tumornähe mitentfernen« und »ein glühendes Eisen die Wunde ausbrennen« muss.

In einer Arbeit über die Historie des Brustkrebses erklärt Olson (2002), »praktische Ärzte hätten überall und jederzeit mit dieser Krankheit gekämpft, bis zurück in das alte Ägypten vor 3500 Jahren«.

In der Tat behauptet auch Ward (1997), »aus vielerlei Texten gehe klar hervor, dass bereits frühe Naturforscher sich des Wesens von Krebs bewusst und fähig waren, korrekt zu diagnostizieren und eine erfolgreiche Therapie durchzuführen«.

Dipl.-Math. Anca Matioc
Jahrgang 1980, studierte Mathematik und Informatik in Timisoara (Rumänien) und Saarbrücken.

Dipl.-Math. Friedrich Lippoth
Jahrgang 1979, diplomierte 2006 an der Fakultät für Mathematik und Physik.

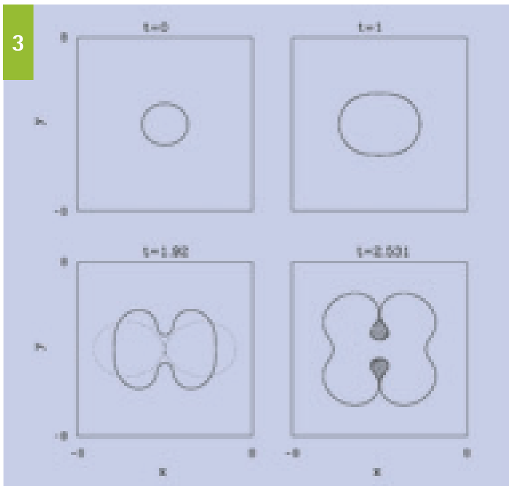
Beide forschen in der Arbeitsgruppe »Angewandte Analysis« der Leibniz Universität Hannover, die seit dem Jahr 2000 von **Prof. Dr. Joachim Escher**, Jahrgang 1962, geleitet wird.

kann auch zeigen, dass bei moderater Zellproliferation dieses Equilibrium asymptotisch stabil ist. Dabei versteht man unter asymptotischer Stabilität die Eigenschaft, dass das System nach kleinen Störungen des Gleichgewichts nicht nur in seiner Nähe bleibt, sondern es sogar wieder anstrebt.

Radiale Symmetrie schließlich hat zweierlei Bedeutungen: Der Tumor ist kreis- bzw. kugelförmig, und die Funktionen für die Nährstoffkonzentration und den Druck sind längs Kreisen bzw. Kugeln konstant.

Wir kommen nochmals auf die Numerik zurück: Weitere Spezifikationen, auf die wir nicht näher eingehen können, führen auf ein System von Gleichungen, das von Cristini, Lowengrub und und Nie simuliert wurde. Wir präsentieren Bilder einer zweidimensionalen Simulation (Abbildungen 3, 4, 5): Die mit t=0 überschriebenen Abbildungen zeigen jeweils die Anfangsgeometrie des Tumors, die jede Simulation als Eingabe benötigt. Sie ist im Falle von Abbildung 3 nahezu kreisförmig. Gleichwohl strebt der Tumor nicht die Gestalt eines Kreises an: *Wir erkennen also, dass nicht jede Kreisform ein asymptotisch stabiles Equilibrium ist.*

Schließen wollen wir mit einem erfreulichen Resultat der qualitativen Theorie: Es lassen sich Bereiche für die Systemparameter angeben, für welche der Tumor schlicht verschwindet – mathematisch betrachtet.



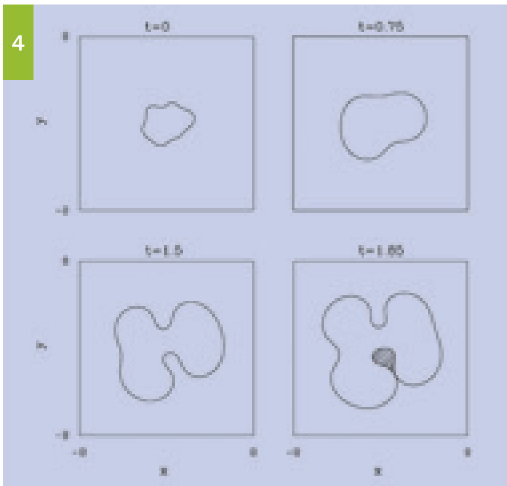
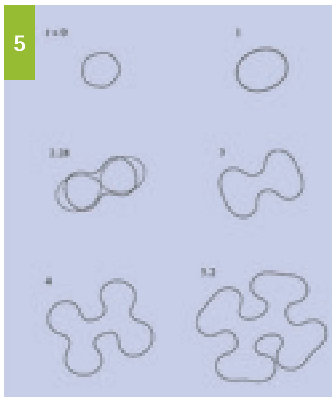


Abbildung 3
Simulation der Entwicklung eines niedrig-vaskularisierten Tumors auf eine nahezu kreisförmige Anfangsgeometrie

Abbildung 4
Simulation der Entwicklung eines niedrig-vaskularisierten Tumors auf eine unsymmetrische Anfangsgeometrie

Abbildung 5
Simulation der Entwicklung eines niedrig-vaskularisierten Tumors auf eine unsymmetrische Anfangsgeometrie unter der Annahme beschleunigter Apoptose (eine Form programmierten Zelltodes)



Literatur

- Cristini, V., Lovengrub, J., Nie, Q.: Nonlinear simulation of tumor growth, J. Math.Biol, 46, 191-224 (2003)
- Escher, J.: Classical solutions to a moving boundary problem for an elliptic-parabolic system, Interfaces and Moving Boundaries 6, 1--19 (2004).
- Matioc, A.: Radially symmetric growth of nonnecrotic tumors, JMMA, (2007), submitted
- Olson, J.S.: Bathsheba's Breast: Women, Cancer and History, Baltimore: Johns Hopkins University Press (2002)
- Porter, R.: The Greatest Benefit to Mankind : A Medical History of Humanity from Antiquity to the Present , London: Harper Collins Publishers (1997)
- Ward, J. P, J.R. King.: Mathematical modelling of avascular tumor growths , IMA J. Math. Appl. Med. Biol. 14, 36-39 (1997)