

Künftige Hilfsmittel zur Therapie?

Computermodelle für Tumorwachstum

Werner Düchting

Die Frage nach dem zukünftigen Verlauf von Ereignissen beispielsweise des Wetters, der Aktienkurse, aber auch nach dem weiteren Wachstum eines Tumors wird auf Forscher unterschiedlichster Disziplinen außerordentlich stimulierend. Da zur Zeit noch keine zufriedenstellenden Antworten auf diese Fragen vorliegen, wird vielfach eine grundsätzliche Lösbarkeit derart komplexer Aufgabenstellungen bestritten. Zweifellos ist der Komplexitätsgrad zahlreicher Systeme insbesondere in der Biologie sehr hoch. Deshalb setzt die Konstruktion von Vorhersagemodellen für das zu modellierende System voraus:

- Ausreichendes, experimentell gewonnenes Datenmaterial;
- Strukturierbarkeit des Systems;
- zur Verfügung stehende hohe Rechnerleistungen und -kapazität;
- spontane Kreativität und Intuition des Forschers, verbunden mit der Gabe, komplexe Vorgänge höheren Grades durch Systeme reduzierter Ordnung nachzubilden.

Modellbegriff

Die Erforschung von biologischen Regulationsproblemen erweist sich als so komplex, daß diese nur noch durch interdisziplinäre Kooperation erfolgen kann. Die dabei auftretenden Kommunikationsschwierigkeiten lassen sich an folgenden unterschiedlichen Vorstellungen über den Begriff „Modell“ veranschaulichen:



Es hat sich gezeigt, daß es trotz stark vereinfachender Annahmen möglich ist, Vorhersagemodelle für das 3-D-Wachstum von Tumoren zu entwickeln mit dem Fernziel, im Computereperiment die optimale Therapie zu ermitteln. In der Grundlagenforschung lassen sich unterschiedliche In-vitro-Behandlungsmethoden simulieren. Es wird angestrebt, durch Einspeisung von CT-Bildern die Modellbildung realitätsnäher zu gestalten.



■ Für den Physiologen, der an einer Maus das Verhalten der Niere untersucht, ist die Maus das Modell.

■ Studiert ein Zellbiologe die Zellteilung in vitro, so betrachtet dieser die Zellkultur als sein Modell.

■ Baut der Ingenieur eine Hardware-Schaltung eines Prozesses auf, so nennt er diese Schaltung „Modell“.

■ Entwickelt der Regelungstechniker ein Strukturbild des Herz-Kreislauf-Systems, so hat er sich damit ein Modell geschaffen.

Das Strukturbild wird anschließend in Rechenalgorithmen transferiert, die es ermöglichen, das Verhalten des Systems auf einem Computer zu simulieren.

Eine Interpretation der Simulationsergebnisse kann zu Verbesserungsvorschlägen für das reale kranke System, zu Anpassungsvorschlägen für das entwickelte Modell und zu Vorhersagen von Ereignissen führen (Abbildung 1).

Unterschied zwischen Modell und realem System

Während sich das reale System durch seine Struktur und die Funktion seiner Komponenten beschreiben läßt, umfassen Modelle nicht alle Eigenschaften der durch sie repräsentierten Originale, sondern nur diejenigen, welche dem „Modellbauer“ relevant erscheinen. Letzterer bildet ein Computermodell immer in den Fällen, in denen experimentelle Messungen am realen System zu gefährlich, zu langwierig, zu kompliziert, aus ethischen Gründen nicht möglich oder zu kostspielig sind. Besonders hervorzuheben ist, daß Experimente mit dem Computermodell neue Informationen liefern sollen, daß heißt Modelle besitzen einen prädikativen Charakter. ▷

Institut für Regelungs- und Steuerungstechnik, Fachbereich Elektrotechnik (Leiter: Professor Dr.-Ing. Werner Düchting),
Universität-Gesamthochschule Siegen

Modellbildung von Zellvermehrungsregelkreisen

Zahlreiche biologische Prozesse lassen sich als komplexe Regelsysteme deuten. Sie folgen damit den Gesetzmäßigkeiten der sehr weit ausgebauten Regelungstheorie. Ein vom Standpunkt der Regelungstechnik sehr interessantes biologisches System stellt der Zellvermehrungsregelkreis dar.

