

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlich - Mathematischen
Gesamtfakultät
der Ruprecht - Karls - Universität
Heidelberg

vorgelegt von

Dipl.-Phys. Christine Harting
aus Bad Lauterberg

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Juli 2007

Computersimulation der Bestrahlungsreaktion von Tumoren unter Berücksichtigung der Sauerstoffversorgung

Gutachter:

Prof. Dr. Christian Karger

Prof. Dr. Uwe Oelfke

Zusammenfassung
Computersimulation der Bestrahlungsreaktion von Tumoren
unter Berücksichtigung der Sauerstoffversorgung

In der Strahlentherapie werden Bestrahlungspläne auf Grundlage der physikalischen Dosisverteilung optimiert. Obwohl die Tumoroxygenierung einen entscheidenden Einfluss auf das Therapieergebnis haben kann, wird sie bisher nicht berücksichtigt. Grund hierfür ist, dass die mit der Zeit variierende Sauerstoffversorgung des Tumors mit den gegenwärtigen biologischen Modellen nicht hinreichend genau beschrieben wird. Ziel der Arbeit ist die Weiterentwicklung eines dreidimensionalen, zellbasierten Modells, welches Wachstum und Bestrahlungsreaktion von Tumoren mit Hilfe von Monte-Carlo Methoden simuliert. Schwerpunkt ist dabei die quantitative Beschreibung der Sauerstoffverteilung im Tumor und die Untersuchung ihres Einflusses auf die Toleranzdosis D_{50} (Dosis mit 50% Tumorkontrollwahrscheinlichkeit). Durch das Wechselspiel zwischen Entstehung von sauerstoffarmen Tumorbereichen und der Bildung von neuen, sauerstoffemittierenden Kapillarzellen erlaubt das Modell, unterschiedlich gut oxygenierte Tumore zu simulieren. Schlecht oxygenierte Tumore weisen eine hohe Toleranzdosis auf. Gut oxygenierte Tumore haben eine hohe Proliferationskapazität, die mit steigender Fraktionszahl eine Erhöhung der Toleranzdosis bewirkt. Die intertumorale Variation der Strahlenempfindlichkeit resultiert in einer fraktionszahlabhängigen Abflachung der Dosiswirkungskurve. Mit dem Modell können Tumore mit realistischen Sauerstoffverteilungen simuliert werden. Der Einfluss der Sauerstoffversorgung auf die Tumorkontrolle unter Berücksichtigung des zeitlichen Bestrahlungsmusters und der Teilungsrate der Tumorzellen sowie der Einfluss der intertumoralen Variation der Strahlenempfindlichkeit werden von dem Simulationsmodell wiedergegeben.

Abstract
Computer simulation of tumour response to irradiation
under consideration of the oxygen supply

Optimization of treatment plans in radiotherapy is done on the basis of the physical dose distribution. Even though tumour oxygenation may have an important influence on the outcome of a treatment, it is not considered yet. This is due to the fact that the temporal variations of the oxygen supply is not described sufficiently by current biological models. Aim of the present work are the enhancements of a three-dimensional cell based model, which simulates tumour growth and radiation response by Monte-Carlo methods. Emphasis is put on the quantitative description of the oxygen distribution in the tumour as well as on the analysis of its influence on the tolerance dose D_{50} (dose at 50% tumour control probability). Due to the interplay between development of poorly oxygenated tumour regions and the proliferation of oxygen emitting capillaries, the model allows to simulate tumours with different degrees of oxygenation. Poorly oxygenated tumours exhibit high tolerance doses. Well oxygenated tumours have a high proliferating capacity which increases the tolerance dose with increasing fraction number. Intertumoural variation in radiosensitivity results in a fractionation number dependent decrease of the slope of the dose-response curve. The model allows to simulate tumours with realistic oxygen distributions. The impact of oxygenation on the tumour control probability incorporating the temporal irradiation pattern and the proliferation rate of the tumour cells as well as the impact of the intertumoural variation of the radiosensitivity are reflected by the simulation model.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Material und Methoden	5
1	Wechselwirkung von Strahlung mit Materie	5
1.1	Physikalische Mechanismen der Energieübertragung	5
1.2	Direkte und indirekte Strahlenwirkung	8
2	Zellbiologie	8
2.1	Tumore	8
2.2	Wachstum	9
2.2.1	Zellzyklus	9
2.2.2	Sauerstoffversorgung	10
2.2.3	Angiogenese	11
2.2.4	Formen des Zelltods	11
2.3	Bestrahlungsreaktionen von Zellen	12
2.3.1	Strahlenempfindlichkeit in Abhängigkeit vom Zellzyklus	12
2.3.2	Sauerstoffeffekt	13
2.3.3	Fraktionierung	14
2.4	Die vier R's der Strahlentherapie	15
3	Beschreibung der Strahlenreaktionen von Tumorzellen und Tumoren durch mathematische Modelle	16
3.1	Das linear-quadratische Modell	16
3.1.1	Bestrahlung mit Einzeldosen	16
3.1.2	Fraktionierung	18
3.2	Erweiterungen des linear-quadratischen Modells	20
3.2.1	Repopulierung	20
3.2.2	Redistribution und Reoxygenation (LQR)	20

3.3	Modellierung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit	22
3.3.1	Tumorkontrollwahrscheinlichkeit und Poisson-Statistik	22
3.3.2	Dosisinhomogenitäten und Variationen in der Zelldichte	22
4	Das Tumor-Simulationsmodell	23
4.1	Wachstum	24
4.2	Sauerstoffversorgung	24
4.3	Angiogenese	25
4.4	Wachstumsfraktion	27
4.5	Apoptose	27
4.6	Resorption inaktiverter Zellen	27
4.7	Strahlenreaktion	28
5	Simulationen	29
5.1	Simulationsexperimente	29
5.1.1	Tumorwachstum	29
5.1.2	Sauerstoffverteilung	30
5.1.3	Fraktionierung	30
5.1.4	Einfluss verschiedener Modellkomponenten	30
5.1.5	Intertumorale Variation der Strahlenempfindlichkeit	30
5.1.6	Angiogenese	31
5.2	Auswertung der Simulationsergebnisse	31
5.2.1	Anpassung von Dosiswirkungskurven	31
5.2.2	Bestimmung des α/β -Verhältnisses aus den Toleranzdosen	32
5.2.3	Ermittlung des α/β -Verhältnisses aus allen Daten	32
3	Ergebnisse	35
1	Wachstum	35
2	Sauerstoffverteilung im Tumor	37
3	Fraktionierung	39
4	Modellkomponenten	41
4.1	Einfluss auf die Dosiswirkungskurven	41
4.2	Bestimmung der resultierenden α/β -Verhältnisse	45
5	Intertumorale Variation der Strahlenempfindlichkeit	47
6	Angiogenese	49

4 Diskussion	51
1 Historie Tumormodelle	51
2 Weiterentwicklung des vorhergehenden Modells	52
3 Diskussion der Ergebnisse	54
3.1 Wachstum	54
3.2 Sauerstoffverteilung	56
3.3 Fraktionierung	57
3.4 Modellkomponenten	57
3.5 Intertumorale Variation der Strahlenempfindlichkeit	59
3.6 Angiogenese	59
4 Diskussion des Modells	60
5 Zusammenfassung und Ausblick	63
A Anhang	67
1 Statistik zur Anpassung von Dosiswirkungskurven	67
1.1 Binomialverteilung	67
1.2 Maximum-Likelihood Schätzung	67
1.3 Logistische Regression	67
2 Lösung der stationären Diffusionsgleichung für eine isolierte Kapillarzelle und einer räumlich konstanten Verbrauchsrate	68
Literaturverzeichnis	73

1 Einleitung

In den Industrieländern ist Krebs eine der häufigsten Todesursachen, dessen Therapiemöglichkeiten im Wesentlichen durch die Chirurgie, die Chemotherapie und die Strahlentherapie gegeben sind. Die Krebsbehandlung mit Hilfe der Chirurgie versucht das Tumorgewebe operativ zu entfernen. Mit der Chemotherapie wird der Ansatz verfolgt, mittels Medikamenten die Tumorzellen zu inaktivieren. Als dritte Möglichkeit zur Behandlung gibt es die Strahlentherapie, deren Ziel es ist, durch Bestrahlung des Tumors alle Tumorzellen abzutöten. Kombinationen dieser Behandlungsmöglichkeiten zeigen für viele Tumorarten eine erhöhte Wirksamkeit, was bei der Therapie ausgenutzt wird. Nach der Chirurgie ist die Strahlentherapie mit Anwendung bei 50% aller Krebspatienten die häufigste und die erfolgreichste Therapieform [61].

In den letzten zwei Jahrzehnten sind enorme Fortschritte in der Technik der Strahlentherapie erzielt worden. Trotzdem werden nicht alle Tumorpatienten, die strahlentherapeutisch behandelt werden, geheilt. Ein wesentlicher Grund ist die Limitierung der Dosis im Tumor zur Begrenzung des Komplikationsrisikos im umliegenden Normalgewebe.

Aufgrund dieser Limitation gibt es nur einen eingeschränkten Dosisbereich (“Therapeutisches Fenster”), in dem eine sinnvolle Anwendung einer Therapie mittels Bestrahlung möglich ist. Innerhalb diesem entscheidet der Strahlentherapeut anhand empirischen Wissens und seiner klinischen Erfahrung, welche Behandlungsmodalität und welche im Bestrahlungsplanungsprozess optimierte physikalische Dosisverteilung im Tumor die größte Erfolgsaussicht hat. Sein Wissen stützt sich dabei hauptsächlich auf in klinischen Studien gewonnenen Daten, die das Verhalten einer Tumorart bei Bestrahlung charakterisieren.

Es gibt phänomenologische und statistische Ansätze, das Tumorverhalten beziehungsweise die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von biologischen Kenngrößen und der applizierten Dosis zu beschreiben. Die Parameter solcher Modelle werden durch Anpassung an klinische oder experimentell gewonnene Daten ermittelt. Bei diesen Modellen ist es jedoch nicht möglich, die für eine fraktionierte Bestrahlung wichtige zeitliche Entwicklung eines Tumors und die komplexen Mechanismen, die zu einer veränderten Strahlenempfindlichkeit führen können, zu integrieren. Die Folge ist, dass biologische Eigenschaften eines Tumors, die zu einer veränderten Strahlenempfindlichkeit führen, gegenwärtig nicht in den Bestrahlungsplanungsprozess einbezogen werden. Entsprechend werden strahlenempfindliche Tumoren unter Hinnahme eines vermeidbaren Komplikationsrisikos im Normalgewebe mit der gleichen Dosis behandelt wie strahlenresistentere Tumore.

Eine Integration der biologischen Eigenschaften eines Tumors in die Bestrahlungspla-

nung hat das Potenzial, die individuell notwendige Behandlungsdosis für die Tumorkontrolle zu ermitteln. Dadurch können Dosisersparungen bei strahlenempfindlichen Tumoren und die damit einhergehende Senkung des Komplikationsrisikos im Normalgewebe erreicht werden. Für strahlenresistentere Tumore wäre dagegen die Verwendung einer höheren Dosis begründet.

Eine biologische Eigenschaft von Tumoren, die die Strahlenempfindlichkeit und den Therapieerfolg maßgeblich beeinflusst, ist ihre Sauerstoffversorgung [10, 30, 38, 51, 52]. Für die Abschätzung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit ist ein Modell erforderlich, welches die Sauerstoffverteilung im Tumor beschreibt, ihre zeitliche Entwicklung während der Bestrahlung wiedergibt und den resultierenden Einfluss auf die Tumorkontrolle bestimmen kann.

Gegenstand der Arbeit

Der in der vorliegenden Arbeit verfolgte Ansatz besteht in der Modellierung von Tumorwachstum und der -reaktion auf Bestrahlung auf der Basis einzelner Zellen unter Verwendung von Monte-Carlo Methoden. In dem Modell sind die grundlegenden biologischen Mechanismen wie das Wachstum und die Sauerstoffversorgung sowie die Resorption von toten Zellen berücksichtigt. Zusätzlich werden wachstumshemmende Regularien wie die Wachstumsfraktion und die Apoptose in das Modell einbezogen. Durch die Integration der Sauerstoffversorgung auf der Basis von isolierten Kapillarzellen ist es möglich, den komplexen Mechanismus zwischen Sauerstoffunterversorgung und die dadurch stimulierte Neuentstehung von Kapillarzellen hinsichtlich seines Einflusses auf die Strahlenreaktion eines simulierten Tumors zu untersuchen.

In dem Modell wird in der ersten Phase ausgehend von einer einzelnen Tumorzelle das Tumorwachstum bis zu einer Größe von 9 mm Durchmesser simuliert. Es ist dabei möglich, die Oxygenierung des Tumors zu beeinflussen. Im Anschluss an die Wachstumsphase wird die Bestrahlung durch die Reaktion jeder einzelnen Zelle des Tumors simuliert. Die Basis bildet die Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeit jeder Tumorzelle gemäß des linear-quadratischen Modells, welches um den Einfluss der Sauerstoffversorgung erweitert wurde.

Die relevanten biologischen Grundlagen, auf denen das vorliegende Modell aufbaut, und eine ausführliche Beschreibung ihrer Implementierung sind in Kapitel 2 dargestellt. Darüber hinaus wird eine kurze Ausführung der Umsetzung von der physikalischen Bestrahlung bis zur Zellschädigung gegeben.

Um die mit diesem Modell erzielten Ergebnisse mit experimentellen Arbeiten vergleichen zu können, werden die wesentlichen Ergebnisse in Form von Dosiswirkungskurven, das heißt der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der applizierten Dosis, angegeben.

Die Darstellung der Ergebnisse dieser Arbeit beginnt in Kapitel 3 mit einer Beschreibung der Wachstumskinetik von Tumoren mit unterschiedlicher Oxygenierung. Die resultierenden Häufigkeitsverteilungen des im Tumorkern herrschenden Sauerstoffpartialdrucks nach der Wachstumsphase werden analysiert. Ausgehend von Tumoren mit verschieden starker Oxygenierung wird der Einfluss der Fraktionierung untersucht. Die vier verschiedenen Komponenten des Modells bei der Bestrahlung sind das Zellüber-

leben gemäß des linear-quadratischen Modells, die Proliferation während der Bestrahlungspausen, der Einfluss des Sauerstoffs auf die Strahlenempfindlichkeit und die intratumorale Variation der Strahlenempfindlichkeit. Diese Modellkomponenten werden bezüglich ihres Einflusses auf die Strahlenreaktion des Tumors systematisch evaluiert. Insbesondere wird auf die resultierende Bestrahlungsreaktion der simulierten Tumore und deren Beschreibbarkeit mit dem linear-quadratischen Modell eingegangen. Eine intertumorale Variation der Strahlenempfindlichkeit wird unter besonderer Berücksichtigung von Proliferation und Fraktionierung der Bestrahlung untersucht. Die abschließende Untersuchung dieser Arbeit befasst sich mit dem unterschiedlichen Verhalten von Tumoren mit verschieden stark ausgeprägter Sauerstoffversorgung. Auch hier wird ein besonderes Augenmerk auf den Einfluss der Proliferation in Zusammenhang mit einer fraktionierten Bestrahlung gelegt.

Im Kapitel 4 wird ein abschließender Vergleich der erzielten Ergebnisse mit der Literatur gezogen und eine kritische Beurteilung des Modells bezüglich seines Optimierungspotentials gegeben.

Die Arbeit schließt in Kapitel 5 mit einer Zusammenfassung und einem Ausblick auf zukünftige Projekte.

2 Material und Methoden

In diesem Kapitel wird ausgehend von der physikalischen Wechselwirkung von Strahlung mit Materie mit einer kurzen Beschreibung der Mechanismen der Zellschädigung durch Strahlung auf die Biologie von Tumorzellen und ihrer Reaktion auf Bestrahlung übergeleitet. Anschließend werden Modelle zur Beschreibung von Strahlenreaktionen von Tumoren erläutert. Es folgt eine ausführliche Beschreibung des in dieser Arbeit vorgestellten Modells zur Beschreibung der Tumorreaktion auf Bestrahlung. Die biologischen Grundlagen und ihre Implementierung in das Modell werden dargestellt. Abschließend werden die durchgeführten Simulationsexperimente und die Methoden zur Auswertung beschrieben.

1 Wechselwirkung von Strahlung mit Materie

1.1 Physikalische Mechanismen der Energieübertragung

Je nach Art der Energieübertragung auf Materie wird Strahlung in direkt oder indirekt ionisierende Strahlung unterteilt. Zu der **direkt ionisierenden Strahlung** gehören elektrisch geladene Teilchen, wie zum Beispiel Elektronen, α -Teilchen und Protonen. Trifft direkt ionisierende Strahlung auf Materie, wechselwirkt das elektrische Feld des Teilchens mit den Absorberatomen, vorwiegend mit den Hüllenelektronen. Dabei wird die Energie des Teilchens über Coulomb-Wechselwirkung quasi kontinuierlich entlang des Weges an die Materie abgegeben. **Indirekt ionisierende Strahlung** sind Neutronen, Röntgen- und γ -Strahlung. Eine Wechselwirkung von Neutronen mit dem Absorbermaterial erfolgt nur, wenn die Neutronen sehr dicht an einen Atomkern vorbeifliegen. Die Neutronen werden dann entweder am Kernpotenzial gestreut oder es findet ein Neutroneneinfang am Kern statt, was eine Anregung des Kerns zur Folge hat. Den Rest der Familie der indirekt ionisierenden Strahlung bildet die Photonenstrahlung. Bei einer Wechselwirkung eines Photons mit Materie kann ein Photon absorbiert werden und somit seine gesamte Energie an das Material übertragen, oder es wird gestreut und verliert nur einen Teil seiner Energie. Fast immer entsteht dabei ein geladenes Sekundärteilchen, welches seine Energie an das Absorbermaterial abgibt und dabei Atome ionisieren kann. Da die Ionisation hauptsächlich aufgrund der Wechselwirkungen des geladenen Sekundärteilchens erfolgt, wird Photonenstrahlung zur indirekt ionisierenden Strahlung gezählt. Die primären Wechselwirkungen von Photonen mit Materie sind der Photo-, Compton- und Paarbildungseffekt, die Kohärente Streuung und die Kernphotoreaktion [45].

Photoeffekt

Das einfallende Photon gibt seine Energie E_γ vollständig an ein gebundenes Elektron ab. Das Elektron wird aus dem Atomverbund gelöst und hat eine kinetische Energie E_{kin} , die gleich der Differenz der Photonenenergie und seiner Bindungsenergie E_{Bind} ist. Die Verteilung der Flugrichtung des emittierten Elektrons relativ zum eingestrahnten Photon ist energieabhängig. Je höher die Energie des einfallenden Photons, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Elektron in die gleiche Richtung wie das einfallende Photon fliegt. Bei niederenergetischer Photonenstrahlung werden die Elektronen vorwiegend senkrecht zum einfallenden Photonenstrahl emittiert. Das beim Photoeffekt entstandene Loch in der Elektronenschale füllt ein Elektron aus einer höheren Schale mit einer niedrigeren Bindungsenergie E'_{Bind} unter Aussendung eines Photons der Energie $E_{\text{Bind}} - E'_{\text{Bind}}$ auf. Anstelle eines Photons kann durch die freigewordene Energie auch ein Elektron einer höheren Schale emittiert werden (Auger-Elektron).

Comptoneffekt

Das Photon wird an einem sehr schwach gebundenen äußeren Hüllenelektron gestreut und überträgt einen Teil seiner Energie auf das Elektron. Der Energieübertrag ist abhängig von dem Streuwinkel des Photons und maximal bei einem Winkel von 180° , also einer Rückstreuung des Photons. Die gestreuten Photonen und die Elektronen zeigen beide eine von der Energie des einfallenden Photons abhängige Winkel- und Energieverteilung. Die Comptonstreuung wird auch inkohärente Streuung genannt.

Kohärente Streuung

Wird ein Photon ohne Energieübertrag gestreut, so spricht man von kohärenter Streuung. Ein Beispiel für die kohärente Streuung ist die im sichtbaren Licht auftretende Rayleigh-Streuung.

Paarbildung

Paarbildung kann nur bei einer Photonenergie stattfinden, die größer als die Summe der Ruheenergien von Elektron und Positron, also 1,022 MeV, ist. Im Coulombfeld eines Atomkerns wird ein Photon unter der Bildung eines Positrons und eines Elektrons vernichtet. Die kinetische Energie der beiden Teilchen berechnet sich aus der Energiedifferenz des einfallenden Photons und der Ruheenergie der Teilchen. Beide Teilchen geben ihre Energie durch Coulomb-Wechselwirkungen ab. Das Positron rekombiniert mit einem Elektron, wenn es vollständig abgebremst ist. Dabei werden zwei Photonen mit einer Energie von jeweils 511 keV in entgegengesetzte Richtung emittiert.

Kernphotoreaktion

Das Photon wird vom Atomkern absorbiert und überträgt dabei seine gesamte Energie auf ein Nukleon. Dieses wird emittiert und das Atom verbleibt durch das gestörte Gleichgewicht der Protonen-Neutronen-Anzahl angeregt. Durch radioaktiven Zerfall gelangt es wieder in einen Grundzustand. Die Kernphotoreaktion

ist aber aufgrund des sehr kleinen Wirkungsquerschnitts relativ zu den anderen möglichen Wechselwirkungen von Photonen mit Materie in der Regel vernachlässigbar [45].

