

**3. Workshop  
Automatisierungstechnische  
Verfahren für die Medizin vom  
17.-18. September 2001 in  
Bochum**



**„Modellbildung und Simulation von Gefäßwachstum,  
Stoffverteilung und Tumorangiogenese“**

R. Gödde, W. Düchting  
Institut f. Regelungs- u. Steuerungstechnik, Univ. Siegen, Siegen, Deutschland  
E-Mail: duechting@rst.e-technik.uni-siegen.de

H. Kurz  
Anatomisches Institut II, Univ. Freiburg, Freiburg, Deutschland

Band: Beiträge zum 3. Workshop Automatisierungstechnische Methoden und  
Verfahren für die Medizin  
Editors: Jürgen Werner, Martin Hexamer  
ISBN: 3-00-008240-9  
Pages: 18-19

## Modellbildung und Simulation von Gefäßwachstum, Stoffverteilung und Tumorangiogenese

R. Gödde<sup>1</sup>, W. Düchting<sup>1</sup>, H. Kurz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut f. Regelungs- u. Steuerungstechnik, Univ. Siegen

<sup>2</sup>Anatomisches Institut II, Univ. Freiburg

duechting@rst.e-technik.uni-siegen.de

### EINLEITUNG

Die immer intensiver betriebene Erforschung von Gefäßsystemen und deren Bildungsvorgängen ist in ihrer zentralen Rolle für den Transport von Flüssigkeiten und gelösten Stoffen im menschlichen Organismus begründet. Das Augenmerk ist heutzutage insbesondere auf die durch Tumorangiogenese (Gefäßwachstum in neoplastischen Geweben) entstehenden Gefäßsysteme in soliden Tumoren gerichtet. Strukturelle Besonderheiten führen hier u. a. zu einer Reduzierung des intra- wie extravaskulären Stofftransportes, was sich nachteilig auf die medikamentöse Erreichbarkeit des betroffenen Gewebes und damit eine erfolgreiche Therapie auswirkt [1].

Das hier beschriebene mathematische Modell der dynamischen Strukturregelung von kompletten Blutgefäßsystemen mit kapillaren, arteriellen und venösen Anteilen sowie der dazugehörigen intra- und extravaskulären Stofftransportprozesse in normalen und malignen Geweben, ermöglicht die Durchführung von Experimenten zur Gefäßstrukturbildung und Stoffverteilung "in silico".

### MATERIALIEN UND METHODEN

Das entwickelte strukturbehaftete mathematische Modell gestattet einerseits die Bearbeitung entwicklungsbiologischer Fragestellungen zur Abhängigkeit des Strukturbildungsprozesses von lokalen physiologischen Zustandsgrößen eines Gefäßsystems [2]. Andererseits können auf Basis der durch Simulation gewonnenen Gefäßstrukturen realistische Berechnungen der trans- und extravaskulären Flüssigkeits- und Stoffbewegungen durchgeführt, und so z. B. quantitative Angaben zur Verteilung von Medikamentenkonzentrationen gemacht werden.

Die gleichzeitige Berücksichtigung arterieller und venöser Teilsysteme in einem interdigitierenden, geschlossenen Gefäßnetz ist neuartig und zeichnet das Modell vor anderen Ansätzen aus, die entweder ganz auf eine strukturelle Beschreibung verzichten (Modelle mit kontinuierlich verteilten Parametern), oder ein Gefäßsystem auf offen sprossende Gefäßbäume reduzieren. Der Prozess der Gefäßsystem-Reorganisation basiert auf der kontinuierlichen dynamischen Umformung

des Gesamtsystems durch punktuelle Erweiterung, Degeneration oder Stagnation von Einzelgefäßen in Abhängigkeit von deren lokalen Zustandsgrößen (z. B. intravaskulärer Druck, Scher- und Umfangsspannung, extravaskuläre Sauerstoffkonzentration). Diese Elementaroperationen werden nach Bewertung der lokalen Zustandsgrößen eines Gefäßes durch Wahrscheinlichkeitsfunktionen ausgelöst. Die Berechnung der Hämodynamik in den flächig ausgedehnten Gefäßsystemen und die Ermittlung extravaskulärer Sauerstoffkonzentrationen geschieht durch Anwendung klassischer ingenieurwissenschaftlicher Verfahren, wie die Knotenmittanz-Matrix-Methode zur Netzwerkberechnung oder die aus der Potentialtheorie bekannten Greenschen Funktionen.

### ERGEBNISSE

Die in scherspannungsgeführten Simulationen erzeugten Gefäßsysteme zeigen eine sehr gute quantitative Übereinstimmung mit bekannten strukturellen, hämodynamischen und extravaskulären Daten realer Gefäßsysteme, was Grundvoraussetzung für einen aussagefähigen Einsatz des Modells zur Berechnung von Konzentrationen beliebiger Stoffe im Gewebe ist.

Auf diesen Ergebnissen basierend kann durch den Einsatz numerischer Verfahren die durch ein System gekoppelter Diffusions-Konvektionsgleichungen beschriebene Verteilung von hochmolekularen Stoffen (z. B. Medikamente) berechnet werden. Damit ist es möglich, den komplexen Zusammenhang zwischen vaskulärer und lymphatischer Quell- und Senkendichte, interstitiellem Druck und extravaskulären Stoffkonzentrationen quantitativ zu erfassen [3].

