

Aktuelle Forschung Medizintechnik

RESEARCH

Alina Toma

# Modellierung zellulärer Gliomwachstumsprozesse in ihrer Mikroumgebung

 Springer Vieweg

---

# Aktuelle Forschung Medizintechnik

**Editor-in-Chief:**

Th. M. Buzug, Lübeck, Deutschland

Unter den Zukunftstechnologien mit hohem Innovationspotenzial ist die Medizintechnik in Wissenschaft und Wirtschaft hervorragend aufgestellt, erzielt überdurchschnittliche Wachstumsraten und gilt als krisensichere Branche. Wesentliche Trends der Medizintechnik sind die Computerisierung, Miniaturisierung und Molekularisierung. Die Computerisierung stellt beispielsweise die Grundlage für die medizinische Bildgebung, Bildverarbeitung und bildgeführte Chirurgie dar. Die Miniaturisierung spielt bei intelligenten Implantaten, der minimalinvasiven Chirurgie, aber auch bei der Entwicklung von neuen nanostrukturierten Materialien eine wichtige Rolle in der Medizin. Die Molekularisierung ist unter anderem in der regenerativen Medizin, aber auch im Rahmen der sogenannten molekularen Bildgebung ein entscheidender Aspekt. Disziplinen übergreifend sind daher Querschnittstechnologien wie die Nano- und Mikrosystemtechnik, optische Technologien und Softwaresysteme von großem Interesse.

Diese Schriftenreihe für herausragende Dissertationen und Habilitationsschriften aus dem Themengebiet Medizintechnik spannt den Bogen vom Klinikingenieurwesen und der Medizinischen Informatik bis hin zur Medizinischen Physik, Biomedizintechnik und Medizinischen Ingenieurwissenschaft.

**Editor-in-Chief:**

Prof. Dr. Thorsten M. Buzug  
Institut für Medizintechnik,  
Universität zu Lübeck

**Editorial Board:**

Prof. Dr. Olaf Dössel  
Institut für Biomedizinische Technik,  
Karlsruhe Institute for Technology

Prof. Dr.-Ing. Tim C. Lüth  
Micro Technology  
and Medical Device Technology,  
TU München

Prof. Dr. Heinz Handels  
Institut für Medizinische Informatik,  
Universität zu Lübeck

Prof. Dr. Dietrich Paulus  
Institut für Computervisualistik,  
Universität Koblenz-Landau

Prof. Dr.-Ing. Joachim Hornegger  
Lehrstuhl für Bildverarbeitung,  
Universität Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr. Bernhard Preim  
Institut für Simulation und Graphik,  
Universität Magdeburg

Prof. Dr. Marc Kachelrieß  
Institut für Medizinische Physik  
Universität Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr.-Ing. Georg Schmitz  
Lehrstuhl für Medizintechnik,  
Universität Bochum

Prof. Dr. Edmund Koch,  
Klinisches Sensoring und Monitoring,  
TU Dresden

---

Alina Toma

# Modellierung zellulärer Gliomwachstumsprozesse in ihrer Mikroumgebung

Alina Toma  
Universität zu Lübeck  
Deutschland

Dissertation Universität zu Lübeck

ISBN 978-3-658-04683-5

ISBN 978-3-658-04684-2 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-658-04684-2

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer Vieweg

© Springer Fachmedien Wiesbaden 2014

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Vieweg ist eine Marke von Springer DE. Springer DE ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media.  
[www.springer-vieweg.de](http://www.springer-vieweg.de)

## Geleitwort des Herausgebers

Das Werk Modellierung zellulärer Gliomwachstumsprozesse in ihrer Mikroumgebung von Dr. Alina Toma ist der 12. Band der Reihe exzellenter Dissertationen des Forschungsbereiches Medizintechnik im Springer Vieweg Verlag. Die Arbeit von Dr. Toma wurde durch einen hochrangigen wissenschaftlichen Beirat dieser Reihe ausgewählt. Springer Vieweg verfolgt mit dieser Reihe das Ziel, für den Bereich Medizintechnik eine Plattform für junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zur Verfügung zu stellen, auf der ihre Ergebnisse schnell eine breite Öffentlichkeit erreichen. Autorinnen und Autoren von Dissertationen mit exzellentem Ergebnis können sich bei Interesse an einer Veröffentlichung ihrer Arbeit in dieser Reihe direkt an der Herausgeber wenden:

