Stephan Scheidegger

# Modelle in der medizinischen Biophysik

© 2011

Stephan Scheidegger Modelle in der medizinischen Biophysik

1. Auflage 2012

Autor: Prof. Dr. Stephan Scheidegger Zentrum für Angewandte Mathematik und Physik ZHAW

Technikumstrasse 9 8401 Winterthur

scst@zhaw.ch

Rechtlicher Hinweis:

Das vorliegende Skript ist für die Ausbildung von Studierenden gedacht. Für Angaben zu Dosierungen oder Therapien wird keinerlei Gewähr übernommen. Diese sind lediglich als Beispiele zur Illustration der Methode gedacht. Modelle müssen vor der Anwendung im klinischen Bereich durch entsprechende Experten genau Überprüft werden.

## Inhalt

## Vorwort

Teil A: Grundlagen der System-Biophysik

1. Mathematische Beschreibung des Wachstums	1
2. Modellierung biologischer Regelkreise	39
3. Transport und Verteilung von Stoffen: Bio- und Pharmakokinetik	66
4. Dynamische Modellierung der Wirkung von Therapien	77

## Teil B: Strahlenbiophysik

5. Eigenschaften ionisierender Strahlung	89
6. LET, Dosis und Dosisbegriffe	99
7. Modellierung in der Strahlentherapie	108
8. Modellierung in der Nuklearmedizin	120

Literatur
-----------

127

### Vorwort

Die Systembetrachtung im Zusammenhang mit der Medizin, insbesondere auch bei klinischen Fragestellungen eröffnet neue Einsichten. Dabei ist hier mit System ein biologisches System gemeint, welches sich (mehr oder weniger gut) in einem Modell abbilden und quantitativ untersuchen lässt. Dabei kann auf Systemtheoretische Ansätze aus der Mathematik zurück gegriffen werden.

Die Reaktion einer Zelle, eines Gewebes, eines Organs oder des gesamten Organismus auf einen äusseren Einfluss kann als Systemantwort aufgefasst werden. Insofern sind auch Phänomene wie Intelligenz, Bewusstsein oder Krankheit Systemeffekte. Dies ist natürlich nur eine partielle Sichtweise, sie stellt aber in letzter Konsequenz eine deutliche Erweiterung zum vorherrschenden linear-geometrischen Weltbild dar, welches in der medizinischen Lehre und Forschung nach wie vor dominiert.

Zentral an der System-Sichtweise ist die dynamische Betrachtung. Anstelle eines statischen Zusammenhangs (häufig salopp mit dem Begriff Formel bezeichnet) tritt ein dynamisches, d.h. die zeitliche Evolution des Systems mitberücksichtigendes Modell. Die mathematische Darstellung des Modells kann über Differenzialgleichungen oder über einen mathematischen Algorithmus erfolgen. Diese Beschreibung lässt aber nur in den einfachsten Fällen eine geschlossene mathematische Lösung zu. Dies dürfte mit ein Grund sein, warum die Systembetrachtung in vielen Gebieten der medizinischen Forschung und Klinik nicht etabliert ist. Erst die Simulation dieser Systeme mittels Computer eröffnet die Möglichkeit, durch exploratives Vorgehen eine tiefere Einsicht in das Verhalten biologischer Systeme zu gewinnen. Zu den in-vitro - und in-vivo – Experimenten kommt somit die Möglichkeit der in-silico - Experimente hinzu. Es darf dabei nicht verschwiegen werden, dass dieser Zugang zwar eine deutliche Erweiterung des Methodenspektrums in der biomedizinischen Forschung darstellt, jedoch auch mit einigen Problemen verbunden ist. Eines davon ist der hohe Grad an Komplexität, welche biologischen Systemen zugrunde liegt. Dies ist aber kein Grund, im Voraus diesen Ansatz abzulehnen - wo keine Fragen gestellt werden, wird man in der Regel auch keine Antworten erhalten. Ein interessanter Aspekt an biologischen Systemen ist dabei das Lernen über den Umgang mit Komplexität.

Das vorliegende Skript ist führt in mathematische Grundlagen des Modellierens von biologischen Systemen ein. Dabei handelt es sich keineswegs um eine vollständige Zusammenstellung aller Ansätze: Es wird bewusst auf einige exemplarische Beispiele fokussiert. Dies wird auch mit dem Begriff medizinische Biophysik etwas betont. Die moderne Biophysik ist sehr viel breiter als hier dargestellt. Das erste Kapitel beschränkt sich zwecks Darlegung einiger Grundideen der Modellierung bewusst auf Populationsmodelle. Im zweiten Kapitel werden nur ausgewählte Beispiele präsentiert. Insgesamt wird ein recht weiter Bogen von den Grundkonzepten hin zu einigen ausgewählten, sehr speziellen Beispielen aus der Strahlenbiologie geschlagen – dies mit dem Ziel, einen Eindruck von der Methodik zu vermitteln.

Im August 2011

Stephan Scheidegger

### Teil A: Grundlagen der System - Biophysik

#### 1. Mathematische Beschreibung des Wachstums

Natürlich lässt sich Leben nicht auf die Prozesse der Zellteilung, Wachstum, Differenzierung und Konkurrenz reduzieren, aber die mathematische Beschreibung dieser Prozesse gestattet einen durchaus tiefen Einblick in dies Verhalten biologischer Systeme. Die Systembetrachtung steht dabei in diesem Kapitel im Vordergrund. Ein solches System kann eine oder mehrere Populationen in einem Ökosystem sein, ein Individuum (Organismus), ein Organ oder Gewebe, eine Zelle oder sogar ein subzelluläres System (Zellorganellen, Zellkern). Im Folgenden soll die Populationsdynamik von Individuen oder biologischen Einheiten, wie Zellen (z.B. Mikroorganismen) betrachtet werden, welche sich in einem bestimmten Gebiet oder Verteilungsraum (Kompartiment) befinden.

#### Einfache Populationsmodelle

Die Zahl (Populationsgrösse) dieser Einheiten (Individuen, Zellen) sei N. Durch Wachstum verändert sich die Populationsgrösse, somit ist diese eine Funktion der Zeit N = N(t). Für die mathematische Beschreibung von Systemen ist es Vorteilhaft, die Änderungsrate der Systemgrösse(n) zu betrachtet, in Fall des Wachstums einer Population also die zeitliche Ableitung der Anzahl N = N(t):

$$\frac{dN}{dt} = \dot{N} \tag{Eq.1}$$

Bei einer sich vermehrenden Population, welche gleichzeitig auch Abgänge z.B. durch Todesfälle erfährt, ergibt sich nun die aktuelle Änderung der Populationsgrösse aus der Bilanz der Zuflüsse (Anzahl Geburten oder Zellteilungen pro Zeit) und der Abflüsse Anzahl Sterbefälle oder Zelluntergänge pro Zeit):

$$\frac{dN}{dt} = Geburtenrate - Sterberate$$

Der wohl einfachste Fall von Wachstum (abgesehen vom Nullwachstum) stellt das sogenannte lineare Wachstum dar. Ist die Produktionsrate (Geburtenrate) konstant, ergibt sich die Gleichung  $\dot{N} = dN/dt = \alpha = const$ . Die Lösung ergibt sich durch Integration dieser Gleichung und ist eine Gerade mit der Steigung  $\alpha$ :  $N(t) = \alpha t + N_0$ . Etwas spannender und auch näher an der Biologie ist der Fall des exponentiellen Wachstums. Dabei wird angenommen, dass die Wachstumsrate linear von der Zahl der vorhandenen Individuen oder Zellen abhängt (z.B. bei asexueller Vermehrung oder Zellteilung). Mit dem Wachstumskoeffizient  $\alpha$  ergibt sich:

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N \tag{Eq.2}$$

Durch Separieren und Integrieren ergibt sich:

$$\int \frac{dN}{N} = \ln |N| = \int \alpha dt = \alpha t + const.$$

Und somit:  $N(t) = e^{\alpha t + const} = e^{\alpha t} \cdot e^{const}$ . Die Bestimmung der Konstante erfolgt durch die Anfangsbedingung  $N(t=0) = N_0 = 1 \cdot e^{const}$ . Es resultiert die Lösung:

$$N(t) = N_0 \cdot e^{\alpha t} \tag{Eq.3}$$

Aus der Lösung lässt sich nun die Zeit ermitteln, welche für eine Verdoppelung der Population benötigt wird (bei Tumoren z.B. die Tumorverdoppelungszeit):

$$\frac{N(T_2)}{N_0} = 2 = e^{\alpha T_2} \rightarrow T_2 = \frac{\ln 2}{\alpha}$$

Exponentielles Wachstum lässt sich in der Natur durchaus beobachten (z.B. explosionsartiges Wachstum von Algen in Seen oder von Mikroorganismen, Tumorwachstum in bestimmten Phasen), jedoch wird das Wachstum häufig durch das Angebot an Nährstoffen gesteuert. Gehemmtes Wachstum kann z.B. auftreten, wenn Zellen oder Mirkoorganismen nicht einer Suspension (Nährlösung mit Zellen), sondern auf einem dünnen Nährboden wachsen. Dann kann der Fall eintreten, dass nur die Zellen in der Randzone sich weiter teilen. Befinden sich auf der Fläche einer kreisförmig wachsenden Kultur *N* Zellen, so ist die Zahl der Zellen in der wachstumsaktiven Randzone proportional zum Radius der Kultur und somit zu  $\sqrt{N}$ . Entsprechend muss die Gleichung Eq.2 modifiziert werden, es resultiert:

$$\frac{dN}{dt} = \alpha \sqrt{N} \tag{Eq.4}$$

Auch für diese Differentialgleichung lässt sich durch Separation und Integration problemlos die Lösung finden:

$$\int \frac{dN}{N^{0.5}} = \int N^{-0.5} dt = 2N^{0.5} = \int \alpha dt = \alpha t + const.$$

Und somit:  $N = (2\alpha t + 2const.)^2$ . Auch hier erfolgt die Bestimmung der Konstante durch die Anfangsbedingung  $N(t=0) = N_0 = (2const.)^2$ . Es ergibt sich nun die folgende Lösungsfunktion:

$$N(t) = \left(2\alpha t + \sqrt{N_0}\right)^2 \tag{Eq.5}$$

Wie bei der Lösung für das exponentielle Wachstum (Eq.3) nimmt auch die Wachstumsrate stetig zu, aber vergleichsweise (gemessen an N) langsamer – das Wachstum ist etwas gebremst.

Eine andere Art der Hemmung ergibt sich, wenn eine Sterberate eingeführt wird. Bei einer Sterberate, welche linear proportional zur Populationsgrösse ist ( $\beta N$  mit dem Sterbekoeffizienten  $\beta$ ) ergibt sich:

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N - \beta N = (\alpha - \beta) \cdot N$$
 (Eq.6)

Die Lösung ergibt nun wieder eine exponentiell wachsende Population:

$$N(t) = N_0 \cdot e^{(\alpha - \beta) \cdot t}$$
 (Eq.7)

Alle bisher vorgestellten Populationsmodelle zeigen ein unbegrenztes Wachstum. In biologischen Systemen mit begrenzten Wachstumsressourcen ist jedoch ein unbegrenztes Wachstum nicht möglich. Ein einfaches Modell, welches ein begrenztes Wachstum zeigt, erhält man mit der Kombination von linearem Wachstum (mit konstanter Wachstumsrate  $\alpha$ ) und einer Sterberate, welche linear proportional zur Populationsgrösse ist ( $\beta N$ ):

$$\frac{dN}{dt} = \alpha - \beta N \tag{Eq.8}$$

Durch Separation und Integration folgt:

$$\int \frac{dN}{\alpha - \beta N} = -\frac{1}{\beta} \ln |\alpha - \beta N| = t + const.$$

Und somit:

$$N = \frac{\alpha}{\beta} - e^{-\beta t} \cdot const.$$

Mit der Anfangsbedingung  $N(t=0) = N_0 = \alpha / \beta - const.^*$  und somit const.<sup>\*</sup> =  $\alpha / \beta - N_0$  folgt:

$$N(t) = \frac{\alpha}{\beta} - \left(\frac{\alpha}{\beta} - N_0\right) \cdot e^{-\beta t}$$
(Eq.9)

Für  $t \to \infty$  wird der Gleichgewichtszustand  $N_{eq} = \alpha / \beta$  erreicht. Dies lässt sich unabhängig der Lösungsfunktion auch direkt aus der Differentialgleichung (Eq.8) durch Nullsetzen der Ableitung ermitteln:  $0 = \alpha - \beta N_{eq}$ .

Messungen an Zellpopulationen (Zellkulturen, Tumore) zeigen, dass nach einer initial exponentiellen Wachstumsphase eine Zunahme der Verdoppelungszeit  $T_2$  beobachtet werden kann. Der Grund liegt in einer durch die Konkurrenz um Nährstoffe und Lebensraum bedingte Hemmung. Etwas näher an einer (Zell-) Population, welche durch Zellteilung initial ein exponentielles Wachstum, dann aber nährstoffbedingte Hemmung zeigt, ist das sogenannte logistische Wachstum. Die Hemmung einer Zelle bedingt die Anwesenheit einer anderen Zelle. Bei einer homogenen Verteilung der Zellen im betrachteten Kompartiment kann quasi eine Interaktionswahrscheinlichkeit betrachtet werden. Diese ist proportional zur Zellanzahl im Quadrat  $N^2$ . Somit kann ein quadratischer Hemmungsterm angesetzt werden:

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N - \beta N^2 \tag{Eq.10}$$

Das System ist durch ein exponentielles Wachstum charak-terisiert, welches nach einer bestimmten Zeit in ein Gleichgewicht übergeht (Fig.1). Für die Funktion N im Gleichgewichtszustand  $N_{eq}$  gilt die Bedingung:

$$\alpha N_{eq} - \beta N_{eq}^2 = 0$$

Daraus kann direkt  $N_{eq}$  berechnet werden:  $N_{eq} = \frac{\alpha}{\beta}$ 

Eq.10 kann analytisch gelöst werden. Ein Weg zur Lösung von Eq.10 führt im Prinzip auch über eine Separation und Integration:

$$\int \frac{dN}{\alpha N - \beta N^2} = \int dt$$
 (Eq.11)

Das Problem ist nun der Nenner des Bruchs auf der linken Seite von Eq.11. Hier kann nun eine Partialbruchzerlegung weiter helfen:

$$\frac{\tau \cdot dN}{N} + \frac{\xi \cdot dN}{\alpha - \beta N} = \frac{\tau \cdot dN(\alpha - \beta N) + \xi \cdot dN \cdot N}{N \cdot (\alpha - \beta N)}$$

Die neu eingeführten Konstanten  $\tau$  und  $\xi$  können durch einen Koeffizientenvergleich bestimmt werden:  $\alpha \tau dN$ - $(\tau \beta - \xi)N \cdot dN = dN$  folgt  $\alpha \tau = 1$  und  $\tau \beta - \xi = 0$ . Damit gilt:  $\tau = \alpha^{-1}$  und  $\xi = (\beta / \alpha)$ . Nun kann das Integral Eq.11 geschrieben werden als:

$$\frac{1}{\alpha}\int\frac{dN}{N} + \frac{\beta}{\alpha}\int\frac{dN}{\alpha - \beta N} = \int dt$$

Durch Integration resultiert:

$$\frac{1}{\alpha} (\ln(N) - \ln(\alpha - \beta N)) = t + c$$

Dabei ist zu beachten, dass  $\int (\alpha - \beta N)^{-1} dN = -\beta^{-1} \cdot \ln(\alpha - \beta N)$  ist. Durch Zusammenfassen der Logarithmen und Multiplikation mit  $\alpha$  ergibt sich:

$$\ln\!\left(\frac{N}{\alpha-\beta N}\right) = \alpha(t+c)$$

Daraus folgt:

$$\frac{N}{(\alpha - \beta N)} = e^{\alpha(t+c)}$$

Es bleibt nun die Aufgabe, die Gleichung nach N(t) aufzulösen:

$$N(t) = \frac{\alpha e^{\alpha(t+c)}}{1+\beta e^{\alpha(t+c)}} = \frac{\alpha}{e^{-\alpha(t+c)}+\beta}$$

Wiederum gilt es, die Integrationskonstante c zu bestimmen. Dafür wird t = 0 gesetzt. Die allgemeine Lösung zu Eq.20 ist gegeben durch:

$$N(t) = \frac{\alpha}{-(\beta - \alpha / N_0) \cdot e^{-\alpha t} + \beta}$$
(Eq.12)

In Fig.1 sind Lösungen für verschiedene Parameterwerte gezeigt.



Fig.1. Numerische Lösungen der Differentialgleichung  $dN/dt = \alpha N - \beta N^2$ : Die Simulation erfolgte für ein Zeitintervall von 100 s mit Zeitschritten  $\Delta t = 1$  s. Der Startwert  $N_0$  beträgt 0.01. Die Werte  $\alpha$  und  $\beta$  betragen 0.2 s<sup>-1</sup> und 0.05 s<sup>-1</sup> (Kurve a); 0.1s<sup>-1</sup> und 0.1 s<sup>-1</sup> (Kurve b); 0.1 s<sup>-1</sup> und 0.2 s<sup>-1</sup> (Kurve c); 0.1 s<sup>-1</sup> und 0.4 s<sup>-1</sup> (Kurve d).

Im Prinzip liefern alle Gleichungen des Typs  $dN/dt = \alpha N - \beta N^n$  für n > 1 ein begrenztes Wachstum (Fig.2). Es kann dann für  $t \rightarrow \infty$  der folgende Gleichgewichtszustand erreicht werden:



Fig.2. Numerische Lösungen der Differentialgeichung  $dN/dt = \alpha N - \beta N^n$  für  $N_0 = 1$ , gerechnet mit  $\Delta t = 1$  Einheit (gerechnetes Zeitintervall = 100 Einheiten = 100 U): (a) n = 2,  $\alpha = 0.1 \text{ U}^{-1}$ ,  $\beta = 0.01 \text{ U}^{-1}$ ; (b) n = 3,  $\alpha = 0.1 \text{ U}^{-1}$ ,  $\beta = 0.001 \text{ U}^{-1}$ ; (c) n = 5,  $\alpha = 0.1 \text{ U}^{-1}$ ,  $\beta = 0.00001 \text{ U}^{-1}$ .

Im Prinzip lässt sich ein System mit gehemmtem Wachstum auch anders abbilden. Anstelle einer hemmenden Wechselwirkung der Zellen und somit eines quadratischen Hemmungsterm in Eq.10 könnte auch eine Hemmung durch begrenzte Nährstoffe in Betracht gezogen werden, wobei die zeitliche Änderung der Nährstoffkonzentration im Modell direkt abgebildet wird. Ein einfaches physiologisches Modell kann durch folgende Überlegungen aufgestellt werden: Die zeitliche Änderung der Nährstoffkonzentration c = c(t) ist gegeben durch eine Zufuhr ins betrachtete Kompartiment und den Verbrauch dieser Nährstoffe durch die Zellpopulation *N*:

$$\frac{dc}{dt} = Zufl \ddot{u}sse - Abfl \ddot{u}sse$$

Der Zufluss an Nährstoffen kann als linear proportional zur Konzentrationsdifferenz zwischen einer Referenzkonzentration  $c_{ref}$  (z.B. Konzentration ausserhalb des Kompartiments oder Gleichgewichtsniveau) und der aktuellen Konzentration c = c(t). Der Abfluss ist durch den Verbrauch der Population gegeben und somit proportional zur Populationsgrösse, also zu N:  $dc/dt = k_1 \cdot (c_{ref} - c) - k_2 N$ . Die Änderung der Populationsgrösse ihrerseits wird nun durch ein konzentrationsabhängiges Wachstum bestimmt, Eq.2 modifiziert sich zu  $dN/dt = \alpha(c) \cdot N$ . Zur Ermittlung von  $\alpha(c)$  können zwei Randbedingungen in Betracht gezogen werden. Oberhalb einer bestimmten Konzentration wird die Zellteilungsgeschwindigkeit nicht mehr durch c beeinflusst, das Wachstum ist durch eine populationsintrinsische Geschwindigkeit gegeben. Unterhalb einer bestimmten Schwelle hingegen resultiert ein Nullwachstum,  $\alpha(c) = 0s^{-1}$ . Dazwischen ändert sich  $\alpha(c)$ , in der Regel stetig. In der Pharmakologie und in der Physiologie sind dabei sogenannte sigmoide Wirkungsfunktionen häufig (Fig.3). Wichtig für das Modell ist jedenfalls, dass die Wachstumsdynamik korrekt abgebildet wird. Hinter der Funktion  $\alpha(c)$ verbirgt sich natürlich ein dynamisches System, d.h. Regelkreise, welche den Zellzyklus und den Zellmetabolismus nährstoffabhängig steuern. Solange jedoch nicht weitere Eigenschaften dieses Subsystems ins Wachstumsmodell einfliessen, genügt das Ansetzen eines funktionalen Zusammenhangs zwischen der Nährstoffkonzentration und dem Wachstumskoeffizienten. Als Ansatz für eine sigmoidale Funktion kann in Anlehnung an Eq.12 folgende Funktion verwendet werden:

$$\alpha(c) = \frac{\lambda_1}{-(\lambda_2 - \lambda_1 / \alpha_0) \cdot e^{-\lambda_1 c} + \lambda_2}$$

Neben der Wachstumshemmung muss auch das Absterben von Zellen oder Individuen berücksichtigt werden. Dies könnte durch einen separaten Eliminationsterm modelliert werden. Im Prinzip lässt sich aber die Elimination durch eine modifizierte Funktion  $\alpha(c)$  verwirklichen:

$$\alpha(c) = \frac{\lambda_1}{-(\lambda_2 - \lambda_1 / \alpha^*) \cdot e^{-\lambda_1 c} + \lambda_2} - \frac{\lambda_1}{2\lambda_2}$$
(Eq.14)

Diese Funktion (Eq.14) hat für Konzentrationen unterhalb einer bestimmten Schwelle negative Werte (bei c = 0  $\alpha(0) = \alpha^* - \lambda_1 / (2 \cdot \lambda_2)$ ). Für sehr kleine Werte von  $\alpha^* (\langle \langle \lambda_1 / (2 \cdot \lambda_2) \rangle)$  bewegen sich die Werte von  $\alpha(c)$  ungefähr zwischen  $\lambda_1/(2 \cdot \lambda_2)$  und  $-\lambda_1/(2 \cdot \lambda_2)$  (Fig.3). Die Konzentration  $c_{crit}$ , unterhalb derer die Werte von  $\alpha(c)$  negativ werden, also das Sterben überwiegt, lässt sich durch die folgende Bedingung finden:  $\alpha(c) = 0 \rightarrow -(\lambda_2 + \lambda_1/\alpha^*) \cdot e^{-\lambda_1 c} + \lambda_1 = 2\lambda_2$  und somit:

$$c_{crit} = -\frac{1}{\lambda_1} \ln \left( -\frac{2\lambda_2 - \lambda_1}{\lambda_2 + \lambda_1 / \alpha^*} \right)$$
(Eq.15)

Das System wird nun durch folgendes System beschrieben:

$$\frac{dc}{dt} = k_1 \cdot (c_{ref} - c) - k_2 \cdot N$$
(Eq.16)
$$\frac{dN}{dt} = \left(\frac{1}{\lambda_2 - (\lambda_2 - \lambda_1 / \alpha^*) \cdot e^{-\lambda_1 c}} - \frac{1}{2\lambda_2}\right) \cdot \lambda_1 \cdot N$$



Fig.3. Verlauf von  $\alpha(c)$ : Die Parameterwerte sind in Tab.1 gegeben.

In Fig.4 ist der zeitliche Verlauf der Konzentration und in Fig.5 der zeitliche Verlauf der Populationsgrösse gegeben. Für die Berechnungen wurden die Parameterwerte in Tab.1 verwendet.

Parameter	
<i>k</i> <sub>1</sub>	100 U <sup>-1</sup>
<i>k</i> <sub>2</sub>	0.01 AU/U
C <sub>ref</sub>	1 AU
$\lambda_1$	14 AU <sup>-1</sup>
$\lambda_2$	1.4 U/AU
$\alpha^{*}$	10 <sup>-4</sup> AU <sup>-1</sup>
$c(t=0) = c_0$	1 AU
$N(t=0) = N_0$	100

Tab.1. Verwendete Parameterwerte für Fig.3-5: AU = arbitrary units (Konzentrationseinheiten), U = time units (Zeiteinheiten)



Fig.4. Zeitlicher Verlauf der Konzentration für das System Eq.16



Fig.5. Zeitlicher Verlauf der Populationsgrösse (Anzahl Zellen oder Individuen N) für das System Eq.16



Fig.6. Zeitlicher Verlauf der Populationsgrösse (Anzahl Zellen oder Individuen *N*) für  $\lambda_1 =$  (a) 24, (b)36 und (c) 48 AU<sup>-1</sup>

Der zeitliche Verlauf in Fig.5 gleicht demjenigen des logistischen Wachstums in Fig.1. Wird aber das Wachstum im Verhältnis zur Nachlieferung der Nährstoffe immer schneller, zeigt das Modell (Eq.16) ein deutlich komplexeres Verhalten, bis hin zu Oszillationen. Ein solches Überschwingen der Population (Fig.6bc) kommt durch die Trägheit des Systems zustande, wenn die Population über den Gleichgewichtszustand hinaus wächst und sowohl das Absterben wie auch die Nachlieferung der Nährstoffe zu langsam erfolgen. Unter physiologischen Bedingungen ist jedoch die Wachstumsgeschwindigkeit deutlich kleiner als diejenige des Stofftransportes (s. Kapitel 3).

Die höhere Komplexität des Modells bzw. des Systems Eq.16 gestattet im Gegensatz zum logistischen Wachstum das Berücksichtigen nährstoffbedingter Variationen, z.B. auch Veränderungen des Nährstofftransports, welche unabhängig vom Verbrauch durch die Population sind (z.B. pathophysiologische Veränderungen der Nährstoffzufuhr). Dieser Vorteil muss aber im Vergleich zum logistischen Wachstum durch eine höhere Zahl von Parametern erkauft werden, welche für ein konkretes System unter Umständen experimentell ermittelt werden müssen.

### Konkurrenz und oszillierende Populationsmodelle

In einem biologischen System können (und das ist häufig die Regel) mehrere Populationen (also z.B. Zelltypen) existieren und interagieren. Dabei kann Konkurrenz z.B. um die vorhandenen Nahrungsressourcen, aber auch symbiotisches oder probiotisches Verhalten auftreten. Bereits in den 20er-Jahren wurden Überlegungen zur mathematischen Betrachtung von solchen biologischen Systemen angestellt [Lot25], [Vol26]. Ein guter Einstieg in die Thematik liefert Jones & Sleeman [Jon03].

Als erstes soll die gegenseitige Konkurrenz zweier Populationen betrachtet werden. Die Theorie dazu ist unter dem Begriff *Competition Theory* bekannt [Alb74], [Goe71]. Diese Theorie lässt sich auf verschiedenste Probleme in der Biologie anwenden. So wurde die Wachstumsdynamik von Tumoren unter dem Gesichtspunkt der Interaktion von Tumorzellen mit dem Wirtsgewebe untersucht [Gat91], [Gat96]. In einem ersten Schritt soll ein System ohne Selbsthemmung betrachtet werden. Sei  $N_1$  die Zahl der einer bestimmten Zellsorte und  $N_2$  die Zahl einer zweiten, anderen Zellsorte, so kann eine gegenseitige Hemmung (Konkurrenz) durch folgendes System beschrieben werden:

....

$$\frac{dN_{1}}{dt} = \alpha_{1}N_{1} - \gamma_{12}N_{1}N_{2}$$
(Eq.17)
$$\frac{dN_{2}}{dt} = \alpha_{2}N_{2} - \gamma_{21}N_{2}N_{1}$$

Dabei bestimmen der Koeffizient  $\alpha_i$  die Wachtumsgeschwindigkeit der Zellpopulation *i* und der Koeffizient  $\gamma_{ik}$  die Stärke der Interaktion (Hemmung) der Population *k* auf die Population *i*. Die Form des Hemmungsterms lässt sich mit folgendem Ansatz begründen: Die Zellen beider Populationen sind durchmischt und befinden sich in einer homogenen Umgebung (z.B. Nährmedium) mit einem konstanten Volumen<sup>1</sup>. Die Wahrscheinlichkeit, eine Zelle des Typs *i* anzutreffen, ist proportional zur Zellzahl  $N_i$ . Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Zelle des Typs *i* auf eine Zelle des Typs *k* trifft, ist somit proportional zu  $N_i \cdot N_k$ .

In einem zweiten Schritt kann nun die Selbsthemmung der einzelnen Populationen mitberücksichtigt werden. Dabei wird in Analogie zu Eq.16 (logistisches Wachstum) zu jeder Populationsgleichung der Hemmungsterm  $-\beta_i N_i^2$  hinzugefügt. Es resultiert somit aus Eq.69 folgendes System:

$$\frac{dN_{1}}{dt} = (\alpha_{1} - \beta_{1}N_{1}) \cdot N_{1} - \gamma_{12}N_{1}N_{2}$$
(Eq.18)
$$\frac{dN_{2}}{dt} = (\alpha_{2} - \beta_{2}N_{2}) \cdot N_{2} - \gamma_{21}N_{2}N_{1}$$

In Fig.7 sind die Resultate für das Modell ohne Selbsthemmung gezeigt. Dabei fällt auf, dass eine Population immer gewinnt, die andere aber ausstirbt. Das Aussterben kann allerdings nach einer langen Koexistenz, wie in Fig.7 gezeigt, eintreten.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Diese Voraussetzungen sind nicht in jedem biologischen System gegeben. Bei Tumoren z.B. wird bei diesem Modell von einer Infiltration der Tumorzellen ins gesunde Gewebe ausgegangen, was typisch ist für maligne Tumoren. Gutartigen Geschwüre hingegen sind häufig gekapselt, von einer Durchmischung der Zellen kann also nicht ausgegangen werden.



Fig.7. Resultate der Simulation eines Systems ohne Selbsthemmung (Eq.17): Startwerte  $N_1(0) = N_2(0) = 100$  Zellen,  $\alpha_1 = 0.1 \text{ U}^{-1}$ ,  $\gamma_{12} = 10^{-4} \text{ U}^{-1}$ ,  $\gamma_{21} = 1.2 \cdot 10^{-4}$ ; (a)  $\alpha_2 = 0.1075 \text{ U}^{-1}$ , (b)  $\alpha_2 = 0.1076 \text{ U}^{-1}$ , (c)  $\alpha_2 = 0.1075254 \text{ U}^{-1}$ ; Numerik: Runge-Kutta - Verfahren,  $\Delta t = 0.05$  U.

Für das Koexistenzgebiet typisch ist, dass die Änderungen der beiden Populationsgrössen  $N_1$  und  $N_2$  null werden. Es gilt somit:

$$\alpha_1 - \gamma_{12} N_{2eq} = 0$$
(Eq.19)
$$\alpha_2 - \gamma_{21} N_{1eq} = 0$$

Diese Bedingungen können für sich genommen auch für Minima, Maxima und Schulterpunkte gelten, sie repräsentieren also nicht zwingend ein stabiles Gleichgewicht. Wichtig ist hier, dass für eine Koexistenz die Änderungen für beide Populationsgrössen gleichzeitig null werden. Auch in diesem Fall muss es sich nicht zwingend um ein stabiles (streng genommen eigentlich permanentes) Gleichgewicht handeln, die Bedingungen gelten auch für eine kurzfristige Koexistenz (Pseudogleichgewicht). Für die (Pseudo-)-Gleichgewichtszustände  $N_{1eq}$  und  $N_{2eq}$ können folgende Bedingungen aus Eq.19 abgeleitet werden:

$$N_{2eq} = \frac{\alpha_2}{\gamma_{12}}$$
(Eq.20)
$$N_{1eq} = \frac{\alpha_1}{\gamma_{21}}$$

Bemerkenswert ist, dass die Grösse einer Population im Koexistenzbereich vom Wachstumskoeffizient der jeweils anderen Population abhängt. Nicht sofort klar ist die Bedeutung der Grössen im Zusammenhang mit den Resultaten in Fig.7. Einsetzen der Parameter und ein Vergleich mit den numerischen Werten schafft aber Klarheit. Die für Fig.7c verwendeten Werte ( $\alpha_1 = 0.1 \text{ U}^{-1}$ ,  $\gamma_{12} = 10^{-4} \text{ U}^{-1}$ ,  $\alpha_2 = 0.1075254 \text{ U}^{-1}$  und  $\gamma_{21} = 1.2 \cdot 10^{-4}$ ) führen zu folgende Werten:  $N_{1eq} = 896.045$  und  $N_{2eq} = 1000$ . Dies stimmt genau mit den numerischen Werten bei t = 100.5 U (Schulterpunkt für  $N_1$ ) überein.

Generell kann bemerkt werden, dass eine kleine Differenz in der Wachstumsrate über Aussterben oder Überleben entscheidet – ein Umstand, welcher wahrscheinlich für die evolutionäre Entwicklung des Lebens zentral war und ist. Dabei wurde bei den Simulationen in Fig.7 von gleich grossen Anfangspopulationen ausgegangen. Es stellt sich nun auch die Frage, ob ein kleiner Vorsprung beim Startwert ebenfalls bezüglich des Endzustands entscheidend ist. Im Fall von Fig.7b trifft das tatsächlich zu: Mit den Startwerten  $N_1(0) = N_2(0) = 100$  Zellen stirbt die Population 1 aus, wird aber  $N_1(0) = 101$  gesetzt, so gewinnt die Population 1 den Überlebenskampf. Daraus können natürlich keine allgemeinen Schlüsse abgeleitet werden, da auch Fälle mit stark unterschiedlichen Anfangswerte und Wachstumskoeffizienten untersucht werden müssten. Es zeigt aber, dass das System die Tendenz hat, bei kleinen Änderungen stark zu reagieren.