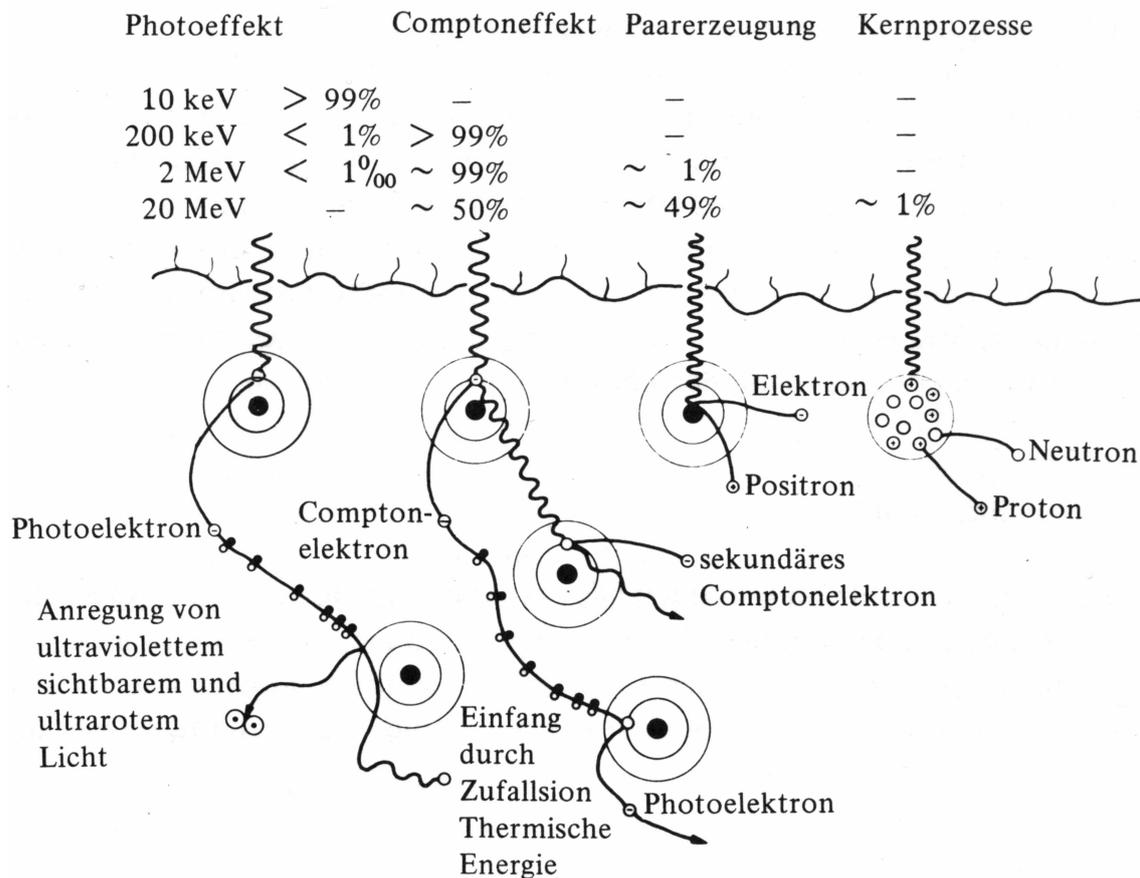


Abbildung 2.1: Energieübertrag von Photonenstrahlung in Materie und die dabei entstehenden geladenen Sekundärteilchen. Ionenpaare sind als leere und ausgefüllte Kreise zu sehen. Quelle: [29].

In Abbildung 2.1 sind die wichtigsten Wechselwirkungen von Photonenstrahlung in einem Energiebereich von 10 keV bis 20 MeV mit Materie und die dabei entstehenden Sekundärteilchen dargestellt [29]. Die Häufigkeiten der verschiedenen Effekte sind beispielhaft für die Energien 10 keV, 200 keV, 2 MeV und 20 MeV dargestellt. Welcher der Prozesse stattfinden wird, ist aber nicht nur von der Energie des einfallenden Photons abhängig, sondern auch von der Kernladungszahl Z des Absorbermaterials. Das Maß für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Effektes ist der energie- und kernladungszahlabhängige Absorptionskoeffizient. Die Absorptionskoeffizienten für die einzelnen Effekte addieren sich zu dem Gesamtabsorptionskoeffizienten μ . Die Schwächung eines Photonstrahls erfolgt dann im Absorbermaterial der Dicke x nach

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x} \quad . \quad (2.1)$$

I_0 und I sind die Photonenstrahlintensitäten vor und nach dem Absorbermaterial. Bei niedriger Photonenergie und höherer Kernladungszahl dominiert der Photoeffekt. Der Absorptionskoeffizient ist für Materialien mit niedrigem Z proportional zu Z^3 , für Materialien mit hohem Z proportional zu Z^4 . Bei hohen Photonenergien und ebenfalls höherer Kernladungszahl ist der Paarbildungseffekt bestimmend, dessen Wechselwirkungskoeffizient proportional zu Z ist. Im mittleren Energiebereich und generell bei Absorbern mit sehr niedriger Kernladungszahl ist der Comptoneffekt führend, dessen Comptonwechselwirkungskoeffizient quasi nicht von Z abhängt [4]. In der Strahlentherapie werden Tumore hauptsächlich mit Photonenergien von 1 MeV - 25 MeV behandelt. Patienten bestehen hauptsächlich aus Wasser, also aus Elementen mit einer niedrigen Ordnungszahl. Deshalb spielt in dieser Modalität der Comptoneffekt die führende Rolle.

1.2 Direkte und indirekte Strahlenwirkung

Bei der Bestrahlung von Gewebe gibt es zwei unterschiedliche Mechanismen, die zu einer Schädigung der Zelle und somit zu ihrem Tod führen können. Bei dem **direkten Effekt** findet die Energieabsorption dort statt, wo sich das biologisch kritische Ziel befindet. Im Gegensatz dazu werden beim **indirekten Effekt** zunächst durch Strahlung chemische Radikale erzeugt. Diese diffundieren dann zum biologisch kritischen Ziel und eine nachfolgende chemische Reaktion führt zur Schädigung oder Tod der Zelle. Da der Körper des Menschen hauptsächlich aus Wasser besteht, erfolgt die strahleninduzierte Radikalbildung in der Regel durch die Radiolyse von Wasser. Die dabei entstehenden Radikale sind OH^- und H_3O^+ . Die Häufigkeit des Vorkommens beider Effekte ist ungefähr gleich und im Resultat nicht unterscheidbar.

2 Zellbiologie

2.1 Tumore

In einem gesunden Organismus ist die Zellerneuerung und das Absterben von Zellen durch stimulierende und hemmende Faktoren streng reglementiert. Es herrscht ein Gleichgewicht zwischen Zu- und Abnahme von Zellen. Ein Beispiel für dieses Gleichgewicht ist die Zellteilung bei Prozessen, die nur bei einer benötigten Reparatur stimuliert wird. Reagiert eine Zelle nicht mehr auf regulatorische Botenstoffe oder fehlen diese, kann es zu ungehemmten Wachstum kommen, welches durch die Umgebung nicht mehr kontrolliert wird. Wachstumsprozesse, die durch den Organismus nicht mehr kontrollierbar sind, werden Tumore genannt [5]. Tumore werden je nach Tumorstadium in gutartig und bösartig unterteilt. Die Merkmale eines gutartigen Tumors sind ein langsames Wachstum, die Umgebung wird nicht infiltriert und es bilden sich keine Metastasen. Metastasen entstehen durch Zellen, die sich vom Primärtumor

abgelöst haben, über die Blut- oder Lymphbahn zu anderen Geweben im Organismus gelangen und dort einen Sekundärtumor, die Metastase, bilden. Bösartige Tumore hingegen wachsen schnell, infiltrieren das Nachbargewebe oder metastasieren. Diese Einteilung ist nicht immer eindeutig, es gibt Zwischenstufen.

Tumorzellen sind im Wesentlichen durch ihre Fähigkeit charakterisiert, sich beliebig oft teilen zu können. Sie lösen sich aus dem regulierenden Zellverband und reagieren nicht auf proliferationshemmende Signale der Umgebung. Die normalen Kontrollen der Zellteilung werden ignoriert und ein eigenes Programm zur Reproduktion wird befolgt [77].

2.2 Wachstum

2.2.1 Zellzyklus

Der Zellzyklus beschreibt die periodisch wiederkehrenden Veränderungen einer Zelle zwischen zwei Zellteilungen. Er besteht aus vier sogenannten Zellzyklusphasen. Die erste Zellzyklusphase nach einer Zellteilung ist die **G₁-Phase**. In dieser Phase wächst die Zelle. Wenn günstige Bedingungen in der Umgebung vorliegen, wird mit Eintritt in die **Synthesephase S** die Zellteilung eingeleitet. In der Synthesephase wird die Erbinformation der Zelle, die Desoxyribonukleinsäure (DNS), verdoppelt. Die nachfolgende **G₂-Phase** ist wieder eine Lückenphase (G="Gap", englisch "Lücke"), die der Zelle weitgehend zum Wachsen dient. Es wird zudem sichergestellt, dass die Replikation der DNS vollständig durchgeführt wurde. Dies ist für die **Mitose-Phase M** wichtig, in der sich die Zelle teilt. Die verdoppelte DNS teilt sich auf beide Tochterzellen auf, sodass jede die vollständige Erbinformation besitzt. Die Phasen G₁, S und G₂ wurden früher zu einer Phase, der **Interphase**, zusammengefasst, da zu der Zeit nur die Mitosephase deutlich abgegrenzt werden konnte. Zusätzlich existiert noch die **G₀-Phase**, in die die Zelle von der G₁-Phase überwechseln kann, sollten die Umweltbedingungen zu ungünstig sein, um sich zu teilen. Dies kann zum Beispiel aus Platz- oder Nahrungsmangel geschehen. Wenn bessere Bedingungen herrschen, kann die Zelle wieder über die G₁-Phase in den Zellzyklus eintreten. Ein Schema des Zellzyklus ist in Abbildung 2.2 zu sehen. Die Zellzyklusphasen sind unterschiedlich lang, am kürzesten ist die Mitose-Phase. Die Zeit zwischen zwei Zellteilungen wird Zellzykluszeit genannt und ist genauso wie die Dauer einzelner Phasen von der Zellart abhängig.

Die schnelle Proliferation und somit eine kurze Zellzykluszeit ist neben dem unkontrollierten Wachstum ein typisches Merkmal von Tumoren. Am Anfang ist das Tumorstadium exponentiell, da aus einer Tumorzelle bei jeder Teilung zwei Tochterzellen entstehen. Die Anzahl von Tumorzellen und somit das Volumen V in Abhängigkeit der Zeit kann beim exponentiellen Wachstum durch

$$V(t) = V_0 \exp\left(\frac{\ln(2)}{T_D} t\right) \quad (2.2)$$

beschrieben werden. V_0 ist hier das ursprüngliche Tumorstadium zum Zeitpunkt $t = 0$ und T_D die Tumorstadiumverdopplungszeit, die angibt, in welchen Zeitabstän-

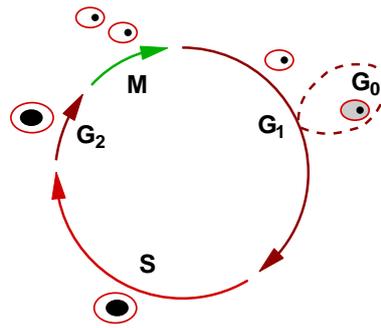


Abbildung 2.2: Schematische Abfolge der Stadien, die eine Zelle zwischen zwei Teilungen durchläuft. G_0 , G_1 und G_2 sind "Lücken", in denen die Zelle verharrt oder wächst. In der Synthesephase wird die DNA verdoppelt, in der Mitosephase die Teilung vollzogen.

den sich das Tumorumfang verdoppelt. Die Tumorumfangverdopplungszeit hängt von der Zellzykluszeit, der Wachstumsfraktion und dem Zellverlust ab [34]. Je kürzer die **Zellzykluszeit** ist, desto schneller wächst der Tumor und desto kürzer ist T_D . Die **Wachstumsfraktion** ist der Anteil der Zellen an der Gesamtheit, der aktiv proliferiert. Wenn die Wachstumsfraktion 100% ist, dann liegt exponentielles Wachstum vor. Der **Zellverlust** berücksichtigt die Zellen, die aus dem Zellverband treten, also für den Tumor als Verlust zu rechnen sind. Beispiele für Zellverluste sind Apoptose, Nekrose, Differenzierung und Ablösung aus dem Zellverband (Metastasierung).

Die Abweichung vom exponentiellen Wachstum ist also vor allem durch Zellverlust und einem Übergang zum inaktiven Zustand, der G_0 -Phase, bedingt. Tumore wachsen im allgemeinen anfangs exponentiell, aber mit zunehmender Zeit t wachsen sie durch schlechter werdende Nährstoffversorgung langsamer. Die Wachstumskinetik eines makroskopischen Tumors wird dann zum Beispiel mit einer Gompertz-Funktion

$$V(t) = V_0 \exp\left(\frac{a}{b}(1 - e^{-bt})\right) \quad (2.3)$$

beschrieben [13, 53]. a ist die Wachstumsrate zur Zeit $t = 0$ und b ist eine Konstante, die die Verringerung der Wachstumsrate mit fortschreitender Zeit beschreibt [53].

2.2.2 Sauerstoffversorgung

Durch das schnelle, unkontrollierte Wachstum eines Tumors müssen die blutversorgenden Gefäße ebenso schnell wachsen, damit es zu keiner Unterversorgung kommt. Das führt zu einem schlecht strukturierten und fehlerhaften Gefäßsystem, welches in einem chaotischen und heterogenen Blutfluss resultiert [74]. In Tumoren kommt es somit häufig zu einer ungleichmäßigen Sauerstoffversorgung. Es bilden sich Gebiete, die mit Sauerstoff unterversorgt sind. Man unterscheidet zwei Arten von Hypoxie (Sauerstoffmangel): Die **chronische Hypoxie** rührt aus der Begrenzung der Diffusion von Sauerstoff. Sind Kapillare zu weit voneinander entfernt, so kommt es im Gebiet zwischen den Kapillaren zu einem Mangel an Sauerstoff. Die **akute Hypoxie** hingegen

wird durch verminderte Blutperfusion hervorgerufen, zum Beispiel durch temporären Kapillarverschluss [12].

2.2.3 Angiogenese

Die Neubildung von Blutgefäßzellen an einer bereits bestehenden Gefäßstruktur, der Angiogenese, ist für einen Tumor ab einer bestimmten Größe äußerst wichtig. Wird der Tumor zu Beginn seines Wachstum noch durch Diffusion von Sauerstoff und Nährstoffen aus benachbarten Kapillaren versorgt, tritt mit zunehmender Größe eine diffusionsbedingte Nährstoff- und Sauerstoffarmut auf. Die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren bewirkt eine Stimulation der Neubildung von Kapillaren. Dadurch wird der Tumor besser mit Nährstoffen versorgt und kann schneller expandieren [25, 26, 40]. Ein wichtiger Wachstumsfaktor ist hierbei der "Vascular Endothelial Growth Factor" (VEGF) [36]. In [25] wurde die Ausschüttung von chemischen Substanzen zur Stimulation der Bildung von Kapillaren anhand von Zellexperimenten gefolgert. Diese Substanzen wurden verallgemeinert "Tumor Angiogenese Faktoren" (TAF, englisch "Tumor Angiogenesis Factor") genannt.

2.2.4 Formen des Zelltods

Apoptose - der programmierte Zelltod

Der Mechanismus des programmierten Zelltods ist bei Tumorzellen stark unterdrückt. Bei der Apoptose schrumpft die Zelle und löst sich selbst auf [24], ihre Bestandteile werden von den umliegenden Zellen aufgenommen und weiterverwertet. Der Apoptotod wird auch Interphasetod genannt, da die sterbende Zelle die Zellzyklusphase zur Zeit der Schädigung nicht mehr verläßt.

Nekrose

Die Nekrose ist die akute, also unfreiwillige Art des Zelltods. Ursachen für eine Zellnekrose können zum Beispiel Nährstoff- oder Sauerstoffmangel sein. Der Zelle gelingt es unter den gegebenen Umständen nicht mehr, zu überleben und zerfällt. Dabei werden Entzündungsreaktionen ausgelöst [57].

Klonogener Zelltod

In der Strahlenbiologie spielt die Definition des klonogenen Zelltods eine wichtige Rolle. Eine Zelle gilt als klonogen, wenn sie in der Lage ist, eine Kolonie von 50 Zellen zu bilden. Ist eine Zelle zum Beispiel durch Strahlung so geschädigt, dass sie zwar ein oder zwei Mitosen noch durchläuft, danach aber eine weitere Teilung nicht mehr vollständig vollziehen kann, wird diese Form des klonogenen Zelltods **Mitotod** genannt. Die Stoffwechsel-Aktivitäten bleiben erhalten. Der Mitotod ist der wichtigste Mechanismus des klonogenen Zelltods nach Bestrahlung [37]. Für die Tumorbehandlung in der Strahlentherapie ist der klonogene Zelltod durchaus akzeptabel, da vor allem die Wucherung und Metastasierung eines Tumors lebensbedrohlich sind.

2.3 Bestrahlungsreaktionen von Zellen

Werden Zellen bestrahlt, so wird davon ausgegangen, dass die Schädigungen an der DNS im Zellkern Hauptverursacher für einen gegebenenfalls auftretenden Zelltod sind. Schädigungen an Strukturen außerhalb des Zellkerns sind vernachlässigbar [50]. Die DNS liegt in Form einer Doppelhelix vor. Beide Stränge der Helix bestehen aus abwechselnd angeordneten Desoxyribose- und Phosphat-Bausteinen. Zwischen den Strängen sind jeweils paarweise die Basen Adenin und Thymin oder Guanin und Cytosin durch Wasserstoffbrückenbindung miteinander verbunden. Die wesentlichen Schäden an der DNS sind:

Basenschäden

Der Verlust oder die Modifikation von einer oder mehreren Basen. Das jeweilige komplementäre Gegenstück bleibt jedoch an dem gegenüberliegenden DNS-Strang erhalten.

Einzelstrangbruch

Ein Baustein eines Stranges der Doppelhelix wird durch Strahleneinwirkung aufgebrochen und es entsteht eine einseitige Lücke.

Doppelstrangbruch

Dicht ionisierende Strahlung oder eine Strahlenexposition mit einer hohen Dosis kann dazu führen, dass der DNS-Strang auf beiden Seiten der Doppelhelix räumlich benachbart aufgebrochen wird.

Zellen haben sehr effektive Reparaturmechanismen, um Basenschäden und Einzelstrangbrüche innerhalb weniger Stunden zu reparieren. Es wird zum Beispiel das geschädigte Stück einer DNS-Seite mittels Enzymen herausgeschnitten und mit Hilfe der komplementären DNS-Seite wieder neu gebildet. Diese Schäden werden also bei ausreichender Reparaturzeit vollständig beseitigt und daher als subletale Schäden bezeichnet. Die Reparatur von Doppelstrangbrüchen ist komplizierter und auch fehlerträchtiger. Durch falsche Reparatur kann eine Zelle in ihrer Funktion beeinträchtigt werden oder sterben.

Pro Gray werden etwa 1000 Einzelstrangbrüche, 40 Doppelstrangbrüche und 60 komplexere Schäden wie zum Beispiel Einzelstrangbruch in Kombination mit Basenschaden pro Zelle hervorgerufen [35]. Die fehlerhaften Reparaturen und Mutationen können zum Tod oder zur Teilungsunfähigkeit der Zelle führen. Trotz der enorm hohen Anzahl von Zellschädigungen überleben ca. 50% aller Zellen eine Bestrahlungsdosis von einem Gray.

2.3.1 Strahlenempfindlichkeit in Abhängigkeit vom Zellzyklus

Die Strahlenempfindlichkeit von Zellen ist während des Zellzyklus nicht konstant, sondern ändert sich kontinuierlich beim Durchlaufen der einzelnen Zyklusphasen. Obwohl

verschiedene Zelllinien unterschiedlich reagieren, kann ein allgemeines Schema angegeben werden, welches die zellzyklusabhängige Strahlenempfindlichkeit der meisten Zellen beschreibt. Die Mitose ist die empfindlichste Zyklusphase, aber auch die späte G_1 -Phase ist sehr strahlenempfindlich [69]. Befinden sich Zellen in der Synthesephase des Zellzyklus, sind sie am unempfindlichsten [59], besonders in der späten Synthesephase.

2.3.2 Sauerstoffeffekt

Bei der Exposition mit locker ionisierender Strahlung ist die Anwesenheit von Sauerstoff ein Faktor, der die zelluläre Strahlenempfindlichkeit erheblich beeinflusst. Zellen, die gut mit Sauerstoff versorgt sind, sind deutlich strahlensensibler als mit Sauerstoff unterversorgte, sogenannte hypoxische Zellen. Dieses Verhalten ist anhand der Zellüberlebenskurven in Abbildung 2.3 zu sehen. Die Zellüberlebenskurve der Zellen

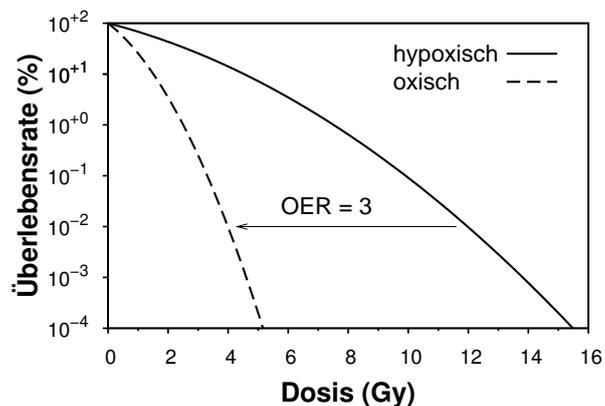


Abbildung 2.3: Zellüberlebenskurve unter oxischen und hypoxischen Bedingungen. Die beiden Kurven lassen sich durch eine Stauchung der Abszisse um den Faktor drei (Sauerstoffverstärkungsfaktor) ineinander überführen.

unter oxischen Bedingungen ist transformierbar in die der Überlebenskurve unter hypoxischen Bedingungen, indem die Abszisse um einen Faktor, in diesem Fall drei, gestaucht wird. Der Faktor ist der Sauerstoffverstärkungsfaktor, OER (englisch: **O**xygen **E**nhancement **R**atio). Der OER ist definiert als das Verhältnis der Dosen, die unter oxischen und hypoxischen Bedingungen zum gleichen biologischen Effekt führen. Die hypoxische Dosis ist dabei die Referenzdosis.

$$\text{OER} = \frac{D_{\text{hyp}}}{D_{\text{ox}}} \Big|_{\text{gleicher biologischer Effekt}} \quad (2.4)$$

Bei locker ionisierender Strahlung liegt der Sauerstoffverstärkungsfaktor zwischen eins und drei, abhängig von der vorhandenen Sauerstoffkonzentration. In der Abbildung 2.4 ist die relative Strahlenempfindlichkeit in Abhängigkeit des Sauerstoffpartialdrucks schematisch dargestellt [35]. Erst bei sehr geringen Sauerstoffpartialdrücken

(< 10 mmHg) nimmt die Strahlenempfindlichkeit merklich ab. Ein charakteristischer Sauerstoffpartialdruck ist der, bei dem die Strahlenempfindlichkeit halbiert wird. In der Abbildung ist dieser eingezeichnet und liegt bei 3 mmHg.