Prof. Dr. Thorsten M. Buzug  
Reihenherausgeber Medizintechnik  
Institut für Medizintechnik  
Universität zu Lübeck  
Ratzeburger Allee 160  
23562 Lübeck  
Web: [www.imt.uni-luebeck.de](http://www.imt.uni-luebeck.de)  
Email: [buzug@imt.uni-luebeck.de](mailto:buzug@imt.uni-luebeck.de)

# Vorwort

Das vorliegende Werk Modellierung zellulärer Gliomwachstumsprozesse in ihrer Mikroumgebung von Dr. Alina Toma fasst die Arbeiten einer Forschungsarbeit am Institut für Medizintechnik der Universität zu Lübeck zusammen. Es behandelt insbesondere die Methoden der Modellierung von Zellen des menschlichen Gehirns in pathologischen Zuständen. Das Buch ist eine grundlegende Arbeit zur phänomenologischen Vorhersage des Wachstumsverhaltens von primären Tumoren des Gehirns, speziell von Gliomen.

Die mathematische Modellierung der Progression primärer Hirntumoren ist ein viel untersuchter Gegenstand der aktuellen Forschung mit einer verhältnismäßig langen Vorgeschichte. In der vorliegenden Arbeit wird eine Simulationsumgebung für die bildbasierte Modellierung von Tumorwachstum auf Gewebeebene und die Verarbeitung der zugehörigen Bilddaten von Grund auf neu entwickelt. Glioblastoma multiforme (GBM) ist der aggressivste und im Erwachsenenalter am häufigsten auftretende primäre Gehirntumor. Mit Hilfe moderner multimodaler Standardtherapie, bestehend aus chirurgischer Entfernung, Strahlentherapie und Chemotherapie, kann häufig nur der Großteil des Tumors beseitigt werden. Aufgrund des infiltrierenden, diffusen Wachstums des Glioblastoms in das umliegende Gehirngewebe und einer effektiven Unterdrückung des Immunsystems, kann lediglich eine mittlere Überlebensdauer von etwas mehr als einem Jahr erreicht werden.

Das Werk von Dr. Toma befasst sich unter anderem mit der mathematischen Modellierung der Progression von Tumoren des zentralen Nervensystems in Wechselwirkung mit dem Immunsystem, präziser, mit der Beschreibung der raum-zeitlichen Interaktionen primärer, hirneigener Tumorzellen mit den Mikrogliazellen/Makrophagen. Ein mächtiges Werkzeug, um beispielsweise Hypothesen über den (patientenindividuellen) Verlauf der Tumorerkrankung zu testen und damit das Verständnis für die Krankheit, insbesondere für das noch nicht vollständig erforschte Verhalten der Immunzellen zu mehrern, stellt hierbei die mathematische Modellierung dar. Dr. Toma wendet sich hierbei der Beschreibung von Prozessen auf der mikroskopischen Ebene zu. Dies ermöglicht nicht nur eine fein-granularere Beschreibung individueller Zellen, um den infiltrierenden Charakter aufzugreifen, sondern erlaubt es zudem, stochastische Prozesse der Tumorprogression abzubilden. In der Literatur wird bereits die Modellierung von Interaktionen zwischen Tumor und Immunsystem dargestellt. Hier werden die natürlichen Killerzellen des angeborenen Immunsystems und die cytotoxischen T-Lymphozyten des adaptiven Immunsystems betrachtet. Beide sind jedoch nur vereinzelt im Hirn vorhanden. Um Tumore des zentralen Nervensystems realitätsnah zu modellieren, muss man zusätzlich zur Tumorprogression die Interaktionen mit den Mikrogliazellen simulieren. Der wesentliche Beitrag des vor-

liegenden Werkes liegt in der Neuentwicklung eines Modells, das die Immunantwort auf Tumorwachstum im Hirn beschreibt.