Eine umfassende und abschliessende Untersuchung dieses Systems würde hier den Rahmen sprengen. Vielmehr soll noch kurz auf verschiedene Varianten des Systems eingegangen werden. So zeigt Fig.8 das bereits untersuchte System mit Selbsthemmung.



Fig.8. Konkurrenz und Selbsthemmung: Folgende Parameter wurden verwendet:  $\alpha_1 = 0.2$ U<sup>-1</sup>,  $\beta_1 = 10^{-4}$  U<sup>-1</sup>,  $\gamma_{12} = 2 \cdot 10^{-4}$  U<sup>-1</sup>,  $\alpha_2 = 0.205$  U<sup>-1</sup>,  $\beta_2 = 10^{-4}$  U<sup>-1</sup>,  $\gamma_{21} = 2.25 \cdot 10^{-4}$  U<sup>-1</sup>; Numerik: Runge-Kutta – Verfahren mit  $\Delta t = 0.05$  s.

Bei den verwendeten Parametern ist in Fig.8 gut zu erkennen, wie das System zwei Phasen durchläuft. Die erste Phase (bis ca. 120 Zeiteinheiten) zeichnet sich durch die Konkurrenz der beiden Populationen aus und zeigt ein ähnliches Muster, wie die Systeme ohne Selbsthemmung. Stirbt die eine Population aus, so wächst die andere bis zu einem Gleichgewichtsniveau an. Dies entspricht dem logistischen Wachstum. Dieses Gleichgewichtsniveau der Population *i* ist durch  $N_{ieq} = \alpha_i / \beta_i$ gegeben. Die beiden Phasen werden aber nicht vollständig unabhängig von einander durchlaufen. Wird im Beispiel von Fig.8 der Koeffizient für die Selbsthemmung  $\beta_1$  halbiert, so verdoppelt sich  $N_{1eq}$  auf 4000 Zellen, wie es die Theorie vorher sagt. Jedoch tritt das System bereits nach ca. 60 Zeiteinheiten in die zweite Phase (Population 2 stirbt aus). Die Senkung der Selbsthemmung führt also bereits in der ersten Phase zu einem stärkeren Anstieg und somit zu einem Konkurrenzvorteil, obwohl die Selbsthemmung erst bei Werten oberhalb von ca. 3000 Zellen für  $N_1$  wirklich zum Tragen kommt.

Die mit Eq.17 und Eq.18 beschriebenen Modelle sind bezüglich der gegenseitigen Hemmung symmetrisch. Im Fall eines Räuber-Beute- Systems kann aber eine asymmetrische Hemmung auftreten. Die Räuber hemmen die Beutepopulation, eine grosse Beutepopulation begünstigt aber das Wachstum der Räuberpopulation. Sei nun *N* die Anzahl Tiere einer Rauntierspezies und *M* die potentielle Beute, von der sich die Raubtiere ernähren. Wird *N* klein, so bedeutet dies Nahrungsknappheit für die Raubtiere. Dies hat einen begrenzenden Einfluss auf das Wachstum von *M*. Eine einfache Variante, welche diesem Sachverhalt gerecht wird, ist ein Vorzeichenwechsel beim Hemmungsterm der Raubtierpopulation. Damit das Wachstum nur durch die Beute bestimmt wird, muss noch der Wachstumsterm  $\alpha_N N$  durch einen Eliminierungsterm  $-\beta_N N$  ersetzt werden. Entsprechend resultiert das folgende System:

$$\frac{dN}{dt} = -\beta_N N + \gamma_{MN} MN$$
(Eq.21)
$$\frac{dM}{dt} = (\alpha_M - \beta_M M)M - \gamma_{NM} NM$$

Dabei wird hier nur bei der Beute die Selbsthemmung berücksichtigt. Dieses System entspricht einem sog. Volterra-Lotka-Modell [Goe71]. Je nach den gewählten Werten für die Parameter durchläuft das System identische Zyklen verschieden schnell (Fig.9). Dabei zeichnet sich ein Zyklus durch ein gleich bleibendes Grundmuster aus, welches durch einen schnellen Anstieg der Zahl der Raubtiere und einen anschliessenden exponentiellen Zerfall charakterisiert wird.

Ein allgemeineres Modell ist das Rosenzweig-Mac Arthur – Modell [Jon03]:

$$\frac{dN}{dt} = -\beta_N N + k \cdot h(M, N)$$
(Eq.22)
$$\frac{dM}{dt} = f(M) - h(N, M)$$

Dabei sind f(M) und h(M,N) wählbare Funktionen, welche an das entsprechende biologische Modell angepasst werden müssen.



Fig.9. Entwicklung zweier Populationen in einem Räuber-Beute-Modell (Volterra-Lotka-Modell, Eq.21), folgende Parameterwerte wurden verwendet:  $\gamma_{MN} = \gamma_{NM} = 0.01 \text{ U}^{-1}$ , (a)  $\beta_N = 0.1 \text{ U}^{-1}$ ,  $\alpha_M = 0.1 \text{ U}^{-1}$ ; (b)  $\beta_N = 0.1 \text{ U}^{-1}$ ,  $\alpha_M = 2.0 \text{ U}^{-1}$ ; (c)  $\beta_N = 0.2 \text{ U}^{-1}$ ,  $\alpha_M = 2.0 \text{ U}^{-1}$ ; Numerik: Runge-Kutta-Verfahren,  $\Delta t = 0.1 \text{ U}$ .

Die Lösungen in Fig.9 können in Phasendiagrammen dargestellt werden. Nahe liegend ist ein Phasendiagramm in einem *N-M*-Raum (oder *N-M*-Phasenebene), welches die für zyklische Prozesse (Oszillationen) typisch ringförmig geschlossene Struktur besitzt (Fig.10).



Fig.10. Phasendiagramm für Volterra-Lotka – Modell; folgende Parameterwerte wurden verwendet:  $\gamma_{MN} = \gamma_{NM} = 0.01 \text{ U}^{-1}$ ,  $\beta_N = 0.1 \text{ U}^{-1}$ ,  $\alpha_M = 2.0 \text{ U}^{-1}$ ; Numerik: Runge-Kutta-Verfahren,  $\Delta t = 0.1 \text{ U}$ .

Andere Darstellungen ergeben sich, wenn die zeitliche Änderung von N, also dN/dt=  $\dot{N}$  mit N selbst verglichen wird. In dieser N- $\dot{N}$  - Phasenebene lassen sich die hier diskutierten Wachstumsmodelle ebenfalls charakterisieren [Jon03].

Modelle vom Lotka-Volterra- Typus sind nicht nur für die Modellierung von Ökosystemen interessant, sie können auch zelluläre Systeme beschreiben, z.B. die Interaktion zwischen verschiedenen Geweben. So kann z.B. das Wachstum von Bakterien einen Stimulus für Zellen des Immunsystems darstellen, welche dann in das entsprechende Areal einwandern und Bakterien eliminieren. Generell führt die Modellierung von Systemen im Bereich Infektionen zu Populationsmodellen auf verschiedenen Ebenen: auf zellulärer Ebene zur Modellierung der Interaktion von Bakterien, Viren, Wirtsgewebe und Immunzellen, auf der Ebene von vielen Individuen in einer Population (Bevölkerung) zur Modellierung der Ausbreitung von Krankheiten (Epidemiologie). Ein Beispiel für ein epidemiologisches Modell ist das Kermack-McKendrick- Modell. In diesem Modell wird angenommen, dass die Gesamtpopulation (Anzahl Individuen N) konstant bleibt. Diese Population teilt sich in drei Kategorien auf: Die Subpopulation S (*susceptibles*) sind empfänglich (also ansteckbar) für die Krankheit, die Subpopulation I (*infected*) sind infiziert und können andere anstecken und die Subpopulation R haben die Infektion durchgemacht und können keine anderen Individuen anstecken (z.B durch Immunisierung). Eine Neuansteckung erfolgt, wenn sich ein empfängliches Individuum mit einem infizierten Individuum trifft, die Ansteckungsrate ist also proportional zu  $S \cdot I$ . Die Heilungsrate hingegen hängt nur von der Anzahl infizierter bzw. erkrankter Individuen I ab. Mit den Proportionalitätsfaktoren  $\alpha$  und  $\beta$  ergibt sich:

$$\frac{dS}{dt} - \alpha SI$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha SI - \beta I$$
(Eq.23)
$$\frac{dR}{dt} = \beta I$$

Es gilt die Bedingung S(t) + I(t) + R(t) = N. Das Modell lässt sich erweitern, z.B. wenn es nebst durchlaufener Krankheit mit Immunisierung auch Sterbefälle gibt oder generell wenn in jeder Gruppe Sterbefälle vorkommen, durch Berücksichtigung der entsprechenden Sterberaten. Auch der Einfluss von Impfungen lässt sich durch Erweiterung des Modells untersuchen. Dabei muss eine Impfrate ( $\gamma S$ ) mitberücksichtigt werden, mit welcher Individuen der Population *S* direkt in die Population *R* überführt wird:

$$\frac{dS}{dt} - \alpha SI - \gamma S$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha SI - \beta I$$
(Eq.24)
$$\frac{dR}{dt} = \beta I + \gamma S$$

Die Modelle gestatten eine gewisse Einsicht in die Dynamik von Infektionen. Ein wichtiger Aspekt fehlt aber in diesen Modellen: die Räumliche Ausbreitung von Krankheiten. Generell sind kompartimentale Modelle zur Untersuchung geeignet, wenn die Eigenschaft oder der Zustand eines Kompartiments als ganzes interessiert. Es gibt aber unzählige Beispiele in der Biologie, wo die räumliche Verteilung von Zellpopulationen oder geometrische Aspekte eine Rolle spielen. Die Entwicklung von anatomischen Strukturen in der Embryonalphase oder aber auch später (z.B. beim Umbau von Knochen) wird nicht nur rein genetisch gesteuert, sondern z.B. durch mechanische Belastung (Zug und Spannung) und durch die Verteilung von Stoffen (Konzentrationsgradienten).

Populationsmodelle mit unterschiedlichen Populationen können auch für die Entwicklung von Tumoren verwendet werden. Tumore bestehen meistens aus Zellen, welche nicht monoklonal sind (Ausnahmen bilden gewisse embryonale Tumore). Zudem können sich bösartige Tumore aus Vorläufergeschwülsten bilden. Ein schönes Beispiel sind colo-rektale Karzinome, welche aus Adenomen hervorgehen können. Normale Darmepithelzellen können sich durch eine Mutation im Chromosom 5q zu hyperproliferienden Darmepithelzellen entwickeln, welche sogenannte Polypen bilden. Daraus entstehen durch DNA-Hypomethylierung vorerst frühe Adenome. In der Folge können sich daraus durch eine Mutation (auf 12p, kras) intermediäre und durch den Verlust eine Genes Namens dcc (deleted in colorectal carcinomas) späte Adenome entwickeln. Ein weiterer Verlust des Genes p53, welches als Tumorsupressorgen bekannt ist führt schlussendlich zu einem Carcinom, also einem bösartigen Tumor. Dieser kann Metastasen bilden, wobei dies häufig mit weiteren Mutationen einhergeht. Bemerkenswert ist bei diesem Prozess, welcher auch Tumorprogression genannt wird, die Entwicklung einer zunehmenden Malignität.

Im Prinzip können die verschiedenen Zelltypen als Populationen, welche aus einander hervorgehen, aufgefasst werden. Sei N die Zahl normaler Epithelzellen und A diejenige der Adenom-Zellen sowie C die Zahl der Carcinomzellen (also die Grösse des bösartigen Tumors), so lässt sich folgendes Populationsmodell für die Tumorprogression aufstellen:

$$\frac{dN}{dt} = (\alpha_N - \beta_N N) \cdot N - \gamma_{NA} N$$

$$\frac{dA}{dt} = \gamma_{NA} N + (\alpha_A - \beta_A A) \cdot A - \gamma_{AC} A \qquad (Eq.25)$$

$$\frac{dC}{dt} = \gamma_{AC} A + \alpha_C C$$

Dabei werden die verschiedenen Stufen von Adenomen zusammengefasst. Zudem kann davon ausgegangen werden, dass die Carcinom-Population kein Gleichgewichtszustand erreicht. Ganz ungehemmt wächst diese Zellpopulation allerdings bedingt durch ineffiziente Blutversorgung und Konkurrenz mit anderen Zellpopulationen auch nicht. Sobald der Tumor eine gewisse Grösse überschreitet, verlangsamt sich das Wachstum.

#### Spatio-temporale Modelle

Um (biologische) Systeme zu Modellieren, welche eine zeitliche und räumliche Entwicklung zeigen, muss nebst den zeitlichen Änderungen (= Raten = zeitliche Ableitungen) auch die räumliche Änderung mathematisch beschrieben werden. Im Gegensatz zu den vorhergehenden Abschnitten wird nun nicht die gesamte Anzahl von Individuen oder Zellen betrachtet (also N), sondern die Populationsdichte n, also die Anzahl Zellen dN pro Volumenelement dV:

$$n = \frac{dN}{dV}$$
(Eq.26)

Dies ist analog zur Konzentration eines Stoffes c. Die räumliche Änderung wird durch den Gradienten beschrieben. Für eine Dimension (mit x- Koordinate) wäre ein Dichtegradient dn/dx und ein Konzentrationsgradient dc/dx. In drei Raumrichtungen muss der Gradient zwei Eigenschaften aufweisen: Erstens, er muss angeben, wie stark die Steigung am entsprechenden Ort ( $\vec{r} = (x, y, z)$ ) ist und zweitens, er muss angeben, in welche Richtung das Gefälle ist, also in welche Richtung es bergauf oder bergab geht – die gesuchte Grösse muss somit ein Vektor sein. Dies wird durch einen Ableitungsoperator erreicht, der die Funktion n = n(x, y, z, t) bzw. c = c(x, y, z, t) in allen drei Richtungen ableitet:

$$grad(n) = \nabla n = \begin{pmatrix} \frac{\partial n}{\partial x} \\ \frac{\partial n}{\partial y} \\ \frac{\partial n}{\partial z} \end{pmatrix}$$
(Eq.27)

Bzw.

$$grad(c) = \nabla c = \begin{pmatrix} \frac{\partial c}{\partial x} \\ \frac{\partial c}{\partial y} \\ \frac{\partial c}{\partial z} \end{pmatrix}$$

Gradienten führen häufig zu Strömen, d.h. zum Transport von Stoffen. Dieser Transport erfolgt in der Regel bergab, d.h. von einer Quelle zu einer Senke. Wärme- und Stoffströme sind im spontanen Fall so gerichtet, dass sie den Temperatur- oder Konzentrationsgradienten auszugleichen versuchen (Diffusion). Dies kann auch analog bei Zellpopulationen eintreten. Zu hohe Zelldichte kann lokal zu einer Reduktion der Nährstoffkonzentration führen. Dabei entsteht ein Nährstoffgradient. Zellen können nun durch eine sogenannte Chemotaxis in Richtung Gradient wandern und sich ausbreiten. Dieser Prozess ist analog zur Diffusion. Somit stellt der Diffusionsprozess ein einfaches räumliches Populationsmodell dar. Im Folgenden soll dieser Prozess für die Zelldichte *n* mathematisch gefasst werden.

Ausgangspunkt der mathematischen Betrachtung sei ein Volumenelement  $dV = dx \cdot dy \cdot dz$ . Die Anzahl Zellen, welche in x- Richtung pro Zeit dt durch die Würfelfläche  $dy \cdot dz$  in dieses Volumenelement einwandern, ist gegeben durch eine Stromdichte  $j_x = dN / (dt \cdot dy \cdot dz)$ . Für die x- Richtung kann nun eine Bilanzierung vorgenommen werden: Die Änderung der Zellzahl im Würfel verursacht durch den Transport in x-Richtung ist gegeben durch die den Zustrom  $j_x(x) \cdot dy \cdot dz$ , welcher an der Stelle x in den Würfel hinein fliesst minus den Abwanderungsstrom  $j_x(x+dx) \cdot dy \cdot dz$ , welcher an der Stelle x + dx wieder aus dem Würfel austritt. Da der Würfel infinitesimal klein ist gilt:

$$j_x(x+dx) - j_x(x) = \left(\frac{\partial j_x}{\partial x}\right) \cdot dx$$

Somit ist die durch den Zellfluss in x-Richtung verursachte Änderung der Zellzahl im Volumen  $dx \cdot dy \cdot dz$  proportional zum Gradienten der Stromdichte. Beschreibt der Gradient eine Abnahme der Stromdichte auf der Länge dx, so bedeutet dies, das Wärme seitwärts an die y- und z-Richtung abgegeben wird. Die Bilanz lässt sich nun für alle drei Raumrichtungen aufstellen, wenn die Stromdichten mit den entsprechenden Würfelflächen multipliziert werden:

$$\frac{\partial N}{\partial t} = -\left(\frac{\partial j_x}{\partial x} \cdot dx\right) \cdot dy \cdot dz - \left(\frac{\partial j_y}{\partial y} \cdot dy\right) \cdot dx \cdot dz - \left(\frac{\partial j_z}{\partial z} \cdot dz\right) \cdot dy \cdot dx$$
$$= -\left(\frac{\partial j_x}{\partial x} + \frac{\partial j_y}{\partial y} + \frac{\partial j_z}{\partial z}\right) \cdot dx \cdot dy \cdot dz$$

Durch Division mit dem Volumen  $dV = dx \cdot dy \cdot dz$  und der Definition für die Zelldichte  $n = dN / dV = dN / (dx \cdot dy \cdot dz)$  ergibt sich eine Gleichung für die Zelldichtenänderung am Ort  $\vec{r} = (x, y, z)$ :

$$\frac{dn}{dt} = -\frac{\partial j_x}{\partial x} - \frac{\partial j_y}{\partial y} - \frac{\partial j_z}{\partial z} = -\nabla \bullet \vec{j} = -div(\vec{j})$$
(Eq.28)

Die örtliche Mengenbilanz ist somit durch die Divergenz des Stromdichtefeldes  $\vec{j}(x, y, z) = (j_x(x, y, z), j_y(x, y, z), j_z(x, y, z))$  gegeben. Generell gibt die Divergenz an, ob ein Vektorfeld in eine Senke zusammenläuft oder auseinander läuft (Quelle). Ist das Vektorfeld  $\vec{j}$  quellen- und senkenfrei, so ist  $div(\vec{j}) = 0$ .

In der Gleichung Eq.28 ist nun die mathematische Verbindung zwischen der zeitlichen Änderung der Zelldichte n(x, y, z, t) und dem Stromdichtefeld  $\vec{j}(x, y, z, t)$  gegeben. Analog zum Fickschen Gesetz in der Thermodynamik kann hier der Ansatz gemacht werden, dass die Stromdichte proportional zum Gradienten der Zelldichte ist:

$$\vec{j} = -k \cdot \nabla n = -k \cdot grad(n) \tag{Eq.29}$$

und somit

$$j_x = -k \cdot \frac{\partial n}{\partial x}; \ j_y = -k \cdot \frac{\partial n}{\partial y} \text{ und } \ j_z = -k \cdot \frac{\partial n}{\partial z}.$$

Durch Einsetzten von Eq.4 in Eq.3 resultiert

$$\frac{dn}{dt} = k \cdot \left(\frac{\partial^2 n}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 n}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 n}{\partial z^2}\right)$$
(Eq.30)

Dies ist die Diffusionsgleichung für den Fall, dass sich im betrachteten Gebiet keine Quellen und Senken befinden. Sie beschreibt die (isotrope) Ausbreitung von Zellen oder von Stoffen (dann muss anstelle der Zelldichte n die Konzentration c gesetzt werden).

Die Gleichung Eq.30 beschreibt also den Fall einer konstanten Population, welche sich in einem bestimmten Gebiet ausbreitet. Sobald aber Zellen oder Individuen entstehen oder wegsterben, müssen im Modell Quellen und Senken eingebaut werden. Dies kann im Prinzip in Analogie zu den kompartimentalen Populationsmodellen in den vorhergehenden Abschnitten geschehen, indem die zeitliche Änderung nun nicht alleine durch den Diffusionsterm bestimmt wird, sondern auch durch weitere Zu- und Abflüsse. Diese Zu- und Abflüsse können nun aber im Gegensatz zu den kompartimentalen Modellen nicht nur von der Zeit und den Populationen selbst abhängen, sondern auch vom Ort  $\vec{r} = (x, y, z)$ .

Wenn nun keine Chemo- oder Haptotaxis stattfindet, kann folgendes einfache räumlich Modell betrachtet werden: Eine Zellpopulation wachse auf einem zweidimensionalen Nährboden. Die pro Flächeneinheit vorhandene Zellzahl sei durch die Zelldichte n(x, y, t) beschrieben (Flächenbelegung). Die Wachstumsrate  $\dot{n}(x, y, t)$  am Ort  $\vec{r} = (x, y)$  soll von der Zelldichte n(x, y, t) abhängen:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha \cdot n(x, y, t) \tag{Eq.31}$$

Die Gleichung lässt sich separat (lokal) nach der Zeit integrieren, es resultiert analog zu Eq.2 und Eq.3  $n(x, y, t) = n(x, y, 0) \cdot e^{\alpha t}$ . Die Zelldichte würde nun also an jedem Ort  $\vec{r} = (x, y)$  exponentiell wachsen. Das Wachstum der gesamten Population ergibt sich aus der Integration über die Fläche, also:

$$\iint n(x, y, t) \cdot dx \cdot dy = \iint n(x, y, 0) \cdot e^{\alpha t} \cdot dx \cdot dy =$$
$$\left(\iint n(x, y, 0) \cdot dx \cdot dy\right) \cdot e^{\alpha t} = N_0 \cdot e^{\alpha t} = N(t)$$

Dabei wird natürlich angenommen, dass  $\alpha$  ortsunabhängig ist. Interessanter ist nun natürlich der Fall, dass das Wachstum in Abhängigkeit des Ortes unterschiedlich ausfällt. Wird z.B. die Zelldichte an einem bestimmten Ort sehr hoch, wird dort das Nährstoffangebot knapp werden. Wenn sich nun die Zellen via Chemotaxis bewegen können, werden sich Zellen von Orten hoher Zelldichte zu Orten mit niedriger Zelldichte bewegen. Dies wird durch die Diffusionsgleichung Eq.30 beschrieben. Die Berücksichtigung von Wachstum und Diffusion führt nun zu folgendem Modell:

$$\frac{dn}{dt} = k \cdot \left(\frac{\partial^2 n}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 n}{\partial y^2}\right) + \alpha \cdot n$$
 (Eq.32)

Wenn die Verteilung der Zellen zum Zeitpunkt t = 0 homogen ist, sind die Gradienten grad(n) überall auch null und somit verschwinden auch die zweiten räumlichen Ableitungen. Es resultiert wieder ein exponentielles Wachstumsmodell. Bei einem exponentiellen Wachstumsmodell genügen aber kleine Unterschiede in der Anfangsdichte oder in den Wachstumsbedingungen, damit sich mit der Zeit Unterschiede ausbilden. Je nach Diffusionsgeschwindigkeit (also je nach dem Wert von k) wird das System diese Unterschiede ausgleichen oder aber es werden sich Orte höherer Dichte ausprägen für grosse Werte von  $\alpha$  relativ zu k).

Grundsätzlich kann nun auch die Limitierung des Wachstums durch das Nährstoffangebot modelliert werden. Nährsoffzufuhr, Verteilung und Verbrauch kann dabei über eine zu Eq.32 analoge Gleichung für die Nährstoffkonzentration c(x, y, t) berücksichtigt werden. Wie beim System Eq.16 ergeben sich zwei Differentialgleichungen, allerdings für das räumliche Problem zwei partielle Differentialgleichungen (vom Diffusions-Reaktions-Typus). Mit solchen Modellen lässt sich z.B. der Wundheilungsprozess oder das Tumorwachstum für einfache Geometrien mathematisch untersuchen. Die Abbildung der relevanten Prozesse in einigermassen realistischen Modellen mit einer möglicherweise komplizierten Geometrie führt allerdings schnell zu analytisch unlösbaren Differentialgleichungssystemen. Es kann versucht werden, mittels numerischer Verfahren, z.B. finiten Differenten (FDM) oder finiten Elementen (FEM) - Methoden die Systeme zu lösen (Computersimulation). Grundsätzlich gestatten leistungsfähige Rechner die Simulation recht komplexer Systeme, die Aussagekraft einer einzelnen Simulation ist aber in der Regel beschränkt, da sie nur eine bestimmte Geometrie bzw. ein bestimmter Fall (Abhängigkeit der Anfangs- und Ranwerte!) abdecken. Im Gegensatz zu den technischen Anwendung, wo Werkstücke eine wohldefinierte geometrie und Materialzusammensetzung haben, können biologische Systeme eine grosse Variabilität aufweisen.

#### Computersimulation kompartimentaler Modelle

Nicht alle biologischen Prozesse lassen sich vernünftig mit Differentialgleichungen abbilden. Dieser Abschnitt beschränkt sich jedoch auf die Modellierung und Simulation von kompartimentalen Systemen mittels gewöhnlicher Differenzialgleichungen. Eine Begründung für diese Beschränkung liefert die Struktur vieler biologischen Systeme: Diese weisen eine stark kompartimentalisierte Struktur auf (z.B. Zellen mit Zellkern und Zellorganellen oder Verteilungsräume im Organismus). Die im Folgenden vorgestellten Modellierungsansätze und Werkzeuge sind beschränkt aber einfach und erstaunlich brauchbar für die Beschreibung vieler physiologischer Prozesse.

Als Methode zur numerischen Lösung von Differenzialgleichungen bietet sich das finite Differenzenverfahren an. Dabei soll nun exemplarisch folgende Differenzialgleichung betrachtet werden:

$$\frac{dN}{dt} = f(N,t) \tag{Eq.33}$$

Dabei sei f(N,t) eine stetig nach *N* und *t* differenzierbare Funktion von N(t) und *t* (z.B. zeitabhängiges, logistisches Wachstum  $f(N,t) = \alpha(t) \cdot N - \beta(t) \cdot N^2$ ). Wird nun anstelle der zeitlichen Ableitung der Differenzenquotient  $\Delta N / \Delta t$  betrachtet, resultiert:

$$\frac{\Delta N}{\Delta t} = f(N,t)$$

Und somit:

$$\Delta N = f(N,t) \cdot \Delta t$$

Somit lässt sich die Änderung von N für einen Zeitschritt  $\Delta t$  approximieren. Ausgehend von einem Anfangswert  $N_0$  kann nun schrittweise die gesamte Lösung näherungsweise berechnet werden. Für den ersten Zeitschritt  $\Delta t$  gilt:

$$N(\Delta t) = N_0 + \Delta N = N_0 + f(N_0, t = 0) \cdot \Delta t$$

Und für einen beliebigen Zeitschritt:

$$N(t) = N(t - \Delta t) + \Delta N(t - \Delta t) = N(t - \Delta t) + f(N(t - \Delta t), t - \Delta t) \cdot \Delta t$$

Dies ist ein sogenanntes (einfaches) Eulerverfahren. Es ist klar, dass die Approximation der analytischen Lösung (numerische Lösung) mit kleiner werden-den Zeitschritten  $\Delta t$  besser, also genauer werden. Je nach der Wahl von f(N,t) kann müssen für eine gute Konvergenz des Verfahrens sehr kleine Zeitschritte gewählt werden. Es gibt aber auch Verfahren, welche mit grösseren Zeitschritten schneller konvergieren, z.B. das Runge-Kutta- oder das Rosenbrock- Verfahren. Auf diese Verfahren wird hier nicht näher eingegangen, sie beruhen aber alle auf der Grundidee einer schrittweisen Berechnung, wobei verschiedene Ansätze für Wahl der Stützstellen verwendet wird.

Die numerischen Methoden in Verbindung mit modernen Computern gestattet die Berechnung von sehr komplexen Systemen. Allerdings muss bei der Interpretation der Resultate auf die numerischen Fehler geachtet werden. Numerische Lösungen sind nie exakte Lösungen, sondern im besten Fall gute Näherungen. Es können aber auch numerische Fehler auftreten, welche ein Verhalten eines System vortäuschen (nicht-systemintrinsischens Verhalten). Typisch sind numerische Schwingungen. So z.B. zeigen Systeme mit Gleichungen des Typs  $dN / dt = \alpha N - \beta N^n$  im Grund genommen ein recht einfaches Verhalten, welches immer geprägt ist von einem exponentiellen Anstieg und einer Hemmung mit einem Gleichgewicht. Die numerische Lösung kann aber oszillieren. Der Grund dafür liegt in einem im Verhältnis zu  $\alpha$  zu gross gewähltem  $\Delta t$ , was zu einem numerischen Pendeln führt (Fig.11). Dieses entsteht durch ein Überschiessen der Wert für  $\Delta N_i$  und  $N_i$ , was in einem nächsten Schritt (*i*+1) zu einer Überkorrektur von  $\Delta N_{i+1}$  führt. In Fig.11 sind die einzelnen Datenpunkte dargestellt. Eine durchgezogene Kurve ohne die Darstellung der gerechneten Punkte würde ein kontinuier-liches Problem vortäuschen – eine Interpretation der Graphiken würde dadurch erschwert.



Fig.11. Numerische Oszillationen im System  $N' = \alpha N - \beta N^n$  für n = 2 und  $\Delta t = 1$  Einheit (U),  $N_0 = 1$ : (a)  $\alpha = 1.9 \text{ U}^{-1}$ ,  $\beta = 0.19 \text{ U}^{-1}$ ; (b)  $\alpha = 2.0 \text{ U}^{-1}$ ,  $\beta = 0.2 \text{ U}^{-1}$ ; (c)  $\alpha = 2.2 \text{ U}^{-1}$ ,  $\beta = 0.22 \text{ U}^{-1}$ ; (d)  $\alpha = 3.0 \text{ U}^{-1}$ ,  $\beta = 0.3 \text{ U}^{-1}$ 

Im Prinzip basiert das Eulerverfahren auf dem Taylorschen Satz. Das Eulerverfahren besteht darin, eine Approximation für die Lösung eines Problems von der Art y' = f(y,t) zu finden. Diese Approxiamtion erfolgt im Intervall (a,b) auf äquidistant verteilten Stütz- oder Gitterpunkten an den Stellen  $t_i = a + i \cdot \Delta t$ . Dabei ist  $\Delta t = (b-a)/n$  die Schrittweite für *n* Stützstellen. Das Eulersche Verfahren liefert nun die Approximation  $w_i$  für den wahren Wert  $f(t_i)$  mittels der Gleichung  $w_i = w_{i-1}$  $+ f(t_i, w_i) \cdot \Delta t$ . Der lokale Fehler (Fehler in jedem Schritt) ist proportional zu  $\Delta t^2$ , da das Eulersche Verfahren aus einem Taylorschen Polynom hergeleitet wurde [Fai93]. Der globale Fehler akkumuliert diese lokalen Fehler. Es gilt für den Fehler folgende Bedingung [Fai93]:

$$\left| y(t_i) - w_i \right| \le \frac{M \cdot \Delta t}{2L} \left( e^{L(ti-a)} - 1 \right)$$
 (Eq.34)

Voraussetzung ist, dass die Konstante L und M existieren und durch  $L \ge |\partial f(t, y(t))/\partial t|$  und  $M \ge |y''(t)|$  gegeben sind. Zudem muss y in  $(-\infty,\infty)$  und f in (a,b) stetig sein.

Bei oszillierenden Systemen kann beim Eulerverfahren auch ein numerisches Aufschaukeln resultieren, ohne das im Modell eine Anregung eingebaut ist. Hingegen kann für das gleiche Modell eine numerische Dämpfung auftreten, wenn anstelle des Eulerverfahrens ein Runge-Kutta-4- Verfahren gewählt wird.

Numerische Lösungs- bzw. Integrationsverfahren haben im Zusammenhang mit graphischen Modelleditoren besondere Bedeutung erlangt. Die Modellierung biologischer Systeme kann mit solchen Modelleditoren sehr effizient umgesetzt werden, weshalb die Grundidee einiger dieser Programme (wie Berkeley-Madonna, Vensim, Dynasys, Stella etc.) im Folgenden vorgestellt wird.

Die Grundidee hinter vielen Modelleditoren basiert auf der Betrachtung von Speichern und Flüssen. Der Speicher (meistens als Kasten oder Gefäss dargestellt) repräsentiert dabei eine extensive, also mengenartige Grösse, z.B. die Anzahl Zellen N. Die Flüsse (Zu- und Abflüsse) bestimmen die zeitliche Änderung der Speichergrösse. Die dabei resultierende graphische Umsetzung der Differenzialgleichung dN/dt = f(N,t) (Eq.33) ist in Fig.12 gegeben. Dabei gilt zu beachten, dass die in Fig.12 gezeigte Struktur primär eine Darstellung für einen sogenannten Integrator ist. Es ist also eine Darstellung für eine Differenzialgleichung, welche im Hintergrund einen Programm-Code zur numerischen Lösung erstellt. Dieser Code wird durch das betreffende Simulationsprogramm interpretiert. Natürlich bildet ein solcher Integrator ein Modell ab, jedoch liesse sich theoretisch auch eine Differenzialgleichung für eine intensive Grösse (z.B. Temperatur, elektrische Spannung etc.) als einen solchen Integrator abbilden. Auf welchem Niveau ein Modell letztendlich als Flussdiagramm (Diagramm bestehend aus Integratoren und Verknüpfungen dieser) abgebildet wird hängt u.a. von zwei Faktoren ab: (1) Zweck des Modells: Was muss im Modell abgebildet sein? Welche Eigenschaften oder Systemaspekte sollen explizit dargestellt und untersucht werden? (2) Numerische Effizienz: Wie viele Rechenoperationen sind zwingend nötig? Letzteres kann bei sehr grossen Systemen und vor allem bei unterschiedlichen Zeitskalen für die Simulierbarkeit entscheidend sein.