Zusätzlich wird die Normalgewebeverdrängung und damit auch die Kompression des dort eingelagerten Gefäßsystems durch Wachstum eines kugelförmigen Tumors mathematisch beschrieben (Abb. 1).

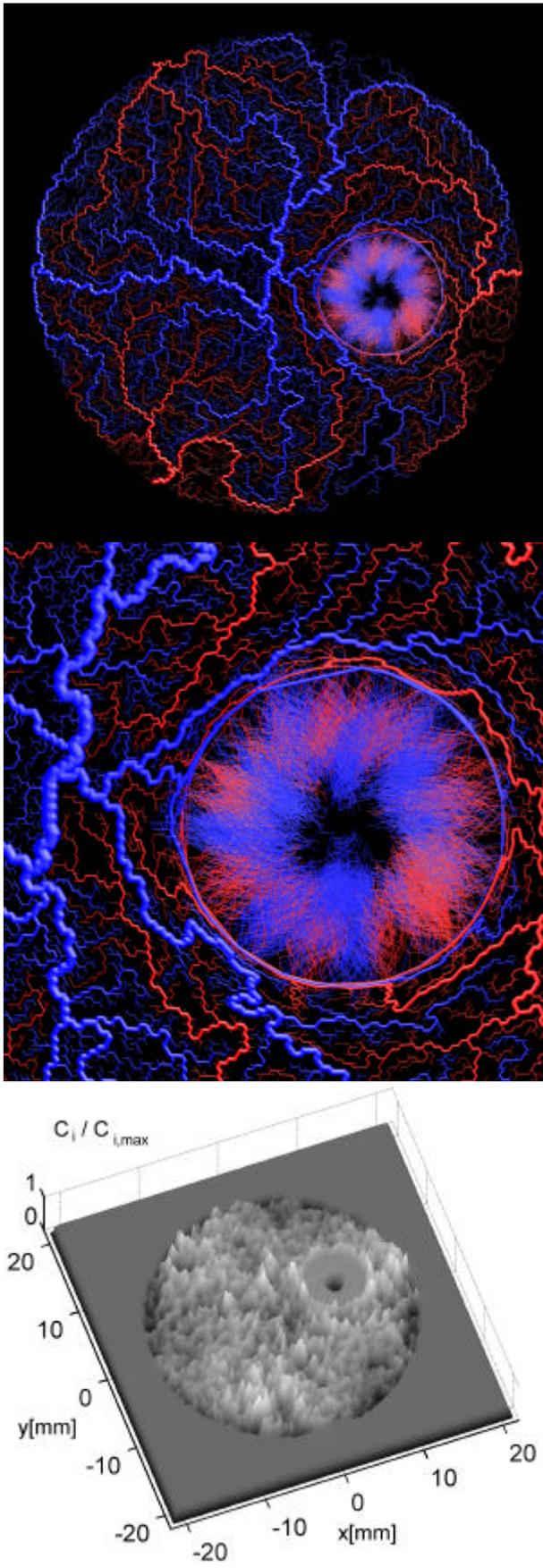


Abbildung 1: Oben: vaskularisiertes Normalgewebe und eingelagerter Tumor. Mitte: Ausschnitt, beachte Verdrängung von Normalgewebe und –gefäßsystem. Unten: Interstitielle Stoffkonzentration von Molekülen mit einem Molekulargewicht von  $10^5$  Dalton .in einem Tumor und umgebendem Normalgewebe.

Es kann gezeigt werden, daß die durch Gefäßkompression verursachte Erhöhung des Flußwiderstandes zu einer erheblichen Verminderung des intravaskulär transportierten Blutstroms beitragen kann und so einen oft vernachlässigten Grund für unzureichende Anreicherung antineoplastischer Substanzen im Tumor darstellt.

#### DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Aufgrund der guten Übereinstimmung der Simulationsergebnisse mit vorhandenen, experimentell gewonnenen Daten, bietet das hier vorgestellte mathematische Modell die Möglichkeit, vertrauenswürdige Aussagen über strukturbildende Prozesse wie auch physiologische Stoffverteilungsvorgänge in vaskularisierten Geweben zu machen, die über bekanntes Wissen hinausgehen. Da es im Rahmen von Simulationsstudien keine Beschränkungen für die Beobachtbarkeit der modellierten Vorgänge gibt, können hiermit Einsichten in physiologische Zusammenhänge und Prozesse gewonnen werden, die realen experimentellen Untersuchungen nicht zugänglich sind.

#### LITERATURHINWEISE

- [1] W. Düchting: „Medizin und Technik: Computersimulationen in der Krebsforschung“, *Med. Klin.*, 93 (Nr.9), pp. 565-570, 1998.
- [2] R. Gödde, H. Kurz: „Structural and biophysical simulation of angiogenesis and vascular remodeling“, *Developmental Dynamics*, 220, pp. 387-401, 2001.
- [3] R. Gödde, W. Düchting, H. Kurz: „Simulation of angiogenesis, vascular remodelling and haemodynamics in normal and neoplastic microcirculatory networks.“, *Ann. Anat.*, 182 (suppl.), pp. 9-10, 2000.

Dr. Göddes aktuelle Adresse ist :  
 dSPACE GmbH,  
 Technologiepark 25,  
 33100 Paderborn  
 rgoedde@dspace.de