



Foto © Petra Homeier



Foto © UR/Editorial Office

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

es ist uns eine große Freude, dass Sie trotz der anhaltenden Herausforderungen der Corona-Pandemie die Ausgabe 42/43 von »Blick in die Wissenschaft« in Ihren Händen halten können.

Unser Campus-Leben war in den letzten eineinhalb Jahren stark eingeschränkt und weite Teile der universitären Zusammenarbeit sind für drei Semester in den digitalen Raum umgezogen. So mussten Online-Formate und Homeoffice an die Stelle von Präsenzlehre und unmittelbaren Gesprächen treten. Forschungsprojekte, Tagungen und internationale Kooperationen konnten häufig nicht wie geplant umgesetzt werden und viele Studierende konnten den Campus der Universität Regensburg und das universitäre Leben vor Ort noch nicht persönlich kennenlernen.

Umso größer ist unsere Freude, im Wintersemester 2021/22 – trotz der nach wie vor gebotenen Vorsicht und den notwendigen Infektionsschutzmaßnahmen – nun wieder in einen weitreichenden Präsenzbetrieb und insbesondere zur Präsenzlehre auf unserem Campus zurückkehren zu können. Ich bin zuversichtlich, dass wir auch das Wintersemester 2021/22 und die vor uns liegende Über-

gangsphase erfolgreich gestalten werden und die positiven Errungenschaften der digitalen Möglichkeiten mit in die Zukunft nehmen.

Die Universität Regensburg hat in den vergangenen eineinhalb Jahren die Herausforderungen der Pandemie erfolgreich bewältigt und viel zur Eindämmung der Pandemie in der Stadt und in der Region beigetragen. Dies ist uns dank des enormen und großartigen Einsatzes vieler Menschen in den unterschiedlichsten Feldern und Tätigkeiten und dank des großen gegenseitigen Vertrauens und Respekts in unserer universitären Gemeinschaft gelungen. Wir haben in den Corona-Semestern unsere digitalen Kompetenzen erweitert, wir haben digital flexibel und bestmöglich auf die Planungsunsicherheiten der Pandemie reagiert und trotz eingeschränkter Mobilität den wissenschaftlichen und persönlichen Austausch in virtuellen Formaten weitergeführt. Um die Chancen der Digitalisierung weiter zu nutzen, hat die Universität Regensburg erheblich in die Infrastruktur für digitale Lehre und deren Unterstützung investiert. So sind nun zum Beispiel alle Hörsäle und Seminarräume mit Videokonferenztechnik ausgestattet.

Auch wenn Präsenzunterricht an der Universität Regensburg der Regelfall ist und bleibt, nehmen wir die digitalen Innovationen mit in die kontinuierliche Verbesserung der universitären Lehre und in den Ausbau des wissenschaftlichen Austausches.

Den Studierenden und Lehrenden sowie allen Mitarbeiter*innen der Universität Regensburg in den unterschiedlichsten Tätigkeitsbereichen gebührt großer Dank für ihr außerordentliches Engagement, ihre hohe Motivation und vor allem auch für ihre Innovationsbereitschaft und ihre Planungsoffenheit in diesen Zeiten. Unser Dank richtet sich im gleichen Maße an den Redaktionsbeirat, das Redaktionsbüro und alle Autor*innen der Ihnen nun vorliegenden Ausgabe von »Blick in die Wissenschaft«: Ungeachtet der anhaltenden Herausforderungen der Corona-Pandemie ist es dank ihres Einsatzes gelungen, in bewährter Weise einen Einblick in das breite Spektrum der Forschung unserer Universität zu ermöglichen.

So berichtet diese Ausgabe über moderne Wissenschaft an der Schnittstelle zwischen Chemie, Pharmazie, Medizin und Umwelt. Sie liefert griffige Beispiele dafür, wie Grundlagenforschung zu The-

men wie »Grenzflächen und Nanomaterialien« wichtige Impulse für neue Entwicklungen und konkrete Anwendungen geben kann, beispielsweise für den Schutz unserer Umwelt, für eine zielgenaue und nebenwirkungsarme Darreichung von Medikamenten oder für innovative und schnelle diagnostische Testverfahren. Unweigerlich schlägt man beim Lesen der beiden letztgenannten Beiträge die Brücke zu innovativen Behandlungsmöglichkeiten und Nachweisverfahren von SARS-CoV-2. Dazu passend: »Test positiv – Trotzdem gesund?« – ein Beitrag aus der Mathematik, der aufzeigt, wie wichtig es für Ärzt*innen und Patient*innen ist, statistische Informationen verständlich abzubilden. Eine verständliche Darstellung sowie mathematische Modelle, die helfen, beispielsweise das Wachstum von Tumoren zu verstehen und darauf aufbauend Behandlungsoptionen zu verbessern, rücken die oft als abstrakt und theoretisch wahrgenommene Mathematik in einen sehr konkreten Anwendungsbezug.

Ein Highlight dieser Ausgabe ist das Interview von Prof. Klaus Richter mit Prof.

Hans Joachim Schellnhuber bei dessen Besuch zum Dies Academicus 2019 anlässlich des 50jährigen Jubiläums des Lehrbetriebs der Fakultät für Physik. Prof. Schellnhuber hat in den 70-er Jahren in Regensburg Physik studiert und gilt als einer der weltweit renommiertesten Klimaexperten. Er gründete 1992 das Potsdam-Institut für Klimafolgenforschung, das er als Direktor bis 2018 leitete. Als Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesregierung Globale Umweltveränderungen (WBGU) und langjähriges Mitglied des Weltklimarats (IPCC) prägte er die internationale politische Diskussion mit Blick auf eine nachhaltige Lösung des Klimaproblems und forderte zeitnahe politische, wirtschaftliche und gesellschaftliche Maßnahmen zur Erreichung des Zwei-Grad-Ziels, unter anderem durch die verstärkte Nutzung erneuerbarer Energiequellen. In seinem Interview kritisiert er die Rolle der Wissenschaft, die besonders in Deutschland ihrer gesellschaftlichen Aufgabe nicht gerecht geworden sei: »Wer mehr weiß, der trägt auch mehr Verantwortung«. Das gilt, wie er sagt »für einen Piloten, der

ein Flugzeug steuert, während die Passagiere sich bequem zurücklehnen können ebenso, wie für einen Virologen, der weiß, dass ein gefährlicher Organismus um die Welt reisen und eine Pandemie auslösen kann.« Das Interview führte Prof. Richter zwei Monate vor dem Bekanntwerden der ersten Corona-Fälle.

Abgerundet wird diese Ausgabe durch eine Darstellung der »Abstammung als rechtliches Zuordnungskonzept« sowie Beiträge aus den Medienwissenschaften, die das Internet als »Akustischen Raum« beschreiben und auf dem Hintergrund der Corona-bedingten Internet-Transformation »Aufklärung im Zeitalter der Digitalisierung« anmahnen.

Genießen Sie die Lektüre dieser Ausgabe und bleiben Sie gesund.

Prof. Dr. Udo Hebel
Präsident der Universität Regensburg

Prof. Dr. Ralf Wagner
Vorsitzender Redaktionsbeirat

Blick in die Wissenschaft
Forschungsmagazin
der Universität Regensburg

ISSN 0942-928-X
Heft 42/43
30. Jahrgang

Herausgeber

Prof. Dr. Udo Hebel
Präsident der Universität Regensburg

Redaktionsleitung

Prof. Dr. rer. nat. Ralf Wagner

Redaktionsbeirat

Prof. Dr. jur. Christoph Althammer
Prof. Dr. rer. nat. Ferdinand Evers
Prof. Dr. rer. nat. Stefan Friedl
Prof. Dr. rer. nat. Mark W. Greenlee
Prof. Dr. theol. Andreas Merkt
Prof. Dr. phil. Omar W. Nasim
Prof. Dr. rer. nat. Klaus Richter
Prof. Dr. rer. pol. Daniel Rösch
Prof. Dr. med. Ernst Tamm
Prof. Dr. paed. Oliver Tepner
Prof. Dr. phil. Christiane Heibach

Universität Regensburg
93040 Regensburg
Telefon (09 41) 9 43-23 00
Telefax (09 41) 9 43-33 10

Verlag

Universitätsverlag Regensburg GmbH
Leibnizstraße 13, 93055 Regensburg
Telefon (09 41) 7 87 85-0
Telefax (09 41) 7 87 85-16
info@univerlag-regensburg.de
www.univerlag-regensburg.de
Geschäftsführer: Dr. Albrecht Weiland