Bedingt durch die raschen großen Fortschritte auf den Gebieten der Systemtheorie sowie der Zell- und Molekularbiologie scheint es heute möglich, erste Ansätze zur Modellbildung von Zellvermehrungsregelkreisen zu wagen (1). Diesen Versuchen kommt eine große Bedeutung zu, weil Anomalien (Instabilitäten) dieses Regelsystems zu malignem Zellwachstum führen. Im Computerexperiment lassen sich leichter Änderungen von Struktur und Parameter vornehmen, die unterschiedlichsten Störungen simulieren und wichtige Schlüsse für eine Therapie ziehen.

Die Modellierung von Zellvermehrungsprozessen aus regelungstechnischer Sicht läßt sich grundsätzlich auf mehreren Ebenen durchführen. Obwohl wir ständig die Arbeiten auf dem Gebiet der Gen-Regulation verfolgen (2), reichen zur Zeit die erzielten Ergebnisse nicht aus, eine Antwort auf die Frage zu geben, nach welchen regelungstechnischen Gesichtspunkten das An- und Abschalten von Genaktivitäten erfolgt.

Selbst bei einem Modellansatz auf der zellulären Ebene müssen wegen der Komplexität der Aufgabenstellung vorab zahlreiche vereinfachende Annahmen getroffen werden, für die Insider Verständnis aufbringen. Kritiker der Modellbildung sehen hingegen beispielsweise in den Annahmen ① konstantes Zellvolumen, ② statisches Kapillarnetzwerk, ③ konstante Zellzyklusphasendauern und in den augenblicklichen Vernachlässigungen der ④ Metastasenbildung, Immunreaktionen, Resistenzbildung unzulässige Vereinfachungen.