Fig.12 Graphische Umsetzung (Integrator-Struktur) einer Differenzialgleichung in einem Moddellbildungseditor

Flussdiagramme können nicht nur zur Programmierung von Computersimulationen verwendet werden, sondern sie helfen auch, mögliche Modellstrukturen darzustellen - graphische Modelleditoren dienen somit auch zur Entwicklung von Modellen, sie sind also nicht nur Simulations- sondern auch Modellierungswerkzeug.

In den folgenden Kapiteln werden Beispiele von Umsetzungen gezeigt. An dieser Stelle wird ein Beispiel illustriert, welches die sauerstoffabhängige Wirkung einer Strahlentherapie auf eine Tumor zeigt.


Fig.13. Flussdiagrammdarstellung eines Tumormodells: Blau Submodell für Tumorwachstum, Wachstumshemmung und (sauerstoffabhängige)) Strahlenwirkung auf Tumorpopulation, rot Submodell für Sauerstofftransport, Strahlenwirkung auf Blutgefässe (Endothelzellen) und gelb strahlenbiologische Modelle.

In Fig.13 ist die Struktur des Modells als Flussdiagramm dargestellt. Dieses besteht grob aus einem Populationsmodell für die Tumorzellen, einem Modell für Blut-

gefässe und Oxygenierung und Modellen, welche die biologische Wirkung von ionisierenden Strahlen beschreiben.



Fig.14. Umsetzung des Modells von Fig.13 in ein Flussdiagramm eines graphischen Modelleditors (Berkeley-Madonna): Blau sind Speicher und Flüsse, gelbe Kugeln repräsentieren Modellparameter.

Die Umsetzung der Modellstruktur in Fig.13 in einen graphischen Modelleditor (Berkeley-Madonna) ist in Fig.14 gezeigt. Beim Zeichnen dieser Struktur entsteht ein Code, welcher beim Ausführen interpretiert wird. Das in Fig.14 gezeigte Flussdiagramm (Flowchart) entspricht den in Tab.2, in Form eines durch das Programm interpretierbaren Codes geschriebenen Gleichungen.

Anfangsbedingungen und Flusszuordnung (Speicher)	Flüsse	Funktionen
{Top model} {Reservoirs} d/dt (Gamma1) = + J1 - J2 INIT Gamma2 = 0 d/dt (Gamma2) = + J2 INIT Gamma2 = 0 d/dt (D) = + dD INIT D = 0 d/dt (Ntumor) = + J3 - J4 - J13 INIT Ntumor = Ntumor0 d/dt (L) = + J4 - J5 INIT L = 0 d/dt (Gamma11) = - J6 + J7 INIT Gamma11 = 0 d/dt (Gamma21) = + J6 INIT Gamma21 = 0 d/dt (Endo) = + J8 - J9 INIT Endo = Endo0 d/dt (pO2) = + J10 - J11 INIT pO2 = 2.045 d/dt (Endo2) = + J9 - J12 INIT Endo2 = 0 d/dt (Gammae1) = + J14 - J15 INIT Gammae1 = 0 d/dt (Gammae2) = + J15 INIT Gammae2 = 0	{Flows} dD = R J1 = R J2 = g12*Gamma1 J3 = (kNfixed+kNtumor)*Nt umor J4 = (alpha+2*beta*Gamm a1)*R*Ntumor J5 = kNecrosis*L J6 = g1121*Gamma11 J7 = R J8 = koxy/(1+y*pO2) J10 = Oxln*Vendo*(pO2sat ur-pO2) J11 = Oxout*Vtumor*pO2 J9 = (alphae+2*betae*Ga mmae1)*Endo*R J12 = kEres*Endo2 J13 = hypox1/(hypox2+pO2 *pO2)*Ntumor J14 = R J15 = ge*Gammae1	{Functions} R = Rrel*#6frac_2xw(time) g12 = mu+p*epsilon*R mu = 100 alpha = 0.3*afact beta = p*p*epsilon*bfact p = 0.3162 epsilon = 0.5 Rrel = 825 kNtumor = xfactor/(1+x*Gamma11) Ntumor0 = 10000000000 logS = log10(Ntumor/Ntumor0) TCP = exp(-Ntumor) kNfixed = 0 xfactor = 0.6 x = 4 Vtumor = (Ntumor+L)*10^(-8) kNecrosis = 2 g1121 = 2 alphae = 0.75 koxy = 0.1 Oxln = 0.71 Oxout = 2.71 y = 1 afact = (1/OERa)*((pO2*OERa+km)/(pO2+km)) bfact = ((1/OERa)*((pO2*OERb+km)/(pO2+km))^2 OERa = 2.5 OERb = 3 km = 3.28 kEres = 0.2 Vendo = (Endo+Endo2)*10^(-6) hypox1 = 10 hypox2 = 0.5 pO2satur = 80 Ratio_V = Vtumor/Vendo betae = pe*pe*epsilone pe = 0.3162 epsilone = 0.5 mue = 400 ge = mue+pe*epsilone*R Endo0 = 10000000 logEndo = log10(Endo/Endo0) {Globals} {End Globals}

Tab.2. Gleichungen für Speicher, Flüsse und Funktionen, Code durch Berkeley-Madonna erstellt

Ein weiterer Vorteil der Verwendung von Simulationstools wie das Berkeley-Madonna sind bereits eingebaute Funktionen wie z.B. die Fouriertransformation. Diese gestattet eine einfache Analyse von Oszillationen. Eine periodische Funktion f(t)mit der Periode sei  $T = 2\pi/\omega$  lässt sich durch unendliche eine Summe von Sinusund Cosinus-Funktionen beschreiben:

$$f(t) = \frac{1}{2}a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos(n\omega \cdot t) + b_n \sin(n\omega \cdot t))$$

Dies ist die Fourierreihen-Entwicklung für f(t) mit den Koeffizienten  $a_n$  und  $b_n$ . Diese Koeffizienten sind Amplituden und gehören zur Kreisfrequenz  $n\omega$  – sie bilden also quasi das Spektrum. Für eine beliebige, aber periodische Funktion können die Koeffizienten  $a_n$  und  $b_n$  durch folgende Integrale bestimmt werden:

$$a_n = \frac{2}{T} \int_0^T f(t) \cdot \cos(n\omega \cdot t) \cdot dt$$

$$b_n = \frac{2}{T} \int_0^T f(t) \cdot \sin(n\omega \cdot t) \cdot dt$$
(Eq.35)

mit  $n \in IN$  (bei  $a_n$  auch noch n = 0) für die diskrete Fouriertransformation und  $\omega = 2\pi T$ . Das Integral für die Koeffizienten  $a_n$  entspricht einer Cosinus- und für die  $b_n$  einer Sinus-Fourier-Transformation. Generell kann die allgemeine diskrete Fourier-transformation (Eq.53) unter Verwendung der Formel von Euler in eine Summe aus Sinus- und Cosimustransformation zerlegt werden. Die Integrale (Eq.35) lassen sich intuitiv verstehen. Im Prinzip kann das folgende Integral betrachtet werden:

$$c = \int_{x_1}^{x_2} f(x) \cdot g(x) \cdot dx$$

Werden nun verschiedene, spezielle Fälle betrachtet (z.B. f(x) = g(x),  $f(x) = \sin x$  und  $g(x) = \cos x$ , etc.), so lässt sich grob feststellen, dass der Wert von *c* davon abhängt, wie gut die Funktion f(x) in die Funktion g(x) passt (wie gut sich die Flächen zwischen Kurve und x-Achse überdecken). Die in Eq.35 vorgestellten Integrale testen somit quasi, wie gut eine Sinus- oder Cosinusfunktion mit einer bestimmten Frequenz in ein Signal passt.





Fig.15. Darstellung des Produkts aus zwei Sinusfunktionen (dicke Linie): Oben  $\sin t \cdot \sin(2t)$ , unten  $\sin t \cdot \sin(3t)$ 

In Fig.15 ist dies mit sint und sin(2t) bzw. sin(3t) illustriert. Bei der Betrachtung der Flächen unter der Produktefunktion wird klar, dass das Integral mit den Grenzen t = 0 und  $T = t = 2\pi$  verschwindet.

Die Integrale (Eq.35) können auch numerisch berechnet werden. Dies kann mit Hilfe eines Tabellenkalkulationsprogramms geschehen (Tab.3). Dabei wird durch den Zeitraum t = 0 bis t = T und durch den diskreten Frequenzraum  $n\omega$  bis  $N\omega$  eine Matrix aufgespannt.

t	$f(t) = f_k$	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 2	 n = N
$0 = t_0$	$f(0) = f_0$	$f_0 \sin(1 \omega t_0) \Delta t$	$f_0 \sin(2\omega t_0)\Delta t$	 $f_0 \sin(N \omega t_0) \Delta t$
$\Delta t = t_1$	$f(\Delta t) = f_1$	$f_1 \sin(1 \omega t_1) \Delta t$	$f_1 \sin(2\omega t_1)\Delta t$	 $f_1 \sin(N \omega t_1) \Delta t$
$2\Delta t = t_2$	$f(2\Delta t) = f_2$	$f_2 \sin(1 \omega t_2) \Delta t$	$f_2 \sin(2\omega t_2)\Delta t$	 $f_2 \sin(N \omega t_2) \Delta t$
$3\Delta t = t_3$	$f(3\Delta t) = f_3$	$f_3 \sin(1 \omega t_3) \Delta t$	$f_3\sin(2\omega t_3)\Delta t$	 
$4\Delta t = t_4$	$f(4\Delta t) = f_4$	$f_4 \sin(1 \omega t_4) \Delta t$	$f_4 \sin(2\omega t_4)\Delta t$	 
$5\Delta t = t_5$	$f(5\Delta t) = f_5$	$f_5 \sin(1 \omega t_5) \Delta t$	$f_5 \sin(2\omega t_5)\Delta t$	 
$6\Delta t = t_6$	$f(6\Delta t) = f_6$	$f_6 \sin(1 \omega t_6) \Delta t$	$f_6 \sin(2\omega t_6)\Delta t$	 
$k\Delta t = t_k$	$f(k\Delta t) = f_k$	$f_k \sin(1 \omega t_k) \Delta t$	$f_k \sin(2\omega t_k)\Delta t$	 $f_k \sin(N \omega t_k) \Delta t$
$K\Delta t$	$f(K\Delta t)=f_K$	$f_{\rm K} \sin(1 \omega T) \Delta t$	$f_{\rm K} \sin(2 \omega T) \Delta t$	 $f_{\rm K} \sin({\rm N} \omega T) \Delta t$
= T	=f(T)			
		$b_1 =$	$b_2 =$	 $b_{\rm N} =$
		$\frac{2}{T}\sum_{k=1}^{K}f_k\sin(1\omega t_k)\Delta t$	$\frac{2}{T}\sum_{k=1}^{K}f_k\sin(2\omega t_k)\Delta t$	

Tab.3. Berechnungstabelle für eine Sinus-Fouriertransformation: Die Grundfrequenz sei  $\omega$ .

Die Analyse von Signalen ist in der Bio- und Medizinphysik sowie in der biomedizinischen Technik in verschiedenen Bereichen wichtig (z.B. Herzfrequenz aus EKG, EEG-Signalanalyse und Filterung, aber auch in der medizinischen Bildgebung, z.B. bei der Rekonstruktion computertomograpischer Datensätze oder bei Bildfilteralgorithmen). An dieser Stelle ist passend zum Abschnitt als Beispiel die Abhängigkeit der Frequenz in einem Lotka-Volterra-Modell illustriert. Die verschiedenen Parameter in Eq.21 beeinflussen die Dämpfung und Frequenz der Oszillationen. Der Parameter  $\gamma_{NM}$  beschreibt die Stärke der Interaktion zwischen Räuber- und Beutepopulation. Wird der Wert für  $\gamma_{NM}$  geändert, ändert sich auch die Periode bzw. die (Grund-) Frequenz der Oszillation (Fig.16). Wenn nun z.B. aus der Frequenz der Parameter  $\gamma_{NM}$  bestimmt werden soll, wäre ein funktionaler Zusammenhang zwischen  $\gamma_{NM}$  mittels Computersimulation bestimmt werden (Batch-Run).



Fig.16. Frequenzabhängigkeit der Oszillationen von  $\gamma_{NM}$  im Lotka-Volterra- Modell (Eq.21):  $\gamma_{NM} = 0.01 \text{ U}^{-1}$ ; 0.04 U<sup>-1</sup>; 0.07 U<sup>-1</sup>; 0.1 U<sup>-1</sup>; sonst Parameter gleich wie in Fig.9



Fig.17. Frequenzabhängigkeit der Oszillationen von  $\gamma_{NM}$  im Lotka-Volterra- Modell (Eq.21): Darstellung des Spektrum, Parameter gleich wie in Fig.16



Fig.18. Frequenz in Abhängigkeit von  $\gamma_{NM}$  im Lotka-Volterra- Modell.

Mit einer Fouriertransformation kann das Spektrum der zeitlich oszillierenden Populationsgrösse(n) berechnet werden (Fig.17). Das Maximum im Amplitudenbzw. Intensitätsspektrum ist durch die Grundfrequenz bestimmt und verschiebt sich in Fig.17 mit dem Parameterwert  $\gamma_{NM}$ . In Fig.18 ist die Frequenz gegen  $\gamma_{NM}$ abgetragen. Daraus kann zumindest näherungsweise ein funktionaler Zusammenhang ermittelt werden. Der Nachteil dieses Vorgehens ist, dass solche Zusammenhänge nur für spezielle Fälle oder Situationen ermittelt werden können, vor allem, wenn das Modell viele unbekannte Parameter hat. Der Vorteil liegt jedoch darin, dass ohne Zuhilfenahme von schwierigen mathematischen Verfahren das Verhalten von numerischen Lösungen von nichtlinearen, gekoppelten Differentialgleichungssystemen exploriert werden kann. Dies gibt häufig Aufschluss über zumindest grundsätzliche Systemeigenschaften.

# 2. Modellierung biologischer Regelkreise

Ähnlich zu technischen Systemen können auch Regelungsmechanismen in der Biologie mit Konzepten beschrieben werden, welche aus der Physik oder der Regelungstechnik bekannt sind. In diesem Kapitel werden sehr unterschiedliche Beispiele vorgestellt, welche biologische Regelmechanismen auf verschiedenen Ebenen beschreiben. Grob existieren die folgenden unterschiedlichen Ebenen (Skalen) bei biologischen Systemen: Auf der Ebene der Gene und des Epigenoms spielen sich Prozesse ab, welche die Replikation der Gene, die Aktivierung von Genen und die Transkription beschreiben. Ebenfalls auf molekularer und somit auf subzellulärer Ebene kann die Eiweisssynthese und der Metabolismus in der Zelle betrachtet werden. Die Zelle selbst ist ein bereits hoch kompartimentalisiertes System: Zellkern und gewisse Zellorganellen bilden durch Membranen abgegrenzte Verteilungsräume, also Komartimente. Auf der Ebene von Zellverbänden (Geweben und Organen) wird dann die Interaktion zwischen den Zellen wichtig. Dies schliesst auch die dynamischen Prozesse bei Entzündungsreaktionen oder generell die Dynamik von Immunantworten mit ein. Auf der Ebene des gesamten Organismus lässt sich dann z.B. die räumliche und zeitliche Verteilung von Arzneistoffen modellieren (Kapitel 3). Darüber hinaus können Systeme mit vielen Organismen in Populationsmodelle gefasst werden (wie bereits im Kapitel 1 abgehandelt). Es können auch Kombinationen von Populationsmodellen mit Organmodellen in betracht gezogen werden, z.B. für die Beschreibung von Infektionen und die darauf resultierende Immunantwort im betroffenen Organismus.

# Die Beschreibung der Transkription von Genen

Eine grundlegende Frage in der Biologie ist, wie aus einem genetisch festgelegten Bauplan sich Lebewesen formen und bilden können. Damit aus der auf einem DNA- Molekül gespeicherten Information eine Struktur bilden kann, muss diese Information zuerst gezielt ausgelesen bzw. kopiert und dupliziert und danach zum Ort der Proteinsynthese transportiert werden. Die synthetisierten Proteine nehmen dann ganz bestimmte Funktionen wahr (Strukturbildung, Detektion, enzymatischer Abbau etc.). Dabei ist wichtig, dass Form und Grösse von Organen und Organismen nicht rein genetisch festgelegt ist. Die Ausbildung von chemischen Gradienten oder mechanische Belastungen (Zug, Spannung, Druck) in wachsendem Gewebe können über entsprechende Rezeptoren an Zellen zur gezielten Aktivierung von bestimmten Genen führen. Ein Lebewesen lässt sich also nicht alleine aufgrund seines genetischen Codes verstehen. Die Vielfalt an Regel- und Feedbackmechanismen erschwert allerdings die Modellierung von nur schon einer Zelle. Deshalb wird in diesem Abschnitt vor allem auf das (regulierte) Auslesen von Genen fokusiert.

Genetische Information wird auf der DNA (*Desoxy Ribo Nuclein Acid*) gespeichert. Der molekulare Aufbau der DNA ist in Fig.1 schematisch dargestellt. Es handelt sich um ein doppelsträngiges Molekül, welches aus Desoxyribonucleotiden zusammengesetzt ist, die über Phosphodiesterbrücken zusammen hängen. An den Fünferringen der Deoxyribose (Zucker) können die Purinbasen Adenin (A) oder Guanin (G) oder die Pyrimidinbasen Cytosin (C) oder Thymin (T) gebunden sein. Über diese Basen bzw. Basenpaare (es liegen sich immer Adenin und Thymin oder Guanin und Cytosin – also immer ein Purin- und ein Pyrimidinbasenpaar gegenüber) wird Information codiert.



Fig.1. Schematische Darstellung eines Ausschnittes der DNA mit einem Adanin-Thymin-Paar und einem Cytosin-Guanin-Paar, oben Detailansicht; unten: vereinfachte Darstellung.

Die beiden Einzelstränge der DNA-Doppelhelix verlaufen antiparallel. Die Anordnung des Doppelstrangs wird dadurch stabilisert, dass sich zwischen den Basen Adenin und Thymin sowie Guanin und Cytosin Wasserstoffbrücken ausbilden (in Fig.1 als gepunktete Linien dargestellt). Die durch die Sequenz von Desoxyribose und Phosphat gebildete negativ geladene Rückgratstruktur der beiden Doppelstränge ist nach aussen orientiert. Somit schauen die hydrophoben Basen nach innen. Wegen der strikten Einhaltung der Basenpaarung bestimmt die Sequenz des einen Stranges die des anderen.

Die im Zellkern einer eukarioten Zelle lokalisierte DNA (also nicht die mitochondriale DNA!) ist mit spezifischen Proteinen assoziert, sogennante Histoproteine oder Histone. Diese bilden zusammen mit der DNA das Chromatin. Die Histone können durch Anhängen von bestimmten Molekülgruppen (z.B. Acetylgruppen) modifiziert werden. Dies scheint für das Aktivieren von bestimmen DNA-Abschnitten und somit für das Aktivieren von Genen von Bedeutung zu sein.

Immer drei Basenpaare codieren eine bestimmte Aminosäure (Codon oder Codon-Triplet, siehe Tab.1 für Codierung auf RNA). Im Prinzip können vier Basen auf drei Plätze verteilt werden, wobei die Reihenfolge eine Rolle spielt bzw. unterscheidbar ist. Somit ergeben sich  $4 \times 4 \times 4 = 4^3 = 64$  Möglichkeiten. Es werden jedoch nur 23 Aminosäuren codiert. Diese Redundanz ist möglicherweise von grosser Bedeutung für die Stabilität des Genoms – eine Mutation einer Sequenz hat nicht immer eine Auswirkung.

Damit aus einer DNA-Sequenz Proteine werden (Proteinbiosynthese, Fig.2), muss die Information ausgelesen bzw. kopiert (Transkription) und in eine Abfolge von verketteten Aminosäuren umgesetzt werden (Translation).



Fig.2. Diagramm zur Dratsellung der Proteinbiosynthese.

Die Richtung des Informationsflusses führ von der DNA via RNA (Ribonuclein-Säure) zur Aminosäurektette (Protein). Lediglich Organismen, welche über eine sogenannte *reverse Transcriptase* verfügen (z.B. Viren), können RNA in DNA umschreiben.

Tab.1. Codierung von Aminosäuren durch die RNA-Basenpaare: Ala = Alanin, Arg = Arginin, Asn = , Asparagin, Asp = Asparaginsäure, His = Histidin, Phe = Phenylalanin; Pro = Prolin, Gln = Glutamin, Glu = Glutaminsäure, Gly = Glycin, Lys = Lysin, Leu = Leucin, Ile = Isoleucin, Met = Methionin, Ser = Serin, Thr = Threonin, Tyr = , Tyrosin, Trp = Tryptophan, Val = Valin

1. Position	2. Position	3. Position			
	U(A)	C(G)	A(T)	G(C)	
U(A)	Phe	Ser	Tyr	Cys	U(A)
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C(G)
	Leu	Ser	Stop	Stop sec	A(T)
	Leu	Ser	Stop	Trp	G(C)
C(G)	Leu	Pro	His	Arg	U(A)
	Leu	Pro	His	Arg	C(G)
	Leu	Pro	Gln	Arg	A(T)
	Leu	Pro	Gln	Arg	G(C)
A(T)	Ile	Thr	Asn	Ser	U(A)
	Ile	Thr	Asn	Ser	C(G)
	Ile	Thr	Lys	Arg	A(T)
	Met	Thr	Lys	Arg	G(C)
G(C)	Val	Ala	Asp	Gly	U(A)
	Val	Ala	Asp	Gly	C(G)
	Val	Ala	Glu	Gly	A(T)
	Val	Ala	Glu	Gly	G(C)

Der Zwischenschritt über die RNA ist wichtig, da über die Transkription (Bildung von Kopien von DNA- Abschnitten und Abbau der RNA) die Expression der Gene (Seuqenz von mehreren bzw. vielen Codon-Triplets, welche ein bestimmtes Protein codieren) gesteuert werden kann. Die RNA enthält anstelle der Pyrimidinbase Thymin die Pyrimidinbase Uracil. Die RNA- Moleküle können in verschieden Gruppen klassifiziert werden: Die *heterogene nucleäre* RNA (hnRNA) ist das primäre Transkriptionsprodukt, die *Messenger*- RNA (mRNA) entsteht aus der

hnRNA und dient als Matrize bei der Proteinbiosynthese. Die *Transfer*- RNA (tRNA) ist das Bindeglied zu den Aminosäuren und wichtig für die Positionierung dieser bei der Proteinbildung. Die *ribosomale* RNA (rRNA) ist ein Strukturelement bei der Bildung der ribosomalen Untereinheiten. Die Ribosomen sind Zellorganellen, an denen die Aminosäuren zu Proteinen verkettet werden. Wie das Zytoskelett besitzen sie keine Membran.

Die Transkription unterliegt komplexen Regelkreisen. Zur Transkription eukarioter Gene ist die Bildung eines Transkriptionskomplexes aus unterschiedlichen Transkriptionsfaktoren (Proteinen) notwendig. Der Prozess der Transkription und Translation lässt sich aber in einem vereinfachten Modell quantitativ erfassen. In Fig.3 ist ein einfaches Modell dargestellt, welches die Produktion von informationstragender RNA durch Kopieren der DNA im Zellkern (Transkription) und die Produktion des entsprechenden Proteins beinhaltet.



Fig.3. Flussdiagramm-Darstellung eines Modells für die Gen-Expression.

Die zu Fig.3 korrespondierenden Systemgleichungen beschreiben die Produktion und den Abbau von mRNA (Menge oder Konzentration R = R(t)) sowie Produktion und Abbau des Proteins (Menge oder Konzentration P = P(t)). Für ein erstes, einfaches Modell kann angenommen werden, dass die mRNA-Produktion mit konstanter Rate  $(k_1)$  erfolgt, die Produktion des Proteins ist abhängig von der mRNA-Konzentration oder Menge, z.B.  $k_3 \cdot R$ . Für den Abbau sowohl der mRNA also auch des Proteins kann eine Kinetik erster Ordnung angesetzt werden, d.h. die Abbaurate ist linear proportional zur Konzentration oder Menge der entsprechenden Substanz. Es resultieren somit die folgenden Systemgleichungen:

$$\frac{dR}{dt} = k_1 - k_2 R$$
(Eq.1)
$$\frac{dP}{dt} = k_3 R - k_4 P$$

In diesem Fall ist die Lösung für R(t) analog zu Eq.8 und Eq.9 im Kapitel 1 gegeben durch:

$$R(t) = \frac{k_1}{k_2} - \left(\frac{k_1}{k_2} - R_0\right) \cdot e^{-k_2 t}$$
(Eq.2)

Es stellt sich dabei ein Gleichgewicht bei  $R_{eq} = k_1/k_2$  ein. Somit lässt sich die Lösung auch schreiben als:

$$R(t) = R_{eq} - (R_{eq} - R_0) \cdot e^{-k_2 t}.$$

Hat R(t) das Gleichgewicht (im Sinn eines *Steady States*) erreicht, stellt sich auch für P(t) ein Gleichgewicht ein, da  $k_3 \cdot R$  konstant wird:  $P_{eq} = k_3 R_{eq} / k_4$ .

Beim durch Eq.1 beschriebenen Modell wird nicht berücksichtigt, ob die RNA gerade für die Translation gebraucht wird oder frei ist. Das Modell berücksichtigt einfach mit  $k_3$ , dass von der vorhandenen mRNA ein bestimmter Teil ``*in Gebrauch*`` ist. Die RNA wird also nicht wie bei einer einfachen chemischen Reaktion aufgebraucht, sondern kann mehrfach als Vorlage für die Translation gebraucht werden (ähnlich einem Katalysator oder Enzym).

Im durch Eq.1 beschriebenen Modell wird zudem der Transport der RNA vom Produktionsort (Zellkern) zum Ort der Translation (Ribosomen im Zytoplasma) nicht berücksichtigt. Die Ribosomen selbst bilden kein eigentliches Kompartiment, somit muss für die Abbildung des Übergangs von Zellkern zu Zytoplasma im Modell primär zwischen nukleärer und zytoplasmatischer mRNA unterschieden werden. Eine schematische Darstellung der Prozesse zwischen Gen und Phenotyp ist in Fig.4 gegeben. Diese Darstellung zeigt prinzipielle Erweiterungsmöglichkeiten des in Fig.3 gezeigten, einfachen Modells. In Fig.5 ist ein Flussdiagramm mit der Erweiterung für nukleäre und zytoplasmatischer mRNA gegeben.



metabolic or environmental Feedback





Fig.5. Modell mit nukleärer und zytoplasmatischer mRNA

Die bisher gezeigten Modelle bzw. Systeme lassen Feedbacks durch die Wirkung der Expression eines bestimmten Gens ausser acht. Diese Feedbacks müssen dafür sorgen, dass die Expression von Genen hoch- oder herunterreguliert wird. Es stellt sich auch die Frage, wie Gene ein- bzw. ausgeschaltet werden können. Ein stark vereinfachendes Modell für einen solchen Schalter wird im Folgenden betrachtet. Dabei geht es um die Expression von angiogenetischen Faktoren, also Proteine, welche die Sauerstoff-Unterversorgung (Hypoxie) einer Zelle anzeigen bzw. durch Diffusion in die Umgebung Endothelzellen der Gefässe zur Proliferation und somit die Gefässe zum gerichteten Wachstum anregen. Das Ziel der Expression angiogenetischer Faktoren ist also die Erzeugung eines Konzentrations-Gradienten, welcher den Blutgefässen die Richtung des Wachstums anzeigt. Wachsen dann funktionale Blutgefässe in eine hypoxische Region ein, wird diese wieder mit Sauerstoff versorgt. Somit steigt der Sauerstoff-Partialdruck und die Expression des angiogenetischen Faktors kann oder muss wieder herunterreguliert werden. Am Beispiel von VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sieht der Regelkreis grob vereinfacht wie folgt aus: In einer Zelle wird permanent ein Protein mit der Bezeichnung HIF-1 $\alpha$  (Hypoxia Inducibel Factor) gebildet. Unter normoxischen Bedingungen wird dieses Protein schnell abgebaut. Unter hypoxischen Bedingungen (Sauerstoff-Partialdruck  $pO_2 < 10$  mm Hg) hingegen erfolgt der Abbau weniger schnell. Es kommt somit zur Anreicherung dieses Faktors und zur Begünstigung einer Konkurrenzreaktion mit einem Protein, welches als HIF-1ß bezeichnet wird. Die Verbindung von HIF-1a- mit dem HIF-1B- Fragment führt zu einem HIF-1αβ-Komplex, welcher die Expression von VEGF auslöst. Die Schalterfunktion dieses Systems lässt sich in einem vereinfachten Modell abbilden. Dabei wird die Produktion und der sauerstoffabhängige Zerfall von HIF-1a, Produktion und Elimination von HIF-1β und die Bildung von HIF-1αβ berücksichtigt. Für die Konzentrationen von HIF-1 $\alpha$  ( $h_{\alpha}$ ), von HIF-1 $\beta$  ( $h_{\beta}$ ) und HIF-1 $\alpha\beta$  $(h_{\alpha\beta})$  sowie von VEGF (v) kann folgendes System in Betracht gezogen werden:

$$\frac{dh_{\alpha}}{dt} = k_{\alpha} - k_{o_2} p_{o_2}^2 h_{\alpha} - k_{\alpha\beta} h_{\alpha} h_{\beta} \qquad \qquad \frac{dh_{\alpha\beta}}{dt} = 2k_{\alpha\beta} h_{\alpha} h_{\beta} - k_{\alpha\beta e} h_{\alpha\beta}$$
(Eq.3)
$$\frac{dh_{\beta}}{dt} = k_{\beta} - k_{\alpha\beta} h_{\alpha} h_{\beta} - k_{\beta e} h_{\beta} \qquad \qquad \frac{dv}{dt} = k_{\nu} h_{\alpha\beta} - k_{\nu e} v$$

Das zum Modell gehörende Flussdiagramm ist in Fig.6 dargestellt. In Fig.7. ist die Antwort der VEGF-Konzentration auf den Verlauf des Sauerstoffpartialdruckes zu sehen.



Fig.6. Flussduagramm für ein HIF-VEGF- Modell



Fig.7. Sauerstoffpartialdruck pO2 und Antwort der VEGF-Konzentration.

# Lipidstoffwechsel und Lipidtransport

Die tägliche Fettaufnahme ist individuell sehr unterschiedlich und beträgt im Mittel 60 - 100 g / d. Hauptsächlich handelt es sich um Neutralfette oder Triglyceride, aber auch Phospholipide, Cholesterinester (es werden ca. 0.3 g / d aufgenomen) und die fettlöslichen Fitamine A, D, E, K werden via Fettverdauung aufgenommen. Diese Fettstoffe werden normalerwiese bis zu 95% im Dünndarm resprbiert. Aus Cholesterin werden Gallensäuren und Steroidhormone gebildet. Zudem ist Cholesterin ein unentbehrlicher Membranbestandteil.

Lipide sind schlecht wasserlöslich. Bei der Verdauung im wässerigen Milieu des Magendarmtraktes und dem Transport im Blutplasma können diese nicht einfach in gelöster Form transportiert werden. Während die kurzkettigen Fettsäuren relativ gut wasserlöslich sind, werden die hydrophoben Produkte der Fettverdauung (also die langkettigen Fettsäuren und Monoglyceride, die apolaren Ester des Cholesterins sowie die fettlöslichen Vitamine) im glatten endoplasmatischen Retikulum der Darmmukosa- Zellen (Zellen der Darmschleimhaut) zu Triglyceriden synthetisiert und im Golgi-Apparat (diese gehören ebenfalls zu den Zellorganellen) ins innere von grossen Lipoproteinen (sog. Chylomikronen) eingebaut. Der Lipid-Protein- Komplex wird am Golgi-Apparat zu Vesikeln aufbereitet, welche schlussendlich in den wässerigen Extrazellulärraum abgegeben werden können. Die Aufgabe dieser Proteine ist also quasi die Vermittlung zwischen hydrophoben Stoffen und dem wässerigen Milieu. Dies ist in Analogie zu Emulgatoren, welche die Oberflächenspannung beeinflussen und so Fette in Form von kleinsten Tröpfchen in einem wässerigen Lösungsmittel mischbar machen (Emulsion).

Lipoproteine sind also Komplexe von Lipiden mit spezifischen Transportproteinen. Es kann zwischen verschiedenen Klassen von Lipoproteinen unterschieden werden: VLDL (Very Low Density Lipoproteins) sind relativ cholesterinarm (5-38%), während die LDL (Low Density Lipoproteins) und die HDL (High Density Lipoproteins) cholesterinreich sind. Die LDL-Lipoproteine transportieren Cholesterin in die extrahepatischen Gewebe, während die HDL-Lipoproteine für den Rücktransport verantwortlich zur Leber als einzigen Ort der Cholesterinausscheidung durch durch Metabolisierung zu Gallensäuren sind (Fig.8). Somit ist das Verhältnis von LDL zu HDL ausschlaggebend, ob vermehrt Cholesterin ins extrahepatische Gewebe transportiert oder von dort abtransportiert wird. Eine zu hohe Cholesterineinlagerung ist mit Herz-Kreislauf-Krankheiten (Arteriosklerose, koronale Herzerkrankungen) assoziiert. Die Normwerte liegen bei 3.8 mmol/l für LDL und 0.9 mmol/l bei den HLD. Sind sowohl die LDL- wie auch die HDL- Werte etwas erhöht (z.B. 4 mmol/l LDL zu 1.2 mmol/l), ist dies noch nicht so dramatisch, da bezüglich Transportgleichgewicht das Verhältnis eine Rolle spielt. Dies lässt sich an einem einfachen Zweikompartimentenmodell zeigen.