Abonnementservice

Andrea Winkelmayr
bestellung@schnell-und-steiner.de

Anzeigenleitung

Larissa Nevecny
MME-Marquardt
info@mme-marquardt.de

Herstellung

Universitätsverlag Regensburg GmbH
info@univerlag-regensburg.de

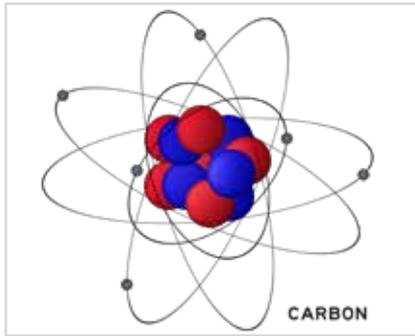
Einzelpreis € 7,00

Jahresabonnement

bei zwei Ausgaben pro Jahr
€ 10,00 / ermäßigt € 9,00

Für Schüler, Studierende und Akademiker/innen im Vorbereitungsdienst (inkl. 7 % MwSt.) zzgl. Versandkostenpauschale € 1,64 je Ausgabe. Bestellung beim Verlag. Für **Mitglieder des Vereins der Ehemaligen Studierenden der Universität Regensburg e.V.**, des **Vereins der Freunde der Universität Regensburg e.V.** und des **Vereins ehemaliger Zahnmedizinstudenten Regensburg e.V.** ist der Bezug des Forschungsmagazins im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Inhalt



Nano – von Zwergen und Grenzflächen

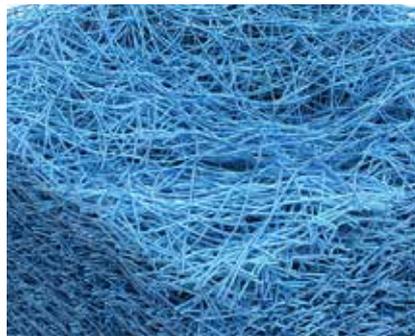
4

Oliver Tepner

Die flüssige Messie-Welt

7

Werner Kunz



»Chemisches Zielen« in der Nanotherapie

14

Achim Göpferich

Nanomaterialien und Biosensoren

22

Antje Bäumner



Im Dialog mit Prof. Dr. Joachim Schellnhuber

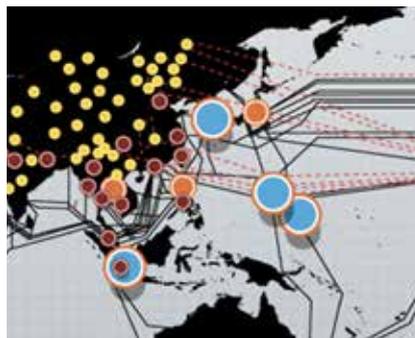
29

Klaus Richter

Die Abstammung als rechtliches Zuordnungskonzept

33

Claudia Mayer



E-Normalität

39

Bernhard Dotzler

Im Rausch(en) der Informationen

45

Solveig Ottmann



Test positiv – Trotzdem gesund?

52

Karin Binder

Die Schöne und das Biest

56

Harald Garcke

Die Schöne und das Biest

Wie mathematische Modelle helfen das Wachstum von Tumoren zu verstehen

Dr. Matthias Ebenbeck
Prof. Dr. Harald Garcke

Im Jahr 2017 starben allein in Deutschland 226.700 Menschen an den Folgen einer Krebserkrankung. Im Fachmagazin »Lancet« wird berichtet, dass in wohlhabenden Ländern, dazu gehören z. B. Deutschland, Österreich, Schweden und Kanada, unter den 35- bis 70-Jährigen Krebs mittlerweile die Haupttodesursache ist und damit die Herz-Kreislauf-Erkrankungen abgelöst hat, was unter anderem an den verbesserten Vorbeugungs- und Behandlungsmaßnahmen für Herzinfarkte und Schlaganfälle liegt. Die zunehmende Alterung der Gesellschaft führt zudem zu einer absoluten Zunahme von Krebserkrankungen. Die Erforschung neuer und effizienter Therapiemethoden zur Heilung von Krebserkrankungen ist daher von höchster Bedeutung für das Gesundheitswesen.

Warum mathematische Modelle?

Die Entwicklung mathematischer Modelle, die verschiedene Aspekte des Tumorwachstums beschreiben, kann die Anzahl klinischer Tests und Experimente verringern, die meist sehr aufwendig und kostenintensiv sind. Dabei erlauben es mathematische Modelle, den Einfluss verschiedener Mechanismen und Aspekte zu studieren, die das Wachstum von Tumoren wesentlich beeinflussen. In Zusammenarbeit mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus Medizin und Biologie können diese Erkenntnisse zur Verbesserung bestehender Therapien oder zur Entwicklung neuer Behandlungsstrategien verwendet werden. Mathematische Modelle können außerdem helfen, den Krankheitsverlauf

Einige biologische Prozesse

Diffusion ist der Ausgleich von Konzentrationsunterschieden aufgrund ungeordneter Molekülbewegungen. Dieser Prozess kommt vielfach in der Natur vor und ist von großer Bedeutung für biologische Prozesse. Anschaulich lässt sich dieser Prozess am Beispiel der Wärmediffusion erklären. Wärme fließt von Gegenden mit hoher Wärmekonzentration (z. B. von Heizkörpern) in Regionen mit niedrigerer Konzentration (z. B. in den Wohnraum). Nach einer gewissen Zeitspanne entsteht eine gleichmäßige Verteilung von Wärme. Ein weiteres Beispiel ist die Stoffdiffusion von Sauerstoff oder Glukose, die beide eine wichtige Rolle für das Wachstum von Tumoren spielen.

Mit **Proliferation** bezeichnet man die Vermehrung von Zellen durch Zellteilung und Zellwachstum. Dieser Prozess spielt eine entscheidende Rolle im Heilungsprozess, bei dem beschädigte Zellen von gesunden Zellen durch Zellteilung ersetzt werden. Bei Tumoren kann Proliferation aber zu unkontrolliertem Wachstum führen.

Apoptose bezeichnet den Prozess des programmierten Zelltodes. Das Verständnis dieses Vorgangs spielt eine große Rolle bei der Entwicklung effektiver Behandlungsstrategien und Medikamente. Manche Therapien basieren beispielsweise darauf, dass bestimmte Medikamente den Prozess der Apoptose im Tumor initiieren.

Chemotaxis beschreibt die Bewegung von Tumorzellen in Richtung von Regionen mit höherer Konzentration eines bestimmten Nährstoffes wie beispielsweise Sauerstoff entlang des Konzentrationsgradienten.

Angiogenese bezeichnet den Prozess der Neubildung von Blutgefäßen durch Sprossungs- oder Teilungsvorgänge mithilfe von bereits vorhandenen Blutgefäßen des umgebenden Gewebes. Dieser Prozess ereignet sich grundsätzlich über die gesamte Lebensdauer eines Menschen beispielsweise bei der Wundheilung, aber auch während der vaskulären Wachstumsphase von Tumoren. Die neu gebildeten Blutgefäße sorgen für einen direkten Zugang des Tumors zu Nährstoffen wie Sauerstoff oder Glukose und erlauben ein rapides Wachstum. Im Gegensatz zur avaskulären Wachstumsphase ist der Tumor nicht mehr länger auf die Versorgung durch Nährstoffe aus dem umgebenden Gewebe abhängig.

Nekrose bezeichnet den unkontrollierten Zelltod aufgrund eines Mangels an Nährstoffen.

vorherzusagen, wodurch individuelle Maßnahmen für die weitere Behandlung eines Patienten eingeleitet werden können. Natürlich können in Modellen nicht alle, sondern nur einige wichtige Mechanismen abgebildet werden, weshalb es einer Validierung der Modelle bedarf, die zum Beispiel durch die Auswertung basierend auf patientenspezifischen Daten oder durch in-vitro Experimente, bei denen Tumorzellen im Labor außerhalb des menschlichen oder tierischen Körpers gezüchtet und untersucht werden, erfolgen kann.