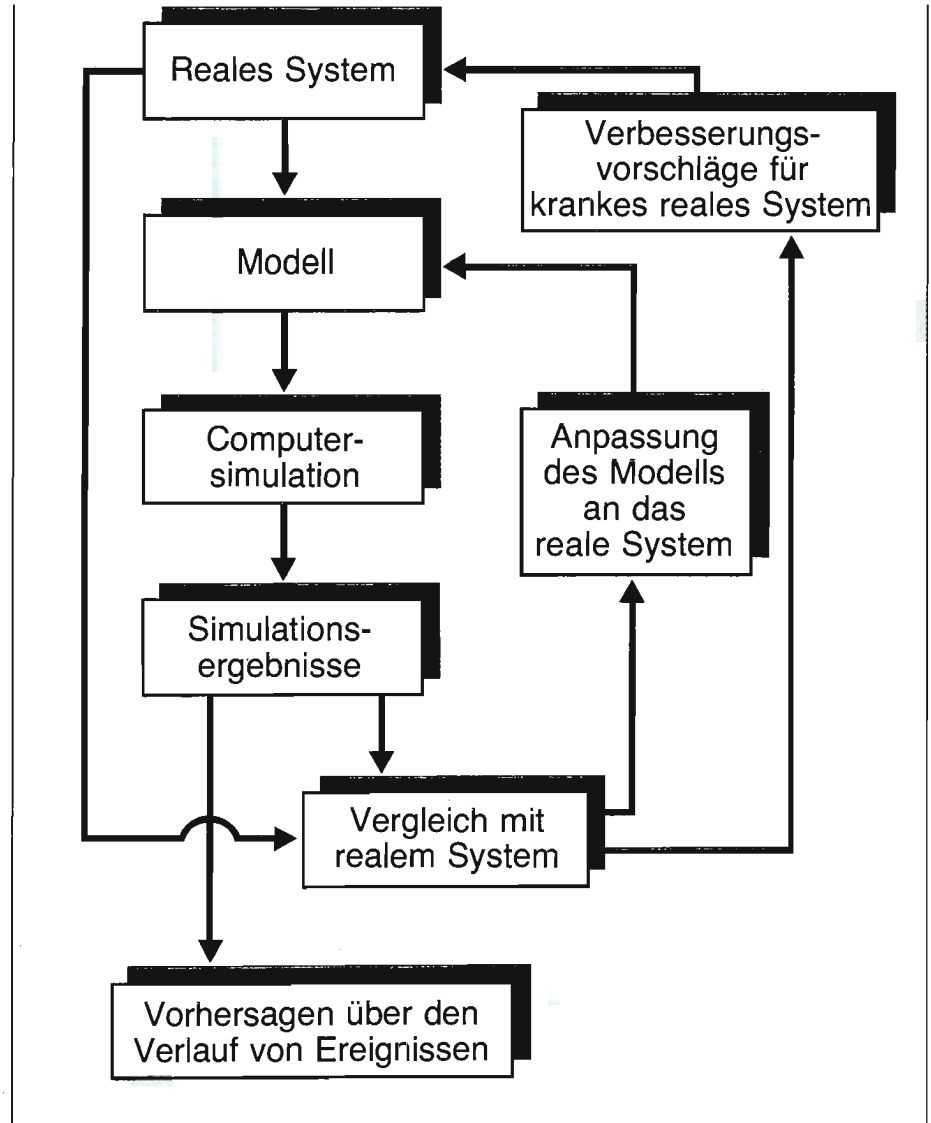


Abbildung 1: Interaktionen und Rückkopplungen zwischen realem System, Computermodell und Simulationsergebnissen

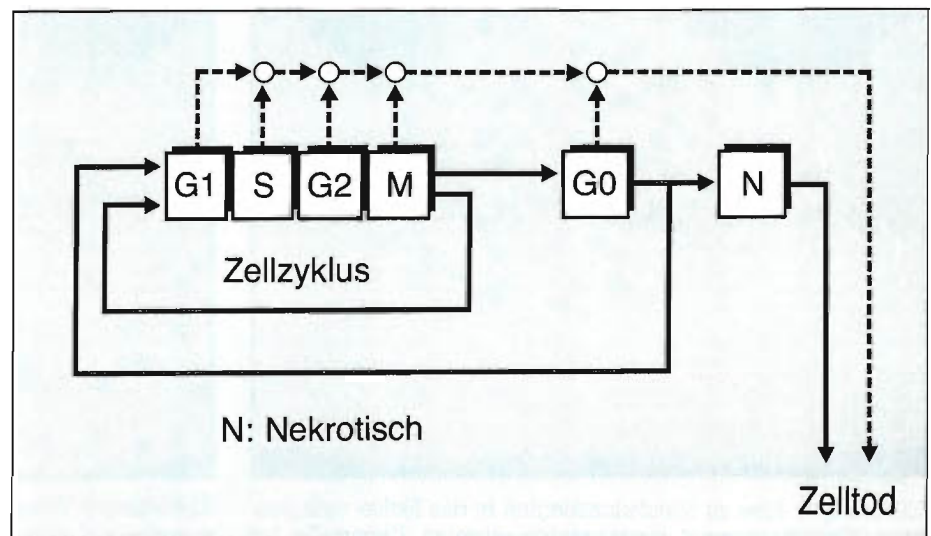


Abbildung 2: Vereinfachtes zytokinetisches Modell einer Tumorzelle, das den Zellteilungsprozeß beschreibt

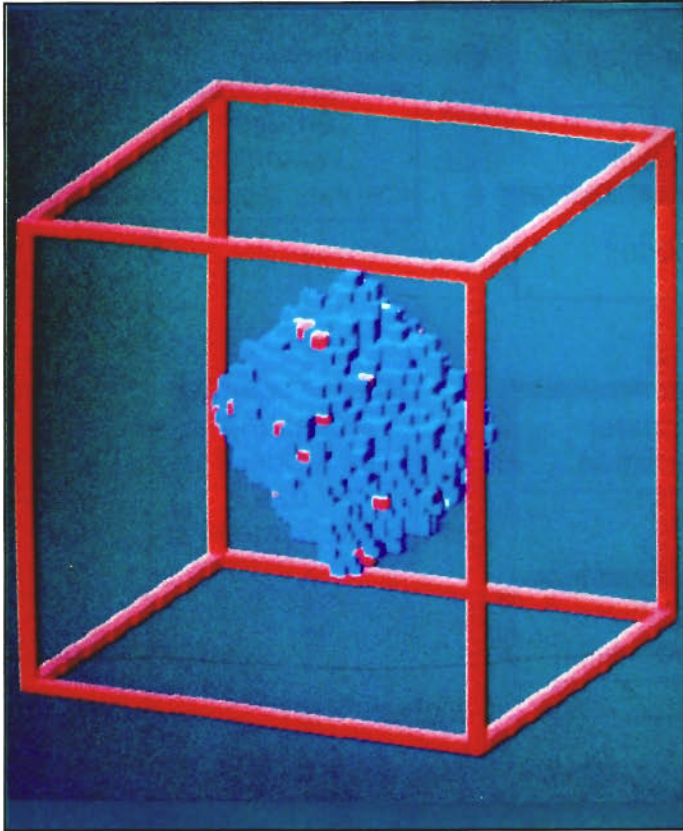


Abbildung 3: Dieses Simulationsergebnis zeigt einen Tumorsphäroiden, der sich aus einer einzelnen Tumorzelle gebildet hat, die zu Simulationsbeginn in das Zentrum des fiktiven Nährmediums gesetzt worden ist (4)