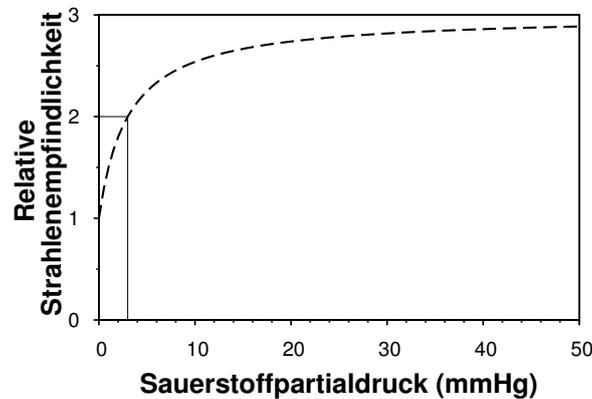


Abbildung 2.4: Relative Strahlenempfindlichkeit in Abhängigkeit des zur Verfügung stehenden Sauerstoffs, nach [35]. Die Strahlenempfindlichkeit ist bei niedrigen Sauerstoffpartialdrücken unter 5 mmHg besonders gering.

2.3.3 Fraktionierung

In der Therapie wird zwischen spät- und frühreagierendem Gewebe unterschieden. Das spätreagierende Gewebe zeichnet sich durch eine niedrige Proliferationsrate und in der Regel einer guten Reparaturfähigkeit aus. Die Proliferationsrate ist so niedrig, dass die Erneuerungszeit einige Monate dauert. Zellen, die durch die Bestrahlung so geschädigt wurden, dass sie bei der nächsten Teilung sterben, leben noch bis zur nächsten Mitose weiter. Eine ausgleichende Proliferation findet deshalb während der Bestrahlungszeit nicht statt. Die Gesamtbestrahlungszeit kann verlängert oder verkürzt werden kann, ohne dass späte Komplikationen vermehrt oder verringert werden [27]. Im Gegensatz dazu steht das frühreagierende Gewebe, welches schnell proliferierend ist und in der Regel keine guten Reparaturmechanismen besitzt.

Eine erhöhte Reparaturfähigkeit von spätreagierendem Normalgewebe relativ zum Tumorgewebe wird in der Strahlentherapie ausgenutzt. Anstelle von Einzeitbestrahlungen wird die Dosis fraktioniert appliziert, sodass in den Bestrahlungspausen ausreichend Zeit für die Reparatur der subletalen Strahlenschäden vorhanden ist. Davon profitiert dann vor allem das spätreagierende Gewebe. Es wird davon ausgegangen, dass nach der Schadensreparatur eine Zelle auf erneute Bestrahlung wie eine unbestrahlte Zelle reagiert. Haben Tumor und umliegendes Gewebe die gleiche Charakteristik bezüglich ihrer Reparaturkapazität, so hat eine fraktionierte Therapie keinen Vorteil.

2.4 Die vier R's der Strahlentherapie

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich die Strahlenreaktion eines Tumors anhand der **vier R's der Strahlentherapie** beschreiben lässt [79].

Reparatur

Eine Zelle kann subletale Schäden innerhalb weniger Stunden reparieren. Spät reagierendes Gewebe hat relativ zum Tumorgewebe meist deutlich höhere Reparaturkapazitäten (→ Abschnitt Bestrahlungsreaktionen von Zellen 2.3). Deshalb profitiert spät reagierendes Gewebe stärker von einer fraktionierten Bestrahlung als der Tumor.

Repopulierung

Tumorzellen zeichnen sich durch ihr unkontrolliertes Wachstum aus. Die Bestrahlung kann klonogene Zellen veranlassen, sich schneller als vorher zu teilen. Es tritt somit eine stimulierte Proliferation auf. Dieses Verhalten ist besonders während einer fraktionierten Strahlenbehandlung von Bedeutung, da eine vermehrte Proliferation in der Bestrahlungspause zu einer niedrigeren Tumorkontrollrate führen kann [63].

Redistribution

Werden Zellen bestrahlt, die sich gleichmäßig verteilt im Zellzyklus befinden, dann werden vermehrt die Zellen abgetötet, die sich in einer der strahlenempfindlichen Zellzyklusphasen, Mitose und G₂-Phase, befinden (→ Abschnitt Strahlenempfindlichkeit in Abhängigkeit vom Zellzyklus 2.3.1). Somit kommt es nach Bestrahlung zu einer partiellen Synchronisation der Zellen. Je größer der zeitliche Abstand zur Bestrahlung ist, desto mehr wird diese Synchronisation aufgehoben und die Zellen verteilen sich wieder der jeweiligen Zyklusdauer entsprechend gleichmäßig auf die Zellzyklusphasen. Dieses Verhalten ist für die Tumorkontrolle förderlich, da der Tumor dadurch wieder strahlenempfindlicher wird.

Reoxygenierung

Wird ein Tumor fraktioniert bestrahlt, so sterben nach einer Fraktion vermehrt die oxischen Tumorzellen ab (→ Abschnitt Sauerstoffeffekt 2.3.2). Durch den Abtransport der toten Zellen und dem Wegfall von Sauerstoffverbrauchern ist mehr Sauerstoff für die restlichen Tumorzellen vorhanden. Dieser Effekt ist vor allem für die Tumorzellen von Bedeutung, die aufgrund der Begrenzung der Sauerstoffdiffusion hypoxisch sind. Die Reoxygenierung erfolgt innerhalb von wenigen Tagen. Die Zellen, die während der Bestrahlung aufgrund von temporär geschlossenen Kapillarzellen hypoxisch sind, werden unabhängig von der Bestrahlung innerhalb von wenigen Stunden wieder ausreichend mit Sauerstoff versorgt. Beide Mechanismen bewirken, dass vormals hypoxische und somit strahlenresistentere Zellen wieder oxisch und damit strahlenempfindlich werden. Dies wirkt sich bei den nächsten Bestrahlungsfractionen positiv aus.

3 Beschreibung der Strahlenreaktionen von Tumorzellen und Tumoren durch mathematische Modelle

In der Strahlentherapie ist es wünschenswert, die Strahlenreaktion eines Tumors auf die Therapie schon bei der Planung der Behandlung zu kennen, um die Behandlung optimieren zu können. Diese Vorhersage der Bestrahlungsreaktion wird in Form einer Wahrscheinlichkeit angegeben, den Tumor zu kontrollieren, und Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP, englisch "Tumor Control Probability") genannt. Im Gegensatz dazu steht die Komplikationswahrscheinlichkeit im Normalgewebe (NTCP, englisch "Normal Tissue Complication Probability"), welches den Tumor umgibt. Die NTCP ist der limitierende Faktor für die Dosis, da bei einer Tumorbstrahlung immer ein Kompromiss zwischen einer hohen Tumorkontrolle (= hohe Dosis im Tumor) und einer geringen Komplikationswahrscheinlichkeit im gesunden Gewebe (= niedrige Dosis), geschlossen werden muss.

Neben empirischen Modellen werden auch mechanistische Modelle der Tumorreaktion auf Bestrahlung erforscht, um sie in der Strahlentherapie einzusetzen. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Tumorzellen unabhängig voneinander auf die Bestrahlung reagieren. Das heißt, dass die Reaktion eines Tumors auf Bestrahlung auf die Strahlenreaktionen aller Tumorzellen zurückgeführt wird. Eine weitere Annahme besteht darin, dass alle potenziell klonogenen Tumorzellen für die Tumorkontrolle inaktiviert werden müssen. Bleibt nur eine einzige Tumorzelle proliferierend, ist die Gefahr eines Rezidivs gegeben. Die wichtigsten Ansätze zur Beschreibung der Tumorreaktion auf Bestrahlung werden im folgenden vorgestellt.

3.1 Das linear-quadratische Modell

3.1.1 Bestrahlung mit Einzeldosen

Bei einer Bestrahlung von Zellen verteilen sich tödliche Treffer nicht gleichförmig, sondern zufällig auf die Zellen, so dass auch mehrere tödliche Schädigungen eine Zelle treffen können während die Nachbarzelle ohne Schaden die Bestrahlung überdauert. Die Verteilung von k letalen Strahlenschädigungen auf n Zellen folgt der Binominalverteilung (\rightarrow Abschnitt A.1.1). Für eine große Anzahl von Zellen und einer geringen mittleren Trefferwahrscheinlichkeit $m = \frac{k}{n} \ll 1$ kann die Häufigkeitsverteilung $p(k)$ näherungsweise anhand der Poissonverteilung berechnet werden.

$$p(k) = \frac{m^k}{k!} e^{-m} \quad (2.5)$$

Die Überlebenswahrscheinlichkeit einer Zelle SF ist gleich $p(k = 0)$, ist gegeben durch

$$SF = e^{-m} \quad (2.6)$$

Da die mittlere Trefferwahrscheinlichkeit proportional zur eingestrahnten Dosis D ist, würden Zellen rein statistisch eine Überlebenswahrscheinlichkeit von

$$SF = e^{-\alpha D} \quad (2.7)$$

haben. α ist die Proportionalitätskonstante.

In Zellexperimenten mit locker ionisierender Strahlung, zum Beispiel Röntgenstrahlung, wurden bei halblogarithmischer Auftragung allerdings hauptsächlich schulterförmige Zellüberlebenskurven beobachtet.

Diese Beobachtung kann mit dem Auftreten von subletalen Schädigungen erklärt werden, die akkumuliert zum Tod der Zelle führen können. Würde jede Schädigung der DNA, also Basenschäden, Einzel- und Doppelstrangbrüche, zum Tod der Zelle führen, dann wäre der Logarithmus der Überlebensrate ($\ln(SF)$) proportional zur eingestrahnten Dosis (\rightarrow Gleichung 2.7). Wie im Abschnitt 2.2.3 "Bestrahlungsreaktionen von Zellen" geschildert, sind Basenschäden, Einzelstrangbrüche und zum großen Teil auch Doppelstrangbrüche durch die Zelle reparierbar. Die fehlende oder fehlerhafte Reparatur von Doppelstrangbrüchen der DNA ist die häufigste Ursache für den Tod der Zelle nach Bestrahlung. Auf dieser Grundlage kann die schulterförmige Überlebenskurve anhand des Auftretens von Doppelstrangbrüchen erklärt werden. Bei einer niedrigen Dosis werden Doppelstrangbrüche hauptsächlich durch die Energieabgabe eines Sekundärteilchens hervorgerufen. Je höher allerdings die Dosis ist, desto mehr Photonen wechselwirken mit dem Gewebe und desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, einen Doppelstrangbruch mit zwei koinzidenten Sekundärteilchen verschiedener Primärphotonen zu erzeugen. Deren Schädigungen der DNA sind jeweils für sich ein Einzelstrangbruch und somit subletal. Dieser Effekt steigt dann wegen der notwendigen Koinzidenz nicht linear, sondern mit dem Quadrat der Dosis D an. Daraus ergibt sich nach [3] das linear-quadratische Modell.

$$SF = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (2.8)$$

α und β sind Proportionalitätskonstanten, die abhängig von der Zell- und Strahlungsart sind und experimentell bestimmt werden müssen. Bei dicht ionisierender Strahlung ist die Konstante β sehr klein, da bereits durch die Ionisationsspur eines Teilchens vermehrt Doppelstrangbrüche verursacht werden. Demzufolge ist die Konstante α groß. Die Dosis, bei der der lineare Term und der quadratische Term der Zellabtötung gleich groß sind, ist durch das Verhältnis α/β gegeben. Tumorzellen haben im Vergleich zu den meisten Normalgewebszellen eine schlechtere Reparaturfähigkeit. Dieses entspricht einer schwach ausgeprägten Schulter der Überlebenskurve und einem großen α/β -Verhältnis. Der α -Parameter bestimmt im unteren Dosisbereich den Kurvenverlauf, der β -Parameter überwiegt erst bei höheren Dosen. Dagegen bewirkt ein kleines α/β -Verhältnis eine stark ausgeprägte Schulter, was auf eine hohe Reparaturkapazität hindeutet. Hier bestimmt der β -Parameter schon bei relativ kleinen Dosiswerten den Kurvenverlauf. Abbildung 2.5 stellt schematisch die Auswirkung eines kleinen gegenüber eines großen α/β -Wertes auf die Überlebenskurve dar. Das

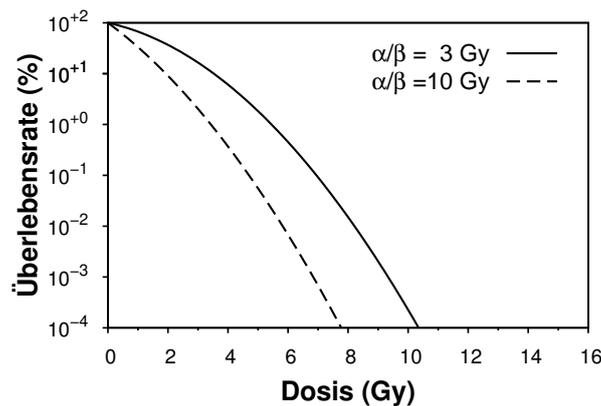


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung der unterschiedlichen Schulterausprägung von Überlebenskurven aufgrund verschiedener α/β -Verhältnisse, $\beta = 0.1 \text{ Gy}^{-2}$. Die Schulterausprägung korreliert mit der Reparaturkapazität der bestrahlten Zellen.

linear-quadratische Modell beschreibt eine Überlebenskurve, die bei halblogarithmischer Darstellung einen parabelförmigen Verlauf hat. Bei Zellexperimenten wird allerdings bei hohen Dosen wieder eine lineare Abhängigkeit von der Dosis beobachtet. In diesem Bereich setzt ein Übersättigungseffekt ein. Das bedeutet, dass das linear-quadratische Modell bei hohen Dosen nicht mehr anwendbar ist [33]. Der Anwendungsbereich für das linear-quadratische Modell liegt etwa bei 1 - 8 Gy [27].

3.1.2 Fraktionierung

Der positive Effekt einer fraktionierten Bestrahlung für spät reagierendes Normalgewebe ist anhand der Zellüberlebenskurven erklärbar. Voraussetzung ist, dass die Reaktion einer bestrahlten Zelle, die ihre subletalen Strahlenschäden reparieren konnte, wie die einer unbestrahlten Zelle ist. Die unterschiedliche Ausprägung der Überlebenskurve bei fraktionierter Bestrahlung für unterschiedliche α/β -Verhältnisse bei einem konstanten β -Wert ist schematisch in der Abbildung 2.6 dargestellt. Es sind die gleichen Parameter wie in der Graphik 2.5 verwendet worden, nur wird der Anfangspunkt der Überlebenskurve aus Graphik 2.5 immer wieder an den Endpunkt der Überlebenskurve nach einer Fraktionsdosis von 4 Gy angesetzt. Da die Schulter der Überlebenskurve bei einem hohen α/β -Wert stärker ausgeprägt ist, profitiert das dazugehörige Gewebe mehr von einer Fraktionierung. Mathematisch lässt sich die Überlebensfraktion gut mit dem linear-quadratischen Modell beschreiben, indem anstelle von der Gesamtdosis D das Modell n -mal mit der verringerten Fraktionsdosis d angewendet wird, d.h. $nd = D$. Dann gilt

$$\begin{aligned}
 SF &= \left(e^{-(\alpha d + \beta d^2)} \right)^n \\
 &= e^{-n(\alpha d + \beta d^2)} \\
 &= e^{-(\alpha D + \beta d D)} \quad .
 \end{aligned} \tag{2.9}$$

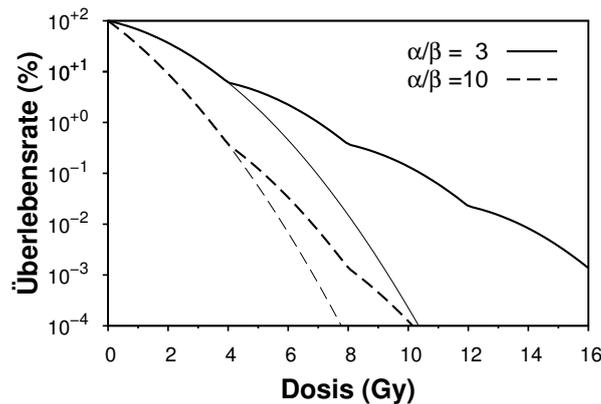


Abbildung 2.6: Schematische Darstellung des Fraktionierungseffektes bei unterschiedlichen α/β -Verhältnissen, $\beta = 0.1 \text{ Gy}^{-2}$. Pro Fraktion werden 4 Gy appliziert. Zum Vergleich ist die entsprechende Überlebenskurve bei Einzeitbestrahlung aus Graphik 2.5 als dünne Linie zu sehen.

Die Überlebensrate ist also bei einer fraktionierten Therapie durch den Term $-\ln(SF) = n(\alpha d + \beta d^2)$ aus Gleichung 2.9 festgelegt. $-\ln(SF)$ wird "Effekt" E ([28]) genannt und ist dimensionslos. Alle Fraktionierungsschemata, bei denen E den gleichen Wert annimmt, haben also auf den Tumor im Gültigkeitsbereich des linear-quadratischen Modells die gleiche Wirkung, sind also *isoeffektiv*. Mit Hilfe des linear-quadratischen Modells lassen sich daher verschiedene Fraktionierungsschemata ineinander umrechnen, was zum Beispiel in der Strahlentherapie von Bedeutung ist. Wenn das Fraktionierungsschema mit der Fraktionsdosis d_{alt} und der Fraktionszahl n_{alt} in ein neues Fraktionierungsschema mit der neuen Fraktionsdosis d_{neu} und der unbekanntem Fraktionszahl n_{neu} umgerechnet werden soll, kann dies mit

$$n_{\text{neu}} d_{\text{neu}} = n_{\text{alt}} d_{\text{alt}} \frac{\alpha/\beta + d_{\text{alt}}}{\alpha/\beta + d_{\text{neu}}} \quad (2.10)$$

geschehen. Von entscheidender Bedeutung ist hier, dass nur das α/β -Verhältnis in die Berechnung eingeht, welches aus Fraktionierungsexperimenten bestimmt werden kann, nicht aber die absoluten Werte für α oder β . Aber auch hier muss der Gültigkeitsbereich des linear-quadratischen Modells eingehalten werden, sonst ist diese Berechnung eher eine Abschätzung. Eine biologisch effektive Dosis (BED, englisch **B**iological **E**ffective **D**ose) kann nach [3] mit Hilfe des Effekts E wie folgt definiert werden:

$$\text{BED} = \frac{E}{\alpha} = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (2.11)$$

Die BED hat als Einheit Gray und kann als Produkt aus Gesamtdosis und der relativen Effektivität $(1 + \frac{d}{\alpha/\beta})$ geschrieben werden [28]. Die BED ist die Dosis, die bei einer Bestrahlung mit einer unendlichen Anzahl Fraktionen und unendlich kleinen Fraktionsdosen mit vollständiger Reparatur in den Bestrahlungspausen denselben biologischen Effekt erzielt wie die gegebene fraktionierte Bestrahlung [60]. Das linear-quadratische

Modell ist mechanistisch motiviert und hat sich in einem eingeschränkten Dosisbereich bewährt, um isoeffektive Behandlungsschemata zu berechnen. Besonders die Verwendung von wenigen Parametern und seine einfache Handhabung hebt es gegenüber anderen Modellen hervor und ist ein Grund für seine starke Verbreitung [7].

3.2 Erweiterungen des linear-quadratischen Modells

3.2.1 Repopulierung

Um die Repopulierung in das linear-quadratische Modell (Gleichung 2.8) zu integrieren, kann dieses um einen Zeitfaktor ergänzt werden [28, 72]. Der Zeitfaktor berücksichtigt die Proliferation der Zellen innerhalb von T Tagen, indem während der fraktionierten Bestrahlung ein exponentielles Wachstum mit einer konstanten Rate von neu entstehenden Zellen, γ , angenommen wird. Dadurch ergibt sich eine Überlebensrate SF von

$$SF = e^{-E} \cdot e^{\gamma T} \quad (2.12)$$

$$= \exp(-nd(\alpha + \beta d) + \gamma T) \quad . \quad (2.13)$$

E ist der Effekt aus Gleichung 2.11. Durch Ersetzung des Ausdrucks " γ " durch eine effektive Verdopplungszeit T_{eff} , die gleich der Zeit für eine Verdopplung der Zellen und somit auch der Überlebensrate SF ist, ergibt sich das Modell zu

$$SF = \exp(-E + \ln 2 \cdot T/T_{\text{eff}}) \quad . \quad (2.14)$$

Der Effekt E erweitert sich dann zu

$$E = nd(\alpha + \beta d) - \ln 2 \cdot T/T_{\text{eff}} \quad . \quad (2.15)$$

Anstelle von T kann auch die Zeitdifferenz der Behandlungsdauer und dem Einsetzen der Repopulierung nach nach der ersten Bestrahlung benutzt werden.