Einfache mathematische Modelle

Wir wollen zunächst auf Modelle eingehen, die räumlich nicht aufgelöst sind, d.h., es besteht keine Information über die räumliche Verteilung von Tumorzellen. Die mathematische Formulierung dieser Modelle ist meist einfach und basiert auf Modellen der Populationsdynamik. Wir beschreiben zuerst ein sehr einfaches Modell, das auf der Annahme basiert, dass die Zunahme von Tumorzellen von der Anzahl der Tumorzellen und einem bekannten Wachstumsfaktor abhängt, der sich z.B. aus der Differenz der Zellteilungsrate und der Sterberate ergibt. Dies ist für einen kleinen Tumor realistisch, da aus einer doppelt so großen Anzahl an Tumorzellen etwa auch doppelt so viele neue Tumorzellen entstehen sollten. In diesem Modell ist also die Wachstumsrate proportional zur Anzahl der Tumorzellen, d.h.,

$$\text{Wachstumsrate} = \text{Wachstumsfaktor} \times \text{Anzahl der Tumorzellen},$$

man spricht von exponentiellem Wachstum. Mathematisch beschreibt man dies wie folgt:

$$\frac{N'(t)}{\text{Wachstumsrate}} = \frac{r}{\text{Wachstumsfaktor}} \times \frac{N(t)}{\text{Anzahl der Tumorzellen}},$$

$$N(0) = \frac{N_0}{\text{Anfangsgröße}} \quad \text{für } t \geq 0.$$

Dabei bezeichnet t einen Zeitpunkt, N(t) die Anzahl von Tumorzellen zu diesem Zeitpunkt und r die Wachstumsrate; die Anzahl der Tumorzellen kann mithilfe obiger Gleichung zu jedem Zeitpunkt explizit berechnet werden, sofern man die Anfangsgröße kennt. Dieses Modell ist allerdings unrealistisch, da es zu unbegrenztem Wachstum führt.

Wir betrachten daher ein realistischeres Modell, das die Begrenzung von Ressourcen wie beispielsweise Nährstoffen mit einbezieht. Das Modell lautet wie folgt:

$$\frac{N'(t)}{\text{Wachstumsrate}} = \frac{rN(t) \left(1 - \frac{N(t)}{K}\right)}{\text{Zellteilung und Zelltod}},$$

$$N(0) = \frac{N_0}{\text{Anfangsgröße}} \quad \text{für } t \geq 0.$$

Dabei bezeichnet r eine intrinsische Geburtenrate und K eine Kapazität, die dem unbeschränkten Wachstum Grenzen setzt und von verschiedenen Faktoren abhängen kann. Auch für dieses Modell kann man die Lösung explizit berechnen.

In Abbildung 1 vergleichen wir das exponentielle Modell und das Modell mit begrenztem Wachstum. In letzterem Modell steigt die Kurve zuerst exponentiell und flacht dann ab.

Natürlich ist auch dieses Modell viel zu einfach, um die komplexen Mechanismen und Vorgänge beim Wachstum von Tumoren im Detail zu beschreiben, beispielsweise die Versorgung mit Nährstoffen oder die Interaktion mit dem Immunsystem. In komplexeren räumlich nicht aufgelösten Modellen können diese Aspekte abgebildet werden, allerdings fehlt jegliche Information über die räumliche Verteilung, weshalb diese Modelle sehr limitiert sind und daher nicht als Basis für klinische Experimente oder Vorhersagen für Krankheitsverläufe dienen können.

Räumlich aufgelöste Modelle bestehen aus sogenannten partiellen Differentialgleichungen, bei denen man zu jedem Zeitpunkt lokal den Anteil von Tumorzellen berechnen kann. Es wird dabei zwischen mikroskopischen und makroskopischen Modellen unterschieden, wobei wir in diesem Artikel nur auf letztere näher eingehen werden. Die mathematische Grundlage dieser Modelle bilden Kontinuumsmodelle, bei denen lokal räumlich gemittelte Größen benutzt werden.

Bestimmte Größen wie die Massendichte von Tumorgewebe und die Konzentration von Nährstoffen liegen dabei an jedem Punkt im Raum vor. Eine weitere wichtige Rolle spielen Erhaltungsgleichungen wie zum Beispiel Massen-, Spezies- und Impulserhaltung. Um ein realistisches Modell für Tumorzellwachstum zu erhalten, müssen außerdem biologische Prozesse wie die Diffusion von Nährstoffen (z. B. Sauerstoff oder Glucose), Angiogenese, Chemotaxis, Proliferation und Apoptose modelliert werden.

Verschiedene Wachstumsphasen

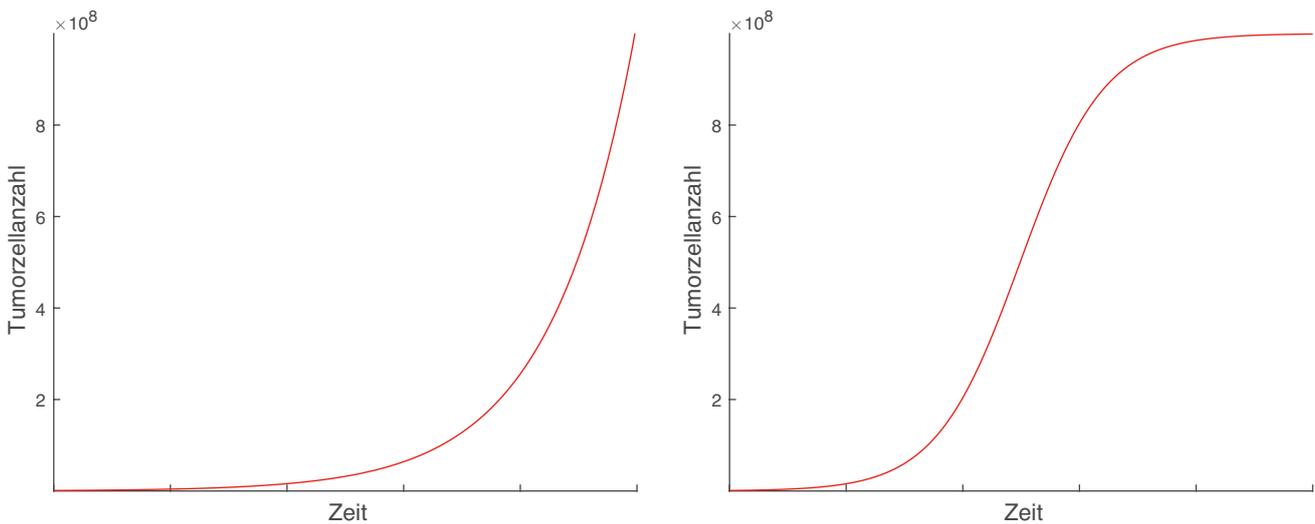
Als **avaskulär** bezeichnet man die frühe Wachstumsphase von Tumoren. Der Tumor hat noch keine Blutgefäße gebildet und konsumiert Nährstoffe wie Sauerstoff oder Glukose allein aus dem umgebenden Gewebe.

Als **vaskulär** bezeichnet man eine spätere Wachstumsphase, bei der der Tumor eigene Blutgefäße bildet (siehe **Angiogenese**) und nicht mehr auf Nährstoffe aus der Umgebung angewiesen ist. Die Blutgefäße sorgen für einen direkten Nährstoffzugang und erlauben ein schnelleres Wachstum des Tumors.

Stabiles und instabiles Wachstum

Man spricht von Instabilitäten, falls geringe Änderungen gewisser Einflussgrößen große Auswirkungen auf die Evolution des Tumors haben. Es gibt Tumore, die kompakt in einer nahezu radialsymmetrischen Art und Weise wachsen. Ein solches Wachstum nennt man ein stabiles Wachstum. Ein Beispiel für eine Instabilität ist das Wachstum von invasiven fingerartigen Strukturen. Die Untersuchung von Instabilitäten ist grundsätzlich wichtig für Behandlungsstrategien, da Instabilitäten zu einer rapiden Ausbreitung des Tumors führen können.

Ein wichtiges Beispiel sind diffusionsgetriebene Instabilitäten, die in der avaskulären Wachstumsphase eintreten können, in welcher der Tumor auf die Versorgung aus der Umgebung angewiesen ist. Das Wachstum ist hauptsächlich beschränkt durch die Verfügbarkeit von Nährstoffen, die den Tumor versorgen. Diffusionsbedingte Inhomogenitäten in der Nährstoffkonzentration, d.h. Mangel an Nährstoffen nahe dem Tumor und Reichtum an Nährstoffen weiter entfernt, können zur Bildung von Instabilitäten wie beispielsweise fingerartigen Strukturen führen. Der Tumor kann dadurch die diffusionsbedingte Nährstoffknappheit umgehen und weiterwachsen. Das Phänomen, dass der Tumor gezielt in Richtung von Regionen mit hoher Nährstoffkonzentration wächst, nennt man Chemotaxis. Es zeigt sich, dass



1 Veränderung der Zellanzahl mit $N_0 = 10^6$ und $r = \ln(2)$. Links das exponentielle Modell, rechts das Modell mit beschränktem Wachstum und der Kapazität $K = 10^9$.