Fig.8. Transport von Cholesterin

Sei  $c_i$  die Konzentration eines hydrophoben Stoffes (Lipid) im Kompartiment  $i = \{1,2\}$  und  $p_{12}$  ein Transportprotein für den Transport vom Kompartiment 1 zum Kompartiment 2 sowie  $p_{21}$  das Transportprotein für den Rücktransport. Die Bildung eines Transportkomplexes erfolgt, wenn sich ein Molekül des hydrophoben Soffes mit einem Molekül des Transportproteins trifft, also mit einer Rate proportional zu  $p_{12}c_1$  oder  $p_{21}c_2$ . In einem ersten Schritt wird hier zudem angenommen, dass die Richtungsspezifität der Transportproteine 100% sei, also jedes Protein nur in eine Richtung transportiert. Zudem wird angenommen, dass die Verteilung im Transportkompartiment sehr schnell erfolgt und dieses vernachlässigt werden kann. Zudem wird von einer konstanten Konzentration der Transportproteine ausgegangen, diese werden also nicht augbebraucht. Dies ist erfüllt, wenn im Transportkompartiment viel mehr Moleküle des freien Transportproteins als des Transportkompartiment viel mehr Moleküle des freien Transportproteins als des Transportkompartiment viel mehr Moleküle des freien Transportproteins als des Transportkompartiment viel mehr Moleküle des freien Transportproteins als des Transportkompartiment viel mehr Moleküle des freien Transportproteins als des Transportkompartiment viel mehr Moleküle des freien Transportproteins als des Transportkompartiment viel mehr Moleküle des freien Transportproteins als des Transportkompartiment viel mehr Moleküle des freien Transportproteins als des Transportkompartiment viel mehr Moleküle des freien Transportproteins als des Transportkompartiment viel mehr Moleküle des freien Transportproteins als des Transportkompartiment viel mehr Moleküle des freien Transportproteins als des Transportkompartiment viel mehr Moleküle des freien Transportproteins als des Transportkompartiment viel mehr Moleküle des freien Transportproteins als des Transportkompartiment viel mehr Moleküle des freien Transportproteins als des Transportkompartiment viel mehr Moleküle des freien Transportprotein

$$\frac{dc_1}{dt} = k_2 p_{21} c_2 - k_1 p_{12} c_1$$
(Eq.4)
$$\frac{dc_2}{dt} = -k_2 p_{21} c_2 + k_1 p_{12} c_1$$

Mit den Bedingungen für das Gleichgewicht  $(dc_i/dt = 0)$  resultieren die folgende Bedingung:  $k_1p_{12}c_1 = k_2p_{21}c_2$  und somit

$$\frac{c_1}{c_2} = \frac{k_2 p_{21}}{k_1 p_{12}}$$
(Eq.5)

In Eq.4 und Eq.5 beschreiben die Konstanten  $k_i$  die Geschwindigkeit des Austausches bzw. die Wahrscheinlichkeit pro Zeit, dass sich aus einem Molekül des freien Transportprotein und eine Lipidmolekül ein Transportkomplex bildet. Fig.9 zeigt das Flussdiagramm für das Modell und Fig.10 die Lösungsfunktionen  $c_1(t)$ und  $c_2(t)$  für variierende Konzentrationen des Transportproteins  $p_{21}$ .



Fig.9. Flussdiagramm für ein Transportmodell für Lipoproteine.



Fig.10. Numerische Lösungen des Systems von Eq.4

Da es sich bei Eq.4 um ein lineares Differentialgleichungssystem handelt, lässt sich dieses mit der Eigenwertmethode lösen. Das System lässt sich in Matrix-Form schreiben:

$$\frac{dc_i}{dt} = a_{ik}c_k \quad \text{mit} \quad a_{ik} = \begin{pmatrix} -k_1p_{12} & k_2p_{21} \\ k_1p_{12} & -k_2p_{21} \end{pmatrix}$$

Die Eigenwerte lassen sich durch folgende Determinantenbildung finden: det $(a_{ik} - \lambda \delta_{ik}) = 0$  mit  $\delta_{ik} = 1 \forall i = k$  und  $\delta_{ik} = 0 \forall i \neq k$ . Es resultiert ein reller Eigenwert  $\lambda = -(k_1 p_{12} + k_2 p_{21})$ . Somit sind die Lösungen durch reine Exponetialfunktionen gegeben (sie enthalten den Exponentialterm  $e^{\lambda t} = e^{-(k_1 p_{12} + k_2 p_{21}) t}$ . Daraus lässt sich die Zeit abschätzen, bis sich das Gleichgewicht einigermassen eingestellt hat (dieses ist eigentlich erst bei  $t \to \infty$  der Fall). Die zeitlichen Änderungen im System werden klein, wenn die Exponentialterme klein werden, also  $e^{-(k_1 p_{12} + k_2 p_{21}) \cdot t} \leq q$  ist, wobei q eine wählbare Grenze ist. Die Zeit, bis praktisch ein *steady state* erreicht ist, ist dann gegeben durch:

$$t_s = -\frac{\ln q}{k_1 p_{12} + k_2 p_{21}}$$
(Eq.6)

## Wärmehaushalt

Ein weiteres Beispiel für ein geregeltes, dynamisches System in der Biologie ist der Wärmehaushalt von warmblütigen Organismen. Bei den sogenannten homoiothermen Lebewesen wird deren Kerntemperatur auch bei wechselnder Umgebungstemperatur konstant gehalten (beim Menschen ca. 37°C). Beim Menschen (und auch anderen Warmblütern) verhalten sich jedoch die Haut und die Extremitäten poikilotherm (wechselwarm). Eine konstante Kerntemperatur ist nur möglich, wenn der an die Umwelt abgegebene Wärmestrom gleichgross ist die die Wärmeproduktion, also genau genommen die Heizleistung (Thermoregulation). Die Wärmeproduktion hängt vom Energieumsatz ab. In Ruhe sind an der Wärmeproduktion ca. die Hälfte der inneren Organe und ca. zu 20% die Muskulatur und die Haut beteiligt. Bei körperlicher Arbeit steigt der Anteil der Muskulatur gegen 90%, wobei auch die absolute Wärmeproduktion um ein mehrfaches ansteigt.

Bei extremen Umgebungsbedingungen müssen dem Körper spezielle Mechanismen für die Wärmeproduktion oder die Kühlung zur Verfügung stehen. Wärme kann dabei durch Muskelnzittern oder bei Säuglingen zitterfrei durch Verbrennen des braunen Körperfettes erzeugt werden. Für die Wärmeabgabe kommen neben den drei Prozessen (Strahlung, Wärmeleitung und Konvektion) auch Verdunstung (Schweiss) in Frage. Pro Liter verdunsteter Flüssigkeit können dem Körper 2428 kJ Energie entzogen werden.

Das Steuerzentrum der Thermoregulation ist der Hypothalamus. Hier befinden sich Thermorezeptoren, welche die Kerntemperatur registrieren. Zusätzliche Information erthält der Hypothalamus von Thermorezeptoren in der Haut und im Rückenmark. Der Vergleich zwischen Soll- und Istwert findet in den thermoregulatorischen Zentren des Hypothalamus statt. Steigt die Kerntemperatur über den Sollwert an, so wird zum einen durch Vasodilatation der peripheren Gefässe die Hautdurchblutung gefördert, zum anderen die Schweisssekretion angeregt. Sinkt die Kerntemperatur unter den Sollwert ab, wird nicht nur die Wärmeabgabe durch zentralisieren des Kreislaufes gedrosselt, sondern auch die Wärmeproduktion bis zum vierfachen des Grundumsatzes erhöht.

Ein besonderer Zustand ist Fieber. Dabei werden bei Infektionen, Entzündungen und Nekrosen u.a. Makrophagen (Fresszellen) aktiv. Diese geben Interleukin 1 und 6 abgegeben. Diese Interleukine fördern in Leber, Gehirn und anderen Organen die Synthese von endogenen Pyrogenen. Dies sind spezielle Proteine, welche auf das Thermoregulationszentrum im Hypothalamus wirken und so Fieber auslösen.

Die Thermoregulation lässt sich in einfachen kompartimentalen Modellen abbilden. Interessante Fragestellungen in diesem Zusammenhang sind z.B. weil lange es unter bestimmten Umweltbedingungen bis zu einem Hitzschlag oder einer Unterkühlung dauert. Dabei gestatten Computersimulationen die Berücksichtigung einer Vielzahl von wichtigen Aspekten wie Kleidung, Wind und Luftströmung oder Strahlungseinflüsse. Eine spezielle Anwendung von Modellen ist die Beantwortung der Frage nach dem Todeszeitpunkt durch die Modellierung des Temperaturverlaufes *post mortem*. Dabei spielt neben den Umweltbedingungen v.a. die durch die Zersetzung von Gewebe frei werdende Wärme eine wichtige Rolle.

In einem einfachen Modell kann der Körper als Wärmespeicher betrachtet werden. Die Temperatur des Speichers *T* ist durch die gespeicherte Wärmemenge *Q*, die Masse (Körpermasse) *m* und die Wärmekapazität *c* gegeben: T = Q/(mc). Die Änderung der gespeicherten Wärme ist durch die zu- und abfliessenden Wärmeströme bestimmt:

$$\frac{dQ}{dt} = I_Q^{in} - I_Q^{out}$$
(Eq.7)

Der minimale und vor allem der maximal mögliche Zufluss lassen sich aus dem Energiebedarf abschätzen. Die benötigte Leistung beträgt bei Erwachsenen morgens, nüchtern, in Ruhe bei normaler Körpertemperatur und behaglicher Umgebungstemperatur rund 80 W. Bei Schwerstarbeit steigt diese 175 W bei Frauen und 230 W bei Männern pro 70 kg Körpergewicht. Vereinzelt (keine Dauerleistung) ist bis 600 W möglich, begrenzt auf zwei Stunden sind bei Leistungssportler bis 1600 W möglich. Grob betrachtet würde also für die Thermoregulation kurzfristig diese maximale Leistung abzüglich dem Grundumsatz zur Verfügung stehen. Allerdings muss auch beachtet werden, dass bei Bewegungen ein grosser Teil der Energie in potentielle und kinetische Energie der bewegten Gliedmassen bzw. in die Deformation von Schuhwerk und Untergrund und bei Höhendifferenzen v.a. in potentielle Energie des gesamten Körpers investiert wird und somit nicht zwingend mit der durch Muskelzittern erzeugbare Wärme gleich zusetzten ist. Zudem muss auch die zur Wärmeproduktion zur Verfügung stehende chemische Energie berücksichtigt werden. Wie viel Energie als Reserve zur Verfügung steht, hängt auch von der Zeitskala ab. Über längere Zeit können auch Baufette und Eiweisse angezapft werden, d.h. bei länger andauerndem Fasten wird der Körper abgebaut. Bei kurzfristigen Beanspruchungen sind diese Energiequellen nicht verwertet werden. So setzt z.B. nach Beginn der Muskelarbeit zuerst die Spaltung des Kreatininphosphates und dann verzögert die anaerobe Glykolyse ein. Erst bei Dauerleistung setzt die aerobe Energiegewinnung aus der Verwertung von Glukose und Fetten

ein. Dafür müssen Muskeldurchblutung, Herzleistung und die Atmung so lange erhöht werden, bis sie den Anforderungen des Muskelstoffwechsels angepasst sind. Diese Umstellung dauert einige Minuten.

Eine Extremsituation tritt ein, wenn der Körper sich in kaltem Wasser befindet. Bereits der Aufenthalt von einer halben Stunde bei 10°C kann lebensbedrohlich sein, d.h. die Kerntemperatur sinkt unter 30°C (Unterkühlung) – dies lange bevor alle potentiellen Energiequellen des Körpers aufgebraucht sind. In allererster Näherung kann angenommen werden, dass in einem Energiespeicher die chemische Energie  $E_{chem}$  zur Verfügung steht (z.B. Kohlenhydrate, ca. 6300 kJ / d). Diese wird einerseits durch den Grundbedarf abgebaut ( $I_E^{(1)} = 80$  W), andererseits wird diese bei kalter Umbebung durch die bei der Thermoregulation benötigten Leistung abgebaut, also  $I_E^{(2)} = I_Q^{in}$ . Dieser Wärmestrom ist durch die chemischen Reaktionen der Brennstoffverwertung, d.h. durch die reagierenden Stoffmengen und die Reaktionsenthalpien der beteilgten Reaktionen gegeben. An dieser Stelle wird dieser Aspekt nicht im Detail modelliert, sondern als Energiespeicher im Modell abgebildet, der mit einer Kinetik erster Ordnung abgebaut wird (was natürlich eine sehr stark vereinfachte Betrachtung ist):  $I_E^{(2)} = k(T_R - T) \cdot E_{chem}$ .

Die Wärmeabgabe (Wärmestrom  $I_Q^{out}$ ) ist abhängig von der Art der Abgabe (konduktiv, konvektiv, radiativ oder via Verdunstung), von der Temperaturdifferenz des Körpers zur Umgebung und der thermischen Isolation. Bei Anströmung der Körperoberfläche ist der Konvektionsanteil wichtig, wobei weniger von einer sich selbst einstellender Konvektionsströmung, sondern mehr von einer forcierten Kühlung ausgegangen werden muss. Ohne Anströmung stellt sich an der Hautoberfläche ein Temperaturgradient und somit hauptsächlich konduktive Wärmeleitung ein. Streng betrachtet müsste der thermische Übergang vom Inneren des Körpers zur Umgebung betrachtet werden. Dies schliesst die Auskühlung und der Isolationseffekt der Haut sowie den Wärmetransport durch das Blut mit ein. Der einfachste Ansatz ist auch hier ein Mechanismus erster Ordnung, was also einem konduktiven Wärmetransport entsprechen würde:  $I_Q^{out} = \gamma \cdot (T - T_U)$ . Somit ergeben sich folgende Modellgleichungen:

$$\frac{dE_{chem}}{dt} = -k(T_R - T) \cdot E_{chem} - I_E^{(1)}$$
(Eq.8)
$$\frac{dQ}{dt} = k(T_R - T) \cdot E_{chem} - \gamma \cdot (T - T_U)$$

Dieses Modell berücksichtigt nicht die Energiezufluss durch weitere Nahrungszufuhr sowie den Wärmeabtransport durch Verdunstung und Forcierung der peripheren Durchblutung, wenn die Umgebungstemperatur über 35°C liegt (wobei dieser Wert mit der Luftfeuchtigkeit stark variieren kann). Dieses Modell ist vor allem für die Modellierung der Auskühlung in kalter Umgebung geeignet.

In der Konstanten  $\gamma$  steckt die Grösse der Oberfläche *S* des thermischen Kontaktes (also die Hautoberfläche, ca. 2 m<sup>2</sup> für einen Standardmenschen / Standardstatur bei 1.7 m Körpergrösse), die Dicke der Isolation *d* und die Wärmeleitfähigkeit  $\lambda$ :  $\gamma = \lambda \cdot S / d$ . Die Reaktionskonstante  $k(T_R - T)$  ist einerseits über das Arrheniusgesetz temperaturabhängig, andererseits ist in dieser Konstante die physiologische Thermoregulation berücksichtigt. Wird auch hier der einfache Ansatz gewählt einer linearen Regelung gewählt  $(k(T_R - T) = \kappa \cdot (T_R - T))$ , resultiert der Temperaturverlauf von Fig.11. Bei einer Energiereserve von 6300 kJ kann die Körpertemperatur für eine gewisse Zeit gehalten werden. Danach folgt ein exponentielles Auskühlen, da  $I_E^{(2)} = k(T_R - T) \cdot E_{chem} = 0$  wird (wenn  $I_E^{(1)}$  vernachlässigt wird) und somit aus Eq.8 folgt:

$$\frac{dQ}{dt} = -\gamma \cdot (T - T_U)$$

also

$$\frac{dT}{dt} = -\frac{\gamma}{mc} \cdot \left(T - T_U\right)$$

Mit der Substitution  $T - T_u = \vartheta$  und  $\frac{d\vartheta}{dt} = \frac{d}{dt} [T - T_u] = \frac{dT}{dt}$  resultiert:

$$\frac{d\vartheta}{dt} = -\frac{\gamma}{mc_n} \cdot \vartheta$$

Durch Integration und Separation resultiert:

$$\int \frac{d\vartheta}{\vartheta} = -\frac{\gamma}{mc_p} \cdot \int dt = -\frac{\gamma}{mc_p} \cdot t + const. = \ln \left|\vartheta\right|$$

und somit:

$$\vartheta(T) = \vartheta_0 \cdot e^{-\frac{\gamma}{mc_p}}$$



Fig.11. Zeitlicher Verlauf der Körpertemperatur in kaltem Wasser bei 10°C für verschiedene Werte von  $\gamma$  Zeit in Sekunden, Temperatur in °C



Fig.12. Abnahme der Energiereserven in kaltem Wasser bei 10°C für verschiedene Werte von  $\gamma$ : Zeit in Sekunden, Energie in J

## Autonome Oszillation der Herzmuskulatur und Herzrhythmus

Experimentell (auch bei in-vitro gezüchteten Fasern) lässt sich feststellen, dass ausserhalb des Körpers Herzmuskelfasern autonome Oszillationen ausführen. Auch lässt sich in beim Embryo schon sehr früh bei der Ausbildung des Herzmuskels eine rhythmische Bewegung beobachten. Diese setzt ein, bevor differenzierte Hirnstrukturen ausgebildet sind. Die Oszillationen des Myokards und subsequent der Herzmuskelfasern werden also autonom ausgeführt. Die Frequenz ist zwar über die efferenten Äste des N. vagus und des Sympathikus beeinflussbar, aber die periodischen Kontraktionen scheinen durch einen Myokardfasern-intrinsischen Regelkreis bestimmt zu sein (Autorhythmie des Herzens). Das Herz besitzt zwei Typen von Muskelnfaserzellen. Die einen bilden die Impulse, die anderen beantworten diese mit Kontraktionen.

Das Myokard ist funktionell ein Synzytium, d.h. sie sind nicht gegeneinander isoliert. Ein Reiz, der irgendwo im Ventrikel entsteht, führt deshalb immer zu einer vollständigen Kontraktion beider Herzkammern. Die Erregung des Herzens erfolgt normalerweise durch den Sinusknoten. Dieser ist also quasi der physiologische Schrittmacher. Die Erregung breitet sich von dort über beide Vorhöfe und die Atrioventrikular-Knoten (AV-Knoten) aus und wird dann via Hissches Bündel zu den Purkinjeschen Fäden auf das Kammermyokard übertragen. Der Grund für die führende Rolle des Sinusknoten liegt in der zu den anderen Teilen des Herzens vergleichsweise höheren Schrittmacherfrequenz (ca. 70-80 min<sup>-1</sup> anstelle von 40-60 min<sup>-1</sup> für den AV-Knoten und 20-40 min<sup>-1</sup> für die Ventrikel).

Die elektrische Polarisation des Myokards lässt sich mittels Elektrokardiogramm (EKG) messen, da die Polarisation zu einem (allerdings sehr schwachen) elektrischen Feld führen. Dieses kann mittels speziellen Elektroden abgegriffen werden. Der Verlauf der Polarisation und das dazu korrespondierende EKG-Signal ist in Fig.13 dargestellt. Der quantitative Zusdammenhang zwischen der im EKG gemessenen elektrischen Spannung und der Polarisation des Myokards ist nicht trivial, da erstens die polarisierten Zonen eine komplizierte Geometrie haben und zweitens das Herz im Körper eingebettet ist, welcher aus verschiedenen Geweben mit unterschiedlichen dielektrischen Eigenschaften besteht. Dadurch wird das von der Myokardpolarisation ausgehende elektrische Feld in einer komplizierten Weise modifiziert. Zudem ist das EKG-Signal von der Lokalisation der Elektroden abhängig.

Die Ausbreitung der Myokarderregung erinnert an die Wellenausbreitung. Tatsächlich müsste ein Modell, welches auch die räumliche Erregung berücksichtigt, durch partielle Differentialgleichungen beschrieben werden (analog zu den spatio-temporalen Modellen in Kapitel 1).



Fig.13. Zeitlicher Verlauf der Myokard-Erregung und korrespondierendes EKG-Signal.

An dieser Stelle wird nur auf die autonome Erregung der Muskelfasern fokussiert. Es soll also ein einfaches Modell für einen biologischen Oszillator gesucht werden. Dieser sollte die nicht-harmonischen Schwingungen, welche die Myokardbewegung auszeichen, erzeugen können. Diese zeichnen sich durch eine schnelle Kontraktion (Systole) und eine langsame Depolarisation (Diastole) aus. Ein solches Modell lässt sich anhand von rein mathematischen Überlegungen finden.

Sei nun s = s(t) die Länge einer Muskelfaser bezüglich eines Nullpunktes (s = 0) und b = b(t) sei eine elektrische Kontrollvariable, welche die elektrochemische Impulsbildung steuert. Um nun ein autonom oszillierendes System zu erhalten, kann als Ansatz ein System von gewöhnlichen Differentialgleichungen angesetzt werden, welches generell autonome dynamische Systeme beschreibt. Dieses System hat die Form:

$$\frac{ds}{dt} = f(s,b)$$
(Eq.9)
$$\frac{db}{dt} = g(s,b)$$

Eine wichtige Eigenschaft dieses Systems solte sein, dass es einen stabilen Gleichgewichtszustand besitzt, d.h. es müssen ein  $s_0$  und ein  $b_0$  existieren, für die gilt:  $f(s_0, b_0) = g(s_0, b_0) = 0$ . Das System Eq.9 kann in einer Taylorreihe um die Stelle  $(s_0, b_0)$  entwickelt werden:

$$\frac{ds}{dt} = f(s_0, b_0) + (s - s_0) \cdot \frac{\partial f(s_0, b_0)}{\partial s} + (b - b_0) \cdot \frac{\partial f(s_0, b_0)}{\partial b} + R_1$$
$$\frac{db}{dt} = g(s_0, b_0) + (s - s_0) \cdot \frac{\partial g(s_0, b_0)}{\partial s} + (b - b_0) \cdot \frac{\partial g(s_0, b_0)}{\partial b} + R_2$$

Werden die Terme höherer Ordnung (Reste  $R_i$ ) vernachlässigt (Linearisierung) und berücksichtigt, dass die Funktionen f und g an der Stelle ( $s_0$ ,  $b_0$ ) verschwinden, resultiert ein lineares DGL-System mit der Form:

$$\begin{pmatrix} \dot{s} \\ \dot{b} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} m_{11} & m_{12} \\ m_{21} & m_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} s \\ b \end{pmatrix} \text{ mit } m_{11} = \frac{\partial f}{\partial s} ; m_{12} = \frac{\partial f}{\partial b} ; m_{21} = \frac{\partial g}{\partial s} \text{ und } m_{22} = \frac{\partial g}{\partial b}$$

wobei alle Ableitungen an der Stelle  $(s_0, b_0)$  berechnet werden. Ein solches lineares DGL-System hat Lösungen mit den zeitabhängigen Termen  $e^{\xi_n t}$ , wobei  $\xi_n$  die Eigenwerte der Matrix  $m_{ik}$  sind. Diese lassen sich durch Auflösen der Gleichung  $\det(m_{ik} - \xi \delta_{ik}) = 0$  mit  $\delta_{ik} = 1 \forall i = k$  und  $\delta_{ik} = 0 \forall i \neq k$  finden. Für ein System mit 2 Gleichungen resultiert die Beziehung:

$$\xi^2 - (m_{11} + m_{22}) \cdot \xi + m_{11}m_{22} - m_{12}m_{21} = 0$$

Im Prinzip kann durch die Kenntnis der Systemeigenschaften auf die möglichen Werte für  $m_{ik}$  geschlossen werden. Aus dem Umstand, dass sich die

Lösungsfunktionen aus Summen von Exponentialtermen  $e^{\xi_n t}$  zusammen setzen, ergeben sich im Phasendiagramm charakteristische Muster (Fig. 14).



Zentrum,  $\xi_1$  und  $\xi_2$  rein imaginär



Zentrum,  $\xi_1$  und  $\xi_2$  rein imaginär, mit negativem Realteil



Zentrum,  $\xi_1$  und  $\xi_2$  rein imaginär, mit positivem Realteil



stabiler Knoten,  $\xi_1$  und  $\xi_2$  reell, negativ



instabiler Knoten,  $\xi_1$  und  $\xi_2$  reell, positiv



Sattelpunkt,  $\xi_1$  und  $\xi_2$  reell,  $\xi_1\xi_2 < 0$ 

Fig.14. Schematische Darstellung möglicher Trajektorien, hier allgemein für x(t) und y(t) in der x-y-Ebene (Phasenraum): Die Pfeile weisen in die wachsende Zeitrichtung.

Die autonomen Oszillationen von Herzmuskelnfasern zeichnen sich durch einen stabilen Gleichgewichtszustand aus. In der Nähe des stabilen Punktes ( $s_0$ ,  $b_0$ ) müssen die Trajektorien im Phasenraum zusammen laufen. Somit müssen die Realteile von  $\xi_n$  negativ sein. Sollen zudem im linearisierten Modell keine ungewollten Schwingungen auftreten (der Aspekt der Oszillationen folgt später), sind die Eigenwerte reell. Dies bedeutet dass  $m_{11} + m_{22} < 0$  und  $m_{11}m_{22} - m_{12}m_{21} > 0$  sein muss. Diese Einschränkungen lassen immer noch eine unendliche Zahl von Möglich-

keiten zu. Für eine weitere Einschränkung müssen somit weitere Aspekte des Systemverhaltens berücksichtigt werden. Folgende weitere Annahmen können gemacht werden: Die Änderungsrate der Muskelfaserkontraktion hängt zu jeder Zeit von der Spannung der Fasern und vom elektrochemischen Kontrollparameter *b* ab. Dieser wiederum soll sich direkt proportional zur Muskelfaserspannung (Dehnung) ändern, also:

$$\frac{db}{dt} = s - s_0 \tag{Eq.10}$$

Somit ist  $m_{21} = 1$  und  $m_{22} = 0$ . Somit vereinfachen sich die Bedingungen für die anderen Koeffizienten zu  $m_{11} < 0$  und  $m_{12} < 0$ .

Eine wichtige Eigenschaft des Systems ist die schnelle Rückkehr zum Gleichgewicht. Diese Eigenschaft bedingt, dass  $m_{11}$  einen grossen negativen Wert annimmt. Da  $db/dt = \dot{b}$  proportional zu  $(s - s_0)$  ist, wird auch der Betrag von  $m_{12}$ gross und  $m_{12}$  selbst negativ. Mit der Wahl von  $m_{11} = -a/\varepsilon$  und  $m_{12} = -1/\varepsilon$ resultiert das linearisierte Modell mit

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{a}{\varepsilon} \cdot (s - s_0) - \frac{1}{\varepsilon} \cdot (b - b_0)$$
(Eq.11)

Eine zentrale Eigenschaft der autonomen Herzmuskelfaseroszillationen sind die nicht-harmonischen Schwingungen. Diese Nichtlinearität muss nun ebenfalls ins Modell eingebaut werden. Ein nichtlineares Modell, welches diverse Aspekte der Muskelkontraktion berücksichtigt, resultiert aus folgender Erweiterung:

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{a}{\varepsilon} \cdot (s - s_0) - \frac{1}{\varepsilon} \cdot (b - b_0) - \frac{1}{\varepsilon} \cdot (s - s_0)^3 - \frac{3s_0}{\varepsilon} \cdot (s - s_0)^2$$

Somit ergeben sich folgende Modellgleichungen [Jon03]:

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{1}{\varepsilon} \cdot \left(s^3 - (3s_0^2 - a) \cdot s + b\right)$$
(Eq.12)
$$\frac{db}{dt} = s - s_0$$

Dabei ist  $b_0 = 2s_0^3 - as_0$ .

Modellierung des Blutkreislaufs und elektrisches Kreislauf-Analogon

Das Herz pumpt mit seiner linken Kammer (linker Ventrikel) das Blut in die arteriellen Blutgefässe des grossen Blutkreislaufs. Via Blutkapillaren und Venen gelangt das Blut zurück zum Herzen und wird nun vom rechten Ventrikel durch die Lunge (kleiner Kreislauf oder Lungenkreislauf) gepumpt.

Ein einfaches Kreislaufmodell lässt sich als System vorstellen, in welchem eine Pumpe (also das Herz), einen Druck im System erzeugt (Fig.15).



Fig.15. Einfaches Kreislaufmodell.

Auf der arteriellen Seite erzeugt das Herz den arteriellen Druck  $p_a$  und pumpt den Blutstrom  $I_a$  ins System. Das arterielle System habe die Kapazität  $C_a$ . Dieses Kapazität kommt durch ein zusätzliches Volumen zustande, welches bei Druckanstieg durch die Deformation der Gefässe entstehen kann (Windkesseleffekt). Sie beschreibt einfach, welche Blutmenge  $Q_a$  bei einem bestimmten Druck im System gespeichert werden kann. Das Blut fliesst über das Kapillarbett in den venösen Teil des Systems. Dieses setzt dem Blutstrom einen Widerstand R entgegen, es fliesst der Strom  $I_R$ . Der venöse Teil besitzt wieder eine Kapazität  $C_v$ , wo die Menge  $Q_v$  gespeichert werden kann. Im venösen System herrsche der venöse Druck  $p_v$ . Zum Herzen fliesst der venöse Strom  $I_v$  zurück. Für die Differenz von arteriellem zu venösem Strom gilt:

$$I_a - I_R = \frac{dQ_a}{dt} = \frac{dQ_a}{dp_a} \cdot \frac{dp_a}{dt}$$
(Eq.13)

Die Änderung der gespeicherten Menge  $dQ_q$  pro Druckänderung  $dp_a$  ist aber gerade die Kapazität:

$$C_a = \frac{dQ_a}{dp_a} \tag{Eq.14}$$

Somit ergibt sich aus Eq.13:

$$I_a - I_R = C_a \cdot \frac{dp_a}{dt}$$
(Eq.15)

Für die venöse Seite kann die gleiche Betrachtung gemacht werden. Es resultiert:

$$I_R - I_v = C_v \cdot \frac{dp_v}{dt}$$
(Eq.16)

Der Strom  $I_R$  ist von der Druckdifferenz von arterieller zu venöser Seite abhängig:

$$R \cdot I_R = p_a - p_v \tag{Eq.17}$$

Das Modell steht in völliger Analogie zur Elektrizitätslehre. Dabei entspricht Eq.17 dem Ohmschen Gesetz. Der periphere Widerstand ist hier gegeben durch den mittleren arteriellen Druck dividiert durch den mittleren arteriellen Fluss (grob geschätzt 80 mm Hg pro 41/min, also 10666 Pa pro 0.0671/s).

Das Diagramm in Fig.15 lässt sich als Berkeley-Madonna- Flowchart oder generell als Flussdiagramm umsetzen. Dabei wurde der Lungenkreislauf in die venöse Seite integriert. Die Blutmenge wird in Fig.16 durch das Volumen ausgedrückt, entsprechend werden Volumenströme betrachtet.

In Fig.17 sind die Druckverläufe für die arterielle und venöse Seite sowie der Ventrikeldruck gezeigt. Deutlich zu erkennen ist der sogenannte Windkesseleffekt im Arteriellen System. Der diastolische Blutdruck sinkt nicht unter 80 mmHg. Der arterielle Blutdruck pendelt zwischen 80 und 120 mmHg.



Fig.15. Flussdiagramm für ein vereinfachtes Kreislaufmodell



Fig.17. Druckverläufe: Der Fluss J2 in Fig.15 ergibt sich aus (pSyst + pv) / Rv; Zeit in Sekunden

Für den Fluss durch eine dünne Rohrleitung mit Radius r und der Länge l kann der Volumenstrom aus der Druckdifferenz  $\Delta p = p_2 - p_1$  über der Leitung berechnet werden:

$$I_V = \frac{\Delta p}{R_V} = \frac{\pi r^4}{8\eta l} \cdot \Delta p \tag{Eq.18}$$

Dabei beschreibt  $R_v$  den Fliesswiderstand (analog dem elektrischen Widerstand). Dabei kann für eine laminare Strömung das Hagen-Pousseuille-Gesetzt verwendet werden:

$$R_{V} = \frac{8\eta l}{\pi r^{4}} \tag{Eq.19}$$

Dabei ist  $\eta$  die dynamische Viskosität des strömenden Mediums. Auffällig am Gesetzt in Eq.19 ist die Abhängigkeit des Fliesswiderstandes von der vierte Potenz des Radius. Dies bedeutet, dass in kleinen Kapillaren der Fliesswiderstand enorm anwächst. Im Körper wird dies einerseits durch eine enorm viel grössere Querschnittsfläche der Kapillaren gegenüber den grossen Gefässen berücksichtigt (ca. 3500 cm<sup>2</sup> bei allen Kapillaren zusammen gegenüber 5.3 cm<sup>2</sup> bei den grossen Arterien und 18 cm<sup>2</sup> bei den grossen Venen). Zudem ändert sich die Viskosität des Blutes, da dieses eine heterogene Flüssigkeit mit Zellen ist. Die Viskosität bei sinkender Strömungsgeschwindigkeit. Das Blut verhält sich also nicht also Newtonsche Flüssigkeit. Die niedrige Strömungsgeschwindigkeit in den feinen Gefässen und damit die eigentlich hohe Viskosität wird dadurch kompensiert, dass dort die Erythrozyten zentral im Blutstrom schwimmen (Fahraeus-Liquvist-Effekt).