3.2.2 Redistribution und Reoxygenation (LQR)

Auf der Basis des linear-quadratischen Modells ist in [8] eine Erweiterung vorgeschlagen worden, die die Effekte der Redistribution und der Reoxygenierung mit einschließt. Dazu werden zunächst zwei Fälle unterschieden, die dann zu einem generellen Modell führen.

Unter der Annahme, dass die Strahlenreaktion einer Zellpopulation aus den Strahlenreaktionen der einzelnen Zellen resultiert, wird die Bestrahlung einer heterogen verteilten Zellpopulation betrachtet. Die Bestrahlungsreaktion einer einzelnen Zelle wird mit dem linear-quadratischen Modell bestimmt. Die Heterogenität der Zellpopulation wird durch eine gaußförmige Verteilung der Konstanten α des linear-quadratischen

Modells mit einer Varianz σ simuliert. Dadurch ergibt sich bei einer Bestrahlung mit der Dosis D eine Überlebensrate SF von

$$SF = \exp \left(-\alpha D - \left(\beta - \frac{1}{2} \sigma^2 \right) D^2 \right) . \quad (2.16)$$

Der Term $\frac{1}{2} \sigma^2 D^2$ bewirkt also eine vergrößerte Überlebensrate relativ zu einer homogen verteilten Zellpopulation. Die Zellen der heterogenen Population mit erhöhter Strahlenresistenz haben also mehr Gewicht als die Zellen mit verringerter Strahlenresistenz.

Bei der Betrachtung der Fraktionierung sieht das linear-quadratische Modell nur über die Reparaturzeit τ_R einen Einfluss vor. Das LQR beinhaltet noch eine weitere Zeitkonstante τ_S , die den Einfluss der ‘‘wiederkehrenden’’ Strahlenempfindlichkeit durch Reoxygenierung und Redistribution der Zellzyklusphasen berücksichtigt. Danach berechnet sich die Überlebensrate SF nach der Applikation von zwei Dosen D_1 und D_2 gemäß

$$\begin{aligned} SF = & \exp(-\alpha(D_1 + D_2)) \\ & \cdot \exp\left(-\beta(D_1^2 + D_2^2 + 2D_1D_2e^{-\frac{\tau}{\tau_R}})\right) \\ & \cdot \exp\left(+\frac{1}{2}\sigma^2(D_1^2 + D_2^2 + 2D_1D_2e^{-\frac{\tau}{\tau_S}})\right) . \end{aligned} \quad (2.17)$$

Der Übergang zu einem großen Zeitabstand τ zwischen den Fraktionen läßt die Terme $2D_1D_2e^{-\frac{\tau}{\tau_R}}$ und $-2D_1D_2e^{-\frac{\tau}{\tau_S}}$ verschwinden und das LQR geht in das linear-quadratische Modell mit der Erweiterung der intertumoralen Varianz der Strahlenempfindlichkeit über. Der Term $-2D_1D_2e^{-\frac{\tau}{\tau_R}}$ beschreibt die Reparatur von subletalen Schäden. Der Term $2D_1D_2e^{-\frac{\tau}{\tau_S}}$ ist dem entgegengesetzt und bewirkt bei einer kurzen Zeit τ eine Anhebung der Überlebensrate. Damit wird der Effekt beschrieben, dass erst die aufgrund des vorhandenen Sauerstoffs strahlensensiblen Tumorzellen abgetötet werden und die hypoxischen, strahlenresistenteren Tumorzellen übrig bleiben. Das Resultat ist eine Desensibilisierung des Tumors. Für längere Zeiten τ setzt die Reoxygenierung und somit ein Absinken der Überlebensrate ein.

Die Repopulierung kann durch Einbeziehung einer Zeitkonstante τ_P durch

$$SF(\tau, D) = SF(D)e^{\tau/\tau_P} \quad (2.18)$$

beschrieben werden, wobei τ die Gesamtbehandlungszeit ist.

Verallgemeinert können alle drei Aspekte unter der Annahme einer Gesamtdosis D und einer Gesamtbehandlungszeit τ berücksichtigt werden und mit dem generellen Modell

$$SF = \exp \left(-\alpha D - \beta G(\tau_R) D^2 + \frac{1}{2} \sigma^2 G(\tau_S) D^2 + \tau / \tau_P \right) \quad (2.19)$$

beschrieben werden. $G(\tau_{R/S})$ ist die Lea-Catcheside Funktion [47], die ihrerseits von dem Fraktionierungsschemata abhängt.

3.3 Modellierung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit

3.3.1 Tumorkontrollwahrscheinlichkeit und Poisson-Statistik

Tumorkontrolle ist erreicht, wenn alle klonogenen Tumorzellen abgetötet sind. Für die Berechnung einer Tumorkontrollwahrscheinlichkeit liegt in der Regel die Annahme zugrunde, dass die Zellen unabhängig voneinander auf Strahlung reagieren. Das heißt, es gibt keine Kommunikation zwischen den Zellen.

Aus den gleichen Überlegungen wie im Abschnitt "linear-quadratisches Modell" (3.1) kann eine Tumorkontrollwahrscheinlichkeit mit Hilfe der Poissonverteilung berechnet werden. Ein gegebener Tumor soll aus n klonogenen Zellen bestehen, deren Überlebenswahrscheinlichkeit bei einer gegebenen Dosis jeweils SF ist. Dann ist die Wahrscheinlichkeit p , nach einer Bestrahlung k überlebende Zellen im Tumor zu finden durch

$$p(k) = \frac{(n \cdot SF)^k}{k!} e^{-n \cdot SF} \quad (2.20)$$

gegeben. $(n \cdot SF)$ ist hier die mittlere Zahl überlebender Zellen. Die Tumorkontrolle setzt die Abtötung aller klonogenen Zellen voraus, sodass die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit TCP durch die Wahrscheinlichkeit, dass keine Zellen die Bestrahlung überleben, $p(k=0)$, berechenbar ist.

$$TCP = p(0) = e^{-n \cdot SF} \quad (2.21)$$

3.3.2 Dosisinhomogenitäten und Variationen in der Zelldichte

Ausgehend von der Gleichung 2.21 wird die Anzahl der klonogenen Zellen durch das Produkt aus Dichte ρ und Tumolvolumen V ersetzt [76]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit SF wird mit dem linear-quadratischen Modell berechnet, wobei der β -Term vernachlässigt wird, da nur Dosen D von 2 Gy betrachtet werden. Um den Einfluss der intertumoralen Variation der Strahlenempfindlichkeit zu untersuchen, werden die Tumore in K Gruppen eingeteilt, die jeweils eine unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit in Form von gaussförmig um den Mittelwert α verteilten Werten $(\alpha_i, i = 1 \dots K)$ für den α -Parameter im linear-quadratischen Modell haben. Für eine Gruppe beträgt die individuelle TCP dann

$$TCP_{\alpha_i} = \exp(-\rho V \exp(-\alpha_i D)) \quad (2.22)$$

Die Standardabweichung der α -Werte ist σ_α . Die resultierende mittlere TCP über alle Tumore wird dann gemäß

$$TCP = \sum_{i=1}^K g_i TCP_{\alpha_i} \quad (2.23)$$

mit

$$g_i \propto \exp\left(-\frac{(\alpha_i - \alpha)^2}{2\sigma_\alpha^2}\right) \quad (2.24)$$

berechnet. Alternativ kann auch eine Gleichverteilung angenommen werden. Dann kann die mittlere TCP durch

$$\text{TCP} = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K \text{TCP}_{\alpha_i} \quad (2.25)$$

$$= \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K \exp(\rho V \exp(-\alpha_i D)) \quad (2.26)$$

ermittelt werden.

Die resultierende Dosiswirkungskurve aus Gleichung 2.25 ist erwartungsgemäß deutlich flacher als ohne intertumorale Variation.

Den Einfluss von Zelldichte- und Dosisheterogenität kann durch eine Einteilung des Tumors in M Stücke realisiert werden. Innerhalb jeder Gruppe j wird die Dichte ρ_j und die Dosis D_j als konstant angenommen. Die Zahl der überlebenden Zellen ist dann für jede Gruppe

$$n_{\text{ges}}(i) = \sum_{j=1}^M \rho_j V f_j \exp(-\alpha_i D_j) \quad , \quad (2.27)$$

wobei f_j der Volumenanteil des j -ten Elements ist. Daraus folgt für die TCP

$$\text{TCP} = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K \prod_{j=1}^M \exp(\rho_j V f_j \exp(-\alpha_i D_j)) \quad . \quad (2.28)$$

4 Das Tumor-Simulationsmodell

In dem vorliegenden Modell wird ein Tumor auf der Basis von einzelnen Zellen simuliert, die auf einem dreidimensionalen, kartesischen Gitter angeordnet sind. Die Zellen reagieren unabhängig voneinander auf Bestrahlung. Im Modell einbezogen sind Tumorzellen, Kapillarzellen und partiell auch Normalgewebszellen. Hier ist die erste Vereinfachung zu sehen: Auch die Kapillarzellen werden als Einzelzellen simuliert und sind nicht Bestandteil von Gefäßverbänden. Allen Zellen werden spezifische Eigenschaften wie Alter und Strahlenempfindlichkeit zugeordnet, deren Werte gaussförmig über die gesamte Zellpopulation verteilt sind. Tumorzellen werden gemäß ihres zur Verfügung stehenden Sauerstoffpartialdrucks P_{O_2} nochmals in oxische und hypoxische Tumorzellen eingeteilt (\rightarrow Tabelle 2.1). Im Gegensatz zu hypoxischen Tumorzellen sind oxische Tumorzellen proliferationsfähig. Tumorzellen, die entweder aufgrund von Sauerstoffmangel oder durch Bestrahlung sterben, sind nekrotische Tumorzellen. Die Zeit wird in diskreten Zeitschritten T modelliert. Nach jedem Zeitschritt wird der Zustand aller Zellen kontrolliert. Die Aktionen einer Zelle folgen bestimmten Regeln. Sind mehrere Möglichkeiten gegeben, so entscheidet der Zufall.

Sauerstoffpartialdruck		Tumorzelle
5 mmHg	$\leq P_{O_2}$	oxisch
1 mmHg	$\leq P_{O_2} < 5 \text{ mmHg}$	hypoxisch [9, 56]
	$P_{O_2} < 1 \text{ mmHg}$	nekrotisch [62]

Tabelle 2.1: Unterscheidung von oxischen, hypoxischen und nekrotischen Tumorzellen anhand des zur Verfügung stehenden Sauerstoffpartialdrucks.

4.1 Wachstum

Die Wachstumssimulation startet mit einer einzelnen Tumorzelle im Zentrum des Gitters. Kapillarzellen sind in einem regelmäßigen Abstand d_{CAP} über das Gitter verteilt. Dadurch ist sichergestellt, dass die Tumorzelle zu Beginn der Simulation ausreichend Sauerstoff zur Verfügung hat und somit oxisch und proliferationsfähig ist. Nach einigen Zeitschritten T ist die Tumorzelle alt genug, um sich zu teilen. Die Tochterzelle wird auf eine der 26 Nachbarpositionen gesetzt. Dieser Grundmechanismus des Wachstums wird fortwährend wiederholt. Nach einiger Zeit ist ein Zellhaufen entstanden, und nicht jede sich teilende Zelle hat einen freien Nachbarplatz zur Verfügung. Für die Tochterzelle wird stets diejenige aus den 26 Nachbarpositionen gewählt, die am nächsten zum Tumorrand gelegen ist. Dadurch ist eine relativ zur Mutterzelle definierte Ausbreitungsrichtung gegeben. Sollte dieser Platz bereits belegt sein, wird die okkupierende Zelle in die gleiche Richtung verschoben. Störende Zellen werden sukzessiv weiter verdrängt, bis eine leere Gitterposition gefunden ist. Damit nicht alle Zellen entlang einer Geraden nach außen verschoben werden, können die zu verschiebenden Zellen auch jeweils um eine Gitterposition versetzt zur Verschiebungsrichtung verdrängt werden. Die Grundrichtung wird jedoch über den gesamten Verschiebemechanismus beibehalten.

Während des Wachstums werden nicht nur Tumorzellen verschoben, sondern auch Kapillarzellen. Die Konsequenz daraus ist eine Dynamik in der Sauerstoffversorgung, die dazu führen kann, dass einzelne Tumorzellen oder -bereiche nicht mehr adäquat mit Sauerstoff versorgt werden.

4.2 Sauerstoffversorgung

Die Sauerstoffversorgung des Tumors ist durch die Verteilung der Kapillarzellen und der Form des Sauerstoffprofils um eine Kapillarzelle festgelegt. Im Modell wird die Annahme gemacht, dass jede Kapillarzelle unabhängig von den anderen Kapillarzellen ihre Umgebung mit Sauerstoff versorgt. Weiterhin wird angenommen, dass dies einzig durch die Diffusion des Sauerstoffs aus der Kapillare geschieht. Die Zufuhrate $\rho_{O_2}^+$ und die Verbrauchsrate $\rho_{O_2}^-$ des Sauerstoffs wird als zeitlich konstant vorausgesetzt. Der Verbrauch des Sauerstoffs wird vereinfachend räumlich homogen außerhalb der Kapillare angenommen. Unter diesen Bedingungen lässt sich die Sauerstoffkonzen-

tration $c_{O_2}(\vec{r}, t)$ um eine Kapillare mittels der Diffusionsgleichung

$$\frac{\partial}{\partial t} c_{O_2}(\vec{r}, t) = D_{O_2} \Delta c(\vec{r}, t) + \rho_{O_2}(\vec{r}, t) \quad (2.29)$$

beschreiben, wobei D_{O_2} die Diffusionskonstante für Sauerstoff und $\rho_{O_2}(\vec{r}, t)$ der Quellterm für Sauerstoffzufuhr und -verbrauch sind. Im stationären Fall, d.h. $c(\vec{r}, t) = c(\vec{r})$ und $\rho_{O_2}(\vec{r}, t) = \rho_{O_2}(\vec{r})$, geht die Diffusionsgleichung mit $\rho_{O_2}(\vec{r}) = \rho_{O_2}^+ \Theta(b - r) + \rho_{O_2}^- \Theta(a - r) \Theta(r - b)$ in

$$D_{O_2} \Delta c_{O_2}(\vec{r}) + \rho_{O_2}^+ \Theta(b - r) + \rho_{O_2}^- \Theta(a - r) \Theta(r - b) = 0 \quad (2.30)$$

über. b ist der Kapillarradius und a der maximale Diffusionsradius. Dies bedeutet, dass die Sauerstoffkonzentration bei a den Wert Null annimmt, da der von der Kapillare zur Verfügung gestellte Sauerstoff von den umliegenden Zellen verbraucht ist. Θ ist die Heaviside-Funktion, die die Sauerstoffzufuhr und den -verbrauch auf die Kapillare beziehungsweise auf das Gebiet um die Kapillare bis zum maximalen Sauerstoffdiffusionsradius beschränkt. Als Lösung der Diffusionsgleichung 2.30 berechnet sich die Sauerstoffkonzentration um eine einzelne Kapillare nach

$$c_{O_2}(r |_{r>b}) = \frac{\rho_{O_2}^-}{2D_{O_2}} \left(a^2 - \frac{1}{3}r^2 - \frac{2a^3}{3r} \right). \quad (2.31)$$

Aus der Bedingung, dass der Sauerstoff bei dem Diffusionsradius verbraucht ist, geht die Relation

$$\rho_{O_2}^- = \rho_{O_2}^+ \cdot \frac{b^3}{b^3 - a^3} \quad (2.32)$$

hervor. $\rho_{O_2}^-$ ist als Quellterm für den Verbrauch negativ. Der Lösungsweg ist im Anhang, Abschnitt A.2, beschrieben. Aufgrund der Linearität zwischen Sauerstoffkonzentration und Sauerstoffpartialdruck wird die Verbrauchsrate als Druckänderung pro Zeit eingesetzt. Das resultierende Sauerstoffpartialdruckprofil um eine Kapillarzelle ist in Abbildung 2.7 dargestellt. Bei der praktischen Anwendung im Simulationsmodell wird der Sauerstoffpartialdruck innerhalb der Kapillarzelle auf den Wert der ersten Tumorzelle gesetzt. Die Konsequenz für die Tumorzellen in der Umgebung der Kapillarzelle bezüglich der Einteilung in oxische, hypoxisch und nekrotische Tumorzellen ist in Abbildung 2.8 zu sehen. Vier Tumorzellenschichten um die Kapillare werden demnach gut mit Sauerstoff versorgt. Die nächste Schicht ist so schlecht mit Sauerstoff versorgt, was nach Tabelle 2.1 zu unterversorgten bzw. hypoxischen Tumorzellen führt. Die darauf folgende Schicht enthält so wenig Sauerstoff, dass die Tumorzellen nekrotisch werden.

4.3 Angiogenese

Analog zur Simulation der Sauerstoffversorgung wird die Angiogenese betrachtet. Hypoxische Zellen sind hier die Quellen und emittieren TAF (Abschnitt 2.2.3), die sich im

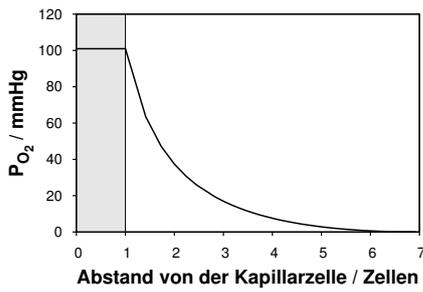


Abbildung 2.7: Sauerstoffprofil um eine Kapillare. Der grau unterlegte Teil stellt die Kapillarzelle dar.

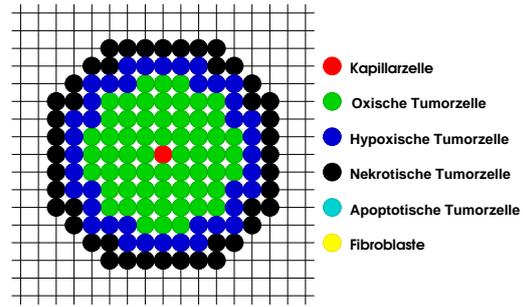


Abbildung 2.8: Verteilung von oxischen, hypoxischen und nekrotischen Tumorzellen um eine einzelne Kapillare, nach Tabelle 2.1

Tumor verteilen. Im Gegensatz zum Sauerstoff werden die TAF nicht von Tumorzellen, sondern von den in weitaus geringerer Anzahl vorkommenden Kapillarzellen "verbraucht". In erster Näherung wird deshalb angenommen, dass keine TAF verbraucht werden. Somit wird für die Simulation der TAF-Verteilung im Tumor die Diffusion aus einer einzelnen hypoxischen Tumorzelle betrachtet, die durch eine konstante Emissionsrate ρ_{TAF}^- beschrieben wird. Genau wie bei der Simulation von Sauerstoff wird auch hier die Einflussnahme von benachbarten hypoxischen Tumorzellen vernachlässigt. Übertragen auf die Diffusion von TAF geht der stationäre Fall der allgemeinen Diffusionsgleichung 2.29 mit $\rho_{\text{TAF}}(\vec{r}, t) = \rho_{\text{TAF}}^+ \Theta(b - r)$ in

$$D_{\text{TAF}} \Delta c_{\text{TAF}}(r) + \rho_{\text{TAF}}^+ \Theta(b - r) = 0 \quad (2.33)$$

über, wobei b der Radius der hypoxischen Tumorzelle ist, der aber, durch das kartesische Gitter bedingt, gleich dem Radius der Kapillare b aus Gleichung 2.30 ist. D_{TAF} ist die TAF-Diffusionskonstante. Die Lösung der Diffusionsgleichung 2.33 geht direkt aus der Lösung der Gleichung 2.30 für den Fall $\rho_{\text{O}_2}^-$ beziehungsweise $\rho_{\text{TAF}}^- = 0$ hervor. Siehe hierzu auch die ausführliche Berechnung im Abschnitt A.2. Die TAF-Verteilung um eine hypoxische Tumorzelle berechnet sich nach

$$c_{\text{TAF}}(r |_{r>b}) = \frac{\rho_{\text{TAF}}^+}{2D} \left(\frac{2b^3}{3r} \right) =: \frac{\tau}{r}, \quad (2.34)$$

mit dem konstanten "TAF-Emissions-Faktor" $\tau = \frac{\rho_{\text{TAF}}^+}{2D} \frac{2}{3} b^3$. Die TAF-Konzentration an einer Kapillare müsste theoretisch die Summe der TAF-Beiträge aller hypoxischer Tumorzellen sein. Um dem Verbrauch von TAF durch Kapillarzellen nachträglich Rechnung zu tragen, wird der maximale Diffusionsradius von TAF begrenzt (Tabelle 2.4). Wenn die TAF-Konzentration an einer Kapillare den Angiogeneseschwellenwert (AGS) übersteigt, teilt sich die Kapillare instantan und die Tochterzelle wird auf eine der 26 benachbarten Gitterpositionen gesetzt. Dabei wird diejenige Position gewählt, in deren Richtung die größte Anzahl von hypoxischen Tumorzellen zu finden

ist. Falls die Position besetzt ist, wird die jeweilige Zelle analog zu dem Verschiebe-Mechanismus des Tumorwachstums verschoben (Abschnitt 4.1).

4.4 Wachstumsfraktion

Wie im Abschnitt 2 beschrieben, proliferieren nicht alle vitalen Zellen. Es wird davon ausgegangen, dass die Wachstumsfraktion, d.h. der Anteil der aktiv proliferierenden Zellen im Zellverband, tumorgrößenabhängig ist. Eine weitere Annahme liegt in der logarithmischen Beziehung zwischen Tumorgröße und Wachstumsfraktion. In Tabelle 2.2 sind die verwendeten Werte für die Wachstumsfraktion in Abhängigkeit der Zellenanzahl im Tumor aufgelistet.