Prof. Dr. Thorsten M. Buzug  
Institut für Medizintechnik  
Universität zu Lübeck

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich unterstützt und zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben. Ein sehr herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Thorsten M. Buzug für die Möglichkeit an seinem Institut an der Universität zu Lübeck promovieren zu dürfen sowie für die Bereitstellung des Themas und für die Freiheiten, die er mir während meiner Arbeit gelassen hat.

Ein besonderer Dank gilt den Kooperationspartnern für die spannende Diskussionen und die Bereitstellung von Abbildungen: Abb. 2.1 wurde von Prof. Dr. Dirk Petersen und Dr. Stefan Gottschalk vom Institut für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein zur Verfügung gestellt. Abb. 2.2 wurde von Frau Dr. Konstanze Holl-Ulrich vom Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein zu Verfügung gestellt. Abb. 6.7 wurde von Dr. Philipp-Niclas Pfenning und Prof. Wolfgang Wick von der Klinischen Kooperationseinheit Neuroonkologie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg und Abteilung für Neuroonkologie, Universitätsklinikum Heidelberg zu Verfügung gestellt. Ein besonderer Dank für die sehr gute und fruchtbare Zusammenarbeit gilt PD Dr. Anne Régnier-Vigouroux und Liliana del Rocio Cisneros Castillo vom Deutschen Krebsforschungszentrum, Heidelberg.

Bei meinen Freunden möchte ich mich für die gute Zeit außerhalb der Arbeit bedanken. Bei Hubertus und Annegrete Kretschmer, Julia Brünjes, Nadine Sayinc, Ksenija Gräfe, Konstantin Ens, Simon Bitterberg und Andy Stumpp bedanke ich mich zusätzlich für das Korrekturlesen.

Des weiteren danke ich vielfach meiner Mutter Mariana Stroscher, meinen Schwestern Lara Stumpp und Ioana Toma für die grenzenlose und uneingeschränkte Unterstützung. Abschließend danke ich meinem Mann Sebastian Gollmer, der mir stets geholfen und mich immer bestärkt hat, sowie für seine unendliche Liebe.

# Kurzfassung

Krebs ist eines der weitverbreitetsten Krankheitsbilder im Erwachsenenalter und rückte damit in den letzten Jahren immer mehr in das Zentrum von Forschungsgruppen unterschiedlichster wissenschaftlicher Disziplinen. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der mathematischen Modellierung der Progression von Hirntumoren. Die bösartigste Entität stellt das Glioblastom dar. In den meisten Fällen ist die Prognose für den Patienten mit einem solchen malignen Hirntumor sehr schlecht. Folglich ist ein besseres Verständnis für die der Tumorprogression unterliegenden Prozesse von zentralem Interesse, um beispielsweise die Entwicklung verbesserter Behandlungsstrategien zu ermöglichen. Ein mächtiges Werkzeug, um z.B. Hypothesen über den Verlauf der Tumorerkrankung zu testen und damit das Verständnis für die Krankheit zu mehren, stellt die mathematische Modellierung dar.

In der vorliegenden Arbeit wird ein kontinuierlich-diskreter Ansatz zur mathematischen Modellierung des zellulären Wachstums eines Tumors in Abhängigkeit von der Nährstoffkonzentration und der Dichte der extrazellulären Matrix vorgestellt. Die Nährstoffverteilung hängt von der Anzahl und Platzierung der nährstoffliefernden Blutgefäße ab, welche im Gegensatz zu bisherigen Arbeiten variabel wählbar ist und wird durch die Lösung einer partiellen Differentialgleichung mittels der finiten Elemente Methode berechnet. Die kontinuierliche Verteilung der Nährstoffe sowie die Dichte der Matrix haben einen direkten Einfluss auf die durch das Modell abgebildeten diskreten zellulären Prozesse und umgekehrt. Hierbei wird die Methode der zellulären Automaten eingesetzt, um Hypoxie, Mitose, Chemotaxis, Nekrose, haptotaktisch-chemotaktische Migration und Ruhezustand für jede Tumorzelle zu simulieren. Die Basis hierfür bildet ein neues, effizientes Nachbarschaftsmodell für realitätsnahe Muster auf regulären Gittern.