# 3. Transport und Verteilung von Stoffen: Bio- und Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschäftigt sich im Gegensatz zur Pharmakodynamik mit der Auswirkung des Organismus auf die Verteilung einer Substanz (Medikament, Gift) im Körper<sup>2</sup>. Diese Auswirkung kann als Transport der Substanz von einem Kompartiment (Organ oder Organsystem bzw. Verteilungsraum, z. B. Hirn, Magen-Darm-Trakt, Blut etc. vgl dazu [Der02]) in ein anderes Kompartiment verstanden werden. Die Pharmakokinetik in Kompartiment-Modellen beruht auf der Annahme, dass sich die Verteilung des betrachteten Stoffs innerhalb eines Kompartiments schnell vollzieht (relativ zum Austausch mit anderen Kompartimenten).

Für die Aufnahme, Verteilung und Elimination kann von einem System von wässerigen Kompartimenten ausgegangen werden [Lan04]. Diese sind im Prinzip durch Lipidmembranen getrennt. Das Verhalten deiner Substanz im Körper wird durch deren physikalisch-chemischen Eigenschaften bestimmt. Eine zentrale Rolle spielen dabei der Verteilungskoeffizient, der pKa-Wert und die Neigung zu Proteinbindungen. Der Verteilungskoeffizient ist definiert als Konzentration der Substanz in der organischen Phase dividiert durch die Konzentration in der wässerigen Phase.

Sind Arzneistoffe ionisierbar, so können unter Berücksichtigung des Ionisationsgrades Vorhersagen über die Verteilung gemacht werden. Bei diesem Ansatz (pH-Verteilungshyothese<sup>3</sup>) wird von zwei unterschiedlichen, wässerigen Verteilungsräumen ausgegangen, welche durch eine lipophile Barriere getrennt sind. Das Verteilungsgleichgewicht wird dabei durch die Henderson-Hasselbalch-Gleichung gegeben: pH = pK<sub>a</sub> – log([A]/[HA]) mit der Konzentration der ionisierten (deprotonierten) Form einer Säure [A] und der nichtionisierten Form [HA]. Es wird nun angenommen, dass das Verhältnis der Konzentrationen  $c_i$  einer schwachen Säure in zwei Kompartimenten gleich dem Verhältnis der Konzentrationen [HA]<sub>1</sub> im Kompartiment 1 und [HA]<sub>2</sub> im Kompartiment 2 ist. Dies lässt sich durch die in der Regel besseren Passageeigenschaften der nicht-ionisierten Form begründen. Es gilt also für schwache Säuren:

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Lüllmann, H., Mohr, K. Ziegler, A. (1996): Taschenatlas der Pharmakologie, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1996. S.44

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> aus Wunderli-Allenspach, H.: Was geschieht mit einem Arzneistoff im Körper, Weiterbildungskurs Mittelschulen, 2007
$$c_{1} / c_{1} = [\mathsf{HA}]_{1} / [\mathsf{HA}]_{2} = [\mathsf{A}]_{1} \cdot 10^{pH_{1} - pKa} / ([\mathsf{A}]_{2} \cdot 10^{pH_{2} - pKa})$$
$$= (1 + 10^{pH_{1} - pKa}) / (1 + 10^{pH_{2} - pKa})$$

Für Erythromycin zum Beispiel (pK<sub>a</sub> = 8.8, Antibiotikum) ergibt sich für das Verhältnis von Plasma (pH 7.4) zu Muttermilch (pH 6.6) ein Verhältnis von  $c_1/c_2$  = 6.1. In Realität werden aber eher Verhältnisse von 2-3 gemessen, was auf die Zusätzliche Wirkung von Proteinbindungen zurück zuführen ist.

### Einkompartimenten-Modelle

In einem ersten Schritt soll nun die lineare Pharmakokinetik im Ein-Kompartiment-Modell betrachtet werden. Zudem wird zu Beginn von einer Einmaldosierung ausgegangen. Dabei werde die Dosis D verabreicht. Es ist zu beachtet, dass die Dosis D eine Menge eines Arzneimittels darstellt. Sei nun X die Arzneimittelmenge im Kompartiment X, so ist die Elimination aus diesem Kompartiment (zeitliche Änderung von X) im Fall einer linearen Kinetik 1. Ordnung durch die folgende Gleichung gegeben:

$$\frac{dX}{dt} = -k_e X \tag{Eq.1}$$

Dabei ist  $k_e$  die sog. Eliminationskonstante. Die Lösung für X ist  $X(t) = X_0 e^{-k_e t}$ mit der Anfangsbedingung  $X_0 = D$ . Normalerweise wird aber nicht die Arzneistoffmenge, sondern die Arzneistoff-konzentration betrachtet. In der Regel wird als Referenzflüssigkeit das Blutplasma oder Blutserum verwendet. Die Konzentration im Plasma  $c_p$  ist gegeben durch die Stoffmenge X (wenn das Blut als Kompartiment X genommen wird) und durch das Verteilungs-volumen  $V_d$ . Es gilt:

$$c_p = \frac{X}{V_d} \tag{Eq.2}$$

Das Verteilungsvolumen  $V_d$  kann als Proportionalitätsfaktor zwischen gemessener Arzneimittelkonzentration und Arzneistoffmenge im Kompartiment aufgefasst werden. Das reale Plasmavolumen beträgt ca. 3 Liter. Dies entspricht allerdings nur dem kleinstmöglichen Wert für  $V_d$ , da Arzneimittelmoleküle an Gewebestrukturen gebunden werden können. Trotz relativ grosser Arzneimittelmenge kann dann die Konzentration klein und das Verteilungsvolumen bis zu mehreren hundert Litern betragen. Eine physiologische Interpretation von  $V_d$  ist also schwierig.

Aus Eq.1 und Eq.2 ergibt sich für ein zeit- und konzentrationsunabhängiges Verteilungsvolumen ein exponentieller Abfall der Konzentration:  $c_p(t) = c_p(0) \cdot e^{-k_c t}$ . Die Eliminationskonstante kann aus zwei zeitlich versetzten Messungen der Konzentration  $c_p$  ermittelt werden:

$$k_{e} = \frac{\ln\left(\frac{c_{p}(t_{1})}{c_{p}(t_{2})}\right)}{t_{2} - t_{1}} = \frac{\ln[c_{p}(t_{1})] - \ln[c_{p}(t_{2})]}{\Delta t}$$
(Eq.3)

Die Halbwertszeit ist gegeben durch:

$$T_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k_e}$$
 (Eq.4)

Die Konzentration in einem Kompartiment fällt ab, wenn nach initialer Arzneizufuhr die Substanz aus dem Kompartiment eliminiert wird. In diesem Zusammenhang wird in der Pharmakokinetik eine weitere wichtige Grösse definiert: Die Clearance *CL*. Sie ist ein Mass für die Ausscheidungsgeschwindigkeit einer Substanz. Die Clearance kann als ein Volumen der untersuchten Körperflüssigkeit (e.g. Blutplasma) aufgefasst werden, welches pro Zeiteinheit vom Arzneistoff geklärt, also befreit wird – es handelt sich um eine theoretische Grösse, da sich zum Beispiel nach renaler Elimination das geklärte Volumen wieder mit anderem Blut vermischt. Sei *dE/dt* die pro Zeit ausgeschiedene Arzneimittelmenge und *c* die Konzentration in der untersuchten Körperflüssigkeit ( $c_p$  für Plasma), dass ist die Clearance *CL* definiert als:

$$CL = \frac{\left(\frac{dE}{dt}\right)}{c}$$
(Eq.5)

Die Clearance eignet sich vor allem bei linearer Kinetik als Mass für die Ausscheidungsgeschwindigkeit. In diesem Fall ist dE/dt direkt proportional zur vorliegenden Substanzmenge X im Kompartiment und somit konzentrationsabhängig. Es gilt:

$$\frac{dE}{dt} = k_e \cdot X \tag{Eq.6}$$

Die Clearance hingegen ist in diesem Fall konzentrationsunabhängig, also konstant. Dies bedeutet, dass bei hoher Konzentration zwar mehr Substanz eliminiert wird, jedoch bleibt das vom Arzneistoff geklärte Volumen gleich. Die Clearance ist also eine Konstante.

Für die verschiedenen Eliminationspfade im Körper können verschiedene Organclearances berechnet werden, z.B. für die Nieren die renale Clearance  $CL_R$  oder für die Leber die hepatische Clearance  $CL_H$ . Die Gesamtkörperclearance CL ist dann die Summe aller dieser Organclearances.

Bei einer vollständigen Elimination entspricht die Clearance der Durchblutungsrate bzw. Durchblutungsgeschwindigkeit des Organs (Einheit Volumen pro Zeit). Für die Leber liegt diese bei 1500 ml / min und für die Niere bei 650 ml / min. Bei unvollständiger Elimination wird ein sog. Extraktionskoeffizient  $\varepsilon$  angewendet. Dieser Koeffizient entspricht der Arzneimittelkonzentration  $c_i$  vor minus Arzneimittelkonzentration  $c_a$  nach dem Organ dividiert durch  $c_i$ :  $\varepsilon = (c_i - c_a) / c_i$ .

Ein erweitertes Einkompartimentenmodell erhält man durch die Berücksichtigung verschiedener Eliminationspfade. Im folgenden Modell sollen drei Pfade gleichzeitig ins Modell integriert werden: Renale Elimination, Ausscheidung über die Galle und eine Biotransformation der Substanz in einen Metaboliten. Sei X die Stoffmenge im Blut (Plasma), welche über eine einmalige Injektion (mit Dosis D) verabreicht wird, und U die Stoffmenge im Urin, B die Stoffmenge, welche biliär ausgeschieden wird (also via Galle) und M sei die Menge des Metaboliten (Fig.1). Für die drei Ausscheidungswege lässt sich folgendes DGL-System aufstellen:

$$\frac{dX}{dt} = -k_e \cdot X \qquad \qquad \frac{dB}{dt} = k_B \cdot X$$

$$(Eq.7)$$

$$\frac{dU}{dt} = k_R \cdot X \qquad \qquad \frac{dM}{dt} = k_M \cdot X$$

Für die Austauschkonstanten gilt die Bedingung  $k_e = k_R + k_B + k_M$ . Analog Eq.77 gilt für den zeitlichen Verlauf der Konzentration im Plasma  $c_p = (D/V_d) \cdot e^{-k_e \cdot t}$ , wobei auch hier  $V_d$  das Verteilungsvolumen des Blutkompartiments ist.



Fig.1. Pharmakokinetisches Modell als Flussdiagramm: Die Stoffmenge im Blutplasma kann renal (über Niere ausgeschiedene Stoffmenge U), biliär (über Galle ausgeschiedene Stoffmenge B) und durch bildung eines Mietaboliten (Stoffmenge M) abgebaut werden.

Durch Einsetzen von X(t) und Integration der zweiten Gleichung im System Eq.83 kann die mit dem Urin ausgeschiedene Stoffmenge U(t) berechnet werden:

$$U(t) = \frac{k_R}{k_e} D \cdot \left(1 - e^{-k_e \cdot t}\right)$$
(Eq.8)

Für unendlich grosse Zeiten ergibt sich die totale, via Urin ausgeschieden Stoffmenge demnach  $U(t \rightarrow \infty) = (k_R / k_e) \cdot D$ .

Es kann nun auch die renale Clearance *CL<sub>R</sub>* bestimmt werden:

$$CL_{R} = \frac{1}{c_{p}} \cdot \left(\frac{dU}{dt}\right) = k_{R} \cdot V_{d}$$
(Eq.9)

Die renale Clearance  $CL_R$  kann experimentell bzw. klinisch durch die Bestimmung eines Plots der Urinausscheidungsgeschwindigkeit  $\Delta U/\Delta t$  gegen den Plasmaspiegel zum mittleren Zeitpunkt des Sammelintervalls bestimmt werden.

Die biliäre Ausscheidung kann analog aus der entsprechenden Ausscheidungskonstante bestimmt werden:

$$CL_{B} = \frac{1}{c_{p}} \cdot \left(\frac{dB}{dt}\right) = k_{B} \cdot V_{d}$$
(Eq.10)

Für die Bildung des Metaboliten gilt:

$$M(t) = \frac{k_M}{k_e} \cdot D \cdot (1 - e^{-k_e t})$$
(Eq.11)

und somit für die metabolische Clearance:

$$CL_{M} = \frac{1}{c_{p}} \cdot \left(\frac{dM}{dt}\right) = k_{M} \cdot V_{d}$$
 (Eq.12)

Bis hier wurde von einem einfachen Ein-Kopartiment-Modell ausgegangen. In einem nächsten Schritt soll nun noch ein Zwischenschritt eingebaut werden: Die Resorption. Ein Beispiel dafür ist die orale Gabe einer Substanz, welche erst nach Resorption ins Blut gelangt. Dabei könnte der Gastrointestinaltrakt als eigenes Kompartiment betrachtet werden. Wird allerdings die Ausscheidung via Defäkation schon bei der biliären Elimination berücksichtigt, so ergibt sich das in Fig.2 dargestellte, erweiterte Ein-Kompartiment-Modell.



Fig.2. Ein-Kompartiment-Modell mit Resorption. *E* ist die bis zur Zeit *t* ausgeschiedene Substanzmenge und A = A(t) die Arzneistoffmenge am Resorptionsort.

Wird eine Dosis *D* oral verabreicht, so gilt aus stöchiometrischen Gründen:  $F \cdot D = A_0 = A(t) + X(t) + E(t)$ , wobei *F* die Fraktion angibt, welche resorbiert wird.

## Zwei- und Mehrkompartimenten- Modelle

Das Modell von Fig.2 kann nun zu einem vollen Zwei-Kompartiment-Modell erweitert werden (Fig.3). Dabei sei  $X_c$  die Substanzmenge in einem zentralen Kompartiment und  $X_p$  diejenige in einem peripheren Kompartiment. Die Austauschkonstante  $k_{cp}$  beschreibt den Austausch vom zentralen ins periphere Kompartiment und  $k_{pc}$  den umgekehrten Prozess.



Fig.3. Zwei-Kompartiment-Modell mit Resorption und Elimination.

Wird die Resorption vernachlässigt (z.B. bei intravenöser Gabe), so resultiert folgendes Gleichungssystem für die Stoffmengen  $X_c(t)$ ,  $X_p(t)$  und E(t):

$$\frac{dX_c}{dt} = -(k_{cp} + k_e) \cdot X_c + k_{pc} X_p$$

$$\frac{dX_p}{dt} = k_{cp} \cdot X_c - k_{pc} X_p$$
(Eq.13)
$$\frac{dE}{dt} = k_e \cdot X_c$$

Für ein allgemeines Multi-Kompartiment-Modell lässt sich das System Eq.13 durch folgende Matrixgleichung darstellen:

$$\frac{dX_n}{dt} = K_{nm}X_m + D_n \tag{Eq.14}$$

Dabei ist hier  $X_n$  die Menge der Substanz im Organ oder Kompartiment *n*. Die zeitliche Änderung dieser Menge wird beeinflusst durch die Menge  $X_m$  im Kompartiment *m*. Die Koeffizientenmatrix  $K_{nm}$  bestimmt dabei den Transport vom Kompartiment *n* ins Kompartiment *m*. Die Konstanten  $k_{cp}$  und  $k_{pc}$  in Eq.13 entsprechen dabei Komponenten des Koeffizientenmatrix  $K_{ik}$ .

Das Gleichungssystem in Eq.14 setzt eine lineare Kinetik voraus. Für solche Systeme lassen sich über die Bestimmung der Eigenwerte analytische Lösungen finden [Heb87]. Graphischen Modelleditoren erlauben aber auf eine übersichtliche Weise die schnelle Implementation und numerische Berechnung dieser Systeme<sup>4</sup>. Zudem kommen aber auch andere, nicht lineare Austauschverhalten in Frage.

#### Nicht-lineare Kinetik

Häufigster Grund für das Vorliegen einer nicht-linearen Kinetik sind sättigbare Elliminations-, Verteilungs- oder Bindungsmechanismen. Ein Beispiel nicht-linearer Kinetik liefern aktive Transportmechanismen. So wird ein aktiver Transport durch einen sog. *Carrier* durch folgende Abnahme der Konzentration pro Zeit *dc/dt* beschrieben (Michaelis-Menten-Kinetik):

$$\frac{dc}{dt} = -\frac{v_m \cdot c}{(k_m + c) \cdot V_d}$$
(Eq.15)

Dabei ist  $v_m$  die maximal mögliche Konzentrationsänderung (max. Änderungsgeschwindigkeit), welche auftritt, wenn alle am Transportvorgang beteiligten Trägermoleküle ausgenutzt sind. Die Konstante  $k_m$  wird Michaelis-Konstante genannt und repräsentiert die Konzentration, welche beim halben Wert der maximalen Änderungsgeschwindigkeit vorliegt.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Ein Überblick zu verschiedenen Pharmakokinetik-Werkzeugen gibt Keller [Kel97]. Es werden u. a. unspezifische Programme wie *Stella, Matlab, LabVIEW, Maple V* mit spezifisch auf pharmakokinetische Fragestellungen ausgerichteter Software (*PharmaSim, MicroPharm-K, PharMACokinetics*) verglichen.

Das Verhalten des Systems bei einer Michaelis-Menten-Kinetik lässt sich für zwei Grenzfälle mathematisch gut untersuchen. Der erste Grenzfall ergibt sich, wenn sehr kleine Konzentrationen betrachtet werden:

$$\lim_{c \to 0} \left( \frac{v_m \cdot c}{(k_m + c) \cdot V_d} \right) = \frac{v_m}{k_m \cdot V_d} \cdot c$$
 (Eq.16)

Die rechte Seite von Eq.16 hängt nun linear von der Konzentration c ab. Damit liegt eine Kinetik erster Ordnung vor. Der zweite Grenzfall ergibt sich beim Vorliegen sehr hoher Konzentrationen:

$$\lim_{c \to \infty} \left( \frac{v_m \cdot c}{(k_m + c) \cdot V_d} \right) = \frac{v_m}{V_d}$$
(Eq.17)

Somit nimmt Eq.17 die Form  $\dot{c} = -k$  an, es liegt also eine Kinetik nullter Ordnung vor (mit der Lösung c(t) = -kt).

Das Flussdiagramm entspricht dem von Fig.2. Nur wird der Ausfluss (Elimination) durch den Ausdruck in Eq.15 reguliert und es wird anstelle von der Stoffmenge X die Konzentration  $c = X / V_d$  verwendet. In Fig.4 und Fig.5 ist ein Vergleich zwischen den verschiedenen Eliminationsmustern gegeben.



Fig.4. Ein-Kompartiment-Modell mit Michaelis-Menten-Kinetik ohne Resorption im Vergleich mit linearer Ausscheidungskinetik: Die Konzentration  $c_1$  entspricht der Michaelis-Menten-Kinetik,  $c_2$  einer Kinetik nullter Ordnung mit  $k_e = v_m / V_d$  und  $c_3$  repräsentiert eine Kinetik erster Ordnung mit  $k_e = v_m / (k_m \cdot V_d)$ . Parameter: Dosis  $X_0 = 100$  U(Dosiseinheiten),  $V_d = 1$  Volumeneinheit, vm = 3 U / (Volumen·min), km = 10 U / Volumen.



Fig.5. Ein-Kompartiment-Modell mit Michaelis-Menten-Kinetik mit Resorption im Vergleich mit linearer Ausscheidungskinetik: Die Konzentration  $c_1$  entspricht der Michaelis-Menten-Kinetik,  $c_2$  einer Kinetik nullter Ordnung mit  $k_e = v_m/V_d$  und  $c_3$  einer Kinetik erster Ordnung mit  $k_e = v_m / (k_m \cdot V_d)$ . Parameter: Lineare Resorption mit  $k_a = 0.5 \text{ min}^{-1}$ , restliche Werte identisch zu Fig.4.

Das direkte Implementieren von Eq.15 hat Vor- und Nachteile. Bezüglich detailliertem Verständnis ist die direkte Vorgehensweise ungünstig, da der biochemische Mechanismus hinter dem mathematischen Zusammenhang nicht gut erkennbar wird. Besser wäre für das Verständnis ein Modell, welches die Menge an Substrat, Enzym-Substrat-Komplex und Produkt simuliert. Als Basis dafür kann folgende Reaktionsgleichung genommen werden (E für Enzym, S für Substrat, P für Produkt):

Der Vorteil des direkten Wegs liegt bei der Effizienz. Da der Computer weniger Rechenoperationen durchzuführen hat und auch weniger Zwischenresultate abspeichern muss, eignet sich dieser Ansatz vor allem für grosse, gekoppelte Systeme.

Bei Simulationen mit verschiedenen Werten für  $k_m$  und  $v_m$  kann die Verschiebung des linearen bzw. exponentiellen Teils der Kurve beobachtet werden (Eigentlich ist der Konzentrationsverlauf nie rein linear oder exponentiell). Es kann nun die Frage gestellt werden, wo die Kinetik mit einer Kinetik 1. oder 0. Ordnung angenähert werden darf. Im Phasendiagramm lassen sich die unterschiedlichen Eliminationsregimes gut erkennen. Wird die Änderung der Konzentration (Geschwindigkeit) gegen die Konzentration abgetragen (Fig.6), so lassen sich die Bereiche erkennen, wo die Geschwindigkeit etwa linear mit der Konzentration zunimmt (unterhalb von  $k_m$ ) und Bereiche, wo die Geschwindigkeit konstant bleibt (deutlich oberhalb von  $k_m$ ). Der Vorteil des Phasendiagamms gegenüber dem zeitlichen Verlauf der Konzentration liegt in der besseren Sichtbarkeit des Sachverhalts durch die Darstellung einer nach der Zeit abgeleiteten Grösse (differentielle Grössen zeigen Änderungen deutlicher).



Fig.6. Schematische Darstellung eines Phasendiagramms für ein Michaelis-Menten-System: Bei der Konzentration  $k_m$  wird der halbe Wert der maximalen Geschwindigkeit  $v_m$  erreicht.

## Simulation verschiedener Applikationsschemata bei der Arzneimitteltherapie

Computermodelle gestatten die Simulation von Mehrfachapplikation oder bei automatisierter Medikamentengabe die gesteuerte, kontinuierliche Abgabe eines Arzneistoffes. Dabei kann geprüft werden, unter welchen Bedingungen ein Plasmaspiegel innerhalb der therapeutischen Bandbreite erreicht (also eingestellt) werden kann. Dies wird im nächsten Kapitel etwas genauer betrachtet.

## 4. Dynamische Modellierung der Wirkung von Therapien

Ein wichtiger Aspekt der Pharmakotherapie ist das Erreichen einer Plasmakonzentration, welche innerhalb der therapeutischen Bandbreite liegt. Liegt der Plasmaspiegel zu tief, tritt keine oder eine ungenügende Wirkung ein, liegt er zu hoch, können starke oder sogar gefährliche Nebenwirkungen auftreten oder die gewünschte Wirkung ausbleiben. Die Pharmakokinetik hilft herauszufinden, wie ein Medikament dosiert werden muss, damit das Therapieziel erreicht werden kann. Sie sagt aber noch nicht über die Wirkung bei einer bestimmten Konzentration aus. Hierzu existieren pharmakodynamische Modelle, welche den Zusammenhang zwischen Konzentration und Wirkung herstellen. Es exisieren verschiedene Gruppen von Modellen (verschiedene Ansätze). Die Kombination von pharmakokinetischen Modellen (Berechnung der Arzneimittelkonzentration in einem Kompartiment) und pharmakodynamischem Modell gestattet, die Wirkung einer Medikamentenapplikation zu modellieren (Fig.1).



Fig.1. Kombination von pharmakokinetischem und pharmakodynamischen Modell (PK-PD-Modell)

## Quantitative Messparameter bei pharmakodynamischen Modellen

Pharmakodynamische Modelle beschreiben also den Zusammenhang zwischen der Arzneistoffkonzentration am Wirkort und der gemessenen Wirkung oder Nebenwirkung. Als Effekt wird die Veränderung eines therapeutischen, physiologischen oder biochemischen Parameters betrachtet. Die Messung des Effekts kann verschieden erfolgen. Für die Messung eines Effektes muss dieser quantifizierbar sein. Bei der Effektquantifizierung wird zwischen zwei verschiedenen Typen von Messparametern unterschieden.

Biomarker sind physiologische (z.B. Blutdruck) oder biochemische (z.B. Blutglucose) Messgrössen, die sich unter Medikation ändern, jedoch nicht zwingend mit dem gewünschten Therapieziel korrelieren muss. Allerdings spiegeln Biomarker die biologische Aktivität des Medikaments wieder.

Surrogatmarker bilden eine Untergruppe der Biomarker. Es handelt sich um Biomarker, für welche eine Korrelation mit dem Therapieziel gezeigt werden konnte. Ein Beispiel dafür ist die Virenzahl im Blut bei Virostatika-Gabe.

#### Fixed-Effekt- Modelle

Fixed-Effekt- Modelle beschreiben die statistische Wahrscheinlichkeit einer definierten Wirkung bei einer bestimmten Arzneistoff-Konzentration (also z.B. bei einer Plasmakonzetration von 2 ng/l Digoxin 50% und bei 4.1 ng/l 90% Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Nebenwirkungen). Die Modelle eigenen sich, um therapeutische Bereiche zu definieren und sind deshalb in der klinischen Praxis verbreitet.

### Lineare und Log-lineare Modelle

Eine einfache Annahme ist ein linearer Zusammenhang zwischen dem Effekt E und der Konzentration c:

$$E = k \cdot c + E_0 \tag{Eq.1}$$

Lineare Modelle eigenen sich nur für einen sehr eng begrenzten Bereich der Konzentration. Häufig wird bei sehr kleinen aber auch bei grossen Konzentationen kein linearer Zusammenhang beobachtet. Etwas besser sind Log-lineare Modelle:

$$E = k \cdot \log c + b \tag{Eq.2}$$

Diese Modelle beschreiben häufig den Intensitätseffekt zwischen 20-80% des Maximaleffektes gut ab.

## $E_{max}$ - Modelle

Lineare wie auch Log-lineare Modelle ergeben für beliebig hohe Arzneistoffkonzentrationen unbegrenzt hohe Wirkungen. In Realität wird aber eher ein Maximaleffekt beobachtet, welcher bei weiter ansteigender Konzentration nicht mehr zunimmt. Dieser Tatsache trägt das folgende Modell ( $E_{max}$ - Modell) Rechnung:

$$E = \frac{E_{\text{max}} \cdot c}{c(E_{50}) + c} \tag{Eq.3}$$

Dabei ist  $E_{\text{max}}$  der maximal erreichbare Effekt und  $c(E_{50})$  die Konzentration, bei welcher genau die Hälfte des maximalen Effektes beobachtet wird.



Fig.2. Konzentrationsabhängigkeit bei einem E<sub>max</sub>- Modell.

## Sigmoidale E<sub>max</sub>- Modelle

Häufig wird über den gesamten Konzentrationsbereich ein sigmoidaler Zusammenhang zwischen Effekt und Konzentration beobachtet. Dieses Verhalten lässt sich durch ein modifiziertes Emax- Modell abbilden:

$$E = \frac{E_{\max} \cdot c^{n}}{c^{n}(E_{50}) + c^{n}}$$
(Eq.4)



Fig.3. Abhängigkeit der Kurven im sigmoidalen Modell von der Potenz n = (0.5, 1, 2, 5).

Die Potenz n wird auch als Hill-Faktor bezeichnet. Ein hoher Hill-Faktor bedeutet eine grosse Steigung um den  $E_{50}$ - Punkt und beschreibt somit eher ein Alles-oder-Nichts- Verhalten.

#### Linear-Quadratische Modelle

Besteht das therapeutische Ziel in der Elimination von Zellen (z.B. bei Antibiotika Bakterien oder bei Chemotherapie von Tumoren die Tumorzellen), so kann als Effekt die Anzahl der überlebenden Zellen N dividiert durch die Anzahl Zellen vor der Therapie  $N_0$  (Surviving fraction  $S = N/N_0$ ) gegen die applizierte Dosis<sup>5</sup> Daufgetragen werden. Wird S logarithmisch abgetragen, ergibt sich häufig eine charakteristische Kurve, welche sich durch einen linearen und einen quadratischen Dosisterm beschreiben lässt:

$$\log S = -(\alpha D + \beta D^2) \tag{Eq.5}$$

In Fig.4 sind die Kurven für die Surviving fraction nicht-logarithmiert und logarithmiert dargestellt.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Es handelt sich also im Gegensatz zu den vorher vorgestellten Modellen nicht um ein Modell, welches nicht zwingend die Konzentration am Wirkort, sondern die applizierte Dosis ins Verhältnis zu einem Resultat setzt.



Fig.4. Surviving fraction *S* in Abhängigkeit der Dosis *D*: links nicht-logarithmisch, rechts logarithmisch (Log*S*).

### Deskriptive und mechanistische Modelle

Hinter den vorgehend angeführten Beziehungen (Eq.1-5) steckt eigentlich die dynamische Antwort eines Systems auf einen äusseren Einfluss (Medikation). Diese Modelle beschreiben also eine Systemeigenschaft, ohne den zugrunde liegenden Mechanismus direkt abzubilden. Grundsätzlich lassen sich die Modelle Eq.1-5 als dynamische Systeme modellieren. Dies ist aufwändig, hat aber den Vorteil, dass diverse Effekte wie zeitlich variierende Konzentrationen, Resistenzbildung und bei Antibiotika und Tumoren die Repopulation besser im Modell integriert werden kann. Im Teil 2 (Strahlenbiophysik) wird dieser Aspekt eingehend behandelt.

## PK-PD- Modelle

Pharmakodynamische und pharmakokinetische Modelle können miteinander gekoppelt werden (sog. PK-PD- Modelle). Es wird dabei in der Pharmakologie zwischen *direct-link*- Modelle und *indirect-link*- Modelle unterschieden. Bei *direct-link*- Modellen wird die Konzentration im Zielkompartiment mittels pharma-kokinetischen Modells ermittelt. Die ermittelte Konzentration wird dann zur Berechnung des Effekts verwendet. Es wird davon ausgegangen, dass die momentane Konzentration einen momentanen Effekt bewirken. Bei *indirect-link*- Modellen verlaufen die Plasmakonzentration und die Wirkintensität nicht mehr zeitlich kongruent. Werden Plasmakonzentration und Wirkintensität aufgetragen, kann häufig

eine *Hysterese* beobachtet werden. Die Gründe für eine Hysterese kann pharmakokinetischer oder pharmakodynamischer Natur sein. Pharmakokinetisch tritt ein solcher Effekt auf, wenn der Messort (z.B. Blutplasma) nicht identisch ist mit dem Wirkort (z.B. peripheres Kompartiment). Pharmakodynamische Gründe können in einem verzögerten Ansprechen z.B. bei arzneimittelinduzierter Proteinsynthese liegen. Volldynamische Modelle können diese Prozesse adäquat abbilden, diese erreichen aber sehr schnell einen hohen Grad an Komplexität.

Ein Beispiel für ein dynamisches Therapiemodell ist die Chemotherapie nichtsolider Tumore mit Methotrexat. Methotrexat (Antimetabolit: Folsäureantagonist mit zytotoxischer Wirkung) wird bei oraler Gabe rasch resorbiert. Der maximale Plasmaspiegel wird bei oraler Gabe nach ein bis zwei Stunden nachgewiesen (daraus resultiert bei linearer Kinetik ein mittleres  $k_a$  von 0.46 h<sup>-1</sup> = 11.09 d<sup>-1</sup>), bei intravenöser Gabe nach 30-60 Minuten. Nach Infusionsende können Plasmaspiegel bis zu 10<sup>-3</sup> mol/l erreicht werden. Die renale Eliminationphase dauert etwa 3-4 Stunden. Danach folgt eine terminale Phase, welche durch eine sehr variable Körperclearance charakterisiert ist. Bei normaler Nierenfunktion werden innerhalb von 24-30 Stunden 80-95% als unverändertes Methotrexat ausgeschieden. Bei 5-Fluorouracil (fluoriertes Pyrimidin, ebenfalls Antimetabolit) beträgt die Eliminationshalbwertszeit lediglich 5-20 Minuten. Eine weitere Gruppe von Zytostatika bilden Platinverbindungen, wie Carboplation und Cisplatin. Bei Carboplatin beträgt die Halbwertszeit für die Elimination initial 1.6 Stunden, terminal aber 3 Stunden. Das eiweisgebundene Platin wird deutlich langsamer mit einer Halbwertszeit von 5 Tagen abgebaut. Bei Cisplatin erfolgt die Elimination über die Niere. In den ersten 5 Tagen werden 27-43% ausgeschieden.

In einer ersten, groben Näherung kann mit einer linearen Kinetik gearbeitet werden. Für die Bestimmung der Eliminationskostante können folgende Mittelwerte herangezogen werden: Nach 27 Stunden werden 88% ausgeschieden. Daraus ergäbe sich für eine lineare Kinetik  $k_e = -\ln(0.22) / (27 \text{ h}) = 0.056 \text{ h}^{-1}$  bzw. 1.346 d<sup>-1</sup>. Dieser Wert kann als Richtwert verwendet werden. Für den Austausch ins periphere Kompartiment werden bei linearer Kinetik zwei weitere Austauschkonstanten benötigt. Informationen darüber sind schwer zu erhalten. Zudem variieren die entsprechenden Werte in Abhängigkeit des betreffenden Kompartiments.

Bei Methotrexat hängt die Dosierung von der Indikation, sowie von der Körperoberfläche des Patienten ab. Für akute lymphozytische Leukämien bei Kindern wird eine parenterale Einmaldosierung von 15 mg /  $m^2$  pro Woche empfohlen, allerdings in einer Kombination mit anderen zytotoxischen Medikamenten.