4.5 Apoptose

Der Regulationsmechanismus der Apoptose, der programmierte Zelltod, ist im Tumor nicht stark ausgeprägt. Wie bei der Wachstumsfraktion wird auch hier die Annahme der Tumorgrößenabhängigkeit und eines logarithmischen Zusammenhangs gemacht. Während der Bestrahlung eines Tumors wird die Apoptosefraktion auf null Prozent gesetzt. In Tabelle 2.2 sind die verwendeten Werte für die Apoptosefraktion in Abhängigkeit der Zellenanzahl im Tumor dargestellt [6].

Tumorgröße # Zellen	Anteil	
	proliferierender TZ	apoptotischer TZ
1	100%	0%
$5 \cdot 10^4$	97%	3%
$1 \cdot 10^5$	95%	5%
$5 \cdot 10^5$	92%	8%
$1 \cdot 10^6$	90%	10%
$5 \cdot 10^6$	87%	13%
$1 \cdot 10^7$	85%	15%

Tabelle 2.2: Wachstums- und Apoptosefraktion in Abhängigkeit der Tumorzellenanzahl, aus [6], TZ = Tumorzellen. Während der Bestrahlung wird die Apoptosefraktion auf Null gesetzt.

4.6 Resorption inaktivierter Zellen

Tote (nekrotische oder apoptotische) Tumorzellen werden nach einer bestimmten Zeit resorbiert. Es wird davon ausgegangen, dass auch dieser Parameter tumorgrößenabhängig ist und dass die Resorptionszeit von apoptotischen Zellen kürzer als die von

nekrotischen Tumorzellen ist. In Tabelle 2.3 sind die verwendeten Resorptionszeiten aufgelistet. Die durch die Resorption toter Tumorzellen entstandene Lücke wird mit einer der umliegenden 26 Zellen aufgefüllt. Dabei wird diejenige Zelle ausgewählt, die am nächsten zum Tumorrand gelegen ist. Sukzessiv "rutschen" Zellen aus der gleichen Richtung hinterher, bis der Tumorrand erreicht ist und keine Tumorzelle mehr nachfolgen kann.

Alternativ wird beim Strahlungstod ein gewisser Prozentsatz F_{fib} der toten Zellen durch Normalgewebszellen, den Fibroblasten, ersetzt. Damit wird das Einwandern von Fibroblasten in das bestrahlte und teilweise abgestorbene Tumorgewebe modelliert.

Tumorgröße # Zellen	Resorptionszeit	
	nekrotische TZ	apoptotische TZ
1	3 d	1,5 d
$5 \cdot 10^4$	6 d	3 d
$1 \cdot 10^5$	10 d	5 d
$5 \cdot 10^5$	15 d	7,5 d
$1 \cdot 10^6$	21 d	10,5 d
$5 \cdot 10^6$	28 d	14 d
$1 \cdot 10^7$	36 d	18 d

Tabelle 2.3: Resorptionszeiten nekrotischer und apoptotischer Tumorzellen, TZ = Tumorzellen.

4.7 Strahlenreaktion

Die Reaktion des simulierten Tumors auf Bestrahlung wird modelliert durch die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit jeder einzelnen Tumorzelle gemäß des linear-quadratischen-Modells (\rightarrow Gleichung 2.8). Die Strahlenempfindlichkeit jeder Zelle wird durch die Parameter α und β festgelegt. Der Sauerstoffeffekt wird berücksichtigt, indem für jede Zelle der Sauerstoffpartialdruck ermittelt und der OER in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck gemäß der Formel in [1] berechnet wird:

$$\text{OER}(P_{\text{O}_2}) = \frac{m \cdot P_{\text{O}_2} + k}{P_{\text{O}_2} + k} \quad (2.35)$$

m und k sind strahlungs- und zellenspezifische Parameter. Dadurch erweitert sich das linear-quadratische Modell zu:

$$SF(D, P_{\text{O}_2}) = \exp \left[- \left(\frac{\alpha}{m} \text{OER}(P_{\text{O}_2}) \cdot D + \frac{\beta}{m^2} \text{OER}^2(P_{\text{O}_2}) \cdot D^2 \right) \right] \quad (2.36)$$

α und β beziehen sich hier auf eine oxische Umgebung.

5 Simulationen

Um die Wirkung von Strahlung auf Tumorzellen oder Tumore zu beurteilen, können entweder Zellüberlebenskurven oder Tumorkontrollraten betrachtet werden. Zellüberlebenskurven sind besonders für die Analyse von zeitlichen Zusammenhängen geeignet, können aber nur *in vitro*, nicht *in vivo* quantifiziert werden. Diese Möglichkeit besteht bei der Beschreibung der Strahlenwirkung in der Form von Dosiswirkungskurven, die die Wahrscheinlichkeit einer Tumorkontrolle als Funktion der applizierten Dosis angeben.

In dieser Arbeit sind alle Untersuchungen zur Strahlenwirkung anhand der Erstellung von Dosiswirkungskurven durchgeführt worden. Dadurch ist prinzipiell die Möglichkeit einer Verifikation des Modells anhand von Tierexperimenten gegeben.

Die Simulation einer Bestrahlungsreaktion eines Tumors erfolgt immer in zwei Phasen. In der ersten Phase wird das Tumorwachstum bis zu einem Durchmesser von 9 mm Durchmesser simuliert, was ungefähr $4,7 \cdot 10^7$ Zellen entspricht. Anschließend wird in Phase zwei die Reaktion auf Strahlung simuliert, indem für jede Tumorzelle individuell die Überlebenswahrscheinlichkeit gemäß des linear-quadratischen Modells mit der Sauerstoffverstärkungseffekt-Erweiterung (\rightarrow Gleichung 2.36) berechnet wird. Für die Ermittlung einer Dosiswirkungskurve werden für jeden relevanten Dosispunkt $n = 10$ Tumore simuliert, für die dann die Inzidenzrate bestimmt wird, d.h. das Verhältnis der Anzahl der kontrollierten Tumore k zu der Anzahl der simulierten Tumore n . Ein Tumor gilt als kontrolliert, wenn alle potenziell klonogenen Tumorzellen, also oxische und hypoxische Tumorzellen, abgetötet wurden.

Bei der Simulation der fraktionierten Bestrahlung wird die jeweilige Fraktionszahl konstant gehalten, während die zu applizierende Gesamtdosis durch Anpassung der Fraktionsdosis erreicht wird. Als Anzahl der Fraktionen (F_x) werden 1, 2, 5, 15 und 40 gewählt. 1 F_x entspricht einer Einzeitbestrahlung, und bei einer typischen Gesamtdosis von 60 bis 80 Gy entspricht 40 F_x in etwa der konventionellen Fraktionsdosis in der Strahlentherapie von 1.8 Gy bzw. 2 Gy.

In den Simulationen werden der Zellzyklus und die resultierende zellzyklusabhängige Strahlenempfindlichkeit nicht berücksichtigt. Statt dessen wird eine mittlere Strahlenempfindlichkeit α und β im linear-quadratischen Modell angenommen.

Die für die Simulationen verwendeten Parameter sind in Tabelle 2.4 aufgelistet. Wenn nicht anderes gesagt, beziehen sich alle Simulationen auf gut oxygenierte Tumore.

5.1 Simulationsexperimente

5.1.1 Tumorwachstum

Das Wachstumsverhalten von Tumoren mit Angiogeneseschwellen von 5, 15, 25, 50 und 80 wird bis zu einem Tumordurchmesser von 9 mm untersucht. Exemplarisch wird für jede Angiogeneseschwelle eine Wachstumskurve mit einer Gompertzfunktion

beschrieben und dargestellt. Der Wachstumsverlauf von Tumoren mit einer Angiogeneschwelle von 5, 15, 25 und 80 wird anhand von ausgewählten Schnittbildern der Tumore dokumentiert.

5.1.2 Sauerstoffverteilung

Die Sauerstoffverteilung von Tumoren mit verschiedenen Angiogeneschwellen wird im Tumorkern analysiert. Für die Angiogeneschwellen 5, 15, 25 und 80 werden diese in Form von Sauerstoffhistogrammen dargestellt. Zusätzlich werden die charakteristischen Kenngrößen der Sauerstoffverteilungen, wie Median, 10%, 25%, 75% und 90% Quantile, in Abhängigkeit der Angiogeneschwelle aufgetragen.

5.1.3 Fraktionierung

Für die Fraktionierungsschemata 1 Fx, 2 Fx, 5 Fx, 15 Fx und 40 Fx wird jeweils eine exemplarische Zellüberlebenskurve und die zugehörige Dosiswirkungskurve bestimmt.

5.1.4 Einfluss verschiedener Modellkomponenten auf die Bestrahlung

Die vier Hauptkomponenten des Modells, die die Bestrahlungsreaktion eines Tumors beeinflussen, sind a) das linear-quadratische Modell, b) die Proliferation zwischen den einzelnen Bestrahlungsfractionen, c) der Einfluss der Sauerstoffversorgung und d) die intratumorale Variation der Strahlenempfindlichkeit. Um den jeweiligen Einfluss auf die Bestrahlungsreaktion des Tumors quantitativ zu erfassen, werden zunächst alle Komponenten bis auf die Komponente "linear-quadratisches Modell" ausgeblendet und die resultierenden Dosiswirkungskurven für verschiedene Fraktionierungsschemata bestimmt. Danach werden sukzessiv die anderen Modellkomponenten wieder eingeschaltet und die Auswirkungen auf die Lage der Dosiswirkungskurven untersucht.

5.1.5 Intertumorale Variation der Strahlenempfindlichkeit

Die Strahlenempfindlichkeit von Tumoren ist innerhalb einer Tumorart heterogen. Dieses Verhalten wird simuliert, indem für die Simulationen jeweils verschiedene Werte für den Parameter α des linear-quadratischen Modells angenommen werden. Diese α -Werte folgten einer Gaussverteilung mit dem Mittelwert $\bar{\alpha}$ und der Standardabweichung 10% oder 30% von $\bar{\alpha}$. Die Simulationen werden für 1 Fx und 40 Fx durchgeführt. Zum besseren Verständnis des Verhaltens wird die Simulation für 40 Fx auch noch ohne Berücksichtigung der Proliferation zwischen den Fractionen durchgeführt.

5.1.6 Angiogenese

Der wesentliche Parameter, der die Sauerstoffverteilung im Tumor bestimmt, ist die Angiogeneseschwelle (AGS). Sie hat eine willkürliche Einheit und gibt an, bei welcher Stimulushöhe sich eine Kapillarzelle teilt. Je höher die AGS, desto mehr Tumorangiogenesefaktoren werden zur Stimulation benötigt. Zur Veranschaulichung wird für verschiedene AGS die zeitliche Entwicklung eines Tumors während der Wachstumsphase dargestellt. Es wird jeweils eine exemplarische Häufigkeitsverteilung des Sauerstoffpartialdrucks in einem Tumor nach der Wachstumsphase ermittelt. Zusätzlich werden der mediane Sauerstoffpartialdruck sowie geeignete Quantile in Abhängigkeit der AGS berechnet. Für 1 Fx und 40 Fx werden Dosiswirkungskurven ermittelt, sowie die für 40 Fx, wenn die Proliferation in den Bestrahlungspausen nicht berücksichtigt wird.

5.2 Auswertung der Simulationsergebnisse

5.2.1 Anpassung von Dosiswirkungskurven

Für die Ermittlung der Dosiswirkungskurve werden für relevante Dosispunkte (D_1 bis D_N) die jeweilige Anzahl der aufgetretenen Tumorkontrollen k bei n bestrahlten Tumoren und die daraus resultierende Inzidenzrate $\frac{k}{n}$ bestimmt. Der zu beobachtene Effekt ist binär (Tumor ist kontrolliert oder nicht). Alle Tumorbestrahlungen werden unabhängig voneinander simuliert. Daher ist das Ereignis Tumorkontrolle binomialverteilt. Die Wahrscheinlichkeit, k_i Tumore von n mit der Dosis D_i bestrahlte Tumore bei gegebener Tumorkontrollwahrscheinlichkeit $p(D_i)$ zu kontrollieren kann durch

$$P(k_i, D_i) = \binom{n}{k_i} p(D_i)^{k_i} (1 - p(D_i))^{n-k_i} \quad (2.37)$$

berechnet werden (\rightarrow Anhang, Abschnitt 1.1). Die Funktion $p(D)$ ist die gesuchte Dosiswirkungskurve und kann mit Hilfe der logistischen Regression (\rightarrow Anhang, Abschnitt 1.3) aus den modellierten Inzidenzraten bestimmt werden. Zur Parametrisierung von $p(D)$ wird das logistische Modell mit einer unabhängigen Variablen D und zwei Parametern, b_0 und b_1 , verwendet :

$$p(D) = \frac{1}{1 + e^{-b_0 - b_1 D}} \quad (2.38)$$

Die Parameter b_0 und b_1 werden so geschätzt, dass $p(D)$ am wahrscheinlichsten die simulierten, diskreten Inzidenzraten reproduziert, d.h. $P = \prod_{i=1}^N P(k_i, D_i)$ ist maximal. Dieses Verfahren heißt "Maximum-Likelihood"-Methode (\rightarrow Anhang, Abschnitt 1.2). Die Toleranzdosis D_{50} , bei der die Wahrscheinlichkeit einer Tumorkontrolle 50% beträgt, ist aus den Parametern b_0 und b_1 aus Gleichung 2.38 direkt berechenbar:

$$D_{50} = -\frac{b_0}{b_1} \quad (2.39)$$

Die Unsicherheit für D_{50} wird gemäß

$$\frac{\sigma_{D_{50}}}{D_{50}} = \sqrt{\left(\frac{\sigma_{b_0}}{b_0}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_{b_1}}{b_1}\right)^2 - 2\frac{\text{cov}(b_0, b_1)}{b_0 b_1}} \quad (2.40)$$

berechnet. σ_{b_0} und σ_{b_1} sind die jeweiligen Unsicherheiten der Variablen b_0 und b_1 und $\text{cov}(b_0, b_1)$ ist die Kovarianz.

5.2.2 Ermittlung des α/β -Verhältnisses aus den Toleranzdosen D_{50}

Wenn das linear-quadratische Modell in der fraktionierten Version (2.9) streng gültig ist, kann durch elementare Umformungen und Betrachtung des Punktes mit der Überlebenswahrscheinlichkeit $SF = 50\%$ für $D = D_{50}$ eine Relationen zwischen D_{50} und d_{50} , der Dosis pro Fraktion am Punkt D_{50} , in Form einer Geradengleichung erzielt werden:

$$D_{50} = -\frac{\beta}{\alpha} d_{50} D_{50} + \frac{\ln 2}{\alpha} \quad (2.41)$$

Sind für verschiedene Fraktionierungsschemata die jeweiligen Wertepaare D_{50} und d_{50} bekannt, kann durch Auftragung von D_{50} in Abhängigkeit des Produkts von d_{50} und D_{50} gemäß der Gleichung 2.41 das α zu β -Verhältnis aus dem negativen Kehrwert der Steigung der Regressionsgeraden bestimmt werden. Das Verfahren wird in [16] vorgeschlagen. Es eignet sich besonders für die Visualisierung von Abweichungen vom linear-quadratischen Modell. Der Nachteil dieser Methode ist, dass bei der Fehlerbestimmung die Werte der Abszissen- und Ordinatenachse miteinander korreliert sind und die aus der Anpassung resultierende Unsicherheit von α/β nicht zuverlässig ist.

5.2.3 Ermittlung des α/β -Verhältnisses direkt aus den Datenpunkten der Fraktionierungsexperimente

Zur Schätzung des α/β -Verhältnisses aus dem gesamten Datensatz von Fraktionierungsexperimenten wird das logistische Modell mit zwei Variablen ($D =$ Gesamtdosis und $d =$ Fraktionsdosis) benutzt:

$$p(D) = \frac{1}{1 + e^{-b_0 - b_1 D - b_2 d D}} \quad (2.42)$$

b_0 , b_1 und b_2 sind die zu schätzenden Regressionsparameter. Das α/β -Verhältnis ist dann gleich dem Verhältnis von b_1 und b_2 [70],

$$\frac{\alpha}{\beta} = \frac{b_1}{b_2} \quad (2.43)$$

Ein großer Vorteil dieser Methode liegt in der besseren Statistik, da alle Daten zur Bestimmung des α/β -Verhältnisses benutzt werden und nicht nur die aus den Originaldaten extrahierten D_{50} -Werte. Zusätzlich ist eine zuverlässige Fehlerabschätzung möglich. Für alle statistischen Auswertungen wird das Programm STATISTICA [66] benutzt.

Parameter	Symbol	Wert	Referenz
<i>Tumorwachstum:</i>			
Zelldurchmesser		20 μm	[6]
Radius der Kapillarzellen	b	10 μm	[6]
Anfängliche Distanz zwischen den Kapillarzellen	d_{CAP}	140 μm	[6]
Zellzykluszeit	T_C	3 Tage	[6]
Schwellenwert für Hypoxie		5 mmHg	[9, 56]
Schwellenwert für Nekrose		1 mmHg	[62]
Sauerstoff-Diffusionskonstante	D_{O_2}	$2 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$	[68]
Sauerstoffverbrauchsrate	g_t	$1.2 \cdot 10^{-4}$ (ml O_2 /(cm ³ Gewebe s))	[68]
Löslichkeitskonstante für Sauerstoff	α_t	$2.14 \cdot 10^{-5}$ (ml O_2 /(cm ³ mmHg))	[73]
Sauerstoffverbrauchsrate in mmHg / s	$\rho_{O_2}^-$	5.6 mmHg / s (= g_t/α_t)	
Maximaler Diffusionsradius für Sauerstoff	a	140 μm	[71]
Wachstumsfraktion	GF	85% - 100%	[6]
Apoptosefraktion	AF	0% - 15%	[6]
- während der Bestrahlung		0%	[6]
Resorptionszeit			
- Nekrotische Zellen	T_R	3 Tage - 36 Tage	
- Apoptische Zellen		1.5 Tage - 18 Tage	
TAF Emmisionsfaktor	τ	100	
Maximaler Diffusionsradius für TAF	a	140 μm	
Angiogeneseschwelle	AGS	1 - 80	
<i>Strahlenreaktion:</i>			
Intrinsische Strahlenempfindlichkeit	α	0.35 Gy ⁻¹	
	β	0.035 Gy ⁻²	
	α/β	10 Gy	[78]
Variation der Strahlenempfindlichkeit			
- intra-tumoral α	σ_{α}^{intra}	5% α	[6]
- intra-tumoral β	σ_{β}^{intra}	5% β	[6]
- inter-tumoral α	σ_{α}^{inter}	0% - 30% α	
Ersatzrate Fibroblasten	F_{fib}	10%	
<i>Parameterisierung des OER:</i>			
Maximalwert des OER	m	3	[35]
Sauerstoffpartialdruck bei $OER = \frac{m+1}{2}$	k	3 mmHg	[35]

Tabelle 2.4: In den Simulationen verwendete Parameter

3 Ergebnisse

Der Aufbau des in dieser Arbeit vorgestellten Modells zur Simulation von Tumorstadium und -reaktion auf Bestrahlung und die verwendeten Parameter sind im vorhergehenden Kapitel, Abschnitt 2.4, erläutert worden. Hier werden die Ergebnisse der Arbeit vorgestellt, während die Diskussion der Ergebnisse im nächsten Kapitel erfolgt. Dieses Kapitel beginnt mit der Wachstumssimulation von Tumoren mit unterschiedlich guter Oxygenierung, welche durch den Wert der Angiogeneseschwelle im Modell festgelegt wird. Diese Wachstumskurven können mit der Gompertz-Funktion beschrieben werden, deren Fitparameter a und b berechnet und für die verschiedenen Tumore angegeben werden. Die Auswirkungen der unterschiedlich guten Sauerstoffversorgung werden anhand von Schnittbildern von den mit der Wachstumskurve beschriebenen Tumoren veranschaulicht. Die Häufigkeitsverteilungen des vorhandenen Sauerstoffs im Tumorkern nach der Wachstumsphase wird analysiert und in Form von Sauerstoffhistogrammen dargestellt. Zusammenfassend werden die charakteristischen Größen der Sauerstoffhistogramme, der Median und ausgewählte Quantile, in Abhängigkeit der Angiogeneseschwelle dargestellt. Im Anschluss wird der Einfluss der Fraktionierung einer Bestrahlung anhand der Zellüberlebenskurven von nicht-kontrollierten, gut oxygenierten Tumoren gezeigt. Die unterschiedliche Strahlenreaktion von gut oxygenierten Tumoren aufgrund der Fraktionierung wird zudem noch anhand von simulierten Dosiswirkungskurven beschrieben. Die Modellkomponenten bei der Bestrahlung sind das linear-quadratische Modell, welches die Überlebenswahrscheinlichkeit einer einzelnen Zelle bei Bestrahlung bestimmt, die Proliferation während der Bestrahlungspausen, der Einfluss der Anwesenheit von Sauerstoff bei der Bestrahlung und die intratumorale Variation der Strahlenempfindlichkeit. Der Einfluss der einzelnen Komponenten auf die resultierende Strahlenreaktion des Tumors wird in Form von Dosiswirkungskurven analysiert. Das Zusammenspiel zwischen intertumoraler Variation der Strahlenempfindlichkeit, der Fraktionierung der Bestrahlung und der Proliferation in den Bestrahlungspausen wird anhand von Dosiswirkungskurven bestimmt. Die abschließende Untersuchung befasst sich mit dem Einfluss der Oxygenierung auf die Strahlenwirkung unter Berücksichtigung der Proliferation in den Bestrahlungspausen.