Zum ersten Mal werden die Immunzellen des zentralen Nervensystems in ein Glioblastom-Wachstumsmodell integriert. Deren Verhalten wird in Abhängigkeit von den Signalen, die vom Tumor ausgesandt werden, gesteuert. Die relevante, in-vitro bestätigte Erkenntnis, dass die Immunzellen die Proliferation und Invasion der Tumorzellen fördern, spiegelt sich in den Simulationsergebnissen wider.

Als weiterführende Arbeiten wird zum einen ein linear-quadratisches Modell für die Darstellung der Strahlentherapieeffekte eingeführt. Zum anderen wird ein molekulares Signalnetzwerk des Proteins EGFR in Form eines Systems gewöhnlicher Differentialgleichungen integriert, das für jede Zelle die Entscheidung über deren Verhalten vorgibt.

Das wesentliche Ziel dieser Arbeit ist es, wichtige Aspekte der Tumormikroumgebung in die Modellierung einzubringen, um eine realistische Darstellung der Wachstumsprozesse abzubilden. Die Ergebnisse der Simulationen zeigen den typischen, zu In-vitro-

Experimenten äquivalenten Aufbau des Tumors mit den Zonen Nekrose, Ruhezustandsbereich und aktiven Zellen. Einzelne Tumorzellen, die weit von der Tumormasse entfernt migrieren, geben die Invasivität und somit die Aggressivität des Tumors wieder. Weiterhin lassen sich in den Simulationsergebnissen die Hauptcharakteristika der in-vitro beobachteten Tumor-Immunsystem-Interaktionen qualitativ und quantitativ reproduzieren.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Motivation . . . . .	1
1.2. Gliederung und Beitrag . . . . .	2
<b>2. Biologische Grundlagen</b>	<b>5</b>
2.1. Tumoren des ZNS . . . . .	5
2.2. Glioblastom . . . . .	6
2.2.1. Entwicklungsstadien . . . . .	7
2.2.2. Tumor-Mikroumgebung . . . . .	8
2.2.3. Zellmechanismen . . . . .	9
2.2.3.1. Migration . . . . .	9
2.2.3.2. Proliferation . . . . .	9
2.2.3.3. Zelltod . . . . .	11
2.2.3.4. Adhäsion . . . . .	11
2.3. Das Immunsystem . . . . .	11
2.3.1. Das Immunsystem außerhalb des Hirns . . . . .	12
2.3.2. Das Immunsystem im Hirn . . . . .	12
2.4. Experimente . . . . .	13
<b>3. Grundlagen der mathematischen Modellierung</b>	<b>15</b>
<b>4. Numerische Methoden</b>	<b>19</b>
4.1. Gitterkonfiguration . . . . .	19
4.2. Finite Differenzen Methode: FTCS-Schema . . . . .	19
4.3. Finite Elemente Methode . . . . .	22
4.3.1. Schwache Formulierung . . . . .	22
4.3.2. Galerkin Diskretisierung . . . . .	23
4.3.3. Gebietszerlegung . . . . .	24
<b>5. Nachbarschaftsmodelle</b>	<b>27</b>
5.1. Einführung in die Nachbarschaftsmodelle . . . . .	27
5.2. Methoden . . . . .	28
5.3. Ergebnisse . . . . .	29
5.4. Schlussfolgerungen . . . . .	30