Chemotaxis für das qualitative Wachstumsverhalten von Tumoren von entscheidender Bedeutung ist.

Mithilfe numerischer Simulationen kann man den Einfluss von Chemotaxis qualitativ bestimmen. Wir zeigen in den Abbildungen 2 (ohne Chemotaxis) und 3 (mit Chemotaxis) die Resultate numerischer Simulationen für ein System von partiellen Differentialgleichungen, das von Garcke, Lam, Sitka und Styles simuliert wurde. Die Bilder in der oberen Reihe zeigen dabei die Evolution des Tumors, während die Bilder in der unteren Reihe die Evolution der Nährstoffkonzentration zeigen. In Abbildung 2, links oben, sehen wir die Anfangsgeometrie des Tumors, die nahezu kreisförmig ist. Die Berechnungen in Abbildung 3 wurden mit derselben Anfangsgeometrie durchgeführt, weshalb wir sie nicht mehr zeigen. Wir können sehen, dass der Einfluss von Chemotaxis eine entscheidende Rolle spielt. Während der Tumor in Abbildung 2 seine kreisförmige Geometrie erhält, ist dies in Abbildung 3 nicht mehr der Fall, es bilden sich durch den Einfluss von Chemotaxis dünne Finger.

Solange eine gleichmäßige Verteilung von Nährstoffen gewährleistet und die Struktur des umgebenden Gewebes genügend homogen ist, wächst der Tumor in der avaskulären Phase zumeist gleichmäßig und erhält seine grundlegende Form.

Nährstoffe diffundieren dabei durch den Tumor und versorgen die inneren Bereiche. Eine wichtige Rolle spielt dabei Sauerstoff, der in der Regel ca. 100–200 μm ins Gewebe diffundiert, wobei mit zunehmender Nähe zum Tumorzentrum die

Sauerstoffkonzentration stetig abnimmt. Bei entsprechender Tumorgröße kann sich für Zellen im Inneren ein derartiger Sauerstoffmangel einstellen, sodass Proliferation nur noch eingeschränkt stattfindet und das Wachstum des Tumors gehemmt wird. Fällt die Sauerstoffkonzentration schließlich unter ein kritisches Level, sterben Zellen im Inneren durch Nekrose.

Zusammenfassend führen verschiedene Sauerstofflevel im Tumor zur Bildung eines nekrotischen Kerns, einer ruhenden

Schicht sowie eines proliferierenden äußeren Randes. Dabei kommt es aufgrund der absterbenden Zellen im Innern zu einem Volumenverlust des Tumors. Bei einer Balance von Nekrose und Proliferation kann es zu einer längeren Verharrung des Tumors in einem statischen Zustand kommen. Diese Phänomene wurden durch komplexe Modelle in der Arbeitsgruppe Garcke an der Universität Regensburg beschrieben.

Ein einfaches Modell von partiellen Differentialgleichungen

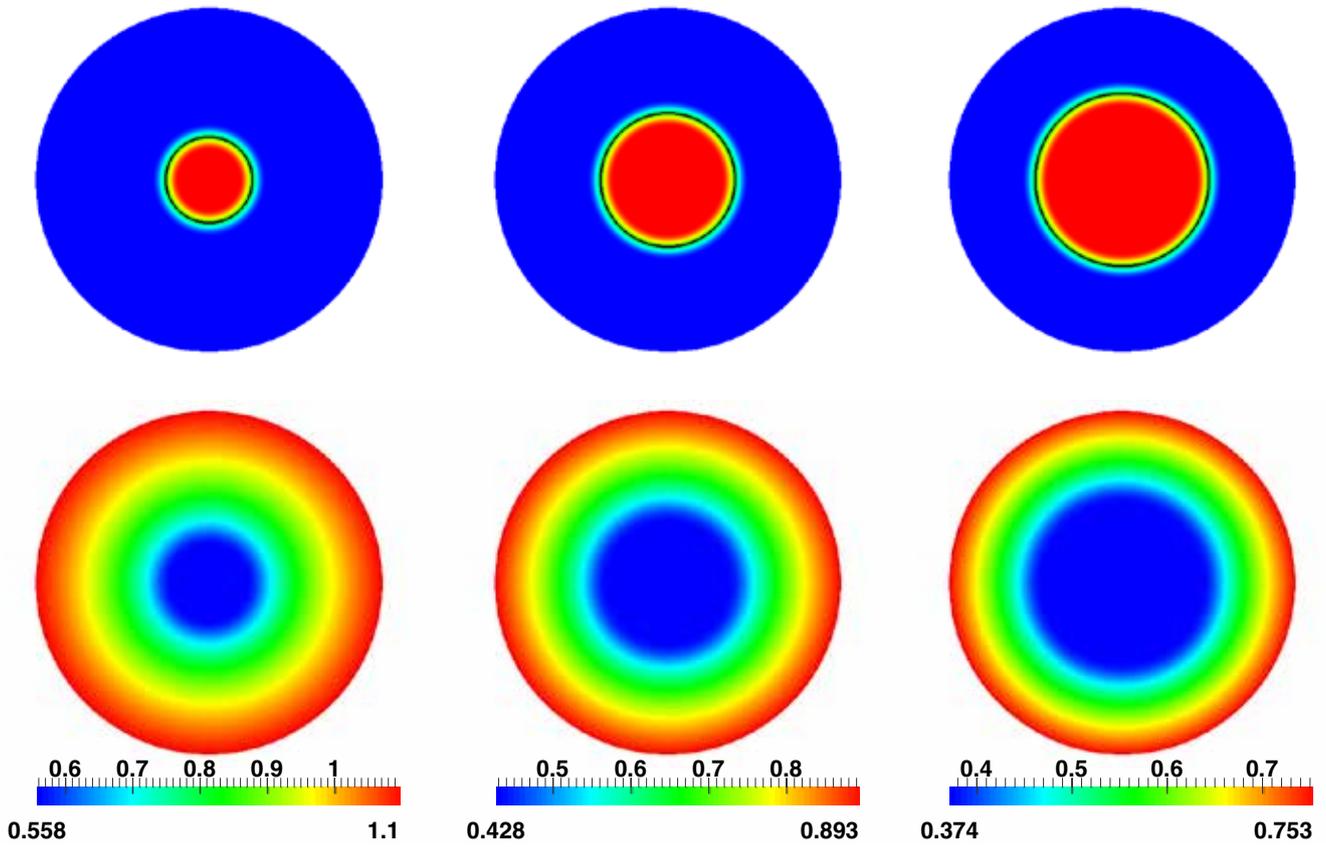
Im Folgenden stellen wir für den Leser und die Leserin mit mathematischer Vorbildung ein räumlich aufgelöstes Modell vor. Das Modell beschreibt die zeitliche Änderung des Tumors und der Nährstoffkonzentration. Es lautet wie folgt, vgl. [1].

$$\underbrace{\frac{\partial_t \varphi}{\text{zeitliche Änderung der Tumorgeometrie}}}_{\text{zeitliche Änderung der Tumorgeometrie}} = \underbrace{\nabla \cdot (D \nabla \mu)}_{\text{räumliche Bewegung der Tumorzellen}} + \underbrace{(P\sigma - A)(1 + \varphi)}_{\text{Zellteilung und Zelltod}},$$