1 Wachstum

Ein wesentlicher Parameter für die Wachstumskinetik der simulierten Tumore ist die Angiogeneseschwelle. Ihr Einfluss auf die Wachstumsgeschwindigkeit ist in Abbildung 3.1 für die Angiogeneseschwellen 5, 15, 25, 50 und 80 dargestellt. Die Anzahl

der Tumorzellen in Abhängigkeit der Zeit wird jeweils durch eine Gompertz-Funktion beschrieben (Siehe Abschnitt 2.2.2). Die halblogarithmische Darstellung zeigt sehr gut, dass die Wachstumskurven für die Angiogeneseschwellen 5 und 15 annähernd exponentiell verlaufen. Je höher die Angiogeneseschwelle ist, desto mehr weicht das Wachstumsverhalten vom exponentiellen Wachstum ab und desto langsamer wächst der Tumor. Durch die Angiogenese wird das Wachstum eines Tumors beschleunigt. Je mehr Angiogenese stattfinden kann, welches durch die Absenkung der Angiogeneseschwelle gesteuert wird, desto mehr wird das Wachstum gesteigert.

Die Wachstumskurven für die Angiogeneseschwellen 50 und 80 verlaufen sehr nahe beieinander. Deshalb werden bei den nachfolgenden Simulationen nur noch Tumore mit Angiogeneseschwellen von 5, 15, 25 und 80 betrachtet.

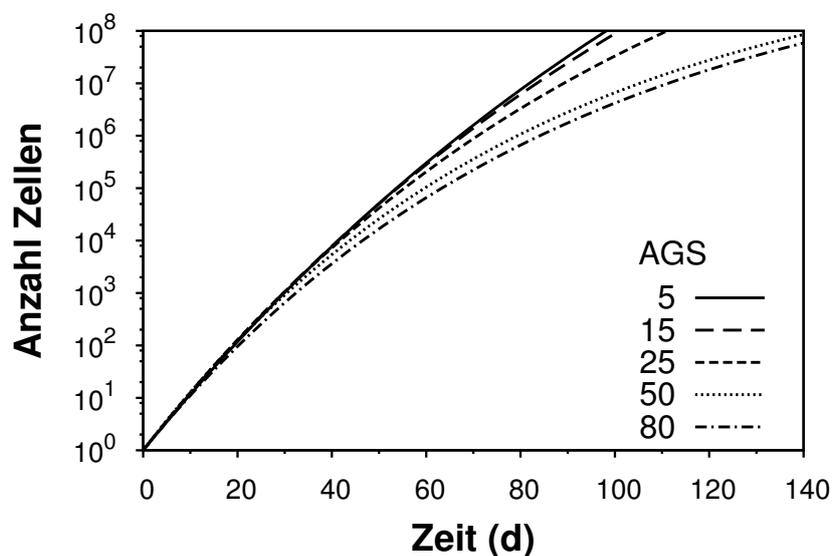


Abbildung 3.1: Wachstumskurven für verschiedene Angiogeneseschwellen (AGS). Während die Wachstumskurve mit einer Angiogeneseschwelle von 5 nahezu exponentiell verläuft, weichen die Kurven mit steigender Angiogeneseschwelle zunehmend vom exponentiellen Wachstum ab.

Alle Wachstumskurven lassen sich mit einer Gompertz-Funktion (Gleichung 2.3) beschreiben. Die Fit-Parameter a und b der Gompertz-Funktion für die jeweilige Angiogeneseschwelle sind in Tabelle 3.1 aufgeführt.

Abbildung 3.2 zeigt den Wachstumsverlauf für Tumore mit verschiedenen Angiogeneseschwellen. Das Wachstum aller Tumore wurde bis zu einer Größe von 9 mm Durchmesser simuliert ("9 mm"). Oxische Zellen sind in grün dargestellt, hypoxische Zellen in blau, nekrotische Zellen in schwarz, apoptotische Zellen in cyan, Kapillarzellen in rot und Fibroblasten in gelb. Fibroblasten sind in dieser Abbildung nicht zu sehen, denn sie treten erst nach der Bestrahlungssimulation auf. Apoptotische Tumorzellen und Kapillarzellen können im Rahmen der Auflösung nicht sichtbar dargestellt werden. Zur Verbesserung der Erkennbarkeit sind jeweils die ersten drei Schnittbilder der Tumore um einen Faktor zwei vergrößert dargestellt. Es ist zu sehen, dass mit Erhöhung der

Angiogeneseschwelle	$a \text{ ((12 h)}^{-1})$	$b \text{ ((12 h)}^{-1})$
5	$0,127 \pm 1,18 \cdot 10^{-4}$	$3,27 \cdot 10^{-3} \pm 1,15 \cdot 10^{-5}$
15	$0,129 \pm 1,40 \cdot 10^{-4}$	$3,70 \cdot 10^{-3} \pm 1,34 \cdot 10^{-5}$
25	$0,133 \pm 2,49 \cdot 10^{-4}$	$4,66 \cdot 10^{-3} \pm 2,24 \cdot 10^{-5}$
50	$0,136 \pm 8,91 \cdot 10^{-5}$	$6,07 \cdot 10^{-3} \pm 7,15 \cdot 10^{-6}$
80	$0,127 \pm 7,35 \cdot 10^{-5}$	$5,66 \cdot 10^{-3} \pm 5,92 \cdot 10^{-6}$

Tabelle 3.1: Parameter a und b der mit den Gompertz-Funktion beschriebenen Wachstumskurven.

Angiogeneseschwelle die Tumore langsamer wachsen. Um die Struktur der Tumore zu verdeutlichen, ist ein Stück in Form eines Quadrates aus dem Bild eines Tumors mit einer Angiogeneseschwelle von 25 vergrößert hervorgehoben. Alle Schnittbilder der bis zu der gegebenen Größe gewachsenen Tumore ("9 mm") sind in Abbildung 3.3 zur besseren Sicht noch einmal vergrößert dargestellt. Die Zahl der oxischen und somit aktiv proliferierenden Tumorzellen nimmt mit steigender Angiogeneseschwelle ab. Bei einer Angiogeneseschwelle von 5 besteht der Tumor fast ausschließlich aus oxischen Tumorzellen. Wird die Angiogeneseschwelle auf 15 erhöht, so bilden sich kleine hypoxische und nekrotische Areale aus. Diese sind bei der Angiogeneseschwelle 25 deutlich größer und häufiger und sehen wie kleine blau umrandete schwarze Inseln im Tumor aus. Bei einer Tumorangiogeneseschwelle von 80 ist der Tumorkern quasi nekrotisch, wie in der Abbildung 3.3 (AGS = 80) an der fast durchgängig schwarzgefärbten Innenfläche des Tumors zu sehen. Das Wachstum findet praktisch nur noch in dem äußeren, gut mit Sauerstoff versorgten grünen Ring statt.

Mit diesem Modell ist es also durch die Wahl der Angiogeneseschwelle möglich, die Oxygenierung und somit die Morphologie eines Tumors zu steuern. Das Spektrum reicht von gut mit Sauerstoff versorgten Tumoren mit einer Angiogeneseschwelle von 5 bis zu schlecht mit Sauerstoff versorgten, einen nekrotischen Kern ausbildenden Tumoren mit einer Angiogeneseschwelle von 80.

2 Sauerstoffverteilung im Tumor

Die Sauerstoffverteilung im Tumor ist für die Strahlenreaktion von Tumoren bei einer Bestrahlung mit locker ionisierender Strahlung von entscheidender Bedeutung. Im Folgenden wird die Häufigkeitsverteilung des Sauerstoffpartialdrucks im Inneren der simulierten Tumore betrachtet. Die für verschiedene Angiogeneseschwellen berechnete Sauerstoffverteilung im Tumorkern ist in Abbildung 3.4a zu sehen. Das kleine Bildchen des Tumors zeigt anhand des eingezeichneten weißen Kreises die Region, in der das Sauerstoffhistogramm berechnet wurde. Für die Angiogeneseschwellen 5, 15 und 25 ist das Histogramm eine glatte Kurve, bei einer Angiogeneseschwelle von 80 ist das Histogramm weniger glatt. Dies kommt daher, dass bei dieser Angiogenese-

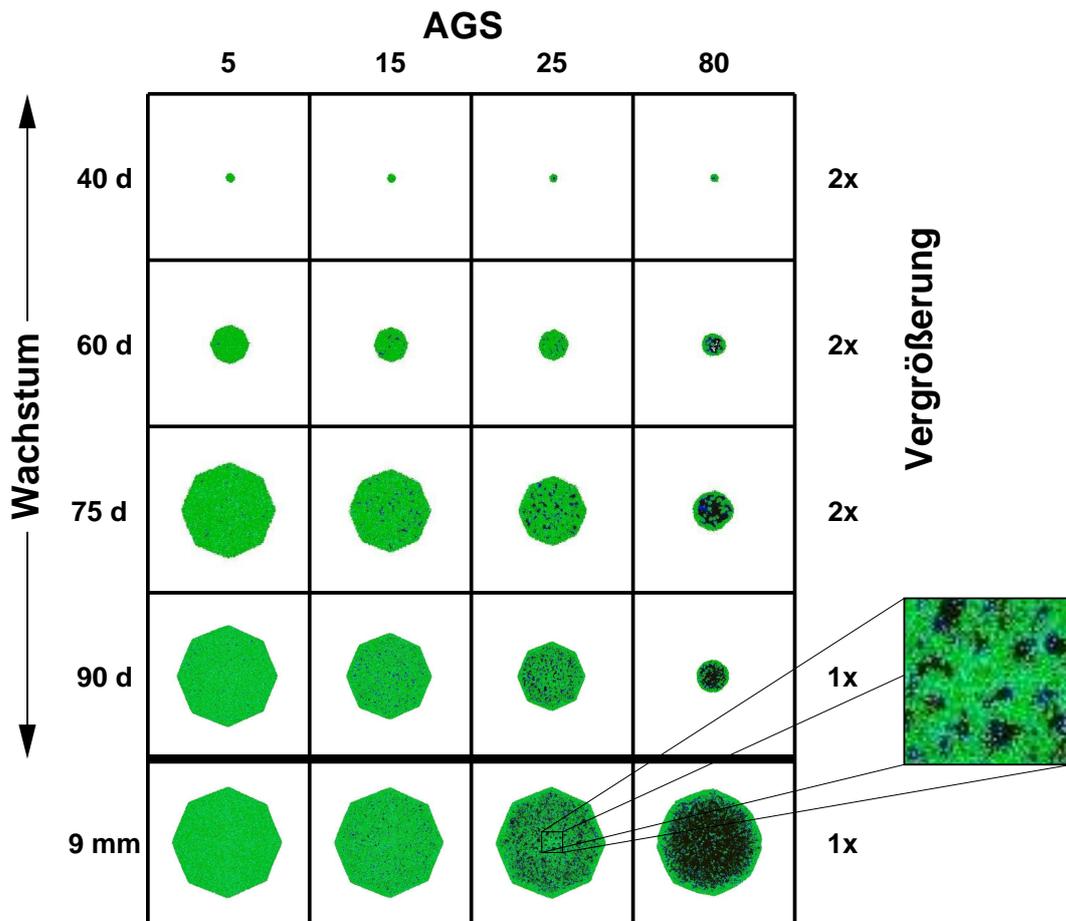


Abbildung 3.2: Wachstumsverlauf von Tumoren mit verschieden hoher Angiogeneseschwelle (AGS). Grün bedeutet hier oxische Tumorzellen, blau hypoxische Tumorzellen, schwarz nekrotische Tumorzellen, cyan apoptotische Tumorzellen und rot sind die Kapillarzellen. Die apoptotischen Tumorzellen und die Kapillarzellen können im Rahmen der Auflösung nicht sichtbar dargestellt werden. Links ist das Alter der simulierten Tumore in Tage angegeben, rechts der Vergrößerungsfaktor der Bilder. Die letzte Reihe der Tumorschnittbilder bezieht sich auf Tumore, die bis zu einer Größe von 9 mm simuliert wurden. Dies wurde für verschiedene AGS zu unterschiedlichen Zeiten erreicht.

schwelle bei fast 50% aller Zellen der Sauerstoffpartialdruck kleiner als 1 mmHg ist und deshalb zu wenige Datenpunkte auf die übrigen Bereiche des Sauerstoffhistogramms zu verteilen sind. Daher ist die Statistik für eine so hoch aufgelöste Darstellung zu schlecht. Ist das Maximum der Sauerstoffverteilung bei einer Angiogeneseschwelle von 5 noch zwischen 20 mmHg und 40 mmHg zu finden, verschiebt sich die Sauerstoffverteilung mit ansteigender Angiogeneseschwelle zu niedrigeren Partialdrücken. Das Maximum der Sauerstoffverteilung bei einer Angiogeneseschwelle von 80 liegt bei 0-1 mmHg.

In Abbildung 3.4b ist zusätzlich eine zusammenfassende Darstellung der wesentlichen Merkmale der Sauerstoffverteilungen für verschiedene Angiogeneseschwellen in Form

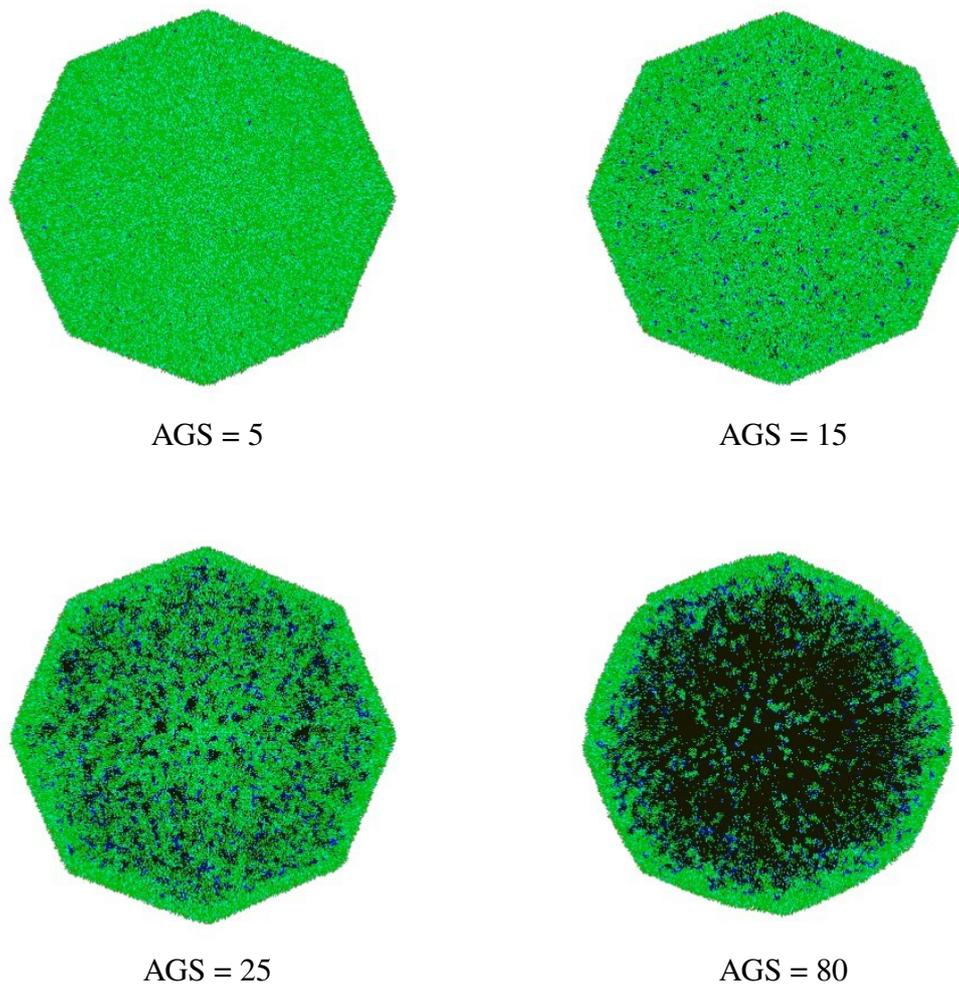


Abbildung 3.3: Einfluss des Angiogeneseschwellenwerts (AGS) auf die Ausbildung eines Tumors. Dargestellt sind die Schnittbilder von Tumoren, deren Wachstum bis zu einem Durchmesser von 9 mm simuliert wurden. Die apoptotischen Tumorzellen und die Kapillarzellen können hier mangels Auflösung nicht dargestellt werden.

des Medians, und der 10%, 25%, 75% und 90% Quantile dargestellt. Der Median und die dazugehörigen Quantile nehmen mit steigender Angiogeneseschwelle stetig ab. Ab einer Angiogeneseschwelle von 40 ist der Median bei 2 mmHg und die Sauerstoffverteilung ändert sich nahezu nicht mehr.

3 Fraktionierung

Die Kontrollwahrscheinlichkeit von Tumoren bei Bestrahlung hängt entscheidend davon ab, ob die Dosis fraktioniert oder als Einzeitbestrahlung appliziert wird. In diesem Abschnitt wird der Einfluss einer Fraktionierung auf die simulierten Tumore

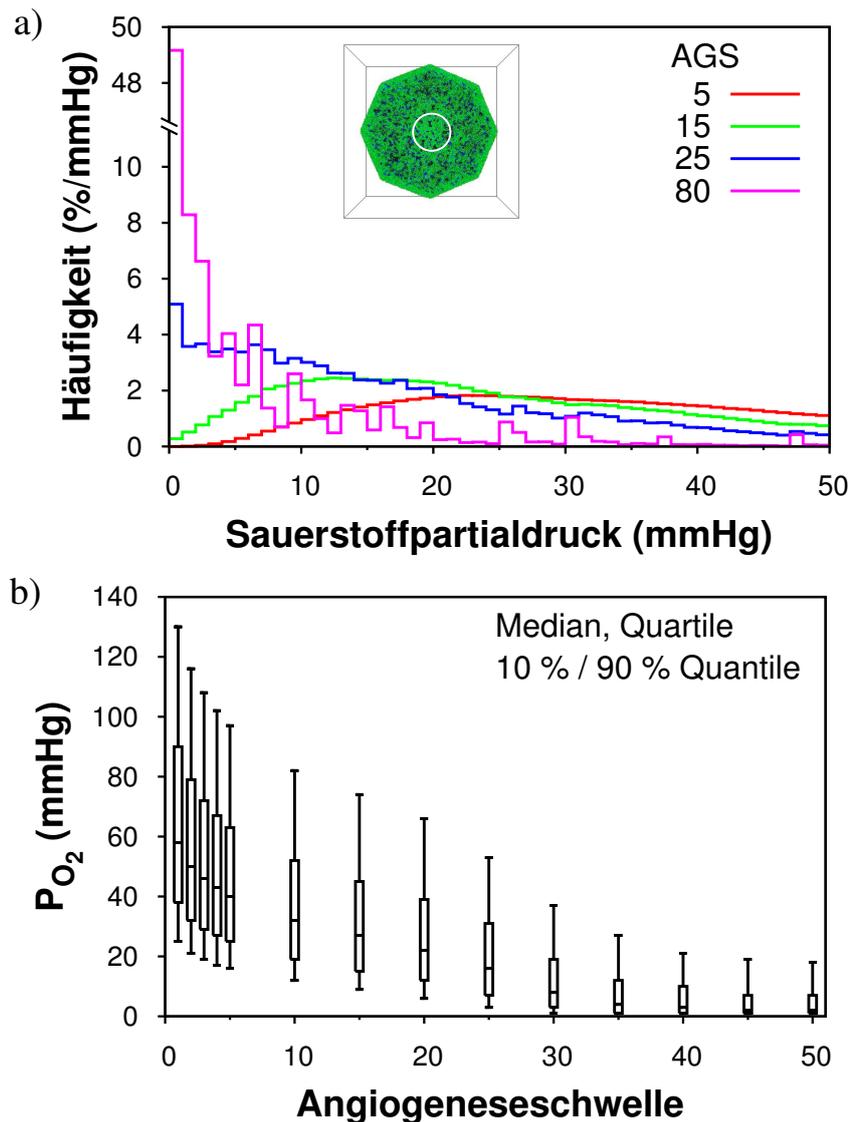


Abbildung 3.4: a) Verteilung des Sauerstoffpartialdrucks im Tumorkern. Die Region, in der die Häufigkeitsverteilung des Sauerstoffs berechnet wurde, ist als weißer Kreis im kleinen Tumorbild angedeutet. b) Zusammenfassende Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Sauerstoffs im Tumorkern in Abhängigkeit der Angiogeneseschwelle. Dargestellt sind der Median und die 10%, 25%, 75% und 90% Quantile in Abhängigkeit der Angiogeneseschwelle

untersucht. Dazu werden Zellüberlebenskurven von gut oxygenierten (AGS = 5), jedoch nicht kontrollierten Tumoren für verschiedene Fraktionierungsschemata in Abildung 3.5 dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Überlebenskurven umso flacher werden, je mehr Fraktionen zum Erreichen der Gesamtdosis appliziert werden. Die Bestrahlungspausen am "Wochenende" sind besonders bei den Fraktionierungsschemata 15 Fx und 40 Fx durch das periodisch wiederkehrende sprunghafte Ansteigen der Anzahl Tumorzellen zu beobachten. Dazwischen sind jeweils vier kleinere Anstiege zu

sehen, die durch das zweimal tägliche Überprüfen des Tumorstatus herrühren. Diese Anstiege zeigen die in dem Abschnitt 2.4 beschriebene Repopulierung von Tumorzellen während einer fraktionierten Bestrahlung. Hier wird zudem noch deutlich, dass der Übergang von der Einzeitbestrahlung ("1 Fx") zu einer fraktionierten Bestrahlung mit 40 Fraktionen ("40 Fx") die Erhöhung der Dosis um ungefähr einen Faktor drei erfordert, um die gleiche Zellüberlebensrate zu erhalten.