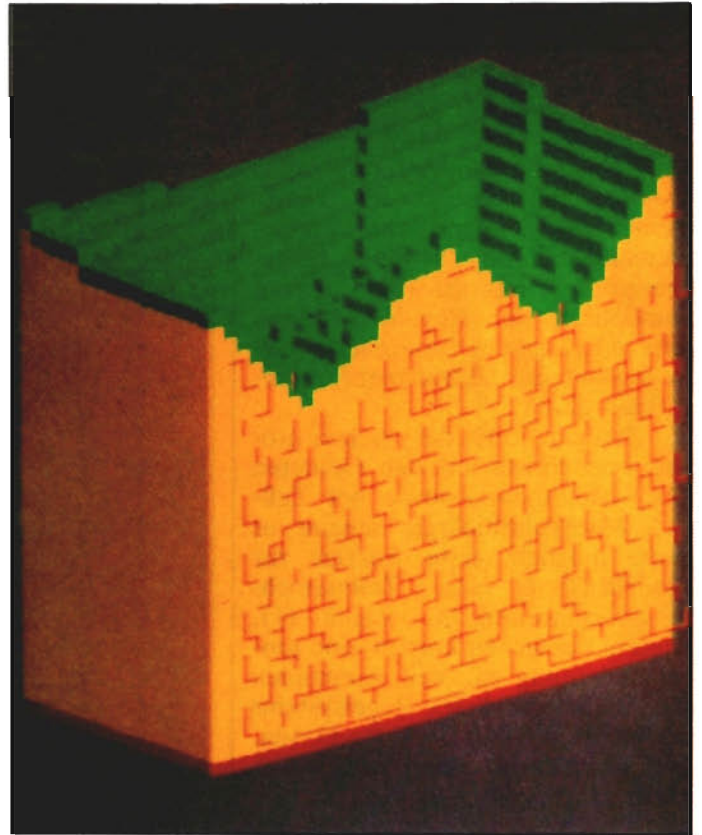


Abbildung 4: In einer Simulationsstudie (5) wurde untersucht, ob es sich bei der Bildung von Kapillaren um einen regellosen (stochastischen) oder um einen Regulations-Vorgang handelt. Dabei hat sich gezeigt, daß die Ausbildung von Gefäßstrukturen vom Sauerstoffbedarf der Zellen gesteuert wird

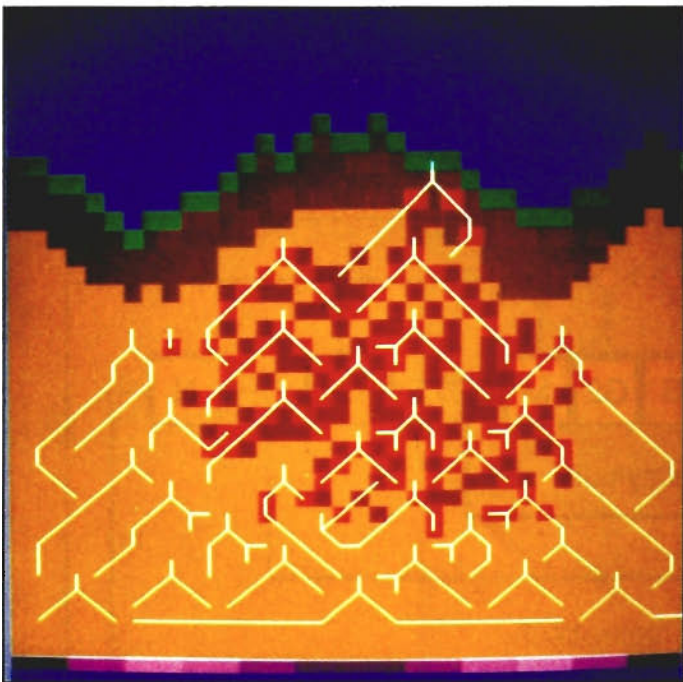


Abbildung 5: Eine zu Simulationsbeginn in das fiktive vaskularisierte Gewebesegment eingebrachte einzelne Tumorzelle hat sich entsprechend den formulierten Modellgesetzen für das Tumorstadium vermehrt (6)