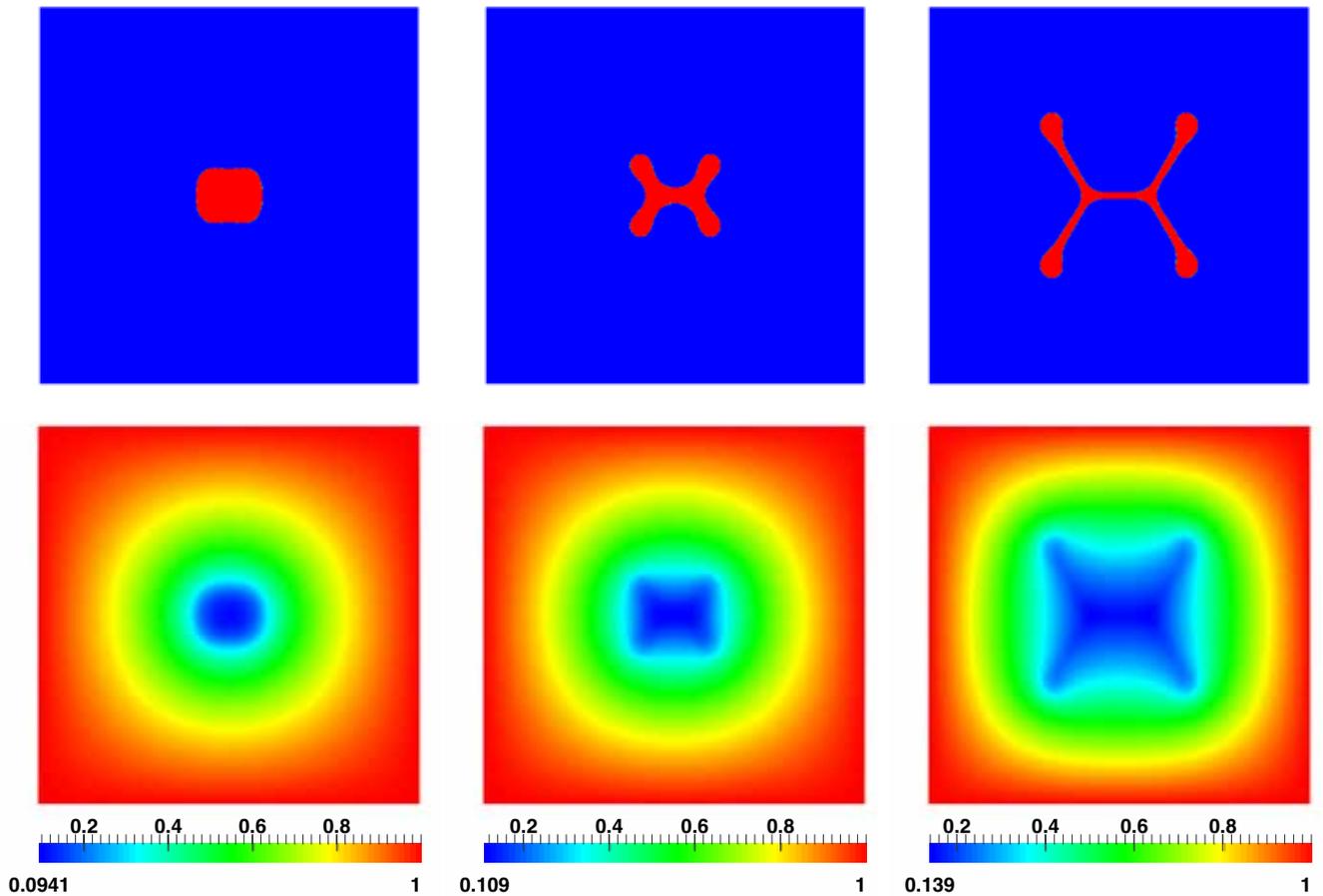
$$\mu = \frac{1}{\varepsilon} (\varphi^3 - \varphi) - \varepsilon \Delta \varphi - \underbrace{\chi \sigma}_{\text{Chemotaxis}}$$

$$\underbrace{\frac{\partial_t \sigma}{\text{zeitliche Änderung der Nährstoffkonzentration}}}_{\text{zeitliche Änderung der Nährstoffkonzentration}} = \underbrace{\Delta \sigma}_{\text{Nährstoffdiffusion}} - \underbrace{C\sigma(1 + \varphi)}_{\text{Nährstoffverbrauch durch Tumorzellen}}$$

Dabei beschreibt φ den Bereich, der vom Tumor eingenommen wird, wobei wir $\varphi = 1$ im Tumorgewebe und $\varphi = 0$ im gesunden Gewebe haben. Weiterhin beschreibt σ die Nährstoffkonzentration, χ ist ein Chemotaxisparameter und die Konstanten P , A und C entsprechen der Proliferationsrate, der Apoptoserate sowie der Konsumrate. Realistischere Modelle berücksichtigen weitere Effekte und wurden beispielsweise in den Arbeiten von Garcke, Lam, Sitka und Styles [1] sowie in der Arbeit von Ebenbeck [4] betrachtet. Insbesondere kann auch Angiogenese und damit die vaskuläre Wachstumsphase modelliert werden.



2 Evolution des Tumors ohne Chemotaxis, oben die Evolution des Tumors, unten die Evolution der Nährstoffkonzentration



3 Evolution des Tumors mit Chemotaxis, oben die Evolution des Tumors, unten die Evolution der Nährstoffkonzentration

Patientenspezifische Beschreibung von Tumorwachstum

Um konkrete Vorhersagen über den zeitlichen Verlauf des Tumorwachstums machen zu können, müssen patientenspezifische Daten in die Modellierung mit einbezogen werden. Nur mit solchen Ansätzen wird es möglich sein, personalisierte Prognosen zu erhalten, die dann Basis von Behandlungsstrategien sein können. Wir werden das Vorgehen anhand von Glioblastomen, einer Klasse sehr aggressiver Tumore im menschlichen Gehirn, veranschaulichen.

Glioblastome sind so gefährlich, da sie häufig mit einer unkontrollierten zellulären Ausbreitung (Proliferation) und einem starken Widerstand zum natürlichen programmierten Zelltod (Apoptose) einhergehen. Eine wichtige aufkommende Entwicklung in der Onkologie ist daher die patientenspezifische Optimierung der klinischen Behandlung von Glioblastomen. Das Ziel dabei ist, Ärzten Entscheidungshilfen an die Hand zu geben, um die Behandlung zum Wohle der Patienten zu verbessern. Dabei soll mit Hilfe von Computersimulationen eine prognostische Vorhersage erreicht werden.

Tumore im Hirn wachsen insbesondere entlang der weißen Substanz (Substantia alba), die aus Leitungsbahnen (Nervenfaser) bestehen. Um die genaue Form des Wachstums eines Hirntumors vorhersagen zu können, ist es daher wichtig, die genaue Form der Nervenfaserbahnen zu kennen. Heutzutage ist die Magnetresonanztomographie (MRT) die Methode der Wahl, um außerordentlich detaillierte Bilder des Gehirns zu bekommen. Obwohl es mit der konventionellen MRT leicht möglich ist, die

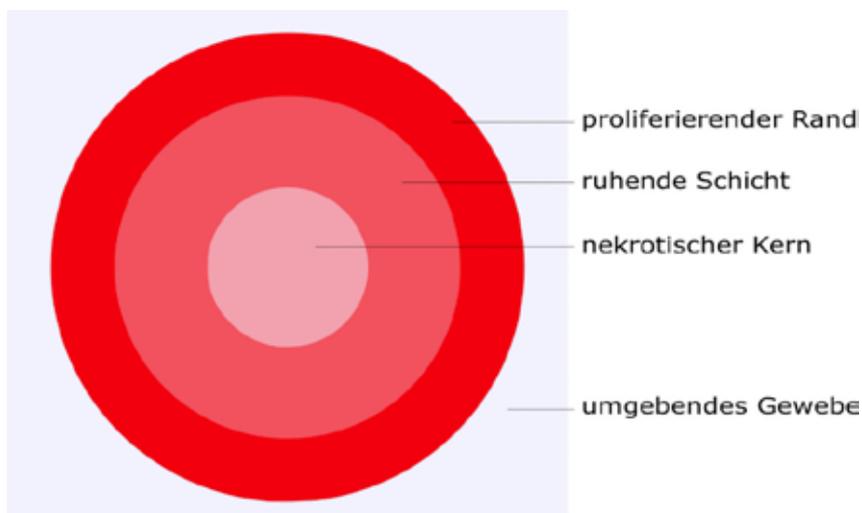
funktionellen Zentren des Gehirns und die mögliche Lage eines Hirntumors zu identifizieren, kann sie keinen Einblick in die mikroskopische Struktur von Geweben geben, z. B. in die räumliche Ausrichtung des Fasernetzwerks innerhalb des Gehirns. Einen Fortschritt bietet die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DWI), die eine Form der MR-Bildgebung ist, die zur Schätzung der Diffusivität von Wasser im Gewebe verwendet wird. Damit und mit einer Verfeinerung des MRT der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI, *diffusion tensor imaging*) kann genauer identifiziert werden, in welche Richtungen sich der Tumor ausbreiten wird. Gleichwohl ist aber festzustellen, dass DTI keine direkten Schlüsse über das Wachstum des Tumors geben kann. Das Wachstum wird auch durch viele andere Aspekte, zum Beispiel durch eine ausreichende Nährstoffversorgung oder durch mechanische Einflüsse, beeinflusst. Daher sind Computersimulationen zur Vorhersage unabdingbar.