Der pharmakodynamische Teil simuliert das Wachstum der Tumorzellen und die Wirkung des Medikaments auf diese. In einem ersten Schritt kann die Interaktion von Tumorzellen mit dem umliegenden Gewebe vernachlässigt werden. Bei kleinen Tumoren mit Durchmessern deutlich unterhalb von 2-3 mm (gilt auch für kleine Metastasen) sowie bei nicht-soliden Tumoren kann auch der Effekt der Vaskularisierung vernachlässigt werden. Daraus ergibt sich ein Wachstumsmodell, bei dem die Wachstumsgeschwindigkeit analog zu Eq.2 im Kapitel 1 beschrieben werden kann.

Im Modell muss nun die Wirkung des Zytostatikums auf die Zellpopulation integriert werden. Bei einem Mitosegift erfolgt die Wirkung durch Hemmung der Mitose (Vinblastin, Vincristin). Vielen Chemotherapeutika entfalten ihre Wirkung während der Synthesephase (Methotrexat, 5-Fluorouracil). Diese sog. Phasenspezifisch wirkenden Substanzen wirken auf sich teilende Zellen. Somit erfolgt die Wirkung über den Wachstumskoeffizienten a. Die Verbindung zum pharmakokinetischen Teil kann über den Wachstumskoeffizienten  $\alpha = \alpha(c)$  erfolgen, wobei dieser als Funktion der Wirkstoffkonzentration c = c(t) im Zielkompartiment aufgefasst wird. Für die Wirkung wird hier eine Kinetik erster Ordnung angenommen [Sen98]:  $\alpha(c) = \alpha_1 - \alpha_2 c$ . Das  $\alpha_1$  ist durch die Tumorverdoppelungszeit bestimmt. Diese reicht von wenigen Tagen bei akuten Leukämien bis zu mehreren Jahren (e.g. Plasmozytom). Für eine Tumorverdoppelungszeit von 7 Tagen ergibt sich  $\alpha_1 = \ln(2) / (7 \text{ d}) = 0.1 \text{ d}^{-1}$ . Nebst diesem von der Konzentration des Wirkstoffs unabhängigen Teil des Wachstumsterms lässt sich auch der Hemmungskoeffizient β einigermassen gut eingrenzen. Bei malignen Tumoren erreicht die Zellzahl die Grössenordnung von 10<sup>12</sup> Zellen [Sen98]. Wird dort ein Gleichgewicht<sup>6</sup> angenommen, ergibt sich im Fall eines logistischen Wachstums (Kapitel 1)  $\beta = \alpha_1 / N_{eq} =$  $10^{-13}$  d<sup>-1</sup> mit  $\alpha_1 = 0.1$  d<sup>-1</sup>. Es resultiert das folgende Populationsmodell:

$$\frac{dN}{dt} = (\alpha_1 - \alpha_2 \cdot c)N - \beta N^2$$
 (Eq.6)

Das von einer Therapie unbeeinflusste Wachstumsmodell sowie Resorption und Elimination aus dem zentralen Kompartiment sind relativ gut auf experimentelle bzw. klinische Daten abstützbare Teile der Simulation. Hingegen sind die Konstanten für den Stoffaustausch mit dem peripheren Kompartiment und die konzentrationsabhängige Wirkung auf den Tumor schwer festzulegen. Deshalb wird dieser Teil des Modells als offener Bereich behandelt. Dies bedeutet, dass das

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Dabei ist es fraglich, ob dieses Gleichgewicht überhaupt erreicht wird. Klinisch wird vor dem Tod des Patienten in der Regel ein verlangsamtes Wachstum beobachtet. Die Annahme eines logistischen Wachstums stellt hier aber nur eine grobe Annäherung an die Realität dar.

Verhalten des Systems für verschiedene Werte der offenen Konstante untersucht wird. Ein Beispiel bildet das folgende Modell (Fig.5). Es handelt sich um ein Modell mit Resorption (perorale Applikation).



Fig.5. Flussdiagramm für ein Modell zur Simulation der Wirkung eines Chemotherapeutikums: Die Parameterwerte sind in Tab.1 gegeben ( $a = \alpha$  und  $b = \beta$ ).

Für komplexere Systeme lohnt sich die Überprüfung von Teilsystemen. Für den pharmakokinetischen Teil empfiehlt sich folgende Kontrolle: Die gesamte Dosis muss am Ende wieder ausgeschieden werden (wenn angenommen wird, dass keine weitere Modifikation des Wirkstoffs eintritt und die Menge, welche mit den Tumorzellen reagiert, vernachlässigbar ist). In Fig.6 ist der zeitliche Verlauf der Wirkstoffmengen  $X_c(t)$ ,  $X_p(t)$  und U(t) gegeben. Für den Austausch mit dem peripheren Kompartiment wurden die Werte in Tab.1 verwendet.



Fig.6. Zeitlicher Verlauf der Menge eines Chemotherapeutikums im zentralen und peripheren Kompartiment (a) und die ausgeschiedene Menge (b) bei fraktionierter Gabe: Es werden 7 Einzeldosen à 30 mg verabreicht. Die ausgeschiedene Menge nähert sich der Gesamtdosis von 210 mg (Kontrolle),  $k_{cp} = 0.5 k_{pc} = 1.0 \text{ d}^{-1}$ , Numerik: Runge-Kutta-Verfahren,  $\Delta t = 0.02 \text{ d}$ .

Für die Wahl der Werte für die Austauschkonstanten  $k_{cp}$  und  $k_{pc}$  wurden folgende Annahmen getroffen: Die Konstanten sollen sich in der Grössenordnung von  $k_e$ bewegen. Die Elimination aus dem peripheren Kompartiment soll aber so schnell sein, so dass die Plasma-Halbwertszeit nicht wesentlich anders ausfällt, als dies der Fall wäre, wenn die Elimination nur durch  $k_e$  gesteuert wird.

Auch für den Wert von  $\alpha_2$  lässt sich eine initiale Abschätzung treffen. Wenn von einer reinen Mitosehemmung ausgegangen wird, so ist bei sehr hohen Wirkstoffkonzentrationen zu erwarten, dass das Wachstum ausbleibt, der Zellabbau aber immer noch gleich ist. Also gilt für diesen Fall  $(\alpha_1 - \alpha_2 \cdot c) = 0$ . Für die grössten Werte von c sollte dieser Wachstumsterm nicht negtiv werden, da dies gleichbedeutend ist mit einem zusätzlichen Zellabbau. Für die erste Simulation wurde folgende Wahl getroffen:

$$\alpha_2 = \frac{\alpha_1}{c_{\max}}$$
(Eq.7)

Dabei ist  $c_{\text{max}}$  die maximale Konzentration, welche unter Therapie im peripheren Kompartiment auftritt. Diese wiederum ist von den Austauschkonstanten  $k_{cp}$  und  $k_{pc}$  abhängig. Obwohl also für  $\alpha_2$  eine biologische Begründung vorliegt (nur Mitosehemmung, kein Zellabbau), unterliegt die Wahl einer gewissen Beliebigkeit<sup>7</sup>. Für die erste Simulation ergibt sich unter Verwendung von Eq.7 ein Wert von  $\alpha_2 = 0.024 \ \text{l(mg} \cdot \text{d)}^{-1}$  (mit  $c_{\text{max}} = 4.2 \ \text{mg/l}$ ). Damit ist jedoch keine Heilung möglich. Deshalb wurden für die weiteren Simulationen höhere Werte für  $\alpha_2$ gewählt, was also einem zusätzlichen Zellabbau durch den Wirkstoff entspricht. Im Fall von Methotrexat wer hier vorstellbar, dass die zytotoxischer Wirkung nicht nur die Zellteilung verhindert, sondern auch zum Zellabbau beiträgt.

Die Therapieerfolge für verschiedene Simulationen sind in Tab.1 gegeben. Um mit den vorgegebenen pharmakokinetischen Parametern einen Therapieerfolg zu erzielen, muss der Wert für  $\alpha_2$  mindestens bei 0.34 l(mg·d)<sup>-1</sup> liegen, also deutlich über dem Wert, welcher einer reinen Mitosehemmung entsprechen würde. Werden die pharamkokinetischen Parameter so angepasst, dass im peripheren Kompartiment eine höhere Wirkstoffkonzentration entsteht, so können mindestens zwei Fälle unterschieden werden: Eine Erhöhung der Dosis (z.B. auf 60 mg) kommt einer Erhöhung von  $\alpha_2$  gleich (Simulation 5 und 6 in Tab.1). Die Erhöhung von  $k_{cp}$  bei gleichzeitiger Reduktion von  $k_{pc}$  führt hingegen nicht nur zu einer höheren

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Im Teil B wird im Rahmen der Strahlenbiophysik eingehend ein linear-quadratisches (LQ) – Modell vorgestellt, welches auf in-vitro – Daten basiert. Ein solcher Ansatz kann auch für Chemotherapeutika gemacht werden.

Konzentration im peripheren Kompartiment, sondern es steigt auch die Verweildauer des Wirkstoffs. Damit wird das Tumorwachstum während einer längeren Zeit gehemmt. Allerdings ändert sich dann auch die Ausscheidungskinetik. Die Halbwertszeit für die Elimination würde grösser.

Tab.1. Parameter zu verschiedenen Simulationen für ein Chemotherapie-Modell mit Anzahl Fraktionen pro Woche *n*, Dosis pro Fraktion *D*, Resorptionskonstante  $k_a$ , Eliminationskonstante  $k_e$ , Konstante für Austausch mit peripheren Kompartiment  $k_{cp}$  und  $k_{pc}$ , Verteilungsvolumen des peripheren Kompartiments  $V_{dp}$ , Wachstumskoeffizienten  $\alpha_1$  und  $\alpha_2$ , Tumorverdoppelungszeit  $T_2$  sowie Hemmungskoeffizient  $\beta$  (hier aus numerischen Gründen auf 10<sup>-11</sup> beschränkt).

Simulation	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
n	1	1	1	1	1	2	4
D/mg	30	30	30	60	60	15	15
$k_a / d^{-1}$	11.09	11.09	11.09	11.09	11.09	11.09	11.09
$k_e / d^{-1}$	1.346	1.346	1.346	1.346	1.346	1.346	1.346
$k_{cp}/d^{-1}$	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
$k_{pc}/d^{-1}$	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
$V_{dp}$ / 1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
$\alpha_2/$	0.024	0.3	0.34	0.024	0.17	0.34	0.34
$l(mg \cdot d)^{-1}$							
$\alpha_l / d^{-1}$	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
$T_2$ / d	7	7	7	7	7	7	7
$\beta$ / d <sup>-1</sup>	10-11	10-11	10 <sup>-11</sup>	10-11	10-11	10 <sup>-11</sup>	10 <sup>-11</sup>
Heilung*	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein

\*) Das Kriterium für eine Heilung ist hier N < 1: eigentlich müsste hier die *Tumor Control Probability* TCP berechnet und angegeben werden (wird im Teil 2 Strahlenbiophysik näher behandelt), da bei sehr kleinen Zellzahlen N ein statistischer Ansatz gewählt werden muss (z.B. Berechnung des TCP über Poisson-Statistik).

In Fig.7 ist der zeitliche Verlauf der Anzahl Tumorzellen dargestellt (über einen Zeitraum von 100 Tagen). Dabei wurde die Simulation 1 ausgewählt, sowie zwei weitere Simulationen mit  $\alpha_2 = 0.1 \ \text{l}(\text{mg}\cdot\text{d})^{-1}$  und mit  $\alpha_2 = 0.2 \ \text{l}(\text{mg}\cdot\text{d})^{-1}$ . In allen Fällen erfolgt keine Heilung. Gut zu erkennen ist, wie bei stärkerer Wirkung des Medikaments das Rezidiv (erneutes Wachstum des Tumors) später erfolgt.

Fig.8 zeigt einen schematischen Verlauf der Zellzahl bei einer Chemotherapie nach Glaus et. al. [Gla97]. Zu beachten ist die logarithmische Skala. Die Darstellung entspricht recht gut dem aus der Simulation erhaltenen Verlauf von N(t) (in Fig.7 ist wegen der linearen Skala der Verlauf unterhalb von 0.2·10<sup>9</sup> Zellen schlecht zu sehen, weshalb in der Regel logarithmische Darstellungen verwendet werden).



Fig.7. Zeitliche Verlauf der Anzahl Tumorzellen N(t): Gerechnet für (a)  $\alpha_2 = 0.05 \text{ l(mg \cdot d)}^{-1}$ , (b)  $\alpha_2 = 0.1 \ \text{l(mg \cdot d)}^{-1}$  und (c)  $\alpha_2 = 0.2 \ \text{l(mg \cdot d)}^{-1}$ , Numerik: Runge-Kutta-Verfahren,  $\Delta t =$ 0.02 d.



Zeit t

Fig.8. Schematische Darstellung des Verlaufs der Zellzahl bei einer Chemotherapie nach Glaus et. al. [Gla97]: Klinisch nachweisbar ist der Tumor etwa ab einer Grösse von 10<sup>9</sup>Zellen

# Teil B: Strahlenbiophysik

#### 5. Eigenschaften ionisierender Strahlung

Ionisierende Strahlung wird heute in der Medizin zu therapeutischen, diagnostischen und analytischen Zwecken eingesetzt. Da der Einsatz dieser Strahlung mit Risiken verbunden ist, interessiert im Rahmen der Strahlenbiophysik die Frage, wie ionisierende Strahlung mit dem Organismus wechselwirkt und welche Folgen das für Zellen und Organe hat. Die Strahlenbiophysik ist dabei das Bindeglied zwischen der Strahlenbiologie und der Strahlenphysik. Während sich die Strahlenbiologie mit den biologischen Prozessen in der Zelle (zelluläre Strahlenbiologie) sowie in den Geweben und Organen (Strahlenpathologie) beschäftigt, besteht eine Kernaufgabe der Strahlenphysik im Berechnen der Dosis im Körper.

Als ionisierend wird Strahlung bezeichnet, wenn die einzelnen Strahlteilchen (Photonen bei Röntgen- oder Gammastrahlung, Elektronen bei Elektronen- oder  $\beta$ -Strahlung, Neutronen, Protonen) Ionsiationen auslösen können. Beachtet man, dass eine Ionisation eine Ladungstrennung, also die Abtrennung eines Elektrons aus einer Elektronenhülle eines Atoms (oder Moleküls) bedeutet, so hängt die Grenzenergie, ab welcher die Strahlung als ionisierend zu betrachten ist von der Bindungsenergie eines Elektrons ab. Für Wasserstoff wäre das eine Energie von 13.6 eV. Die dieser Energie entsprechende Wellenlänge liegt im Bereich des ultravioletten Lichtes. Für Natrium beträgt die Energie für die erste Ionisation sogar nur 5.1 eV und für Cäsium liegt der Wert noch tiefer, bei 3.9 eV. Natürlich sind die Alkali-Metalle ein ungünstiges Beispiel, liegen doch die Atome im Salz-Kristall und auch in der Lösung sowieso als Ionen vor, sie sind also ionisiert. Hier könnte allenfalls die zweite Ionisation berücksichtigt werden, die Energien hierfür liegen aber deutlich höher (für Kalium bei 31.8 eV). Trotzdem müsste nach der Definition bereits die UV-Strahlung als ionisierende Strahlung gelten. Allerdings ist für die biologische Wirkung vor allem der Effekt auf das Wasser in der Zelle verantwortlich (Für Sauerstoff in atomarer Form liegt die Energie für die Erstionisation bei 13.6 eV, also praktisch gleich wie beim Wasserstoff). Es muss natürlich noch berücksichtigt werden, dass Sauerstoff und Wasserstoff in molekularer Form aneinander gebunden sind, wenn man die Strahlenwirkung auf Wasser betrachtet. Auch würde bei der Abtrennung eines Elektrons aus der Elektronenhülle des Atoms durch ein Photon, welches gerade die Ionisationsenergie mit sich führt, eine schnelle Rekombination folgen. Erst wenn durch das Photon

genügend kinetische Energie auf das abgelöste Elektron übertragen werden kann, kommt es zu einer räumlichen Ladungstrennung.

Sicher ist, dass der Übergang von nicht-ionisierender Strahlung zur ionisierender Strahlung im UV-Bereich liegt. Dies korrespondiert auch mit den epidemiologischen Studien über Hauttumore, wo zumindest teilweise von einer Aufsummierung des Strahlenschadens während des Lebens ausgegangen wird. In diesem Zusammenhang muss aber auch die Anregung von Molekülen mitberücksichtigt werden, da ein Teil des Effektes einer Bestrahlung nicht durch die Ionisation, sondern durch Anregung vermittelt wird. Nach heutiger Praxis wird die UV-Strahlung häufig nicht als ionisierende Strahlung betrachtet. Die ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection) setzt die Grenze bei einer Wellenlänge von 100 nm. Im Anhang der Strahlenschutzverordnung wird für Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlen die Grenze bei 5 keV gesetzt. Sicher ist aber, dass bei elektromagnetischer Strahlung der Übergang von nicht-ionisierend zu ionisierend irgendwo im kurzwelligen UV-Bereich anzusetzen ist.

Für ionisierende Strahlen kann man bezüglich der Wirkung auf das Target zwei wesentliche Mechanismen unterscheiden: Die Anregung und die Ionisation (Fig.1).



Fig.1. Schematische Darstellung von Anregung (1) und Ionisation (2) in einem System mit mehreren Energienieveaus (g = Grundzustand, e = angeregte Zustände).

### Strahleneffekte im Wasser

Im Folgenden sollen die Strahleneffekte im Wasser betrachtet werden. Wasser bietet sich als Modellsubstanz deshalb an, weil bei locker ionisierender Strahlung (z.B. Röntgentstrahlung) der grosse Teil des biologischen Schadens in der lebenden Zelle über das in dieser enthaltene Wasser vermittelt wird. Für das Verständnis der biologischen Wirkung der ionisierenden Strahlung sind deswegen die bei der Bestrahlung von Wasser ablaufenden Prozesse wichtig.

An erster Stelle steht eine physikalische Wechselwirkung der Strahlung, welche eine Anregung oder eine Ionisation zur Folge hat. Chemisch gesehen kann das Resultat dieser physikalischen Interaktion des Wassers mit der Strahlung eine Ionisation oder Spaltung von Wassermolekülen sein (OH<sup>•</sup> = Hydroxiradikal):

> $H_2O \rightarrow H_2O^+ + e_{aq}^-$  (Ionisation)  $H_2O \rightarrow OH^\bullet + H^\bullet$  (Spaltung)

Eine Folgereaktion der ersten Reaktion (Ionisation) kann sein:

$$H_2O^+ + H_2O \rightarrow OH^\bullet + H_3O^+$$

Auch ist eine Rekombination möglich:

$$H_2O^+ + e_{aq} \rightarrow H_2O$$

Wenn bei der Wechselwirkung mit ionisierender Strahlung sehr viel Energie an das Elektron abgegeben wird, ist eine Rekombination am Entstehungsort wenig wahrscheinlich. Bei einem Energieübertrag von 100 keV liegt die Reichweite des Elektrons immerhin bei ca. 0.2 mm. Eine solche Rekombinationsreaktion wird wahrscheinlicher, wenn viele  $H_2O^+$ -Moleküle entstehen oder vorhanden sind. Dann wird aber auch eine andere Reaktion wahrscheinlicher:

$$OH^{\bullet} + OH^{\bullet} \rightarrow H_2O_2$$

Es entsteht also Wasserstoffperoxid. Dies ist ein starkes Zellgift, welches (wie das OH<sup>•</sup> selbst auch) weitere Reaktionen mit Biomolekülen eingehen kann. Es sei hier deutlich darauf hingewiesen, dass die aufgeführten Reaktionen nur einen Teil der möglichen Reaktionen darstellen.

#### Energie von Photonenstrahlung und Fluenz

In der Medizin ist Photonenstrahlung die am weitesten verbreitete Strahlenart, da sie in Form von Röntgenstrahlung zu diagnostischen oder auch therapeutischen Zwecken oder in Form von Gammastrahlung in der Brachytherapie eingesetzt wird. Für eine eingehende Beschreibung elektromagnetischer Strahlung sei an dieser Stelle auf die Literatur der Strahlenphysik verwiesen (z.B. [Sch02]). In Tab.1 ist ein Überblick über die verschiedenen Wellenlängenbereiche gegeben.

Wellenlängen-bereich	Strahlung
	Radiowellen
cm	Radarwellen
mm - µm	Mikrowellen
μm – 780 nm	Infrarot
780 nm – 380 nm	sichtbares Licht
380 nm – 320 nm	UV A
320 nm – 280 nm	UV B
unter 280 nm	UV C
unter 100 nm	Röntgenstrahlung

Tab.1. Wellenlängen des elektromagnetischen Spektrums.

Die Wellenlänge lässt sich über die folgende Beziehung in eine Photonenenergie (Energie eines einzelnen Photons) umrechnen:

$$E_{\gamma} = \frac{hc}{\lambda} \tag{Eq.1}$$

mit  $h = 6.62559 \cdot 10^{-34}$  Js und der Lichtgeschwindigkeit *c*. Verwendet man die SI-Einheit Joule [J] für die Energie, so ergeben sich sehr kleine Werte für die Energie eines einzelnen Photons. Deshalb wurde eine neue Einheit eingeführt, die für die Zwecke der Strahlenphysik viel handlicher ist. Es handelt sich dabei um die Energieeinheit Elektronenvolt [eV]. Das Elektronenvolt wird dabei wie folgt definiert: 1 eV entspricht derjenigen kinetischen Energie, welche ein Elektron beim Durchlaufen einer Spannungsdifferenz von 1 V aufnimmt. Diese Energie ist gleich  $E_{kin} = qU$ , wobei q die Ladung des Elektrons ist, welche  $1.6021 \cdot 10^{-19}$  C beträgt. Demnach gilt: 1 eV =  $1.6021 \cdot 10^{-19}$  C  $\cdot 1$  V =  $1.6021 \cdot 10^{-19}$  J. Auch für Photonen ist es praktisch, die Energie der Photonen in eV anzugeben. Dies gilt auch für die Bindungs- und Anregungsgangsenergien im Molekül, Atom und im Atomkern (Tab.2).

Wellenlängenbereich	Energie			
Sichtbares Licht	1.5 – 3.3 eV			
Röntgenstrahlung	5 – 20 keV			
für Röntgenanalytik				
Röntgenstrahlung	20 – 125 keV			
für med. Diagnostik				
Röntgenstrahlung	bis 300 keV			
für Hautbestrahlung				
Gammastrahlung:				
<sup>99m</sup> Tc	140 keV			
<sup>137</sup> Cs	662 keV			
<sup>60</sup> Co	1.2 MeV			
Ultraharte Röntgenstrahlung für Krebs-Therapie	5 – 20 MeV			

Tab.2. Zusammenstellung der Photonenenergien für verschiedene Wellenlängenbereiche.

Die Kenntnis der Energie eines einzelnen Photons ist im Zusammenhang mit den möglichen Wechselwirkungen des Photons mit der Materie wichtig. Für den Gesamteffekt aber interessiert auch die gesamthaft durch das Strahlenfeld transportierte Energie. Hierfür sind zwei weitere Definitionen notwendig – die Photonenfluenz und die Energiefluenz.

Betrachtet man einen Photonenfluss (dN/dt) durch ein Flächenelement dA, so ist die Photonenfluenz definiert als die Anzahl Photonen dN, die durch dA hindurch treten, wobei da senkrecht zum Photonenfluss steht:

$$\phi = \frac{dN}{dA} \tag{Eq.2}$$

Die Energiefluenz ist für monoenergetische Strahlung mit der Photonenenergie  $E_{\gamma} = hv$  die Energie, die auf die Fläche *dA* fällt:

$$\psi = E_{\gamma} \cdot \phi \tag{Eq.3}$$

Für polyenergetische Strahlung lässt sich die spektrale Energiefluenz  $\psi_E$  definieren:  $\psi_E = E_{\gamma} \cdot \phi(E)$ , wobei  $\phi(E)$  die Photonenfluenz von Photonen mit einer bestimmten Energie  $E_{\gamma}$  darstellt. Damit lässt sich auch die integrale Photonenfluenz definieren:

$$\psi_{\rm int} = \int \phi(E) \cdot dE \tag{Eq.4}$$

Diese gibt analog zur Energiefluenz im monoenergetischen Fall die gesamte, auf die Fläche *dA* eingestrahlte Energie an.

#### Absorption von Photonen

Trifft ein Photonenstrahl auf Materie, kommt es zu Wechselwirkungen (u.a. je nach Energie Photo- und Comptoneffekt). Die Abhängigkeit der Anzahl Photonen im absorbierenden Medium lässt sich mit einem statistischen Modell gut beschreiben. Es müsste dafür der Wechselwirkungsprozess als stochastisches Ereignis modelliert werden. Solche Verfahren werden als Monte-Carlo-Simulationen (MC-Methode) bezeichnet.

Folgende Annahmen sind zielführend: Jedes Photon gleicher Energie (monoenergetischer Strahl) hat eine bestimmte Wahrscheinlichkeit für eine Interaktion mit einem Atom des Absorbers. Diese Wahrscheinlichkeit ist in einem homogenen Absorber unabhängig von der Tiefe, der Zeit und von den Prozessen der anderen Teilchen. Wird eine kontinuierliche Beschreibung gewählt, bedeutet dies, dass pro Weglänge dz die Anzahl  $dN = -\mu \cdot N \cdot dz$  Photonen aus dem Primärstrahl verschwindet. Somit resultiert für die Abnahme der Anzahl Photonen bzw. für die Photonenfluenz:

$$\frac{dN}{dz} = -\mu \cdot N \quad \text{bzw.} \quad \frac{d\phi}{dz} = -\mu \cdot \phi \tag{Eq.5}$$

Die Gleichung lässt sich durch Separation und Integration lösen. Es resultiert das Beer-Lambertsche Gesetzt:

$$N(z) = N(z=0) \cdot e^{-\mu z}$$
 bzw.  $\phi(z) = \phi(z=0) \cdot e^{-\mu z}$  (Eq.6)

Die kontinuierliche Beschreibung der Absorption funktioniert nur bei sehr vielen Teilchen. Für wenige Teilchen kann folgende Methode für eine Computersimulation angewendet werden: Jedem Photon wird eine Zustandsvariabel *s* zugeordnet. Solange das Photon keine Wechselwirkung gemacht hat, gilt s = 1. Ist eine Wechselwirkung eingetreten, gilt s < 1. Ob eine Wechselwirkung eintritt, wird über einen Zufallsgenerator bestimmt, welcher die Zufallszahl r im Intervall [0,1] liefert. Das Kriterium für das Eintreten einer Wechselwirkung ist gegeben durch eine Überlebenswahrscheinlichkeit p: Wenn r > p ist, so tritt eine Wechselwirkung ein, es gilt  $s(z + \Delta z) = s(z) - 1$ . Für r < p hingegen gilt:  $s(z + \Delta z) = s(z)$ . Das Verfahren muss auf jedes einzelne Photon angewendet werden.

Die Schrittlänge  $\Delta z$  berechnet sich aus der Wechselwirkungswahrscheinlichkeit *p* und dem Attenuationskoeffizient. Mit  $p = e^{-\mu \cdot \Delta z}$  resultiert:

$$\Delta z = -\frac{\ln(p)}{\mu} \tag{Eq.7}$$

In Fig.2 ist das Resultat einer MC-Simulation gezeigt. Die mittels MC-Methode gerechnete Kurve weicht nur wenig von der analytisch berechneten Kurve ab. Die Abweichungen fallen vor allem bei kleinen Teilchenzahlen (N < 100) ins Gewicht.

Der Vorteil von MC-Simulationen liegt in der quasi naturnahen Beschreibung des Systems. Allerdings muss dafür die Historie jedes Teilchens berechnet werden. Zudem liefert auch die MC-Methode bei kleinen Teilchenzahlen nur eine von sehr vielen Möglichkeiten. Nur bei grossen Teilchenzahlen oder vielen Simulationsdurchgängen ergibt sich ein statistisch aussagekräftiges Bild. Dem bestechend einfachen und intuitiven Zugang zur Modellbeschreibung steht somit ein enormer Rechenaufwand gegenüber. Ein weiterer Punkt ist die Güte des verwendeten Zufallsgenerators.

MC-Methoden können breit angewendet werden. Im Prinzip lassen sich damit auch Populationsmodelle simulieren. Voraussetzung ist, dass sich ein System durch diskrete Ereignisse beschreiben lässt.



Fig.2. Berechnung bzw. Simulation der Absorption von Photonen in einem Medium, ausgezogene Linie: Beer-Lambertsches Gesetz, Punkte: MC-Simulation;  $\mu = 0.2$  cm-1, Schrittweite  $\Delta z = 1$  cm.

Das Beer-Lambertsche Gesetz gilt nur für einen monoenergetischen, dünnen Parallelstrahl. Streustrahlung im Absorber und Strahlaufhärtung bei polyenergetischen Strahlung können zu deutlichen Modifikationen des exponentiellen Zusammenhangs führen.

#### Absorption von Elektronen

Elektronen sind in zweierlei Hinsicht von Bedeutung. Zum einen werden sie in der Strahlentherapie eingesetzt (Elektronenstrahlung aus Beschleunigern) oder sind im Zusammenhang mit  $\beta$ -Strahlern in der Medizin (Jod-Seeds, Radiojod-Therapie, <sup>90</sup>Y bei Radiosynoviarthese etc.) wichtig. Zum anderen sind es die Sekundärlelektronen, welche bei Photo- oder Comptoneffekt freigeschlagen werden und den Haupteffekt bei Röntgen- und Gammastrahlung bewirken.

Eine fundamentale Grösse bei der Wechselwirkung der Elektronen mit Materie ist das Bremsvermögen (stopping power) *S*. Es ist definiert als pro Weglängenelement *ds* auf die Materie übertragene Energie *dE*. Dabei kann *S* in zwei Anteile aufgespalten werden, in einen Kollisionsanteil und in einen Bremsstrahlungsanteil:

$$S = \left[\frac{dE}{ds}\right]_{col} + \left[\frac{dE}{ds}\right]_{rad} = S_{col} + S_{rad}$$
(Eq.8)

Sowohl  $S_{rad}$  wie auch  $S_{col}$  hängen also von der kinetischen Energie des Elektrons ab. Beim Durchgang durch die Materie verliert das Elektron zunehmend an kinetischer Energie, es wird also langsamer. Mit abnehmender Energie des Elektrons wird auch  $S_{rad}$  kleiner und ist bei sehr tiefen Energien vernachlässigbar. Hingegen nimmt  $S_{col}$  mit abnehmender Energie zu und bestimmt im Bereich unterhalb von 1 MeV das Bremsvermögen. Bei Energien unterhalb von 100 keV steigt  $S_{col}$  stark an. Die Elektronen werden besonders stark abgebremst, bis sie schlussendlich thermalisiert sind. Dieser Umstand erklärt auch den für Elektronen so charakteristische Tiefen-Dosis-Verlauf (Fig.3). Nach einem Dosisplateau mit leichtem Dosisaufbau (Build-up) fällt die Dosis steil ab. Der Auslaufende Schwanz am Ende wird durch die Bremsstrahlung verursacht. Die praktische Reichweite erhält man durch Verlängern des ungefähr linearen Teils des Dosisabfalls bis auf die Abszisse (Fig. 3). Der Tiefen-Dosis-Verlauf für Elektronen ist alles andere als exponentiell.



Fig.3. Tiefen-Dosis-Verlauf für Elektronen und Definition der praktischen Reichweite Rp.

Im praktischen Strahlenschutz verwendet man deshalb nicht Zehntel- oder Halbwertschichten, sondern man arbeitet mit der maximalen Reichweite  $R_{max}$  der Elektronen oder mit  $R_p$ . Der Zusammenhang zwischen der Reichweite eines Elektrons und dessen Anfangsenergie ist in Fig.4 gegeben.



Fig 4. Reichweite von Elektronen in verschiedenen Materialien.

6. LET, Dosis und Dosisbegriffe

### Absorbierte Dosis und Kerma

Für die biologische Strahlenwirkung ist die im Gewebe deponierte Energie zentral. Diese Energie steht im Prinzip für die Veränderung von Biomolekülen (DNA, Proteine etc.) zur Verfügung. Bei der ionisierenden Strahlung ist im Gegensatz zur Einwirkung von Wärme speziell, dass insgesamt wenig Energie deponiert wird, dies aber sehr lokal, d.h. auf mikroskopischer Ebene.

Der Dosisbegriff in der Strahlenbiophysik unterscheidet sich stark vom pharmakologischen Dosisbegriff (Kapitel 3 und 4). Als absorbierte Dosis D wird in der Strahlenphysik die pro Massenelement dm absorbierte, d.h. deponierte Energie dEbetrach-tet – es handelt sich also eher um eine dichteartige Grösse oder Konzentration. Die differentielle Formulierung täuscht aber etwas über den Umstand hinweg, dass die Energie nicht kontinuierlich, sondern punktuell abgegeben und deponiert wird. Deshalb muss eigentlich die lokal mittlere absorbierte Energie  $d\overline{E}$ betrachtet werden:

$$D = \frac{d\overline{E}}{dm}$$
(Eq.1)

Im homogenen Medium (d.h. mit konstanter Dichte  $\rho$ ) kann auch die pro Volumenelement dV deponierte Energie genommen werden:

$$D = \frac{1}{\rho} \cdot \frac{d\overline{E}}{dV}$$
(Eq.2)

Die Einheit der Dosis ist physikalisch J/kg und wird mit Gy (Gray) bezeichnet. Eine einfache Betrachtung verdeutlicht die spezielle Wirkung ionisierender Strahlung: Eine Dosis von 4.5 Gy homogen auf den ganzen menschlichen Körper appliziert würde für die betroffene Person bedeuten, dass diese mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% in den ersten 60 Tagen nach der Bestrahlung stirbt (Semletaldosis LD<sub>50/60</sub>). Die gleiche Dosis führt aber lediglich zu einer Temperaturänderung bei einer mit Wasser vergleichbaren Wärmekapazität *c* und der in die Wärmemenge umgesetzte Strahlungsenergie  $\Delta Q$  von  $\Delta T = \Delta Q / (\Delta m \cdot c) \approx D/c = 0.001$  K – die Erwärmung ist also bedeutungslos für die biologische Wirkung.