<b>6. Migrationsmodelle</b>	<b>33</b>
6.1. Einleitung	33
6.2. Diffusion	36
6.3. Haptotaxis	37
6.4. Chemotaxis	39
6.5. Komplette Migration	41
6.6. Entdimensionalisierung und Parametrisierung	42
6.7. Numerische Berechnung	43
6.8. Parameterschätzung	46
6.9. Ergebnisse und Diskussion	48
6.9.1. In-vitro-Invasionsexperimente	49
6.9.2. Haptotaxis	49
6.9.3. Chemotaxis	50
6.9.4. Komplette Migration	51
6.9.4.1. Einfluss der Bewegungsparameter	55
6.9.4.2. Hypoxie/Normoxie	58
6.10. Schlussfolgerungen	59
<b>7. Avaskuläres Tumorwachstum</b>	<b>61</b>
7.1. Einleitung	61
7.2. Methoden	62
7.2.1. Proliferation und Nekrose	63
7.2.2. Ruhezustand	65
7.2.3. Algorithmus	65
7.2.4. Parameter	68
7.3. Integration der MDE	68
7.4. Ergebnisse und Diskussion	70
7.4.1. Tumorwachstum	70
7.4.2. Direkte Modellierung der MDE	79
7.5. Schlussfolgerungen	85
<b>8. Interaktionen mit der Mikrogliazelle</b>	<b>89</b>
8.1. Einleitung	89
8.2. Methoden	90
8.2.1. Entdimensionalisierung und numerische Berechnung	92
8.2.2. Algorithmus	94
8.3. Experimente	94
8.3.1. Qualitativer Vergleich	95
8.3.2. Invasion	99
8.3.2.1. SMA-560 Sphäroidkultur und Invasionsuntersuchungen	99
8.3.2.2. In-vitro-Ergebnisse	101
8.3.2.3. In-silico-Experimente und Ergebnisse	101
8.3.3. Proliferation	104
8.3.3.1. Veröffentlichte Daten	105

8.3.3.2. In-silico-Experimente und Ergebnisse . . . . .	105
8.4. Diskussion . . . . .	106
8.4.1. Mikrogliazellen fördern die Gliominvasion . . . . .	108
8.4.2. Mikrogliazellen fördern die Gliomproliferation . . . . .	108
8.5. Schlussfolgerungen . . . . .	109
<b>9. Weitere Modellierungsansätze</b>	<b>111</b>
9.1. Strahlentherapie . . . . .	111
9.1.1. Einführung in die Strahlentherapie . . . . .	112
9.1.2. Methoden . . . . .	114
9.1.3. Ergebnisse und Diskussion . . . . .	116
9.1.4. Schlussfolgerungen . . . . .	122
9.2. Multiskalenmodellierung . . . . .	124
9.2.1. Einführung in die Multiskalenmodellierung . . . . .	125
9.2.2. Methoden . . . . .	126
9.2.3. Ergebnisse und Diskussion . . . . .	128
9.2.4. Schlussfolgerungen . . . . .	132
<b>10. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>137</b>
<b>A. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>141</b>
<b>B. Literaturverzeichnis</b>	<b>143</b>

# 1

## Einleitung

### 1.1. Motivation

Mutationen führen zur Tumorentstehung. Solche Mutationen können Fehler in der Desoxyribonukleinsäure (DNS) einer Zelle aufweisen, die nicht mehr behoben werden können. Auf diese Weise beschädigte Zellen verlieren die Möglichkeit des programmierten Zelltodes und können weiter mutieren. Darüber hinaus wachsen sie unkontrolliert, können sich unabhängig voneinander teilen und gesundes Gewebe verdrängen bzw. zersetzen. Solche Zellen sind zu Tumorzellen mutiert. Ein kleiner Tumor ist für gewöhnlich auf medizinischen Bildern nicht sichtbar und wird somit erst bemerkt, nachdem der Primärtumor einen Durchmesser von 1 cm oder mehr erreicht hat. Zu diesem Zeitpunkt besteht der Tumor bereits aus mehreren Hundert Millionen Zellen. Bösartige Hirntumoren, insbesondere das Glioblastom, sind nicht heilbar. Wegen seiner ausgeprägten Invasivität und Aggressivität ist seine Prognose infaust. Konventionelle Therapiekonzepte wie operative Resektion, Radio- und Chemotherapie bewirken nur eine marginale Verlängerung der Überlebenszeit. Daher wird derzeit nach neuen Therapieansätzen, wie beispielsweise der zellbasierten Gentherapie, gesucht. Hierbei soll das Glioblastom zusätzlich zur konventionellen Therapie mithilfe gentechnisch veränderter zellulärer Vektoren lokal bekämpft werden.