Basis für die patientenspezifischen Vorhersagen in unseren Arbeiten sind Differentialgleichungen, die weiter oben beschrieben wurden. Um die Charakteristik von einzelnen Patienten zu berücksichtigen, müssen nun viele der in den Gleichungen auftretenden Parameter identifiziert werden. So ist etwa die typische Zellteilungsrate der Tumorzellen vom Patienten abhängig und kann sich auch mit der Zeit ändern. Auch werden die durch das DTI identifizierten bevorzugten Ausbreitungsrichtungen in das mathematische Modell aufgenommen. Ohne die mathematischen Details zu diskutieren, wollen wir anhand einiger Bilder das grundsätzliche Vorgehen beschreiben.

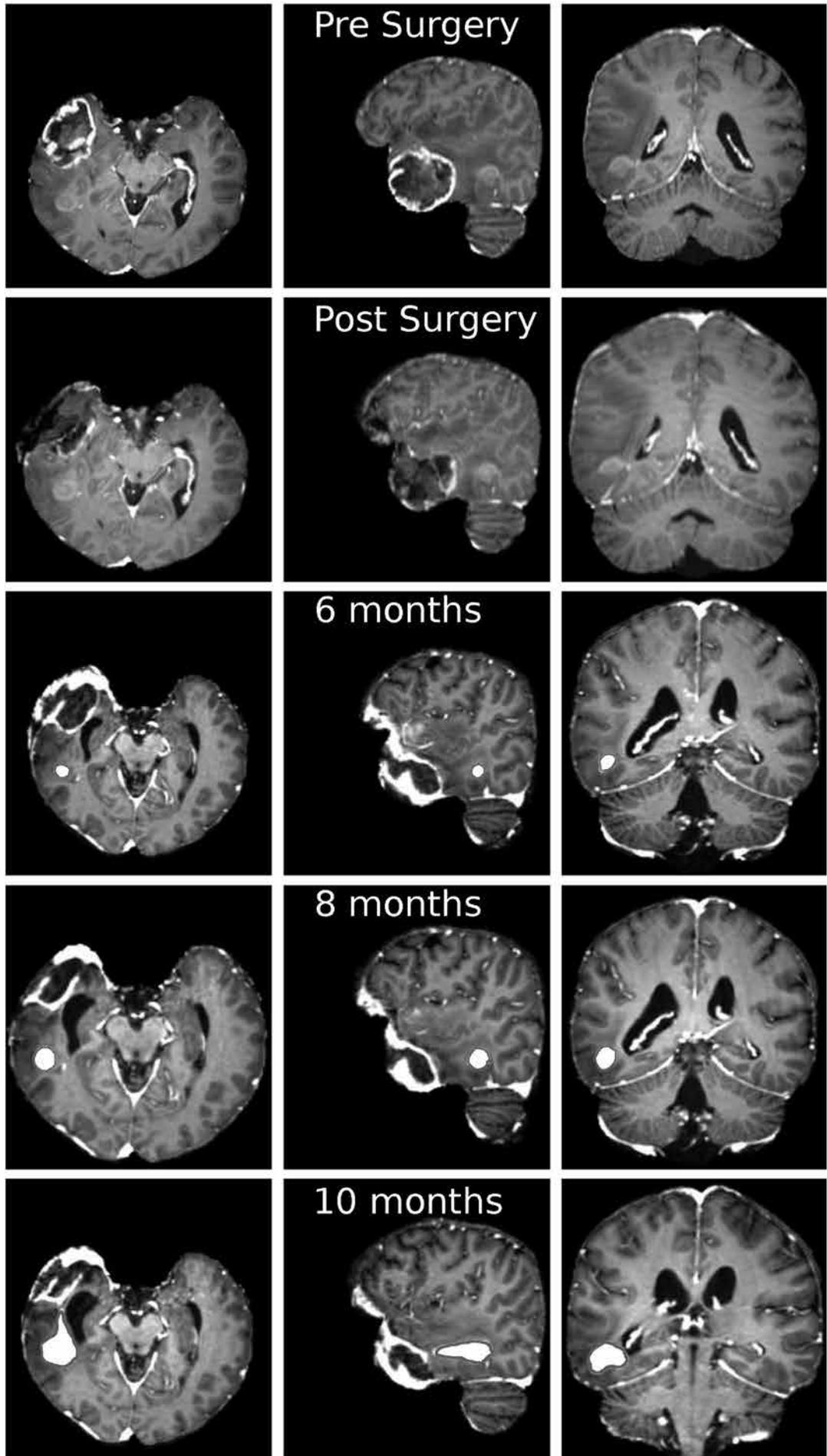
Glioblastom (Glioblastoma multiforme, GBM) ist ein besonders aggressiver, bösartiger Hirntumor. Die Tumorzellen teilen sich häufig sehr rasch, so dass es zu einem schnellen Wachstum kommt, und die Prognose daher sehr schlecht ist. Eine endgültige Heilung ist zurzeit medizinisch nicht möglich. Nur in Ausnahmefällen überleben Erkrankte länger als einige Jahre. Die Therapie der Wahl ist eine möglichst radikale Operation, bei der nach Möglichkeit alle Tumorregionen entfernt werden. Danach werden die Tumorregionen bestrahlt und gleichzeitig wird in der Regel eine Chemotherapie durchgeführt. Ein häufig angewandtes Therapieschema zur Behandlung von Glioblastoma multiforme ist das Stupp-Protokoll (Stupp-Schema), das einen genauen Ablauf von Bestrahlung (Radiotherapie), Chemotherapie und Erholungsphasen vorgibt.

Um das vorgeschlagene Modell für patientenspezifische Situationen anzupassen, nutzen wir eine Parameterschätzung auf der Basis von Neurobildgebungsdaten, die aus einer am Istituto Neurologico Carlo Besta in Mailand durchgeführten klinischen Studie stammen. In unseren Untersuchungen wurden verschiedene Szenarien betrachtet. Wir stellen hier eine Situation vor, bei der ein Patient mit mehrfachen GBM-Läsionen (d. h. Schädigungen durch den Tumor) einer Operation unterzogen wurde, bei der aber eine Tumorregion nicht entfernt wurde. Der Patient unterzog sich 25 Tage nach der Operation einer kombinierten Radio- und Chemotherapie, die dem sogenannten Stupp-Protokoll, dem typischen Behandlungsschema für Hirntumore, folgte. Direkt nach der ersten Radiotherapie und dann alle zwei Monate wurden MRT-Aufnahmen gemacht. Die Aufnahmen zeigen das Fortschreiten des Wachstums der nicht entfernten Tumorregion, siehe Abbildung 5. Wir nutzen den Zeitraum zwischen 6 und 8 Monaten, um die Parameter in unserem Modell zu bestimmen. Dies bietet sich an, da der Tumor sich zu späteren Zeiten nicht mehr als eine einzelne Tumormasse auffassen lässt.

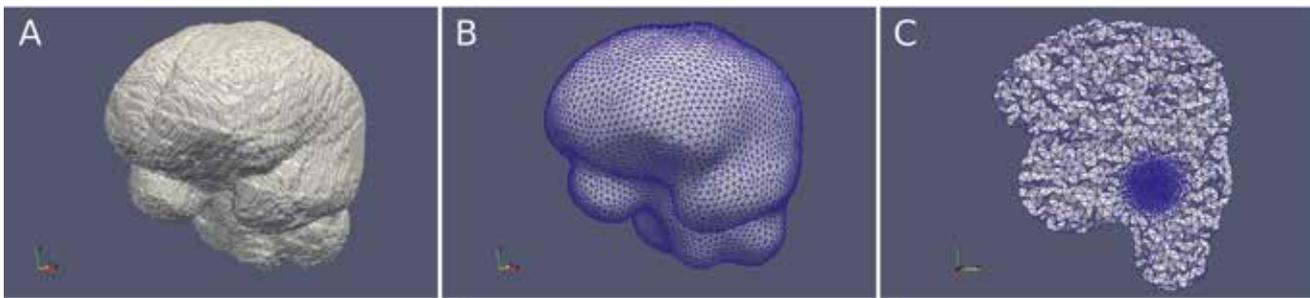
Um Computersimulationen durchführen zu können, wird die äußere Hirnoberfläche aus medizinischen Bilddaten rekon-



4 Schematische Darstellung der Struktur des Tumors bei Nekrose



5 MRT-Aufnahmen der Hirnregion eines Patienten: transversale (linke Spalte), sagittale (mittlere Spalte) und frontale (rechte Spalte) Schnitte zu verschiedenen Zeitpunkten. Die sagittale Ebene ist die sich von vorne nach hinten und von oben nach unten erstreckende Ebene. Die Transversalebene ist die rechtwinklig zur Längsachse liegende Ebene. Erste Reihe: vor der Operation, zweite Reihe: nach der Operation, dritte Reihe: 6 Monate nach der Operation, vierte Reihe: 8 Monate nach der Operation, fünfte Reihe: 10 Monate nach der Operation. Der Rand des Tumors ist rot markiert, und eine Zunahme der Tumormasse ist deutlich zu sehen.