Man kann nun aber auch betrachten, wie viel Energie im Masse-Element dmauf die Materie übertragen wird. Diese Energie  $dE_{tr}$  muss nicht zwingend gleich der absorbierten Energie dE sein, da Sekundärelektronen Energie in Form von kinetischer Energie aus dem Volumen dV wegtragen können. Deshalb wurde die Grösse KERMA K (= Kinetic Energy Released per Mass) geschaffen, welche den Energieübertrag pro Masse definiert:

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm}$$
(Eq.3)

Der Energieübertrag  $E_{tr}$  wird folgendermassen definiert:

$$E_{tr} = (R_{in})_u - (R_{out})_u^{nonr} + \sum Q$$

Dabei bedeutet  $(R_{in})_u$  die Strahlungsenergie aller ungeladener Teilchen, die in das Volumen V eintreten und  $(R_{out})_u^{nonr}$  ist die Strahlungsenergie aller ungeladener Teilchen, die das Volumen V wieder verlassen, ausgenommen jener Anteil, der von der Abstrahlung kinetischer Energie geladener Teilchen stammt (Bremsstrahlung). Der Term  $\sum Q$  stellt die Nettostrahlungsenergie dar, welche von Ruhemassen stammt, wobei Q positiv ist, wenn Ruhemasse zerfällt und negativ ist, wenn Ruhemasse entsteht. Die Einheit von K ist ebenfalls [J/kg = Gy].

Nebst dem KERMA *K* existiert noch eine weitere Grösse, das TERMA (Total Energy Released per Mass). Dabei werden die gestreuten Photonen als neue Teilchen aufgefasst und deren Energie wird zum KERMA dazugezählt. Es handelt sich also um die gesamte, nach einer primären Photonenwechselwirkung in dm freigesetzte Energie. Die beiden Grössen KERMA und TERMA beschreiben eine Energiefreisetzung und sind somit streng von der Energiedosis *D* zu unterscheiden, in welche nur die in *dm* verbleibende Energie eingeht. Während also bei den Begriffen KERMA und TERMA das Masse-Element *dm* quasi als Energie-Quelle aufgefasst werden kann, ist die Energiedosis *D* ein Mass für die Strahlenwirkung auf die Materie und somit auch eine Beurteilungsgrösse für Strahlenschäden im biologischen Gewebe. Die Grösse KERMA ist eigentlich nur sinnvoll bei Photonen- und Neutronenstrahlung (oder anderen Strahlungsarten, wo die Primär-Teilchen keine elektrische Ladung tragen und Energie auf geladene Sekundärteilchen übertragen wird).

Eine Aufgabe der Strahlenphysik ist das Berechnen der Dosisverteilung im Körper. Die Dosisverteilung ist vom Teilchenfluenz abhängig, bei Photonen also von der Photonenfluenz  $\phi$ . Aus dieser lässt sich das KERMA *K* berechnen:

$$K = \left(\frac{\mu}{\rho}\right) \cdot E_{tr} \cdot \phi = \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho}\right) \cdot E \cdot \phi = \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho}\right) \cdot \psi$$
(Eq.4)

Implizit wird mit Eq. 4 der Energieübertragungskoeffizient (oder auch Energietransferkoeffizient genannt),  $\mu_{rr}$  definiert. Mit der Kenntnis von  $\mu_{rr}$  kann also direkt aus der Energiefluenz und der Dichte des Materials *K* berechnet werden. Das KERMA kann im Prinzip aufgespalten werden in einen Anteil, bei welchem die auf Sekundärelektronen übertragene E-nergie durch Kollisionen wieder an die Umgebung abgeben wird (Kollisionsanteil  $K_{col}$ ) und einen Anteil, bei welchem die auf Sekundärelektronen übertragene Energie durch Bremsstrahlung verloren geht (Bremsstrahlungsanteil  $K_{rad}$ ):  $K = K_{col} + K_{rad}$ . Nun kann analog zu Eq. 4 ein weiterer Koeffizient definiert werden – der Energieabsorbtionskoeffizient  $\mu_{rn}$ :

$$K_{col} = \left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right) \cdot \psi \tag{Eq.5}$$

Für  $(\mu_{en} / \rho)$  existient die Bezeichnung Massenenergieabsorbtionskoeffizient, wobei  $\rho$  die Dichte des betreffenden Mediums ist. Der Zusammenhang zwischen  $\mu_{en}$ und  $\mu_{tr}$  ergibt sich durch folgende Überlegung: Beim Energieübertragungskoeffizienten muss nun der Anteil *g* der mit der Bremsstrahlung verloren geht, subtrahiert werden. Es gilt:  $\mu_{en} = \mu_{tr} \cdot (1 - g)$ .

Die Frage ist nun, wie es sich mit der Energiedosis *D* verhält. Photonen, die über den Photo- oder den Comptoneffekt mit der Materie wechselwirken, schlagen Sekundärelektronen frei. Auf eine primäre Ionisation durch ein Photon folgt eine Vielzahl von Ionisationen durch das losgeschlagene Sekundärelektron. Die Dosis wird also durch die Sekundärelektronen deponiert. Betrachtet man ein Strahlenfeld, welches einen Übergang von Luft zu Wasser durchläuft (Fig. 5), so wird man einen Aufbau des Sekundärelektronenflusses beobachten. Damit baut sich aber auch die Dosisdeponierung auf, die maximale Dosis wird also erst in einer gewissen Tiefe im Wasser erreicht, sofern das Strahlenfeld kollimiert ist. Dieser Effekt wird als Build-up-Effekt bezeichnet. Er ist umso stärker, je so höher die Energie der eingestrahlten Photonen ist. Dies deswegen, weil mit einer höheren Photonenenergie im Mittel mehr Energie auf die Sekundärelektronen übertragen wird und diese deshalb einen längeren Weg durch die Materie zurück legen. Bei einer Photonenenergie von 10 MeV beträgt die Build-up-Tiefe immer-hin schon ca. 2 cm.

Betrachtet man die Tiefen-Dosis- bzw. die Tiefen-KERMA-Verläufe für einen homogenen Körper (Fig. 6), so fällt auf, dass im Build-up-Bereich KERMA und Energiedosis sich deutlich unterscheiden. Das KERMA wird durch den Photonenfluss und  $(\mu_{en} / \rho)$  bestimmt. Deshalb fällt das KERMA mit dem Photonenfluss mit zunehmender Tiefe im Material ab. Die Energiedosis hingegen ist durch die Energiedeponierung der Sekundärelektronen bestimmt. Die Dosis wird sich also im Build-up-Bereich mit dem Sekundärelektronenfluss aufbauen. Erst in einer gewissen Tiefe, dort wo Sekundärelektronengleichgewicht herrscht, sind KERMA und Energiedosis identisch.



Fig.5. Build-up-Effekt: Bei zunehmenden Photonen-energien wachsen die Bahnlängen der Sekun-därelektronen.



Fig.6. Dosisaufbau im homogenen Medium (kollimierter Strahl): Erst nach dem Build-up-Bereich sind KERMA und Energiedosis identisch.
In einem inhomogenen Medium ist die Situation noch komplexer. Bei jeder Änderung von  $(\mu_{en} / \rho)$  macht das KERMA einen Sprung. Auch der Energiedosisverlauf ändert sich, es ergibt sich also im menschlichen Körper bei homogener Bestrahlung eine komplizierte Dosisverteilung. Der Build-up- Effekt wird in der perkutatnen Strahlentherapie genutzt, um die Hautdosis tief zu halten.

# Linearer Energietransfer LET

Die Dosisverteilung im Körper ergibt sich also durch die gewebedingten Inhomogenitäten im menschlichen (und natürlich auch im tierischen) Körper. Sie ist für die durch Strahlung ausgelöste pathologische Wirkung wichtig. Ebenfalls von Bedeutung ist aber die mikroskopische Energiedeposition. Für eine einzelne Zelle spielt der genaue Ort der Energiedeposition eine Rolle, da je nach dem z.B. die DNA stärker betroffen sein kann. Ein Mass, welches hier betrachtet werden kann, ist die pro Weglänge ds absorbierte Energie dE:

$$LET_{\Delta} = \frac{dE}{ds}$$
(Eq.6)

Es werden dabei nur Stösse unterhalb der Energieschranke  $\Delta$  berücksichtigt. Üblicherweise wird eine Beschränkung der Energieübertragung von 100 eV gewählt, was einer Elektronenreichweite von 5 nm entspricht. Wird keine Bedingung für die Energieübertragung angegeben, so spricht man von LET<sub> $\infty$ </sub>. Bei Elektronen entspricht in diesem Fall der LET<sub> $\infty$ </sub> gerade der durch Kollisionen auf dem Wegsegment ds an die Materie abgegebene Energie. Nicht berücksichtigt wird der Bremsstrahlungsanteil. Für die verschiedenen Strahlungsarten sind die LET-Werte in Tab. 3 angegeben.

Tab.3. LET<sub> $\Delta$ </sub> für verschiedene Strahlenarten:  $\Delta = 100 \text{ eV}$ .

Strahlenart	LET <sub>100</sub> [keV/µm]	
Photonen		
-60Co (1.2 MeV	6.9	
-Röntg. (22 MeV)	6.0	
Elektronen (2 MeV)	6.1	
α-Teilchen (5.3 MeV)	63.0	

Die Abhängigkeit der biologischen Strahlenwirkung vom LET kann mit folgendem Experiment gezeigt werden: Wird eine Zellkultur mit einer Teststrahlung so bestrahlt, dass sich die gleiche biologische Wirkung einstellt wie bei einer Vergleichs- oder Referenzstrahlung (z.B. bezüglich Zellüberleben), so kann das Verhältnis zwischen der Dosis der Teststrahlung  $D_{Test}$  und der Dosis der Referenzstrahlung  $D_{Ref}$  gebildet werden:

$$RBE = \frac{D_{Test}}{D_{Ref}}$$
(Eq.7)

Diese Gröse wird als relative biologische Wirksamkeit RBW bzw. RBE (*relative biological effectiviness*) bezeichnet. In Fig.7 ist die RBW in abhängigkeit des LET dargestellt. Dabei lässt sich feststellen, dass bis 100 keV/µm mit steigendem LET auch die RBW ansteigt. Erst oberhalb von 100 keV/µm sinkt die RBW wieder.



Fig.7. RBW in Abhängigkeit des LET (nach Raju [Heavy Particle Radiotherapy, Acad. Press, New York, 1980])

Die Abhängigkeit der RBW vom LET lässt sich mit der unterschiedlichen räumlichen Deposition der Energie und der Strukturierung der Zelle erklären. Dies lässt sich an einem Gedankenmodell veranschaulichen (Fig.8). Dazu können zwei gleich grosse Volumen  $\Delta V$  betrachtet werden, in denen sich ein Abschnitt eines DNA-Stranges befindet. In jedem dieser Volumen  $\Delta V$  sollen durch Strahlung je 6 Ionisationen erzeugt werden. Wird angenommen, dass bei jeder Ionisation etwa gleich viel Energie abgegeben wird, ergibt sich bei gleich grossem Volumen und Dichte die gleiche Dosis. Im einen Fall sollen die Ionisationen durch Photonen verursacht werden, im anderen Fall durch  $\alpha$ -Teilchen. Da die  $\alpha$ -Teil-chen pro Weglänge viel mehr Ionisationen verursachen, genügt ein Teilchen, um in unserem kleinen Volumen 5 Ionisationen zu setzen. Diese liegen allerdings nicht verstreut im Volumen, sondern entlang der Bahn des Teilchens, was für die DNA schwere Folgen haben kann. Trotz gleicher Dosis ist also die direkte Wirkung der beiden Strahlenarten auf die DNA verschieden.



Fig.8. Mikroskopischen Gedankenmodell zur Wirkung von Strahlung mit unterschiedlichem LET. In zwei gleich grossen Volumen entstehen je 6 Ionisationen, die Wirkung bezüglich DNA ist aber unterschiedlich.

Bei sehr hohen LET- Werten nimmt die RBW wieder etwas ab. Eine Erklärung dafür liefert die extrem kurze Reichweite von Teilchen mit einer derart hohen RBW und die sehr lokale Energiedeposition. Bei einmer gegebenen Dosis wird diese im Volumen  $\Delta V$  auch dann erreicht, wenn prakltisch alle Energie an einem Ort in der Zelle deponiert wird. An dieser Stelle befindet sich nicht zwingend DNA oder andere sensible Teile der Zelle. Dies ist in einer MC-Simulation in Fig.9 dargestellt.

Das Modell kann zumindest etwas bestätigt werden, wenn auch dass Oxygen Enhancement Ratio OER (analog zu RBW, aber nicht für verschiedene Strahlenarten sondern Bestrahlung bei hypoxischen Bedingungen im Vergleich zu normoxischen Bedingungen) betrachtet wird (Fig.10). Dieses sinkt mit zunehmendem LET. Dies ist eine Indikation dafür, dass bei locker ionisierender Strahlung (tiefer LET) der Hauptteil der Strahlenwirkung über die Radikal- und Peroxidbildung läuft, also indirekt. Bei dicht-ionisierender Strahlung hingegen kommt es bei direkter Interaktion mit der DNA zu Doppelstrangbrüchen, welche schwieriger zu reparieren sind und in Verbindung mit Mutationen und Zell-Letalität gebracht werden (siehe nächstes Kapitel).



Fig.9. Ionisationen in einer Zelle (MC-Simulation): Der Balken symbolisiert eine sensible Struktur (DNA), welche oben nicht direkt getroffen wird, in der zweiten Simulation unten jedoch direkt mehrfach getroffen wird.



Fig.10. OER in Abhängigkeit des LET (nach nach Raju [Heavy Particle Radiotherapy, Acad. Press, New York, 1980]).

Neben Sauerstoff sind diverse andere Faktoren bekannt, wleche die Strahlenwirkung modifizieren. Darunter fällt auch die Dosisrate oder die Phase im Zellzyklus.

Ein wichtiger Punkt betrifft die biologische Wirkung selbst. Die RBW variiert auch mit der Definition der biologischen Strahlenwirkung. Im Hinblick auf akute Strahlenschäden oder die Strahlentherapie wird in in-vitro-Experimenten meistens das Zellüberleben oder die Bildung von Foci (Stellen, wo die DNA beschädigt bzw. verändert ist) betrachtet. Neben den kurzfristigen Veränderungen auf das zellüberleben und auf das bestrahlte Gewebe treten auch langfristige Effekte wie Krebsinduktion auf. Die heute im Strahlenschutz gebräuchlichen Dosiseinheiten (Äquivalentdosis, Einheit Sv für Sievert, sowie effektive Dosis, ebenfalls Einheit Sv) verwenden Wichtungsfaktoren für due Strahlenart und die Strahlenempfindlichkeit des bestrahlten Gewebes, welche aus epidemiologischen Untersuchungen bezüglich strahleninduzierten Tunmoren resultieren. Diese Faktoren dürfen nicht für die Beurteilung von akuten Strahlenschäden benutzt werden.

Die Wirkung ionisierender Strahlung wurde hier im Hinblick auf die Wirkung auf die DNA erklärt. Es wird aber heute auch zunehmend der Einfluss der Strahlung auf das Epigenom untersucht. Die Zellantwort auf Bestrahlung ist aber letzten Endes eine Systemantwort. Diese ist nicht nur auf die Bestrahlte Zelle begrenzt, sondern kann auch auf unbestrahlte Nachbarzellen übergreiffen (*Bystander Effect*). Der System-Aspekt wird im nächsten Kapitel eingehender betrachtet.

#### 7. Modellierung in der Strahlentherapie

In der Strahlentherapie werden Tumore (und seltener auch benigne Veränderungen und Entzündungen) mit ionisierenden Strahlen behandelt. Dabei werden vor allem Photonen, aber auch Elektronen und vereinzelt Protonen oder schwerere geladene Teilchen, wie Kohlenstoff-Kerne, eingesetzt. Die Bestrahlung kann perkutan (also von aussen) mittels <sup>60</sup>Co-Quelle, Röntgengerät oder Linearbeschleuniger oder als Brachytherapie von Innen (durch implantieren von radioaktiven Strahlenquellen) erfolgen.

Bei Tumoren kann eine Heilung erreicht werden, wenn die Tumorzellen stärker auf die Strahlung ansprechen als die Zellen des umgebenden gesunden Gewebes. Dies ist bei vielen Tumoren u.a. wegen der verminderten Reparaturfähigkeit der Fall. Therapien können durch das Anpassen der Dosisverteilung auf das Tumorvolumen optimiert werden. Eine andere Möglichkeit zur Optimierung ist die Fraktionierung. Das gesunde Gewebe kann sich zwischen den Fraktionen in der Regel besser erholen als das Tumorgewebe. Das Optimieren mittels Anpassung der Fraktionierung (Dosis pro Fraktion, Zeit zwischen den Fraktionen, Anzahl Fraktionen) bedingt aber die Quantifizierung der biologischen Effekte. Hier können Modelle hilfreich sein.

# LQ-Modell

Werden Zellkulturen in-vitro bestrahlt, so lässt sich in vielen Fällen eine linearquadratische Kurve für die logarithmierten Werte der Surviving fraction *S* beobachten (Fig.1 bzw. Kapitel 4). Die Abhängigkeit lässt sich durch folgendes Gesetz beschreiben (mit  $S = N/N_0$ , siehe Kapitel 4):

$$\log S = -(\alpha D + \beta D^2)$$
 (Eq.1)

Die Parameter  $\alpha$  und  $\beta$  beschreiben die Strahlenempfindlichkeit. Je nach Zellart und Phase im Zellzyklus während der Bestrahlung können sich die Werte für  $\alpha$  und  $\beta$  ändern.

Es gibt verschiedene Erklärungsmodelle für das LQ- Modell. So könnte der lineare Dosisterm mit Einzelereignissen und der quadratische Term mit Doppelereignissen (Schaden durch zwei Teilchen am gleichen Ort) in Zusammenhang gebracht werden. Bei solchen Erklärungsversuchen ist aber grosse Vorsicht geboten, da auch andere Modelle bzw. Mechanismen zu einer LQ-förmigen Kurve führen können.



Fig.1. Survival-Kurven in Abhängigkeit des Zellzyklus (nach Sinclair [In: Biophysical Aspects of Radiation Quality, IAEA, Wien 1968])

## Kinetische Modelle für DNA- Schäden

Das einfache LQ-Modell weist verschiedene Mängel auf. So ist keine Dosisraten-Abhängigkeit integriert. Zudem lässt sich bei vielen Zellkulturen bei sehr hohen Dosen ein linearer Verlauf der log*S*- Kurve beobachten, während Eq.1 auch bei hone Dosen zu einer nach unten gebogenen Kurve führt. Zudem kann bei fraktionierter Bestrahlung ein durch Reparaturmechanismen bedingter Erholungseffekt beobachtet werden. Deswegen existieren verschiedene, verfeinerte Modelle (z.B. das linear-quadratisch-lineare LQL-Modell). Interessant ist aber, dass relativ einfache kinetische Modelle viele der beobachtbaren Phänomene zwangslos erklären können.

Das Modell von Carlone et al. [Car05] basiert auf drei Grössen A, B und C. A = A(t) stellt dabei die Anzahl potenziell schädigbarer Stellen auf der DNA dar, B = B(t) ist die Zahl der sublethal geschädigten Stellen und C = C(t) ist die Anzahl Stellen auf der DNA mit irreparablen Schäden. Die Änderungsraten werde durch folgende Systemgleichungen beschrieben:

$$\frac{dB}{dt} = 2pR - \mu B - pR\varepsilon B \tag{Eq.2}$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha R + pR\varepsilon B \tag{Eq.3}$$

Dabei ist *R* die Dosisrate und  $\varepsilon$  eine Interaktionswahrscheinlichkeit. Auch in diesem Modell stecken die Parameter  $\alpha$  und  $\beta$  des LQ-Modells,  $\beta$  ist gegeben durch  $\beta = p^2 \varepsilon$ . Lethale Schäden können also direkt mit der Rate  $\alpha R$  oder indirekt aus sublethalen Schäden entstehen.

Ein etwas komplizierteres Modell stammt von Curtis [Cur86]. Auch er führt potentiell lethale, also reparierbare Schäden und lethale Schäden ein. Die dazugehörigen Anzahlen sind  $n_{PL}$  und  $n_L$ . Die Änderungsraten sind durch die folgenden Systemgleichungen gegeben:

$$\frac{dn_{PL}}{dt} = \eta_{PL} \cdot R - \mathcal{E}_{PL} \cdot n_{PL} - \mathcal{E}_{2PL} \cdot n_{PL}^2$$
(Eq.4)

$$\frac{dn_L}{dt} = \eta_L \cdot R + \varepsilon_{2PL} \cdot n_{PL}^2$$
(Eq.5)

Auch bei diesem Modell können direkt lethale Schäden entstehen (mit der Rate  $\eta_L \cdot R$ ) oder es bilden sich lethale Schäden aus dem Zusammentraffen von zwei sublethalen Läsionen ( $\mathcal{E}_{2PL} \cdot n_{PL}^2$ ).

Beide Modelle, das von Carlone und das von Curtis, berechnen die Anzahl von (DNA)-Läsionen. Die Ermittlung der Anzahl überlebdender Zellen bzw. der surviving fraction *S* kann über die Poisson-Statistik erfolgen, es gilt im Fall des Modells von Curtis:

$$S = e^{-n_L(t+t_r) - n_{PL}(t+t_r)}$$
(Eq.6)

Die *Repair*-Zeit  $t_r$  wird hier eingeführt, weil sublethale Schäden mit einer Rate von  $\mathcal{E}_{PL} \cdot n_{PL}$  wieder repariert warden können. Für log*S* resultiert somit:

$$\log S = \log \left( e^{-n_L(t+t_r) - n_{PL}(t+t_r)} \right) = \left( -n_L(t+t_r) - n_{PL}(t+t_r) \right) / \ln(10)$$

Die Resultate einer simulierten fraktionierten Strahlentherapie sind für das Modell von Carlone und dasjenige von Curtis in Fig.2 gegeben. In Fig.3. ist bein vergleich von experimentellen Daten mit dem LPL-Modell von Curtis gezeigt. Beide Modelle zeigen ein linear-quadratisch-lineares Verhalten.

## Dosis-Äquivalent- Modelle

Es lassen sich auch über andere Ansätze strahlenbiologische Modelle finden, welche zu den gleichen oder zumindest vergleichbaren Resultaten führen, wie die kinetischen Modelle von Curtis und Carlone.

Eine Möglichkeit besteht in der Einführung eines Dosisäquivalent (*Dose equivalent*). Dabei handlelt es sich um ein zum vorhandenen biologischen Strahlenschaden proportionales Dosismass. Da die Strahlenschäden wegrepariert werden können, kann auch das Dosisäquivalent wieder sinken.

Als Startpunkt soll nochmals das einfache LQ-Modell genauer betrachtet werden. Im Prinzip kann Eq.1 als Lösung einer Differentialgleichung aufgefasst werden. Sei N die Anzahl Tumorzellen, so können diese durch Treffer reduziert werden. In erster Näherung ist die Wahrscheinlichkeit für lethale Treffer einerseits abhängig von der Anzahl vorhandenen Tumorzellen N = N(t), andererseits von der Anzahl Teilchen pro Zeit, also letzten Endes von der Dosisrate:

$$\frac{dN}{dt} = -\alpha N \cdot R \tag{Eq.7}$$

Nun können aber auch sublethale Schäden durch eine Vorbestrahlung (also eine bereits applizierte Dosis D) entstanden sein, welche bei weiterer Bestrahlung in lethale Schäden umgewandelt werden. Dafgür kann ein zweiter, dosisabhängiger term eingeführt werden:

$$\frac{dN}{dt} = -(\alpha + 2\beta D) \cdot N \cdot R \tag{Eq.8}$$

Mit  $R \cdot dt = dD$  resultiert:

$$\frac{dN}{N} = -(\alpha + 2\beta D) \cdot dD$$

Die Integration liefert:

$$\int (dN/N) = -\int (\alpha + 2\beta D) \cdot N \cdot dD = -(\alpha D + \beta D^2) = \ln(N(D)/N_0)$$

Dies ist (bis auf die Basis des Logarithmus) in Übereinstimmung mit dem LQ-Gesetz (Eq.1). Das quasi kinetische LQ-Modell berücksichtigt noch nicht nicht, dass sublethale Schäden wegrepariert werden können. Dies kann durch die Einführung eines Dosisäquivalents  $\Gamma$  erfolgen:

$$\frac{dN}{dt} = -(\alpha + 2\beta\Gamma) \cdot N \cdot R \tag{Eq.9}$$

Dieses Modell wird als  $\Gamma$ -LQ- Modell bezeichnet [Sch11]. Für das Dosisäquivalent kann nun ein kinetisches Reparaturmodell angesetzt werden:

$$\frac{d\Gamma}{dt} = R - f(\Gamma) \tag{Eq.10}$$

Dabei steigt das Dosisäquivalent wie die absorbierte Dosis mit der Dosisrate *R* und wird durch Reparatur abgebaut. Für die Reparatur kann eine Kinetik erster oder zweiter Ordnung angesetzt werden, also:

$$\frac{d\Gamma}{dt} = R - \gamma \Gamma \tag{Eq.11}$$

oder

$$\frac{d\Gamma}{dt} = R - \tilde{\gamma}\Gamma^2 \tag{Eq.12}$$

Das Dosisäquivalent muss die folgende Endbedingung erfüllen:

$$\lim_{t \to \infty} \left[ \int_{-\infty}^{t} f(\Gamma(\tau)) d\tau \right] = \lim_{t \to \infty} [D(t)] = D_{tot}$$
(Eq.13)

Die Differentialgleichung Eq.9 lässt sich für bestimmte Fälle einfach lösen. Ist z.B. am Beginn einer Bestrahlung  $\Gamma(t=0) = \Gamma_0 = 0$ , so resultiert aus Eq.9  $dN/dt = -\alpha N \cdot R$  und somit ist die Anfangssteigung im log*S*- Diagramm – $\alpha$ , dies ist ebenfalls in Übereinstimmung mitv dem LQ-Modell.

Im Fall einer Reperatur-Kinetik erster Ordnung fällt  $\Gamma$  exponentiell ab mit  $\Gamma(t) = R/\gamma - (R/\gamma - \Gamma(0)) \cdot e^{-\gamma \cdot t}$ . Allerdings erfolgt nach einer Bestrahlung in diesem Modell keine weitere Zellelimination, das R = 0 ist. Hingegen wird während der Bestrahlung mit konstanter Dosisrate R ein Gleichgewicht bei  $\Gamma_{eq} = R/\gamma$ 

erreicht. Unter dieser Bedingung kann die Differentialgleichung Eq.9 durch Separation und Integration gelösst werden, es resultiert:  $N(D) = N_0 \cdot e^{-(\alpha + 2\beta\Gamma_{eq}) \cdot D}$ . Dies gilt im Prinzip auch für eine Reperatur-Kinetik zweiter Ordnung, allerdings mit dem Gleichgewichtsniveau  $\Gamma_{eq} = \sqrt{R/\tilde{\gamma}}$ . Der Abfall von  $\Gamma$  nach einer Bestrahlung ist im Fall einer Kinetik zweiter Ordnung gegeben durch:

$$\Gamma(t) = \frac{1}{\tilde{\gamma} \cdot t + \frac{1}{\Gamma(0)}}$$

Wird in einer Fraktion bestrahlt, so resultiert im  $\log S$  – Dosis-Diagramm in beiden Fällen bei hohen Dosen eine lineare Steigung, welche gegeben ist durch:

$$\left[\frac{d\ln S}{dD}\right]_{\Gamma \to \Gamma_{eq}} = -(\alpha + 2\beta\Gamma_{eq})$$
(Eq.14)

Somit zeigt auch das  $\Gamma$ -LQ- Modell ein linear-quadratisch-lineares Verhalten. Wichtig bei solchen radiobiologischen Modellen ist allerdings auch die Dosisratenabhängigkeit. Da das Gleichgewichtsniveau  $\Gamma_{eq}$  dosisratenabhängig ist, stellt sich je nach Dosisrate auch eine andere (zwar lineare) Steigung bei hohen Dosen ein. Diese kann mit dem Modell von Carlone verglichen werden. Im Modell von Carlone ist diese quasi finale Steigung gegeben durch:

$$\left[\frac{d\ln S}{dD}\right]_{t \gg \ln 2/(\mu + pR\varepsilon)} = -\left(\alpha + \frac{2\beta R}{\mu + pR\varepsilon}\right)$$
(Eq.15)

Ein Vergleich von Eq.14 und Eq.15 liefert  $\alpha + 2\beta R/(\mu + pR\varepsilon) = \alpha + 2\beta\Gamma_{eq}$  mit  $\Gamma_{eq} = \mu/(p\varepsilon R)$  und somit für eine Kinetik erster Ordnung:

$$\gamma = \mu + p\mathcal{E}R \tag{Eq.16}$$

und für eine Kinetik zweiter Ordnung:

$$\tilde{\gamma} = \frac{\left(\mu + p\varepsilon R\right)^2}{R} = \frac{\mu^2}{R} + p^2 \varepsilon^2 R + 2\mu p\varepsilon$$
(Eq.17)

Somit ist eine zum Modell von Carlone äquivalente Formulierung im Rahmen des  $\Gamma$ -LQ- Modells gefunden – dies zeigt, dass sehr unterschiedliche Modellformulierungen durchaus das gleiche Verhalten beschreiben können. Der Vorteil des  $\Gamma$ -

LQ- Modell ist allerdings, dass es direkt die Surviving Fraktion *S* liefert, ohne dass die Poisson-Statistik verwendet werden muss. Dies hat u.a. Vorteile bei der Erweiterung des Systems, z.B. für Repopulation der Tumorzellen.

Das  $\Gamma$ -LQ- Modell kann auch mit dem LPL-Modell von Curtis verglichen werden. Wird im Fall von einer Reparaturkinetik zweiter Ordnung der Parameter  $\tilde{\gamma}$  an die Dosisrate *R* angepasst ( $\tilde{\gamma} = \tilde{a}/R^2 + \tilde{b}R + \tilde{c}$ ), zeigen beide Modelle vergleichbare Resultate. In Fig.2 sind alle drei Modelle für eine fraktionierte Strahlentherapie verglichen, in Fig.3 ist der Vergleich des Modells von Curtis und des  $\Gamma$ -LQ- Modell mit experimentellen Daten gezeigt.



Fig.2. Vergleich zwischen dem Modell von Curtis (a;  $\eta_{PL} = 1 \text{ Gy}^{-1}$ ;  $\eta_L = 0.3162 \text{ Gy}^{-1}$ ;  $\varepsilon_{2PL} = 6.2 \text{ d}^{-1}$ ;  $\varepsilon_{PL} = 100 \text{ d}^{-1}$ ), Carlone (gepunktete Linie line;  $\mu = 300 \text{ d}^{-1}$ ) und dem  $\Gamma$  - LQ Modell (b;  $\gamma_{12} = 195 \text{ Gy}^{-1} \text{ d}^{-1}$ ): R = 1.806 Gy/min; Fig. 2a zeitlicher Verlauf, Fig.2b log*S* als Funktion der Dosis



Fig.3. Vergleich zwischen  $\Gamma$ -LQ - Modell (Kinetik 2. Ordnung, ausgezogene Linien) mit experimentellen Daten (C3H10T1/2 Zellen mit  $\alpha = 0.1366 \text{ Gy}^{-1}$  and  $\beta = 0.02 \text{ Gy}^{-2}$ ,) nach Wells and Bedford [Radiat Res 1983;94:105–34] und dem Modell von Curtis (gestrichelte Linien)

Es gibt Zelllinien, welche bei tiefen Dosen < 1Gy eine hohe Strahlensensibilität zeigen, jedoch bei höheren Dosen deutlich weniger Strahlensensibel sind. Dieses Phänomen wird als *Low Dose Hyper Sensitivity* LDHS bezeichnet. Dieses Phänomen zeigt, dass das LQ- basierte Modelle nur eine Vereinfachung einer recht viel komplexeren realität sind. Es gibt verschiedene Modelle für LDHS, das Phänomen lässt sich auch in einem dynamischen Modell abbilden.