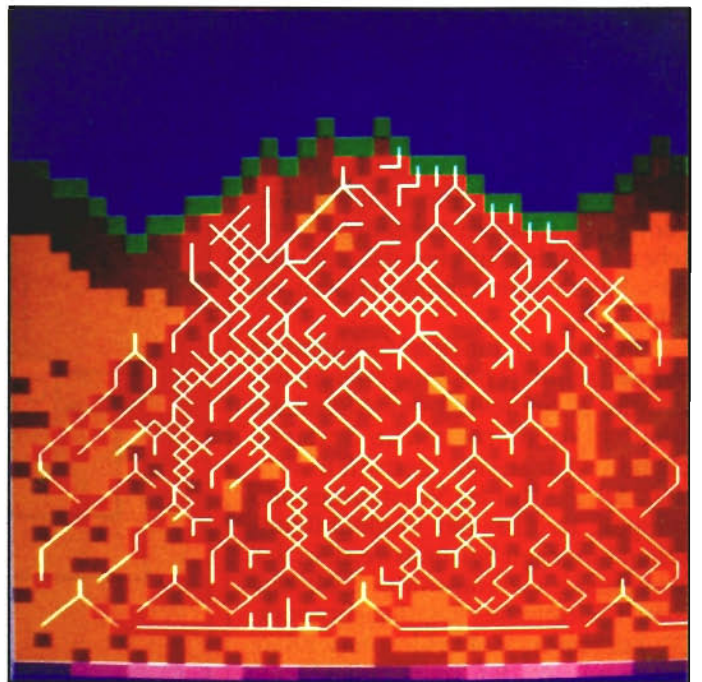


Abbildung 6: Wenn bei einer Vergrößerung des Tumors der Sauerstoffbedarf nicht mehr durch die vorhandenen Gefäße gedeckt werden kann, sprossen zusätzliche Kapillaren auf den Tumor zu (Tumorangiogenese-Effekt)

Für die Modellbildung von Zellvermehrungsprozessen sind prinzipiell vier Komponenten erforderlich:

1. ein Regelkreismodell für je eine normale und eine Tumor-Zelle (Abbildung 2),
2. Zellproduktions- und Zellinteraktionsregeln,
3. Gleichungen, die das Wandern von Zellen beschreiben,
4. Computer-Grafik-Programmpakete zur räumlichen (2-D- und 3-D-) Darstellung der Simulationsergebnisse.

Für eine Simulation erforderliche Daten

Nach dem Transfer der Modelle in Rechenalgorithmen werden als Eingabedaten für die einzelnen Simulationsläufe benötigt: Angaben über die Wertigkeit der Zelle (normal, maligne), die Zellzyklusphasendauern der einzelnen Zellen, den Zellverlust, die Struktur des Kapillarsystems, die räumliche Anfangskonfiguration des Tumors, die vorgesehene Behandlungsart (Chirurgie, Radio- und Chemotherapie).

Simulationsergebnisse

Von den zahlreich durchgeführten Simulationsstudien (3-6) seien erwähnt die

- Modellbildung des Erythropoese-Regelkreises;
- 2-D-Nachbildung der Vermehrung einer normalen Zelle in einer Zellkultur;
- 3-D-Simulation der Teilung einer Tumorzelle in einem Nährmedium (Abbildung 3);
- Simulation unterschiedlicher Behandlungsmethoden und Optimierungsstrategien von Tumoren in-vitro (3);
- Simulation von Gefäßsprossungsprozessen zur Vorbereitung des Überganges von In-vitro- zu In-vivo-Modellen (Abbildung 4);
- Simulation der Vermehrung einer Tumorzelle in einem fiktiven vaskularisierten Gewebesegment (Abbildung 5);
- Simulation des Tumorangiogenese-Effektes (Abbildung 6).