Das Verständnis der Zellbiologie des Krebses eröffnet neue Behandlungswege. Mathematische Modelle können solch ein Verständnis liefern und somit in der Zukunft vielleicht sogar zur Heilung des Glioblastoms beitragen [203]. Solche Modellierungsansätze sollten eine realistische Darstellung der komplexen biologischen Prozesse bei sinnvoll vereinfachter Umgebung, die die ausschlaggebenden Prozesse sowie Einflussfaktoren berücksichtigt, gewährleisten. In dieser Forschungsarbeit wurde zu diesem Zweck ein hybrides Modell entwickelt, welches das avaskuläre Wachstum maligner Hirntumoren unter Berücksichtigung der Umgebungsfaktoren auf der mikroskopischen Ebene simuliert.

## 1.2. Gliederung und Beitrag

Die vorliegende Arbeit besteht aus insgesamt zehn Kapiteln. Diese Einleitung stellt das erste Kapitel dar, dem die Darstellung der biologischen Grundlagen (Kapitel 2) folgt. Diese wird in vier Abschnitte unterteilt. Die Tumoren des Zentralnervensystems werden kurz eingeführt und das Glioblastom im Speziellen beschrieben. Es werden dessen Entwicklungsstadien, seine Umgebung sowie die speziellen Zellmechanismen vorgestellt. Die weiteren Grundlagenabschnitte stellen das Immunsystem und eine Einführung in die Experimente dar. Anschließend werden im Kapitel 3 die grundlegenden Begriffe und Vorgehensweisen der mathematischen Modellierung vorgestellt. In Kapitel 4 werden die numerischen Methoden vorgestellt. Dort wird nach der Einführung des Gitters die angepassten numerischen Lösungswege für die in dieser Arbeit verwendeten partiellen Differentialgleichungen beschrieben. Hierzu wird das FTCS-Schema der Finiten Differenzen Methode und die Finite Elemente Methode mit Neumann- sowie Dirichlet-Randbedingungen vorgestellt.

Kapitel 5 führt die Problematik von durch die Wahl der Nachbarschaft induzierte, unrealistische Muster auf regulären Gittern basierenden Modellen ein. Weiterhin wird eine essentielle, neuartige Erweiterung für solche Ansätze vorgestellt, die eine Lösung von deren diskreten Charakter erlaubt. Eine gitterfreie Lösung wäre für die numerische Berechnungen der kontinuierlichen Komponenten eines hybriden Modells fatal. Der dazu entstandene Beitrag wurde auf der Konferenz „Computer Assisted Radiology and Surgery“ publiziert [201].

Das Kapitel 6 beschäftigt sich mit den unterschiedlichen Migrationsarten maligner Tumorzellen. Hierbei wurde der Einfluss der Hypoxie eingebunden [205,206]. Dieser Effekt wurde in In-vitro-Experimenten nachgestellt, die der Zusammenarbeit mit Dr. Philipp-Niclas Pfenning und Prof. Wolfgang Wick, Klinische Kooperationsseinheit Neuroonkologie, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg und Abteilung für Neuroonkologie, Universitätsklinikum Heidelberg, entstammen. Darüber hinaus behandelt Kapitel 6 die haptotaktische und chemotaktische Zellbewegung in Abhängigkeit der Dichte der extrazellulären Matrix und Nährstoffkonzentration. Die Validierung der haptotaktischen Migration erfolgte ebenfalls mit Vergleich zu experimentellen Daten aus der Gruppe von Prof. Wick. Eine Zusammenführung von hypoxieabhängiger Diffusion, Haptotaxis und Chemotaxis wurde derzeit erstmalig für die Tumorzellmigration eingeführt und im Rahmen dieser Arbeit auf einer Konferenz in Krakau, Polen vorgestellt [202].