6 (A) Die aus medizinischen Bildern extrahierte äußere Hirnoberfläche, (B) geglättete und neu vernetzte äußere Oberfläche, (C) Rechengitter für numerische Berechnungen, das im und in der Nähe des Tumors stark verfeinert ist.

Magnetresonanztomographie

(MRT), auch Kernspintomographie genannt, ist ein bildgebendes Verfahren, das vor allem in der Medizin genutzt wird, um die Struktur von Organen im Körper darzustellen. Dabei wird ein starkes Magnetfeld angelegt und gemessen, wie schnell sich die Spin-Achse unter dem Einfluss des Magnetfeldes dreht, ähnlich zu einem Kreisel mit leicht geneigter Rotationsachse, bei dem die Rotationsachse sich unter dem Einfluss des Schwerkräftfeldes dreht. Je nachdem, wie stark die Elektronenhülle den Spin des Wasserstoff-Atoms abschirmt, ist dieser Effekt stärker oder schwächer. Dies erlaubt Rückschlüsse darauf, wie der Wasserstoff chemisch gebunden ist. Mit Computerhilfe können aus den Messdaten hochaufgelöste Schnittbilder des Körperinneren berechnet werden. Das MRT-Verfahren ist sehr genau und ermöglicht Aufnahmen in der gewünschten Körperebene, insbesondere also quer, längs und schräg.

Diffusions-Tensor-Bildgebung (diffusion tensor imaging, DTI) misst mit Hilfe der MRT die Diffusionsbewegung von Wassermolekülen im Körpergewebe. Damit kann insbesondere im Gehirn identifiziert werden, wie Nervenfaserbündel verlaufen. Für unsere Ansätze ist es wichtig, mit Hilfe von DTI die Richtungsabhängigkeit der Diffusion identifizieren zu können.

struiert und durch ein Rechengitter angenähert, das in der Nähe des Tumors Details besonders fein darstellt, siehe Abbildung 6. Mit Hilfe von MRT- und DTI-Daten wird dann die für die Tumorausbreitung relevante Hirnstruktur ermittelt und für die Computersimulation aufbereitet, siehe Abbildung 7. Für eine Computersimulation kommen sehr viele Daten zusammen, und es ist aufwendig, die Parameter, die das patientenspezifische Wachstum ausmachen, zu »lernen«. In gemeinsamen Arbeiten mit Wissenschaftlern aus Koblenz und Mailand verringern wir die Komplexität des Problems, indem wir eine Dimensionsreduktion durchführen. Dabei werden nur für das Wachstum wichtige Freiheitsgrade berücksichtigt. Für mathematisch Interessierte sei angemerkt, dass dabei eine Hauptkomponentenanalyse verwendet wird, um räumliche Freiheitsgrade zu reduzieren.

Wir sehen in Abbildung 8, dass das entwickelte Verfahren es erlaubt, die Entwicklung des Tumors gut vorherzusagen. Der in der Abbildung angegebene Jaccard-Koeffizient ist dabei ein Ähnlichkeitsmaß zwischen Mengen und ein Koeffizient von 0,7879 ist für Tumormodelle ein sehr guter Wert. Ziel wird es nun sein, die entwickelten Methoden nach und nach für die klinische Praxis weiterzuentwickeln. Es ist auch geplant, die Ansätze für das Wachstum von anderen Tumorarten anzupassen.

Optimierung von Behandlungsstrategien

Personalisierte Prognosen können verwendet werden, um den Einfluss von Medikamenten besser zu verstehen und somit individuelle Behandlungsstrategien zu entwickeln. Medikamente können den Tumor bestenfalls vollständig eliminieren oder ihn auf eine optimale Größe oder Form reduzieren, die beispielsweise für einen opera-

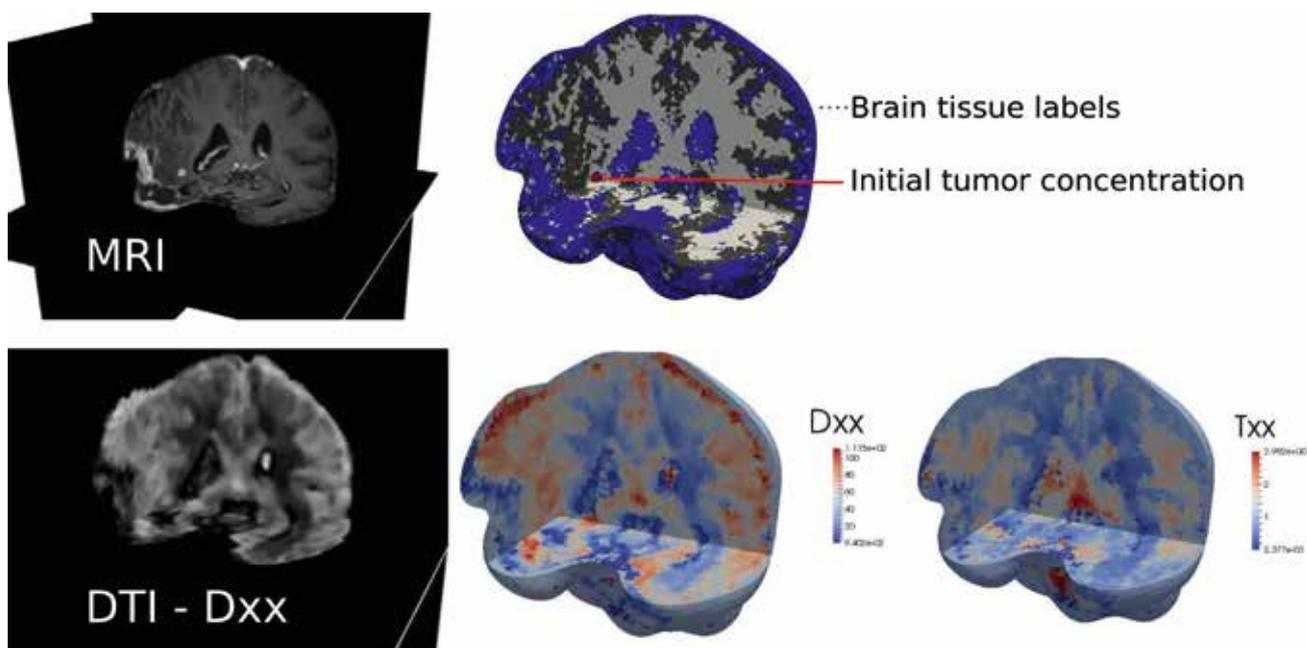
tiven Eingriff geeignet ist. Wichtig ist dabei nicht nur die richtige Dosierung von Medikamenten, um Langzeitfolgen wie beispielsweise Leberschäden zu verhindern, sondern auch die richtige zeitliche Anwendung. Dies kann man mathematisch durch sogenannte Optimalsteuerungsprobleme beschreiben, bei denen eine gewisse Zielgröße unter Nebenbedingungen minimiert wird.

Die Nebenbedingungen des Optimalsteuerungsproblems sind in der Regel gegeben durch partielle Differentialgleichungen, bei denen die Evolution des Tumors z.B. durch den Einsatz eines Medikamentes oder mithilfe cytotoxischer T-Zellen gesteuert werden kann.

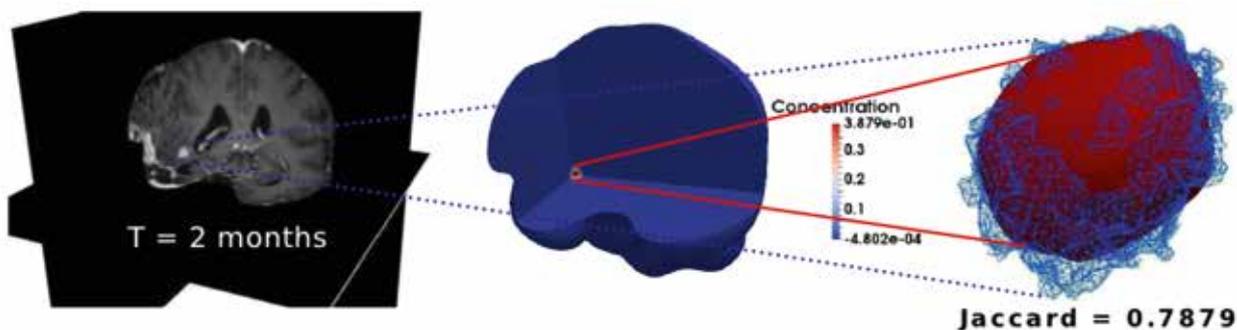
Die Zielgröße besteht dabei in der Regel aus mehreren Komponenten, die verschiedene Behandlungsziele modellieren und miteinander konkurrieren. Will man eines der Behandlungsziele möglichst gut erreichen, so geht dies meist zu Lasten eines anderen Zieles. Beispiele sind ein finales Behandlungsziel gegeben durch eine gewünschte Form oder Größe des Tumors, das sich für einen operativen Eingriff eignet, das Volumen des Tumors, die Behandlungszeit oder ein Term, der zu hohe Dosierungen eines Medikamentes bestraft, um negative Langzeitfolgen zu vermeiden.