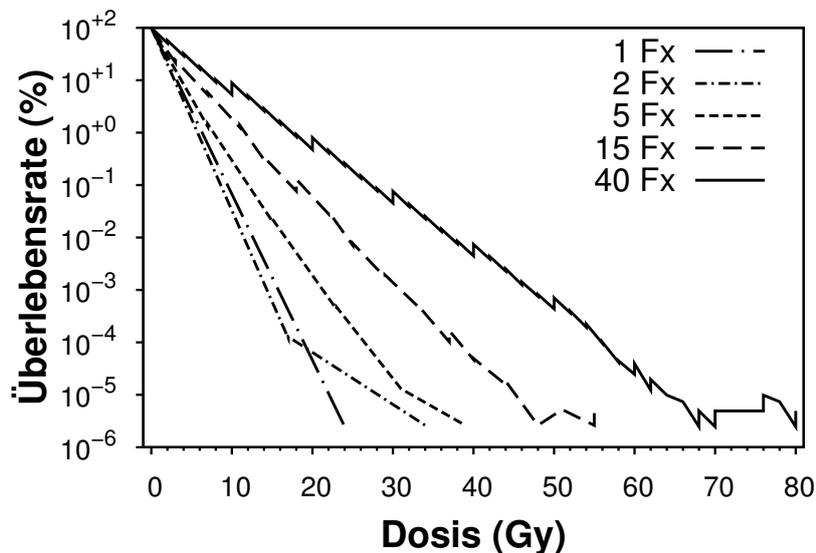


Abbildung 3.5: Beispielhafte Strahlenreaktion von gut oxygenierten Tumoren für verschiedene Fraktionierungsschemata in Form von Zellüberlebenskurven.

Die zu der Abbildung 3.5 gehörenden Dosiswirkungskurven sind in Abbildung 3.6 dargestellt. Die flacher werdende Steigung der Zellüberlebenskurven mit zunehmender Anzahl von Fraktionen spiegelt sich in der ansteigenden Toleranzdosis D_{50} , wider. Für eine Einzeitbestrahlung ist die Toleranzdosis am kleinsten. Je mehr Fraktionen zum Erreichen der Gesamtdosis appliziert wurden, desto höher ist die resultierende Toleranzdosis. Der Übergang von der Einzeitbestrahlung ("1 Fx") zu einer fraktionierten Bestrahlung mit 40 Fraktionen ("40 Fx") erfordert für die gleiche Toleranzdosis D_{50} ebenfalls die Erhöhung der Gesamtdosis um ungefähr einen Faktor drei.

4 Modellkomponenten

4.1 Einfluss auf die Dosiswirkungskurven

Die für die Bestrahlungsreaktion maßgeblichen Modellkomponenten sind das linear-quadratische Modell, nach dem die Überlebenswahrscheinlichkeit jeder einzelnen Zelle bestimmt wird, die Proliferation in den Bestrahlungspausen, der Einfluss des vorhandenen Sauerstoffpartialdrucks auf die Strahlenempfindlichkeit und die

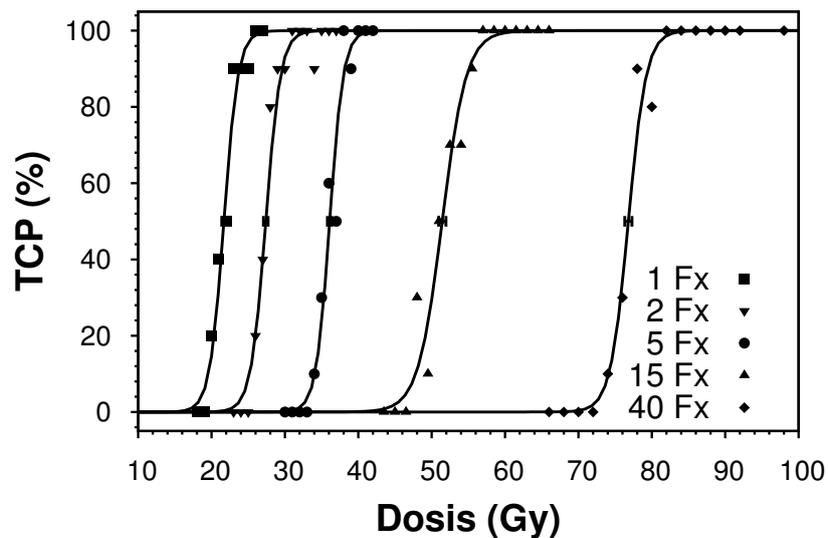


Abbildung 3.6: Strahlenreaktion von gut oxygenierten Tumoren für verschiedene Fraktionierungsschemata in Form von Dosiswirkungskurven.

Variation der Strahlenempfindlichkeit der Zellen innerhalb eines Tumors. Ausgehend von der Strahlenreaktion, die allein vom linear-quadratischen Modell bestimmt wird, werden die anderen Modellkomponenten sukzessiv eingeschaltet und der Bestrahlungseffekt für verschiedene Fraktionierungsschemata analysiert. Abbildung 3.7 zeigt den Einfluss der Modellkomponenten auf die Dosiswirkungskurven für die Fraktionierungsschemata 1 Fx, 15 Fx und 40 Fx jeweils für die Angiogeneseschwellen 5 und 25.

Linear-quadratisches Modell, "LQM"

Wird die Antwort des Tumors auf Bestrahlung alleine vom linear-quadratischen Modell bestimmt ("LQM"), so ist die Toleranzdosis bei allen Fraktionierungsschemata am niedrigsten. Die mit dem Modell simulierten Toleranzdosen D_{50} sind in der zweiten und dritten Spalte der Tabelle 3.2 aufgeführt. Für alle Fraktionierungsschemata sind die Toleranzdosen für Tumore mit einer Angiogeneseschwelle von 5 und die für Tumore mit einer Angiogeneseschwelle von 25 im gleichen Dosisbereich.

Ausgehend von der Toleranzdosis D_{50} für die Einzeitbestrahlung (AGS=5), 18,4 Gy, lassen sich mit Hilfe des linear-quadratischen Modells (Gleichung 2.9) die Toleranzdosen D_{50} für andere Fraktionierungsschemata berechnen. Diese sind in der vierten Spalte der Tabelle 3.2 aufgelistet und zeigen eine gute Übereinstimmung mit denen, die im Modell erzielt wurden.

Proliferation, "+ prol."

Mit Berücksichtigung der Proliferation zwischen den Bestrahlungen (" + prol. ") steigt für beide untersuchten Angiogeneseschwellen die Toleranzdosis mit zunehmender Fraktionszahl stark an. Bei der Einzeitbestrahlung (" 1 Fx ") gibt es keinen Unterschied

Anzahl Fraktionen	Aus 1 Fx berechnete		
	D_{50} (Gy) AGS=5	D_{50} (Gy) AGS=25	D_{50} (Gy) AGS=5
1	18,4 ± 0,2	18,0 ± 0,1	-
2	23,4 ± 0,2	-	23,8
5	31,3 ± 0,2	-	31,9
15	40,7 ± 0,5	40,6 ± 0,4	41,0
40	46,3 ± 0,4	45,2 ± 0,5	46,8

Tabelle 3.2: Für verschiedene Fraktionierungsschemata emittelte Toleranzdosen D_{50} , wenn nur das linear-quadratische Modell bei der Simulation der Reaktion eines Tumors auf Bestrahlung berücksichtigt wird (Spalte 2 und 3). Die Toleranzdosen in Spalte 4 sind durch Umrechnung der Einzeitbestrahlung (AGS=5) in die anderen Fraktionierungsschemata mit Hilfe der Gleichung 2.9 gewonnen worden.

zu "LQM", da keine Bestrahlungspause existiert, in der die Tumorzellen proliferieren könnten. Die Proliferation ist bei einer Bestrahlung mit 40 Fraktionen hauptverantwortlich für die erhöhte Toleranzdosis D_{50} . Die Toleranzdosis für Tumore mit einer Angiogeneseschwelle von 5 liegt für die Fraktionierungsschemata 15 Fx und 40 Fx oberhalb von denen der Tumore mit einer Angiogeneseschwelle von 25.

Sauerstoffeffekt, "+ OER"

Die Strahlenreaktion einer Zelle hängt auch von dem ihr zur Verfügung stehenden Sauerstoff ab. Dieser Einfluss ist mit "+ OER" symbolisiert. Bei Berücksichtigung des Sauerstoffs ist die Toleranzdosis bei Tumoren mit einer Angiogeneseschwelle von 5 bei allen Fraktionierungsschemata um einen nahezu konstanten Dosiswert von 4 -6 Gy relativ zur Toleranzdosis, die unter der Einbeziehung der Proliferation erzielt wurde, erhöht. Bei Tumoren mit einer Angiogeneseschwelle von 25 ist der Einfluss des Sauerstoffeffekts auf die Toleranzdosis von der Fraktionszahl abhängig. Je größer die Fraktionszahl, desto weniger wirkt sich der Effekt der Verschiebung der Toleranzdosis zu höheren Dosen aufgrund der Einbeziehung des Sauerstoffs in die Strahlenreaktion aus. Die Toleranzdosis für Tumore mit einer Angiogeneseschwelle von 5 liegt bei der Betrachtung des Sauerstoffeffektes für alle Fraktionierungsschemata erstmals unterhalb von denen der Tumore mit einer Angiogeneseschwelle von 25. Ausgehend von der Einzeitbestrahlung erhöht sich die Toleranzdosis bei den Tumoren mit einer Angiogeneseschwelle von 5 um circa 30%, bei Tumoren mit Angiogeneseschwelle von 25 fast um einen Faktor zwei. Bei höheren Fraktionszahlen scheint die Proliferation diesen Effekt teilweise zu kompensieren.

Variation der Strahlenempfindlichkeit, "+ var."

Die intratumorale Strahlenempfindlichkeit wird in "+ var." mit in die Tumorreaktion auf Bestrahlung einbezogen. Diese Modellkomponente hat jedoch keinen signifikanten

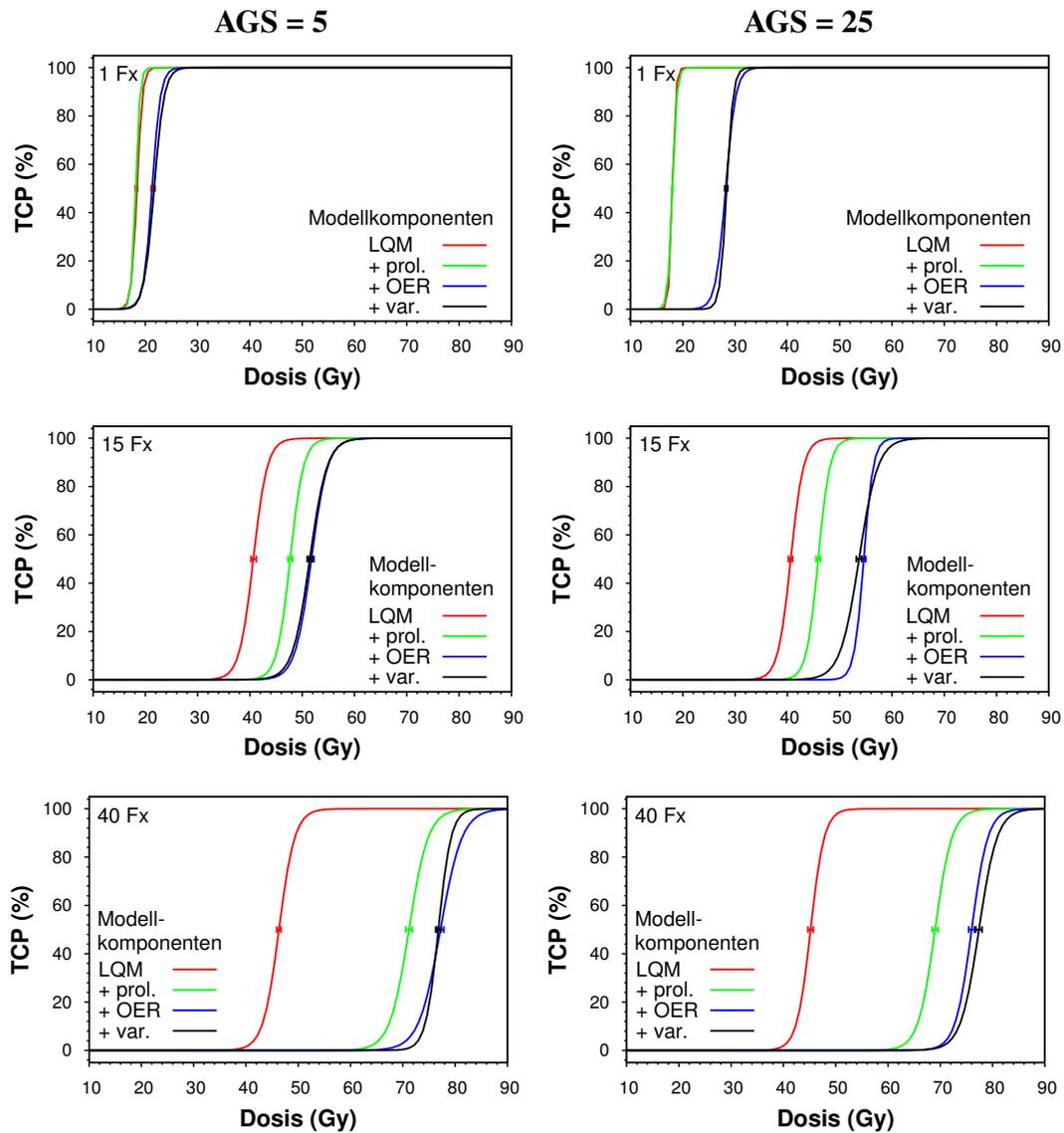


Abbildung 3.7: Einfluss der Modellkomponenten auf die Dosiswirkungskurve für unterschiedliche Fraktionierungsschemata. Links sind Tumore mit einer Angiogeneschwelle von 5 untersucht worden, rechts mit einer Angiogeneschwelle von 25. “LQM” bedeutet, dass nur das linear-quadratische Modell bei der Bestimmung der Strahlenreaktion berücksichtigt wurde. “+ prol.,” “+ OER” und “+ var.” bedeuten, dass sukzessiv die Proliferation, der Einfluss des Sauerstoffs und die intratumorale Variation der Strahlenempfindlichkeit bei der Ermittlung der Strahlenreaktion integriert wurde. Die Datenpunkte wurden zur besseren Übersicht nicht dargestellt

Einfluss auf die Dosiswirkungskurve. Sie fällt praktisch mit der Dosiswirkungskurve “+ OER” für beide Angiogeneschwellen und allen Fraktionierungsschemata zusammen.

4.2 Bestimmung der resultierenden α/β -Verhältnisse

Graphische Bestimmung

Unter der Annahme, dass die Strahlenreaktion ausschließlich durch das linear-quadratische Modell bestimmt wird und andere die Strahlenreaktionen beeinflussenden Effekte vernachlässigbar sind, kann das α/β -Verhältnis aus Fraktionierungsexperimenten bestimmt werden. Dazu wird die dann geltende lineare Beziehung zwischen der Toleranzdosis D_{50} und dem Produkt aus der Toleranzdosis und der dazugehörigen Fraktionsdosis, $D_{50} \cdot d_{50}$, nach [16] ausgenutzt. Alle Datenpunkte einer Simulationsreihe müssten auf einer Geraden liegen, aus deren negativen Steigung dann das α/β -Verhältnis abgelesen werden könnte. In Graphik 3.8 ist D_{50} gegen

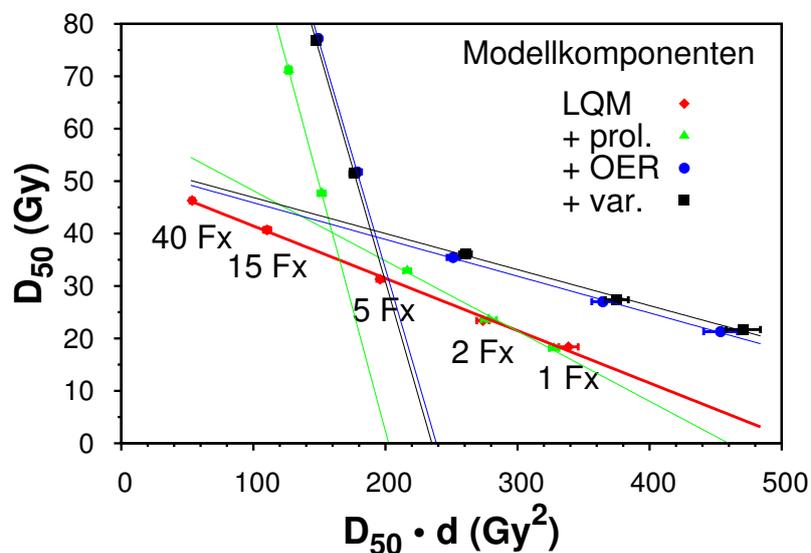


Abbildung 3.8: Graphische Ermittlung des α/β -Verhältnisses aus den Dosiswirkungskurven mit verschiedenen Fraktionierungsschemata durch Auftragung der Toleranzdosis D_{50} versus dem Produkt aus der Toleranzdosis und der dazugehörigen Fraktionsdosis d_{50} . Die Datenpunkte beziehen sich auf die resultierenden Strahlenreaktionen eines Tumors mit einer Angiogeneseschwelle von 5, wenn diese ausgehend vom linear-quadratischen Modell ("LQM") durch die sukzessiv zusätzlich berücksichtigten Modellkomponenten bestimmt werden. Die Modellkomponenten sind das reine linear-quadratische Modell, die Proliferation während der Bestrahlungspause ("+ prol."), der Einfluss des Sauerstoffs ("+ OER") und die intratumorale Variation der Strahlenempfindlichkeit ("+ var"). Die Regressionsgeraden sind für Bereiche eingezeichnet, in denen die Datenpunkte auf einer Geraden liegen. Nur für "LQM" liegen alle fünf Datenpunkte näherungsweise auf einer Geraden.

$D_{50} \cdot d_{50}$ für alle ermittelten Toleranzdosiswerte aus der Untersuchung des Einflusses der Modellkomponenten auf die Dosiswirkungskurven für die Tumore mit einer Angiogeneseschwelle von 5 aufgetragen. Abbildung 3.8 zeigt, dass außer bei der alleinigen Berücksichtigung des reinen linear-quadratischen Modells ("LQM") in

den Simulationen die Datenpunkte von einer Geraden abweichen und dass lineare Regressionsgeraden die Daten nur abschnittsweise beschreiben. Das bedeutet, dass ein eindeutiger Wert für α/β nur bei der ausschließlichen Berücksichtigung des reinen linear-quadratischen Modells ("LQM") in den Simulationen erzielt wird. Bei Einbeziehung der Proliferation in den Bestrahlungspausen (" + prol. ") weichen die erzielten Datenpunkte von einer Geraden ab. Für die Fraktionierungsschemata 1 Fx und 2 Fx liegen die erzielten Datenpunkte zwar nahezu vollständig auf denen von "LQM", allerdings sind die Datenpunkte für 5 Fx, 15 Fx und 40 Fx relativ zu denen von "LQM" zu höheren Toleranzdosen D_{50} und höherem Produkt $D_{50} \cdot d_{50}$ verschoben. Diese Abweichung steigt mit der Fraktionszahl an. Die Datenpunkte für "+ OER" und "+ var." liegen wie in der Abbildung 3.7 dicht zusammen. Sie zeigen relativ zu den Datenpunkten "+ prol." eine Verschiebung zu höheren Toleranzwerten D_{50} und höherem Produkt $D_{50} \cdot d_{50}$.

Aus diesen Daten lassen sich nach [16] außer für die ausschließliche Berücksichtigung des linear-quadratischen Modells ("LQM") in den Simulationen nur noch abschnittsweise *effektive* α/β -Verhältnisse bestimmen, in denen die Datenpunkte auf einer Geraden liegen. Für "+ prol.", "+ OER" und "+ var." sind die Datenpunkte für "1 Fx, 2 Fx und 5 Fx" und "15 Fx und 40 Fx" als jeweils ein Bereich zusammengefasst. Diese abschnittsweise bestimmten Geraden sind in Abbildung 3.8 eingezeichnet.

Logistische Regression

Anstelle einer graphischen Bestimmung kann das α/β -Verhältnis auch mit Hilfe der logistischen Regression nach [70] ermittelt werden. Dies hat den Vorteil einer verlässlicheren Unsicherheitsbestimmung, da die Abzissen- und Ordinatenwerte nicht miteinander korreliert sind. Ein weiterer Vorteil der logistischen Regression liegt in der Verwendung der gesamten Datenmenge, was eine bessere Statistik bedeutet. Die Einteilungen der Datenpunkte in die oben beschriebenen Bereiche (1 - 5 Fx und 15 - 40 Fx) wird dabei übernommen.

Die so und aus den Regressionsgeraden in Abbildung 3.8 bestimmten α/β -Verhältnisse sind in Tabelle 3.3 zusammengestellt. Zusätzlich sind in der letzten Spalte die mit Hilfe der logistischen Regression berechneten α/β -Verhältnisse für die gesamte Datenmenge, das heißt ohne Unterteilung in die entsprechenden Dosisbereiche, dargestellt. Beide Methoden erzielen unter Berücksichtigung der Unsicherheiten die gleichen Ergebnisse für das α/β -Verhältnis in denselben Bereichen. Allerdings ist nur für die logistische Regression eine zuverlässige Schätzung der Unsicherheit von α/β möglich. Das für die Simulationen verwendete α/β -Verhältnis für "LQM" wird durch beide Analysen korrekt wiedergegeben. Für die übrigen Modellkomponenten ergeben die Ergebnisse der Simulationen in dem Bereich 15 Fx bis 40 Fx ein deutlich kleineres effektives α/β -Verhältnis. In dem Bereich 1 Fx bis 5 Fx ist das simulierte effektive α/β -Verhältnis für "+ prol." kleiner als das vorgegebene α/β -Verhältnis von 10 Gy, für "+ OER" und "+ var." ist es größer. Werden alle fünf Datenpunkte pro Modellkomponente in die Berechnung des α/β -Verhältnisses einbezogen, so ergibt sich ein Wert, der zwischen den separat berechneten liegt.