Eine gängige Interpretation von LDHS ist eine durch Strahlung induzierte Reperatur, welche erst oberhalb einer bestimmten Dosisschwelle aktiviert wird. Angenomen, vitale Tumorzellen (Anzahl  $N_1$ ) können mit einer Rate von  $\alpha R \cdot N_1$ durch direkte Treffer zu geschädigten Tumorzellen (Anzahl  $N_2$ ) überführt werden und diese wiederum mit der Rate  $\alpha R \cdot N_2$  in lethal geschädigte Zellen, so bedeutet dies, dass beide Populationen bezüglich Treffer gleich strahlensensibel sind (Parameter  $\alpha$  für die Radiosensitivität). Für den Mechanismus der induzierten Reparatur kann angenommen werden, dass die Schwellwerte nicht für alle Zellen genau gleich sind, sondern um einen charakteristischen Wert  $\Gamma_c$  statistisch verteilt. Folgender Ansatz wird für die *recovery*-Rate gewählt:  $\Theta(\Gamma, N_2) = \vartheta \cdot e^{-\kappa(\Gamma - \Gamma_c)^2} \cdot N_2$ . Somit resultiert für die Systemgleichungen ( $\Gamma$ -IR-Modell):

$$\frac{dN_1}{dt} = -\alpha RN_1 + \Theta(\Gamma, N_2)$$
 (Eq.18)

$$\frac{dN_2}{dt} = \alpha R \cdot (N_1 - N_2) - \mathcal{O}(\Gamma, N_2)$$
(Eq.19)

Bei Beginn der Bestrahlung existieren noch keine sublethal geschädigten Zellen, somit ist  $\Theta(\Gamma, N_2) = 0$ . Aus Eq. 18 lässt sich in diesem Fall die initiale Steigung im log*S*-Dosis- Diagramm ermitteln:

$$\left[\frac{d\log S}{dD}\right]_{D\to 0} = -\alpha \tag{Eq.20}$$

Diese initiale Steigung muss aber nicht zwingend gut sichtbar sein. Wenn zum Beispiel der Wert für  $\Gamma_c$  sehr tief liegt und je nach Wahl der Parameter  $\vartheta$  und  $\kappa$  kann der starke Abfall der log*S*- Kurve überdeckt werden – es resultiert dann eine linear-quadratisch-lineare- förmige Kurve.

Auch bei diesem Modell ist das Dosisäquivalent  $\Gamma = \Gamma(t)$  durch ein kinetisches Modell bestimmt. Für eine Kinetik zweiter Ordnung resultiert bei hohen Dosen ein Gleichgewicht:  $\Gamma_{eq} = \sqrt{R/\gamma}$ . In diesem Fall ist  $\Gamma_{eq}$  zeitunabhängig und das System lässt sich als lineraes Differentialgleichungs-System in Matrixform darstellen:  $d/dt[N_i] = m_{ik}N_k$  mit

$$m_{ik} = \begin{pmatrix} -\alpha R & \vartheta e^{-\kappa(\Gamma_{eq} - \Gamma_{c})^{2}} \\ \alpha R & -\left(\alpha R + \vartheta e^{-\kappa(\Gamma_{eq} - \Gamma_{c})^{2}}\right) \end{pmatrix}$$
(Eq.21)

Die Steigung bei hohen Dosen ist somit konstant und Dosisratenabhängig, da folgende Eigenwerte resultieren:

$$\lambda_{1,2} = -\alpha R - \frac{\vartheta}{2} \cdot e^{-\kappa(\sqrt{R/\gamma} - \Gamma_C)^2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{4\alpha R \cdot \vartheta e^{-\kappa(\sqrt{R/\gamma} - \Gamma_C)^2} + \vartheta^2 e^{-2\kappa(\sqrt{R/\gamma} - \Gamma_C)^2}}$$

In Fig.4. ist ein Vergleich zwischen experimentellen Daten (Zellen einer Brustkrebslinie), dem hier vorgestellten  $\Gamma$ -IR-Modell sowie weiteren radiobiologischen Modellen gezeigt.



Fig.4. Vergleich zwischen  $\Gamma$ - IR- Modell mit dem Modell von Guirado Lllorente et al. [*Radiother. Oncol.* 96 (2010), Supl. 1, 607-8.], dem IR-Modell und experimentellen Daten; Parameter:  $\alpha = 2.5 \text{ Gy}^{-1}$ ,  $\Gamma_c = 0.6 \text{ Gy}$ ,  $\kappa = 14 \text{ Gy}^{-2}$ ,  $\gamma = 0.729 \text{ Gy}^{-1} \text{ min}^{-1}$  und  $\vartheta = 20.833 \text{ min}^{-1}$ .

Mit dem  $\Gamma$ -IR- Modell kann auch die unterschiedliche Strahlenreaktion von apoptotischen und nich-apoptotischen Gewebe modelliert werden. Dabei wird beim apoptotischen Gewebe quasi die induzierte Repair ausgeschaltet (Fig.5).



Fig.5. logS für apoptotisches Gewebe (lineare Kurve, p53+/+) und nicht-apoptotisches Gewebe (linear-quadratische Kurve p53-/-), beide mit dem  $\Gamma$ -IR- Modell berechnet; die Punkte sind experimentelle Daten (Harrigan et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* 43, 3, 1999)

Beide Modelle, das  $\Gamma$ -IR-Modell und das  $\Gamma$ -LQ-Modell haben die gleiche, folgende Grundstruktur:

$$\frac{dN_{i}}{dt} = f(N_{i}, N_{k}, ..., \Gamma)$$

$$\frac{dN_{k}}{dt} = g(N_{i}, N_{k}, ..., \Gamma)$$
(Eq.22)
$$\frac{d\Gamma}{dt} = R - h(\Gamma)$$

Diese Grundstruktur (Eq.22) lässt sich graphisch darstellen (Fig.6), wobei die Modelle jeweils Teilmodell (beschrieben durch eine Gleichung) haben, welche das Dosisäquivalent beschreibt und ein Teilsystem (beschrieben durch eine oder mehrere Gleichungen, je nach Anzahl der betrachteten Populationen), welche die Zellpopulationen beschreiben.



Fig.6. Graphische Darstellen der Grundstruktur von Dosisäquivalentmodellen ( $\Gamma$ -LQ - und  $\Gamma$ - IR- Modelle).

Das  $\Gamma$ -IR- Modell kann verschiedene, in der Strahlenbiologie beobachtete Aspekte abbilden und ist somit flexibler als das  $\Gamma$ -LQ- Modell. Es hat aber den Nachteil, dass es mehr Parameter hat alös das  $\Gamma$ -LQ- Modell.

In beiden Modellen muss die kinetische Konstante  $\gamma$ an die Dosisrate angepasst werden, um die experimentell beobachteten Abhängigkeiten des Zellüberlebens von der Dosisrate zu beschreiben. Dies kann dadurch erklärt werden, dass im kinetischen Modell für das biologische Dosisäquivalent ein in Realität viel komplexeres System abgebildet ist.

#### 8. Modellierung in der Nuklearmedizin

In der Nuklearmedizin werden dem Patienten radioaktive oder radioaktiv markierte Substanzen appliziert. Dies kann zu diagnostischen Zwecken erfolgen (z.B. Schilddrüsen- oder Knochendiagnostik mit <sup>99m</sup>Tc oder PET-CT- Untersuchung mit <sup>18</sup>F-FDG) oder aber auch zu therapeutischen Zwecken (z.B. Radiojod-Therapie von Schilddrüsenkarzinomen mit <sup>131</sup>I). In diesem Zusammenhang können Modelle über die Verteilung der Aktivität, die Dosis im Zielorgan oder über die Strahlenbelastung des Personals Auskunft geben.

#### Modellierung des radioaktiven Zerfalls im Körper

Die Stabilität eines Atomkerns ist von der Anzahl Protonen und Neutronen abhängig. Sowohl Kern mit einem massiven Neutronenüberschuss als auch Kerne mit einem Protonenüberschuss sind nicht stabil. Bei leichten Kernen liegen die stabilsten Konfigurationen bei ca. gleicher Anzahl Neutronen und Protonen. Bei schweren Kernen wirkt ein leichter Neutronenüberschuss stabilisierend. Liegt ein Protonenüberschuss vor, so kann durch Umwandlung eines Protons in ein Neutron unter Umständen eine stabile Kernkonfiguration erreicht werden. Die Verwandlung eines Protons in ein Neutron geschieht durch die Umwandlung eines u-Quarks in ein d-Quark (also der Prozess  $\langle uud \rangle \rightarrow \langle udd \rangle$ ). Dabei wird eine positive Ladung in Form eines Positrons frei (( $\beta^+$ -Zerfall). Bei der Umwandlung eines Neutron in ein Proton ( $\langle uud \rangle \rightarrow \langle udd \rangle$ ) hingegen wird eine negative Ladung in Form eines Elektrons frei: Es handelt sich um einen  $\beta^-$ -Zerfall. Bei schweren Kernen (ab <sup>146</sup>Sm) kommt eine weitere Zerfallsart hinzu. Es werden direkt Pakete von 2 Neutronen und 2 Protonen ( $\alpha$ -Teilchen) aus dem Kern ausgestossen ( $\alpha$ -Zerfall).

Für ein Zerfallsprozesses (also einer Kernumwandlung) lassen sich nur Aussagen über die Wahrscheinlichkeit des Eintretens machen, nicht jedoch über den genauen Zeitpunkt. Trotzdem lässt sich der radioaktive Zerfall auch deterministisch beschreiben. Dabei wird von einer grossen Anzahl Kerne ausgegangen. Zudem ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kern während eines bestimmten Zeitintervalls dtzerfällt, unabhängig von den Nachbarkernen. Die Anzahl Kerne dN, welche pro Zeitintervall dt zerfallen ist somit abhängig von der Anzahl vorhandener Kerne N(t):

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda N \tag{Eq.1}$$

Die Lösung dieser bestens bekannten Differentialgleichung ist gegeben durch  $N(t) = N_0 \cdot e^{-\lambda t}$ . Für praktische Anwendungen hat sich anstelle der Kernzahl eine andere Grösse etabliert: Die Aktivität A. Darunter wird die Anzahl Zerfälle pro Sekunde verstanden, die Einheit ist Becquerel (Bq):  $A(t) = \dot{N}$ . Aus der Definition ergibt sich für die Aktivität  $A(t) = -\lambda N(t)$ . Somit gilt auch:  $\dot{A} = -\lambda A$  bzw.  $A(t) = A_0 \cdot e^{-\lambda t}$ . Für kleine Kernzahlen gibt Eq.1 nur so etwas wie ein mittleres Verhalten wieder. Eine realistischere Variante müsste den Zerfallsprozess als stochastisches Ereignis modellieren (siehe Monte-Carlo-Simulationen, Kapitel 5).

Die Elimination aus den Organen und dem Körper unterliegt neben dem radioaktiven Zerfall (physikalische Elimination) auch einer biologischen Elimination. Sie nun A = A(t) die Aktivität in einem Kompartiment und  $k_e$  die Eliminationskonstante für die biologische Ellimination der radioaktiven Substanz. Bei einer Kinetik 1. Ordnung für die biologische Elimination führt dies zu:

$$\frac{dA}{dt} = -(k_e + \lambda)A \tag{Eq.2}$$

Die Gleichung lässt sich gut integrieren, es resultiert  $A(t) = A_0 \cdot e^{-(k_e + \lambda)t}$ . Die effektive Halbwertszeit  $T_{1/2}^{eff}$  lässt sich berechnen mit:

$$T_{1/2}^{eff} = \frac{\ln 2}{k_e + \lambda}$$
(Eq.3)

Wird für jeden Prozess einzeln eine Halbwertszeit zugeordnet (physikalische Halbwertszeit  $T_{1/2}^{phy} = \ln 2/\lambda$  für den radioaktiven Zerfall und biologische Halbwertszeit  $T_{1/2}^{bio} = \ln 2/k_e$  für die biologische Elimination), so lässt sich Eq.3 umschreiben:

$$\frac{1}{T_{1/2}^{eff}} = \frac{k_e + \lambda}{\ln 2} = \frac{k_e}{\ln 2} + \frac{\lambda}{\ln 2} = \frac{1}{T_{1/2}^{bio}} + \frac{1}{T_{1/2}^{phy}} = \frac{T_{1/2}^{bio} + T_{1/2}^{phy}}{T_{1/2}^{bio} \cdot T_{1/2}^{phy}}$$

also

$$T_{1/2}^{eff} = \frac{T_{1/2}^{bio} \cdot T_{1/2}^{phy}}{T_{1/2}^{bio} + T_{1/2}^{phy}}$$
(Eq.4)

#### Modellierung der Strahlenbelastung

Bei der Frage nach der Strahlenbelastung muss zwischen der Belastung der Organe bezüglich akuter Strahlenwirkung und dem für eine exponierte Person resultierenden Strahlenrisiko im Sinn eines Spätschadensrisiko (z.B. Tumorinduktion) unterschieden werden.

Die absorbierte Dosis ergibt sich theoretisch aus dem durch die Kernzerfalle erzeugten Photonenfluenz. ImPrinzip ist also zwischen absorbierter Dosis und Aktivität ein direkter Zusammenhang vorhanden, allerdinsg in Abhängigkeit des Radionuklids (Art der Strahlung und Energie der Teilchen) und der Geometrie (punktförmige Quellen oder verteilte Aktivität etc.). Im Strahlenschutz wird in der regel nicht die absorbierte Dosis, sonder die Äquivalentdosis *H* betrachtet. Diese ergibt sich aus der absorbierten Dosis *D* durch eine Wichtungsfaktor  $w_R$  für die Wir-kung der Strahlenart bezüglich stochastischer Schäden (z.B. Mortalität durch strahlungsbedingte Krebsinduktion):

$$H = w_R \cdot D \tag{Eq.5}$$

Die Einheit wird in Sievert (Sv) angegeben. Da die Wichtungsfaktoren sich auf stochastische Schäden beziehen, sollte diese Dosisgrösse nicht für die Beurteilung von deterministischen Strahlenschäden beigezogen werden. Für Röntgen-, Gammaund Elektronenstrahlung gilt jedoch  $w_R = 1$  (Sv/Gy). Bezieht sich die Äquivalentdosis auf ein bestimmtes Organ oder Gewebe, wird dies mit dem Index T angezeigt  $(H_T)$ . Bei inhomogener Bestrahlung muss diese durch Mittelung über das betreffende Volumen (mit homogener Dichte) berechnet werden.

Soll nun das Spätschadens-Risiko einer bestrahlten Person ermittelt werden, muss die Äquivalentdosis eines bestimmten Gewebes oder Organs mit der Empfindlichkeit der Zellen bezüglich Strahlung berücksichtigt werden. Dabei berücksichtigen diese Wichtungsfaktoren  $w_T$  ein sogenanntes Detriment, in welches die Mortalität durch strahlungsinduzierte Tumore, die Inzidenz gewisser nicht-tödlicher Tumore sowie das Risiko für auf Nachkommen übertragbare genetische Schäden eingehen. Die effektive Dosis berechnet sich durch die gewichtete Summe aller Organdosen:

$$E = \sum_{T} w_T H_T \tag{Eq.6}$$

Wobei die Normierung  $\sum w_T = 1$  gilt. In Tab.1. sind die Wichtungsfaktoren nach ICRP 60 [1] und ICRP 10<sup>7</sup>3 [2] aufgeführt.

Gewebe oder Organ	w <sub>T</sub> nach ICRP 60	w <sub>T</sub> nach ICRP 103
Gonaden	0.20	0.08
rotes Knochenmark	0.12	0.12
Dickdarm	0.12	0.12
Lunge	0.12	0.12
Magen	0.12	0.12
Blase	0.05	0.04
Brust	0.05	0.12
Leber	0.05	0.04
Speiseröhre	0.05	0.04
Schilddrüse	0.05	0.04
Haut	0.01	0.01
Knochenoberfläche	0.01	0.01
Speicheldrüsen		0.01
Gehirn	(0.005)	0.01
Restkörper	0.05	0.12

Tab.1. Wichtungsfaktoren für verschiedene Gewebe nach ICRP 60 und 103.

Die Wichtungsfaktoren sind so bemessen, dass eine Dosis von 1 Sv mit einem Detriment von ca. 7.8% durchschnittlich für die Gesamtbevölkerung und 5.8% für die berufstätige Bevölkerung gilt. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Bevölkerungsgruppen erklären sich durch die Altersstruktur: Die Latenzzeit für strahleninduzierte solide Tumore beträgt 20-30 Jahre, für ältere Menschen sinkt also die Wahrscheinlichkeit, an einem strahleninduzierten Tumor zu erkranken. In Fig.1 ist der sog. *mortality excess* (auf die Lebensdauer aufgerechnete, strahlungsbedingte Mortalität) in Abhängigkeit des Alters einer Person zum Zeitpunkt der Exposition





Fig.1. Mortality excess in Abhängigkeit des Alters [BEIR VII: Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Washington: National Academies Press, 2005].

Eine spezielle Grösse bezüglich effektiver Dosis ist die effektive Folgedosis  $E_{50}$ . Sie ist definiert als die während 50 Jahren nach einer Inkorporation (Inhalation, Ingestion) einer bestimmten Aktivität eines Radionuklids akkumulierte Dosis. Diese Dosis ist abhängig von der Art der emittierten Strahlung und der räumlichen und zeitlichen Aktivitätsverteilung im Körper, welche durch die bio- bzw. Pharmakokinetik und somit durch die chemische Form des inkorporierten Radionuklids bestimmt ist.

Bei Inkorporation eines Radionuklids kann keine einfache Routinedosimetrie angewendet werden, da für die Berechnung der effektiven Folgedosis die inkorporierte Aktivität und die Verteilung dieser Aktivität in den verschiedenen Geweben und Organen bekannt sein müsste. Je nach Nuklid kann allenfalls die inkorporierte Aktivität mittels Ganzkörperzähler ermittelt werden. Eine andere Möglichkeit ist die Messung der renal eliminierten Aktivität durch Flüssigszintillationsmessung des Urins. In beiden Fällen muss aber bezüglich der zeitlichen und räumlichen Verteilung des Radionuklids eine Berechnung über ein bio- bzw. pharmakokinetisches Modell erfolgen. Ist der zeitliche Verlauf der Aktivität in einem Organ bzw. Kompartiment bekannt, kann mittels Konversionsfaktoren die Dosisleistung als Funktion der Zeit und daraus die absorbierte Dosis berechnet werden. Durch Aufsummieren gem. Eq.6 ergibt sich dann die effektive Folgedosis. Da gewisse Radionuklide sehr lange im Körper verbleiben können, wird für die im Strahlenschutz gebräuchlichen Modelle nur ein Zeitraum von 50 Jahren nach dem Zeitpunkt der Inkorporation betrachtet (effektive Folgedosis  $E_{50}$ ). Die aus einem Standardmodell ermittelte effektive Folgedosis  $E_{50}$  kann nun mit der inkorporierten Aktivität  $A_{ing,inh}$  (*ing* für Ingestion, *inh* für Inhalation) verglichen und ein Umrechnungsfaktor ermittelt werden:

$$e_{ing,inh} = \frac{E_{50}}{A_{ing,inh}}$$
(Eq.7)

Wichtig dabei ist, dass den Dosiskonversionsfaktoren  $e_{ing}$  und  $e_{inh}$  Standardmodelle zugrunde liegen, welche für die Zwecke des Strahlenschutzes konzipiert sind und nur bedingt auf Patienten angewendet werden können.

Auch die Berechnung einer Äquivalentdosis H aus der Aktivität einer punktförmigen Strahlenquelle bei externer Bestrahlung kann mittels Konversionsfaktoren vollzogen werden. Sei nun A die Aktivität einer punktförmigen Quelle und rder Abstand zu dieser. Dann ist die Dosisleistung  $dH_P/dt = \dot{H}_p$  proportional zu Aund zu  $(1/r^2)$ . Wenn nun bei einer bestimmten Aktivität  $A_{ref}$  in einem bestimmten Abstand  $r_{ref}$  (typischerweise 1 m) die Äquivalenzdosisleistung  $\dot{H}_{p,ref}$  in einem Phantom gemessen wird, so kann ein Dosisfaktor  $h_{10}$  bestimmt werden:  $h_{10} = \dot{H}_{p,ref} / A_{ref}$ . Diese Dosisfaktoren sind nuklidspezifisch und u.a. im Anhang 3 der Strahlenschutzverordnung tabelliert. Damit kann aus einer beliebigen Aktivität Aim Abstand r die Ortsdosisleistung berechnet werden:  $\dot{H}_p = h_{10} \cdot A/r^2$ . Somit gilt für die Personen-Tiefendosis (Äquivalentdosis in 10 mm Tiefe in gewebeäquivalenten Material):

$$H_{p} = h_{10} \cdot A \cdot \left(\frac{1}{r^{2}}\right) \cdot t_{exp}$$
 (Eq.8)

Dabei wird von einer konstanten Aktivität und einem konstanten Abstand r während der Aufenthaltsdauer  $t_{exp}$  ausgegangen. Bei kurzlebigen Radionukliden kann für eine genauere Berechnung der Zerfall der Aktivität A(t) berücksichtigt werden. Die Dosis lässt sich berechnen durch:

$$dH_{P} = (h_{10} / r^{2}) \cdot A(t) \cdot dt = (h_{10} / r^{2}) \cdot A_{0} e^{-\lambda t} \cdot dt$$

Durch Integration resultiert:

$$H_{P} = \frac{h_{10}A_{0}}{r^{2}} \cdot \int_{0}^{t_{exp}} e^{-\lambda t} dt = \frac{h_{10}A_{0}}{\lambda r^{2}} \cdot \left(1 - e^{-\lambda t_{exp}}\right)$$
(Eq.9)

In Fig.2 ist der resultierende Verlauf der akummulierten Dosis gezeigt. Handelt es sich um die Abnahme der Aktivität in einem Organ (z.B. wenn die Strahlenbelastung durch die Aktivität in diesem Organ auf die Umgebung abgeschätzt werden soll), so ist natürlich anstelle von  $\lambda$  die Konstante zu  $\lambda + k_e$  nehmen. Im Fall eines Mehrkompartimentenmodells muss natürlich die Verteilung der Aktivität mit einem biokinetischen Modell berechnet werden.



Fig.2. Verlauf der akummulierten Tiefendosis als Funktion der Expositionszeit.

# Fallbeispiel Schilddrüsentherapie mit <sup>131</sup>I

Bei der Behandlung z.B. eines papillären Schilddrüsenkarzinoms werden bis zu 4 GBq<sup>131</sup>I appliziert. Dabei wird ausgenutzt, dass sich das radioaktive Jod genau gleich wie das inaktive Jod in der Schilddrüse angereichert wird. Bei diesen sehr hohen Aktivitäten macht die Anwendung des Standardmodells zur Berechnung der effektiven Folgedosis keinen Sinn, u.a. auch deswegen, weil die sehr hohe absorbierte Dosis auf der Schilddrüse zur Gewebeablation in dieser führt. Hingegen interessiert die Belastung einzelner Organe oder die effektive Dosis, welche umgebende Personen (z.B. Pflegepersonal) erhält. Eine spezielle Anwendung von Modellen ist die Berechnung der Dosis für einen Embryo im Fall einer Schwangerschaft vor während oder kurz nach der Therapie mit Radiojod.

Grundlage von allen Dosisabschätzungen bzw. Berechnungen ist ein biokinetisches Modell, welches den Austausch zwischen und die Elimination aus den Kompartimenten sowie den radioaktiven Zerfall berücksichtigt. Als Grundlage für Radiojod kann das ICRP- 3-Kompartimenten- Modell verwendet werden (Fig.3).



## THREE COMPARTMENTAL BIOKINETIC MODEL OF THYROID

Fig.3. 3-Kompartimenten-Modell für Jodid nach ICRP [].

In Fig.4-6 sind die Resultate eins auf dem ICRP-Modell basierenden 4-Kompartimenten-Modells (mit Resorption). In Fig.6. wird die für einen Embryo resultierende absorbierte Dosis gezeigt, wenn nach Applikation von 4 GBq <sup>131</sup>I eine Schwangerschaft eintritt. Diese Dosis muss mit einem speziellen Dosiskonversionsfaktor ermittelt werden (k = 72 mGy/GBq). Aufgrund der totalen, im Körper vorhandenen Aktivität (nach 3 Tagen vor allem in der Schilddrüse, Fig.5) und des Dosiskonversionsfaktors  $h_{10} = 0.062$  (mSv/h)/GBq lässt sich auch die Dosisleistung in 1 m Abstand von einem Patienten berechnen ( $\dot{H}_p = h_{10} \cdot A = 0.248$  mSv/h kurz nach Applikation von 4 GBq <sup>131</sup>I).



Fig.4. Zeitlicher Verlauf der Aktivitäten von <sup>131</sup>I bei peroraler Applikation von 4 GBq (als Jodid): X = Aktivität im zentralen Kompartiment (Transferkompartiment), T = Aktivität in der Schild-drüse und B = Aktivität im Bodycompartment.



Fig.5. Vergleich zwischen Aktivitätsverlauf in der Schilddrüse (T) und der gesamten, im Körper vorhandenen Aktivität: Nur ca. 25% der ingestierten Aktivität werden in der Schilddrüse fixiert, der Rest wird relativ schnell renal eliminiert.



Fig.6. Absorbierte Dosis bei einem Embryo in abhängigkeit des Zeitpunktes der Befruchtung (nach Applikation von 4 GBq <sup>131</sup>I).

Literatur

- [Alb74] Albrecht, F., Gatzke, H., Haddad, A., Wax, N.: The dynamics of two interacting populations. *J. math. anal. applic.* 1974, **46**; 658-670.
- [And98] Anderson, A.R.A, Chaplain, M.A.J. (1998): Continuous and Discrete Mathematical Models of Tumour-induced Angiogenesis. *Bulletin of Math.* Biol., **60**, 857-900
- [Arn88] Arnold, V (ed.): Dynamical Systems. Vols. 1-8. *Encyclopedia of the Mathematical Sciences*. New York: Springer-Verlag, 1988-1993.
- [Atk86] Atkins, P.W.: Physical Chemistry. Oxford University Press, 1986; 703-754.
- [Bel59] Belousov, B.P.: An oscillating reaction and its mechanism. Moscow: *Sborn. Referat. Radiat. Med. Medgiz.*, 145, 1959.
- [Bre02] Breward, C:J.W., Byrne, H.M., Lewis, C.E.: The role of cell-cell interaction in a two-phase model for avascular tumour growth. *J. Math. Biol.*, **45**, 2002; 125-152
- [Bro95] Bronstein, I. N., Semendjajew, K.A., Musiol, G., Mühlig, H.: Taschenbuch der Mathematik. 2. Auflage; Thun, Frankfurt a. M: Verlag Harry Deutsch, 1995.
- [Byr99] Byrne, H.M.: A weakly nonlinear analysis of a model of avascular solid tumour growth. *J. Math. Biol.*, **39**, 1999; 59-89
- [Büt06] Bützer, P., Roth, M.: Die Zeit im Griff Systemdynamik in Chemie und Biochemie. Zürich: Verlag Pestalozzianum an der Pädagogischen Hochschule Zürich, 2006.
- [Car05] Carlone MC, Wilkins D, Raaphorst GP. The modified linear-quadratic model of Guerrero and Li can be derived from amechanistic basis and exhibits linear-quadratic-linear behaviour. *Phys. Med. Biol.* 2005;**50**, L9-13
- [Cha93] Chaplain, M.A.J., Britton, N.F.: On the concentration profile of a growth inhibitory factor in multicell spheroids. *Math. Biosci.*, **115**, 1993; 233-243
- [Cha96] Chaplain, M.A.J.: Avascular Growth, Angiogenesis and Vascular Growth in Solid Tumours: The Mathematical Modelling of the Stages of Tumour Development, *Mathl. Comput. Modelling*, 23, 1996; 47-87
- [Cur86] Curtis SB. Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation A Unified Repair Model. *Radiat. Res.* 1986;**106**, 252-70.

- [Der02] Derendorf, H., Gramatté, T., Schäfer, H.G.: Pharmakokinetik Einführung in die Theorie und Relevanz für die Arzneimitteltherapie. 2.Aufl. Stuttgart: Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH. 2002.
- [Fai93] Faires, J. D., Burden, R. L. : Numerical Methods. Boston: PWS Publishing Company, 1993.
- [Fis07] Fishwick, P. A.: The Languages of Dynamic system Modeling. In Fishwick, PA. (Ed.): Handbook of Dynamic System Modeling. Boca Raton: Chapman & Hall / CRC, 2007; 1-12.
- [Fol87] Folkman, J., Klagsbrun, M.: Angiogenetic factors. *Science*, **235**, 1987; 442-447.
- [Fuc02] Fuchs, H.U., Weber, K., Schuetz, E.: Modelling of uniform dynamical systems. Zürich: Orell Füssli Verlag, 2002.
- [Gat91] Gatenby, R.A.: Population ecology issues in tumor growth. *Cancer Res.*, **51**, 1991; 2542-2547.
- [Gat96] Gatenby, R.A.: Application of Competition Theory to Tumour Growth: Implications for Tumour Biology and Treatment. *Eur. J. Cancer*, **32A**, 1996; 722-726.
- [Gat02] Gatenby, R.A., Maini, P.K., Gawlinski, E.T. (2002): Analysis of Tumor as an Inverse Problem Provides a Novel Theoretical Framework for Understanding Tumor Biology and Therapy. *Appl. Math. Letters*, **15**, 339-345
- [Gla97] Glaus, A., Jungi, W.F., Senn, H.J.: Onkologie für Krankenpflegeberufe. *5. Auflage*. Stuttgart: Thieme-Verlag, 1997.
- [Goe71] Goel, N.S., Maitra, S.C., Montroll, E.W.: On the Volterra and other nonlinear models of interacting populations. *Rev. Modern phys.* 1971, 43; 231-276.
- [Gol97] Goldkuhle, P.: Modellbildung und Simulation mit dem Computer im Physikunterrsicht. *Praxis Schriftenreihe Physik*. Köln: Aulis-Verlag. Deubner, 1997.
- [Göd01] Gödde, R., Kurz, H.: Structural and Biophysical Simulation of Angiogenesis and Vascular Remodeling. *Developmental Dynamics*, 220, 2001; 387-401
- [Hal91] Hale, J., Koçac, H.: Dynamics and Bifurcations. New York: Springer-Verlag, 1991.

- [Heb87] Heber, G.: Mathematische Hilfsmittel der Physik. 2. Aufl. Ulmen: Zimmermann-Neufang, 1987.
- [Hub91] Hubbard, J., West, B.: Differential Equations: A Dynamical System Approach. Vols. 1-3. New York: Springer-Verlag, 1991.
- [Jac00] Jackson T.L., Byrne, H.M.:A mathematical model to study the effects of drug resistance and vasculature on the response of solid tumors to chemotherapy. *Math. Biosci.*, **164**, 2000; 17
- [Jac02] Jackson, T.L.: Vascular tumor growth and treatment: Cosequences of polyclonality, competition and dynamic vascular support. J. Math. Biol., 44, 2002; 201-226
- [Jon00] Jones, A.F., Byrne, H.M., Gibson, J.S., Dold, W.J.: A mathematical model of stress induced during avascular tumour growth. *J. Math. Biol.*, **40**, 2000; 473-499
- [Jon03] Jones, D.S. & Sleeman B.D.: Differential equations and mathematical biology. *Boca Raton, London, New York, Washington D.C.: Chapman & Hall / CRC* 2003.
- [Kan00] Kansal, A.R., Torquato, S., Harsh, G.R., Chiocca, E.A., Deisboeck, T.S.: Simulated Brain Tumor Growth Dynamics Using a Three-Dimensional Cellular Automaton. J. theor. Biol., 203, 2000; 367-382
- [Kel97] Keller, D.: Pharmakokinetik-Simulationen Ein Fallbeispiel objektorientierter Programmierung. Zürich: ETH-Diss. No. 12258 / IfA Publikation No. 8, 1997.
- [Kie06] Kiel, M.: Mathematisches Modellieren für die Sekundarstufe II. Berlin: Cornelsen Verlag 2006.
- [Kol95] Koller, D., Berberich, M., Christe, H., Laechele, R., Rausch, M., Reimer, R.: Simulation dynamischer Vorgänge – ein Arbeitsbuch. Stuttgart, Düsseldorf, Berlin, Leipzig: Ernst Klett Schulbuchverlag, 1. Auflage 1995.
- [Lan04] Langguth, P., Fricker, G., Wunderli-Allenspach, H.: Biopharmazie, Weinheim: Wiley-VCH, 2004.
- [Mor00] Morant, J., Ruppaner, H.(Ed.): Arzneimittelkompendium der Schweiz. Basel: Documed AG, 2000
- [Lot25] Lotka, A.J.: Elements of Physical Biology. Baltimore: Williams & Willkins, 1925.

- [Ott92] Ott, E.: Chaos in Dynamical Systems. Cambridge, England: University Press, 1992.
- [Qui93] Qui, A.S., Zheng, X., Du, C.I., An, B.S.: A cellular automaton model of cancerous growth. *J. theor. Biol.*, **161**, 1993; 1-12
- [Sch02] Scheidegger, S.: Physikalische Grundlagen der Dosimetrie im Strahlenschutz. Villgen: Paul Scherrer Institut, 2002.
- [Sch11] Scheidegger S., Lutters G., Bodis S. (2011): A LQ-based kinetic model formulation for exploring dynamics of treatment response of tumours in patients. *Z. Med. Phys.* (in print)
- [Sha51] Shannon, C. E. (1951): Prediction and Entropy of printed English. *Bell System Technical Journal* 1951; 50-64.
- [Sen98] Senn, H.-J., Drings, P., Glaus, A., Jungi, W.F., Pralle, H.B., Sauer, R., Schlag, P.M.: Checkliste Onkologie. *Checklisten der aktuellen Medizin* (*Ed. Sturm, A., Largiadèr, F., Wicki, O.*), Suttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1998.
- [Sut86] Sutherland, R.M., Sordat, B., Bamat, J., Gabbert, H., Bourrat, B., Mueller-Klieser, W.: Oxygenation and differentiation in multicellular spheroids of human colon carcinomas. *Cancer Res.*, 46, 1986; 5320-5329
- [Tho87] Thompson, W.D., Shiach, K.J., Fraser, R.A. (1987):Tumor acquire their vasculature by vessel incorporation, not vessel ingrowth. *J. Pathol.*, **151**, 323-332
- [Vol26] Volterra, V.: Variazione e fluttuanzi del numero d'individui in specie animali conviventi. Mem. Accad. Nazionale Lincei (ser. 6) 2, 1926; 31 – 113,