Mithilfe des Optimalsteuerungsproblems kann man sogenannte Optimalitätsbedingungen aufstellen, die verwendet werden können, um optimale, patientenspezifische Behandlungsstrategien zu entwickeln. Optimalsteuerungsprobleme, die den Einfluss cytotoxischer T-Zellen, die körpereigene, von Krankheitserregern befallene Zellen abtöten, beschreiben, wurden in der Arbeitsgruppe untersucht (siehe [2]). Dabei wurde ein Modell bestehend aus partiellen Differentialgleichungen für Tumorstückwachstum betrachtet.

Zum Ende kommen wir zurück zum Titel dieses Beitrags. Wer das Biest ist, ist



7 Dreidimensionale Rekonstruktion der MRT- (oben) und DTI-Daten (unten) mit entsprechenden Rechengittern. Im Bild oben rechts sind die weiße Substanz, die graue Substanz und die Zerebrospinalflüssigkeit («Gehirnwasser») in den Farben weiß, grau und blau hervorgehoben. Die anfängliche Verteilung des Tumors ist in braun dargestellt. Die Bilder in der unteren Reihe stellen die bevorzugten Ausbreitungsrichtungen des Tumors dar.



8 Mit Hilfe von Computersimulationen wird das Fortschreiten des Tumorwachstums zwischen dem sechsten und achten Monat berechnet. Die Ergebnisse werden mit den entsprechenden MRT-Daten verglichen. Wir beobachten eine hohe Übereinstimmung.

wohl jedem klar. Um zu erkennen, wer die Schöne ist, möchte ich den Berliner Mathematiker Günter Ziegler zitieren: »Für mich ergibt sich die Schönheit [der Mathematik] daraus, dass Dinge zusammenpassen, dass es überraschende Verbindungen gibt, dass man plötzlich Elemente zusammensetzen kann zu einer Kette, bei der vielleicht auch überraschende Erkenntnisse herauskommen.« Genauso erging es den Autoren dieses Artikels bei der Beschäftigung mit der Mathematik des Tumorwachstums.

Literatur

[1] Harald Garcke, Kei Fong Lam, Emanuel Sitka und Vanessa Styles, A Cahn-Hilliard-Darcy model for tumour growth with chemotaxis and active transport. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences* 26 (6), 1095–1148, 2016.

[2] Matthias Ebenbeck und Patrik Knopf, Optimal medication for tumors modeled by a Cahn-Hilliard-Brinkman equation. *Calculus of Variations and Partial Differential Equations*, 58 (4), 2019.

[3] Abramo Agosti, Pasquale Ciarletta, Harald Garcke und Michael Hinze, Learning patient-specific parameters for a diffuse interface glioblastoma model from neuroimaging data. *Math. Meth. Appl. Sci.* 1–35, 2020.

[4] Matthias Ebenbeck, Cahn-Hilliard-Brinkman models for tumour growth: Modelling, analysis and optimal control. Doktorarbeit, Universität Regensburg, 2020.

Abbildungsnachweis

1. Matthias Ebenbeck
2. Harald Garcke, Kei Fong Lam, Emanuel Sitka, Vanessa Styles
3. Harald Garcke, Kei Fong Lam, Emanuel Sitka, Vanessa Styles
4. Matthias Ebenbeck
- 5., 6., 7., 8. Die medizinischen Bilddaten stammen von Dr. F. Acerbi und Dr. A. Bizzi (Istituto Neurologica Carlo Besta, Milano). Die Computersimulationen stammen von A. Agosti, siehe [3].



Foto © UR/Markus Dell

Prof. Dr. Harald Garcke, geb. 1963 in Bremerhaven. Studium der Mathematik und Informatik in Bonn. Promotion 1993 über ein mathematisches Modell zur Beschreibung von Gedächtnismetallen. Es folgten Auslandsaufenthalte in England und Italien. 1995–2002 Oberassistent an der Universität Bonn. Habilitation 2000. Im Jahr 2001 erfolgten Rufe auf Lehrstühle an die Universitäten Duisburg und Regensburg. Seit 2002 Professor an der Universität Regensburg, Sprecher des Graduiertenkollegs 2339 »Interfaces, Complex Structures and Singular Limits«.

Forschungsschwerpunkte: Mathematische Biologie, Computational Science, Partielle Differentialgleichungen, Elastizitätstheorie, Strömungsmechanik, Mathematik von Phasenübergängen.



Foto © UR/Markus Dell

Dr. Matthias Ebenbeck, geb. 1991 in Straubing. Studium der Mathematik und Wirtschaftswissenschaften in Regensburg. Promotion 2020 über mathematische Modelle für Tumorwachstum.

Forschungsschwerpunkte: Mathematische Biologie, Partielle Differentialgleichungen, Phasensfeldmodelle, Optimalsteuerungsprobleme.

Lektor (m/w/d) im Bereich Kunst- und Kulturgeschichte

Der Verlag Schnell & Steiner ist ein führender Fachverlag für Kunst- und Kulturgeschichte. Neben Ausstellungskatalogen, Bildbänden und Kunstführern umfasst unser Verlagsprogramm wissenschaftliche Reihen und Monographien zur Kunst- und Kulturgeschichte von der Antike bis zur Gegenwart.

**Wir suchen ab 1. März 2022
einen/eine Mitarbeiter/in im Lektorat (m/w/d)
halbtags**

SCHNELL + STEINER

Ihr Aufgabengebiet im Wesentlichen:

- Sie managen die Umsetzung von Buchprojekten aus den Bereichen der Kunst- und Kulturgeschichte sowie der Kleinen und Großen Kunstführer vom Eingang des Manuskripts bis zum fertigen Buch und zur Vorbereitung der Abrechnung
- Sie übernehmen die inhaltliche und sprachliche Aufbereitung der Manuskripte, verantworten die Redaktion und die Vorbereitung von Word-Dokumenten für den Satz
- Sie führen die fertigen Texte durch alle Produktionsstufen bis zur Veröffentlichung in enger Abstimmung mit den Programmplanern und der Druckvorstufe und halten die vorgesehenen Termine ein
- Sie pflegen die Ihre Produkte betreffenden Daten in unserem System

Diese Voraussetzungen bringen Sie mit:

- Sie begeistern sich für das Medium Buch (Kunstabücher, Reiseführer, wissenschaftliche Publikationen), haben Spaß am Umgang mit Sprache und mit Autoren und schrecken auch vor komplexen Texten nicht zurück
- Sie haben eine große Affinität zu kunsthistorischen, archäologischen und kulturgeschichtlich-historischen Inhalten

- Studium eines Faches wie Kunstgeschichte, Archäologie oder Geschichte mindestens mit dem Master-Abschluss
- Sie sind sicher im Umgang mit Fachtexten, können Inhalte gestalten, mit Bildern umgehen und beherrschen die deutsche Rechtschreibung und Zeichensetzung überdurchschnittlich gut
- Erfahrung im Lektorat
- Souveränes Auftreten, Belastbarkeit und Teamfähigkeit
- Sie sind versiert im Umgang mit den gängigen Office-Programmen
- Sie arbeiten terminorientiert

Das bieten wir Ihnen:

- eine abwechslungsreiche Tätigkeit
- gute, tarifliche Bezahlung
- überdurchschnittliche Sozialleistungen
- flexible Arbeitszeiten (Gleitzeit)

Wenn Sie eine vielseitige und kreative Tätigkeit in einem engagierten Team suchen, freuen wir uns über Ihre aussagekräftige Bewerbung **mit Gehaltsvorstellung**. Ihre Unterlagen senden Sie bitte an den Verleger, Herrn Dr. Albrecht Weiland (a.weiland@schnell-und-steiner.de).