Das avaskuläre Tumorwachstum wird in Kapitel 7 dargestellt. Ein hybrides Modell [199,200] beschreibt die kontinuierlichen Umgebungsfaktoren sowie die diskrete Verteilung der Tumorzellen [209]. Die Einführung von Proliferation, Nekrose und Ruhezustand vervollständigen neben der in Kapitel 6 eingeführten Migration, das Gliomwachs-

tumsmodell auf der zellulären Ebene. Eine Vereinfachung dieses Ansatzes bei gleichzeitiger Verbesserung der Ergebnisse zeigt eine indirekte Integration der matrixdegradierenden Enzyme. Die Gegenüberstellung und Evaluierung dieser Methode mit der verbreiteten direkten Einbindung dieser Enzyme wurde im Rahmen dieser Arbeit auf dem „Vision, Modeling and Visualization Workshop“ vorgestellt [204] und in einem Zeitschriftenartikel [211] publiziert.

Kapitel 8 behandelt die Tumor-Immunsystem-Interaktionen. Im ersten Schritt wurde dieses neuartige mathematische Modell qualitativ ausgewertet und mit Experimenten verglichen. Die von den Immunzellen induzierte erhöhte Invasion und Proliferation von Gliomzellen wurden getrennt voneinander behandelt. Die Simulationsergebnisse wurden durch Parameterschätzung den In-vitro-Daten angepasst und validiert. Die biologischen Experimente mit Gliomsphäroiden allein oder in einer Kokultur mit Mikrogliazellen wurden von PD Dr. Anne Régner-Vigouroux und Liliana del Rocío Cisneros Castillo vom INSERM U701, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, durchgeführt und ausgewertet. In Zusammenarbeit mit dieser Gruppe entstand Kapitel 8, die Konferenzbeiträge [43, 207, 208] sowie der Zeitschriftenartikel [197].

Das vorletzte Kapitel behandelt weiterführende Modellierungsansätze, die mögliche Anschlussarbeiten einführen sollen. Als ein wichtiges Ziel der Prävention wurden in einem der zwei Hauptabschnitte des Kapitels 9 die Auswirkungen der Strahlentherapie eingeführt. Das etablierte linear-quadratische Modell für die Darstellung der Radiotherapiefolgen wurde für das avaskuläre Tumorwachstumsmodell verwendet. Die Ergebnisse der Strahlentherapiemodellierung wurden auf nationalen und internationalen Konferenzen vorgestellt [181, 182, 198, 210]. Der zweite Hauptabschnitt dieses Kapitels behandelt einen Multiskalenansatz. Vermehrt werden in Modellierungsumgebungen mehrere Ebenen zusammengeführt. In der vorliegenden Arbeit wurde das mikroskopische Modell mit einem Proteinnetzwerk der molekularen Ebene als Entscheidungshilfe für die Prozesse einer Tumorzelle ausgestattet. Die Proteininteraktionen innerhalb des Entscheidungswegs der Rezeptorproteinkinase EGFR (Abkürzung für engl. Epidermal Growth Factor Receptor) wurden unter Mitwirkung von Tina Anne Schütz, ebenfalls aus dem Institut für Medizintechnik, Universität zu Lübeck, entwickelt [185].

Abschließend fasst Kapitel 10 die Schlussfolgerungen zusammen und zeigt mögliche weiterführende Arbeiten im Bereich der Modellierung von Tumorwachstumsprozessen auf.

Unter Mitwirkung der Autorin wurden, zusätzlich zur vorliegenden Arbeit, weitere Zeitschriftenartikel [21, 145, 147, 183] und Konferenzbeiträge [17–20, 22–26, 105, 106, 135–144, 146, 184, 186–188] verfasst, die diese Arbeit flankieren.