Ausblick

Bei den beschriebenen Aktivitäten handelt es sich derzeit um Arbeiten aus dem Bereich der Grundlagenforschung. Es ist deshalb verfrüht, die Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt bereits in der onkologischen Praxis und Klinik einzusetzen. Die Entwicklungen auf dem Gebiet der regelungstechnischen Modellbildung und Simulation von biologischen Regulationsvorgängen verlaufen jedoch zur Zeit sehr dynamisch, so daß – nach dem systematischen Abbau der getroffenen vereinfachenden Annahmen – folgende Ziele erstrebenswert sind:

- teilweiser Ersatz umfangreicher experimenteller Testreihen durch Computersimulationen;
- Computersimulationen von In-vitro-Experimenten zur Ermittlung optimaler Behandlungsmethoden und -strategien;
- direkte Einspeisung von CT-Bildern in Vorhersagemodelle für das Tumorwachstum, um möglichst realitätsnahe Aussagen über einen optimalen Therapievorschlagn zu erlangen.

Literatur

1. Düchting, W.; Vogelsaenger, Th.: Computersimulationen zur Vorausbestimmung von optimalen Tumortherapien, *Tumor Diagnostik & Therapie* **4** (1983) 93-99
2. Oncogenes and Growth Control, EMBL Conference-Abstracts, Heidelberg, **1987**
3. Düchting, W.; Vogelsaenger, Th.: Aspects of Modelling and Simulating Tumor Growth and Treatment, *J. Cancer Res Clin Oncol* **105** (1983) 1-12
4. Düchting, W.; Vogelsaenger, Th.: Recent Progress in Modelling and Simulation of Three-Dimensional Tumor Growth and Treatment, *BioSystems* **18** (1985) 79-91
5. Vogelsaenger, Th.: Modellbildung und Simulation wachsender Blutgefäßstrukturen in normalen Geweben und malignen Tumoren, Dissertation, Siegen **1986**
6. Düchting, W.: Simulation of 3-D Tumor Growth and Radiation Therapy, Proceedings of the International Symposium „Computer Assisted Radiology“, ed. by H. U. Lemke, M. L. Rhodes, C. C. Jaffee and R. Felix, Springer-Verlag, Berlin **1987**, 335-339

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr.-Ing. W. Düchting
 Institut für Regelungs- und Steuerungstechnik
 Fachbereich Elektrotechnik
 Universität Siegen
 Hölderlinstraße 3 · 5900 Siegen

FÜR SIE REFERIERT

Pepsinogen und Gastrin Hinweis auf Magenkarzinom

Das menschliche Pepsinogen besteht aus zwei unterschiedlichen Isozymogenen, Pepsinogen I und II (A und C). Beide sind in der Corpusmucosa des Magens und im Serum nachweisbar. Nur Pepsinogen I findet sich im Urin. Elektrophoretisch lassen sich sieben Unterfraktionen aufschlüsseln: PG1 bis PG7, wobei PG1 bis PG5 dem Pepsinogen I und PG6 und PG7 zum Pepsinogen II gerechnet werden.

Das Magenkarzinom, die chronische atrophische Gastritis und die intestinale Metaplasie gehen mit einer Pepsinogenausscheidung im Urin (PGA-Phänotyp) und einem niedrigen Serum-Pepsinogen-I-Spiegel (unter 25 µg/l) einher. Ferner finden sich eine niedrige Relation Pepsinogen I zu Pepsinogen II (unter 1,5) und hohe Serumgastrinspiegel (über 79 ng/l). Die Spezifität des Pepsinogen-A-Phänotyps für das Magenkarzinom und dessen Vorstufen wurde mit 95,1 Prozent errechnet, die Sensitivität betrug jedoch nur 20,4 Prozent.

Für klinische Zwecke empfehlen die Autoren die Relation Pepsinogen I zu Pepsinogen II. Liegt diese unter 1,8, dann weist der Test eine Spezifität von 76 Prozent und eine Sensitivität von 74 Prozent auf bei einer Referenzpopulation von benignen Magenkrankungen. Für ein Screening der Bevölkerung reichen diese Werte jedoch nicht aus. W

Westerveld, B. D., G. Pals, C. B. H. W. Lamers et al.: Clinical significance of pepsinogen A Isozymogens, serum pepsinogen A and C levels, and serum gastrin levels. *Cancer* **59**: 952-958, **1987**.

Department of Gastroenterology and Institute of Human Genetics, Free University, Amsterdam.