Modellkomponente	Bereich	Berechnete Werte für $\frac{\alpha}{\beta}$ (Gy)		
		graphisch	Log. Regression	
LQM	1 - 40 Fx	10,0	10,3 ± 0,3	
+ prol.	1 - 5 Fx	7,5	7,6 ± 0,5	} 3,8 ± 0,2
	15 - 40 Fx	1,1	1,1 ± 0,2	
+ OER	1 - 5 Fx	14,3	14,5 ± 1,3	} 5,0 ± 0,3
	15 - 40 Fx	1,2	1,2 ± 0,3	
+ var.	1 - 5 Fx	14,5	14,7 ± 1,3	} 5,5 ± 0,3
	15 - 40 Fx	1,1	1,2 ± 0,2	

Tabelle 3.3: Resultierende α/β -Verhältnisse bei Berücksichtigung unterschiedlicher Modellkomponenten in den Simulationen. Ausgehend vom linear-quadratischen Modell ("LQM") werden die übrigen Modellkomponenten sukzessiv mit in die Strahlenreaktion einbezogen. Die Modellkomponenten sind das reine linear-quadratische Modell, Proliferation ("+ prol."), Einfluss des Sauerstoffs auf die Strahlenempfindlichkeit ("+ OER") und die intratumorale Variation der Strahlenempfindlichkeit ("+ var."). Die Berechnung der Ergebnisse erfolgte graphisch oder mit Hilfe der logistischen Regression für die entsprechenden Dosisbereiche, in denen die Datenpunkte abschnittsweise durch eine lineare Regression angepasst werden können. Letzte Spalte: Berechnung des α/β -Verhältnis mit der logistischen Regression aus allen fünf Datenpunkten des Fraktionierungsschemata.

5 Intertumorale Variation der Strahlenempfindlichkeit

Im letzten Abschnitt wurde das Ergebnis der intratumoralen Strahlenempfindlichkeitsvariation, also der Variation von einer Zelle zur anderen Zelle im gleichen Tumor, dargestellt. In diesem Abschnitt wird der Einfluss einer intertumoralen, also von Tumor zu Tumor variierenden Strahlenempfindlichkeit für verschiedene Fraktionierungsschemata untersucht. Die Bedeutung der Proliferation bei fraktionierter Bestrahlung wird besonders herausgestellt.

In Abbildung 3.9 ist der Einfluss der intertumoralen Variation der Strahlenempfindlichkeit für 1 Fx und 40 Fx und mehreren Variationsstärken 0%, 10% und 30% (Streuung von der intrinsischen Strahlenempfindlichkeit um den Mittelwert α) dargestellt. Mit zunehmender Variation wird die Dosiswirkungskurve flacher und die Toleranzdosis D_{50} verschiebt sich zu höheren Dosen. Bei einer Einzeitbestrahlung ("1 Fx") hat eine zehnpromtente Variation der intratumoralen Empfindlichkeit kaum einen Einfluss, die Dosiswirkungskurve fällt mit der ohne Variation ("0 %") zusammen. Eine Variation von 30% hat signifikanten Einfluss auf die Dosiswirkungskurve. Bei einer fraktionierten Bestrahlung mit 40 Fraktionen ("40 Fx") ist dieser Effekt für alle Variationen stärker ausgeprägt. Eine Variation um 10% zeigt bereits eine deutlich flachere Dosiswirkungskurve. Zur Erklärung dieses Verhaltens sind die Dosiswirkungskurven für

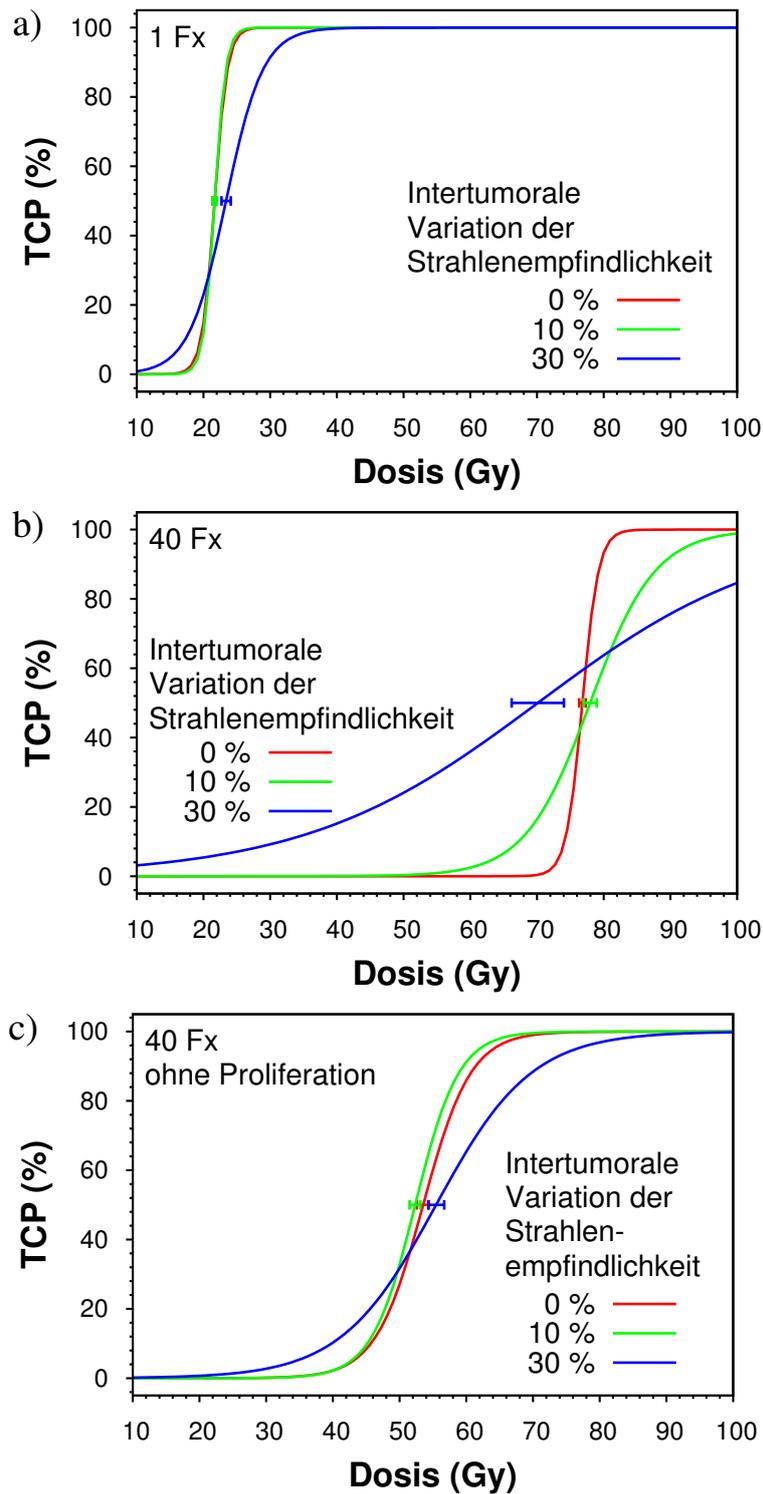


Abbildung 3.9: Einfluss der intertumoralen Variation der Strahlenempfindlichkeit auf die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) bei verschiedenen Fraktionierungsschemata. a) Einzeitbestrahlung, b) Fraktionierte Bestrahlung mit 40 Fraktionen, c) wie b), jedoch ohne Proliferation während der Bestrahlungspausen. Zur besseren Übersicht sind die simulierten Datenpunkte nicht dargestellt.

40 Fx dargestellt, bei denen die Proliferation in den Bestrahlungspausen unterdrückt wurde ("40 Fx, ohne Proliferation"). Die verstärkende Wirkung, die der Übergang von Einzeitbestrahlung auf fraktionierte Bestrahlung mit 40 Fraktionen hatte, ist hier nicht mehr zu sehen. Die Dosiswirkungskurven "0 %" und "10 %" haben einen sehr ähnlichen Verlauf. Erst eine Empfindlichkeitsvariation von 30% hat einen signifikanten Einfluss auf die Dosiswirkungskurve.

Aus den gewonnenen Ergebnissen läßt sich schließen, dass die Proliferation während der Bestrahlungspausen verstärkend auf den Einfluss einer intertumoralen Variation der Strahlenempfindlichkeit wirkt.

6 Angiogenese

Die Anwesenheit von Sauerstoff beeinflusst maßgeblich die Überlebenswahrscheinlichkeit von Tumorzellen bei einer Bestrahlung mit locker ionisierender Strahlung. Dieser Zusammenhang wird mit dem Simulationsmodell anhand der Angiogeneschwelle in Kombination mit einer fraktionierten Bestrahlung untersucht. Die Bedeutung der Proliferation in den Bestrahlungspausen wird dabei besonders herausgestellt. Die Strahlenreaktion von Tumoren bei verschiedenen Angiogeneschwellen (AGS) für die Fraktionierungsschemata 1 Fx und 40 Fx ist in der Abbildung 3.10 dargestellt. Bei der Einzeitbestrahlung ("1 Fx") ist eine Verschiebung der Toleranzdosis D_{50} zu höheren Dosen bei ansteigender Angiogeneschwelle zu sehen. Die absolute Verschiebung wird allerdings mit zunehmender Angiogeneschwelle kleiner. Bei einer fraktionierten Bestrahlung mit 40 Fraktionen ("40 Fx") werden die Dosiswirkungskurven etwas flacher. Der Effekt der Erhöhung der Toleranzdosen mit steigender Angiogeneschwelle ist nicht mehr zu sehen. Alle Dosiswirkungskurven liegen im gleichen Dosisbereich. Die Toleranzdosen D_{50} für die verschiedenen Angiogeneschwellen steigen nicht mit der Angiogeneschwelle an. Die niedrigste Toleranzdosis wird mit einer Angiogeneschwelle von 80 erzielt, die höchste mit einer Angiogeneschwelle von 15. Um diesen Effekt zu erklären, sind zusätzlich die Dosiswirkungskurven für die verschiedenen Angiogeneschwellen dargestellt, wenn keine Proliferation zwischen den einzelnen Fraktionen angenommen wird (Abbildung 3.10c, "40 Fx, ohne Proliferation"). In diesem Fall ist die relative Bestrahlungsreaktion der Tumore mit den verschiedenen Angiogeneschwellen vergleichbar mit der der Einzeitbestrahlung. Die Toleranzdosis D_{50} steigt mit zunehmender Angiogeneschwelle an. Zwischen den Angiogeneschwellen 25 und 80 ist nur noch ein leichter Anstieg von D_{50} zu beobachten. Alle Dosiswirkungskurven sind flacher als bei der Einzeitbestrahlung.

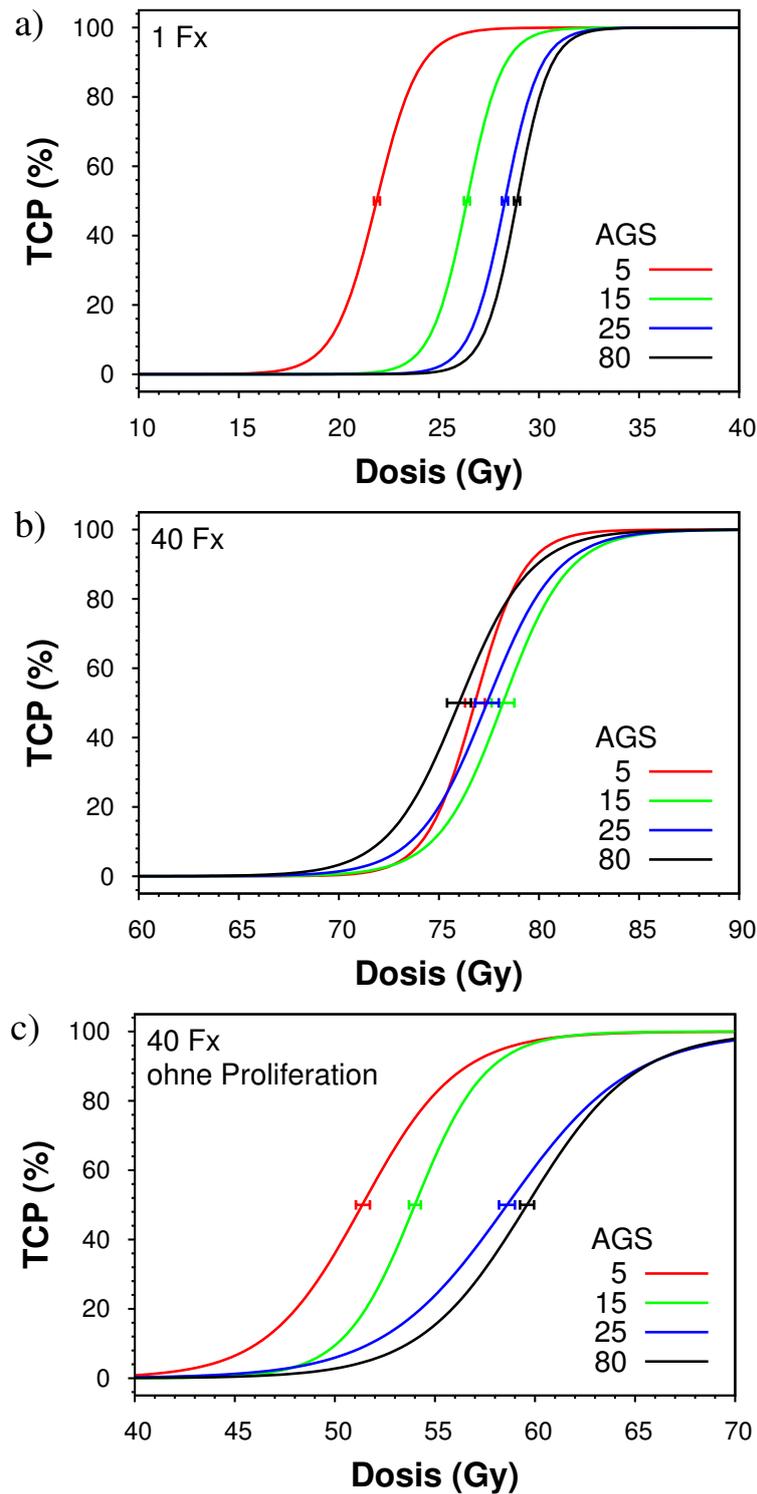


Abbildung 3.10: Einfluss der Angiogeneschwelle (AGS) auf die Bestrahlungsreaktion von Tumoren für Einzeitbestrahlung (a, "1 Fx") und einer fraktionierten Bestrahlung mit 40 Fraktionen, mit (b, "40 Fx") und ohne Proliferation in der Bestrahlungspause (c, "40 Fx, ohne Proliferation"). Zur besseren Übersicht sind die simulierten Datenpunkte nicht dargestellt.

4 Diskussion

Für die Behandlung eines Tumors wird der Bestrahlungsplan optimiert, um eine maximale Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) bei akzeptablen Nebenwirkungsrisiko zu erzielen. Neben der Dosisverteilung müssen für eine Abschätzung der TCP auch die biologischen Eigenschaften eines Tumors und ihre Einflüsse auf die TCP bekannt sein. Mit den bestehenden biologischen Modellen sind die Tumoreigenschaften und ihre zeitliche Dynamik während der Bestrahlung nur schwer zu beschreiben, weshalb gegenwärtig die Bestrahlungsplanungsoptimierung nur auf der Grundlage der physikalischen Dosisverteilung erfolgt. Die Abschätzung der TCP beim Planungsprozess unter Einbeziehung der biologischen Eigenschaften eines Tumors könnte den Behandlungserfolg verbessern.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Modell für die Simulation von Tumorwachstum und -reaktion auf Bestrahlung vorgestellt, welches die Sauerstoffversorgung berücksichtigt. Die Sauerstoffversorgung ist eine die Strahlenreaktion stark beeinflussende biologische Eigenschaft des Tumors. Der Einfluss der Sauerstoffversorgung auf die Tumormorphologie, auf das Wachstum und auf die Bestrahlungsreaktion wurde untersucht. Weiterhin wurde der Einfluss der inter- und intraindividuellen Variation der Strahlenempfindlichkeit von Tumoren auf die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit analysiert. Dabei wurde der Schwerpunkt auf die fraktionierte Bestrahlung und auf die zwischen den Fraktionen auftretenden Proliferation gelegt. Alle Untersuchungen zeigten konsistente Ergebnisse.

Im Folgenden werden die Historie des vorliegenden Modells dargestellt und die wesentlichen Weiterentwicklungen gegenüber dem vorherigen Modell aus [6] beschrieben. Anschließend werden die hier erzielten Ergebnisse bezüglich ihrer Relevanz diskutiert. Das Kapitel endet mit einer kritischen Betrachtung des Modells.

1 Historische Entwicklung von Tumorsimulationsmodellen

In den achtziger Jahren wurde mit der Modellierung des Tumorverhaltens begonnen. Es wurden zweidimensionale Modelle entworfen, um auf der Basis von einzelnen Zellen das Tumorwachstum zu simulieren [55, 58, 64]. In diesen Modellen konnten nur einfache biologische Mechanismen wie Zellteilung und -tod, Sauerstoff- und Nährstoffversorgung oder zellschädigende Prozesse berücksichtigt werden. Zudem waren sie in der Tumorgöße sehr begrenzt. Der Ansatz, patientenspezifische Daten aus dem Magnetresonanztomografen retrospektiv zu benutzen, um zweidimensional Wachstum

von Gehirntumoren zu modellieren, wurde von Wassermann mit Hilfe der nichtlinearen finite Elemente Methode durchgeführt [75].

Ein dreidimensionales, ebenfalls durch die simulierbare Tumorgröße beschränktes, in vitro Tumorwachstumsmodell wurde erstmals von Düchting and Vogelsaenger vorgestellt [22, 23]. Die wesentlichen biologischen Mechanismen werden in dem Modell bereits berücksichtigt. Zusätzlich wurde das Modell um die Modellierung der Bestrahlung auf der Basis des linear-quadratischen Modells, welches die Überlebenswahrscheinlichkeit einer einzelnen Zelle bei Bestrahlung bestimmt, erweitert [18]. Die in der Strahlentherapie gebräuchlichen Fraktionierungsschemata und ihre Relevanz bezüglich Bestrahlungsmodalitäten für Tumore und Normalgewebe wurden mit diesem Modell untersucht [19, 20, 21, 32]. Die Simulationen beschränkten sich jedoch auf 10.000 Tumorzellen, die in einem Nährmedium wuchsen.

Ein weiteres zellbasiertes Modell wurde von Kocher and Treuer [42] vorgestellt. Obwohl es ebenfalls durch die simulierbare Tumorgröße limitiert war, sind in diesem Modell Kapillarzellen und somit eine einfache Abhängigkeit der Sauerstoffversorgung als Funktion der Distanz zur nächsten Kapillarzelle in Form einer Stufenfunktion eingeführt worden. Die Reoxygenierung von hypoxischen Zellen infolge eines strahlungsinduzierten Schrumpfens des Tumors während der Bestrahlungszeit wurde untersucht. Weiterhin wurde für ausgewählte Modellmodalitäten und Bestrahlungsschemata die Wahrscheinlichkeit einer Tumorkontrolle bestimmt [43].

In den neunziger Jahren waren die zellbasierten Modelle durch Computer- und Speicherkapazitäten noch sehr stark eingeschränkt. In den letzten Jahren sind diese Beschränkungen jedoch durch den enormen technischen Fortschritt auf dem Gebiet der Computertechnologie zum großen Teil aufgehoben worden. In [6] wurden aufbauend auf dem zellulären Modell von Kocher [43] Tumorwachstum und -bestrahlung bis zu einem Durchmesser von 1 cm simuliert. Die Simulation von solch großen Tumoren erforderte die Einführung von Angiogenese, der Ausbildung von neuen Kapillarzellen, zur Sicherstellung der Sauerstoff- und Nährstoffversorgung im Tumor. Zusätzlich wurden jeder Zelle individuelle Parameter zugewiesen.

2 Weiterentwicklung des vorhergehenden Modells

Wachstumsmechanismus

Beim bisherigen Modell sind durch Zellteilung entstandene Tochterzellen zufällig auf eine der 26 Nachbarpositionen der Mutterzelle gesetzt worden. Wenn dieser Platz bereits besetzt war, so wurde diese Zelle wiederum zufällig auf einen der 26 Nachbarpositionen dieses Platzes versetzt. Diese Verschiebeprozedur von Zellen wurde so lange durchgeführt, bis ein freier Platz gefunden wurde. Der Mechanismus des zufälligen Verschiebens von Zellen wurde durch eine durch die Lage der sich teilenden Zelle bestimmte Ausbreitungsrichtung ersetzt (siehe Abschnitt 2.4.1). Dadurch wird nachempfunden, dass Zellen durch den intratumoralen Druck nach außen wandern. Zudem ist es jetzt möglich, verschiedene Tumormorphologien bezüglich der

Oxygenierung zu simulieren. Dies reicht von gut oxygenierten Tumoren über Tumore mit kleineren hypoxischen oder nekrotischen Arealen bis hin zu Tumoren mit einem nekrotischen Kern [2].

Sauerstoffversorgung

In dem bisherigen Modell gab es keine quantitative Beschreibung der Sauerstoffversorgung im Tumor. Infolgedessen gab es auch keine Summation von Sauerstoffbeiträgen verschiedener Kapillarzellen. Die Sauerstoffversorgung der Tumorzellen wurde durch die nächstgelegene Kapillarzelle definiert. Um jede Kapillarzelle waren die ersten fünf Schichten von Tumorzellen oxisch, die nächsten zwei hypoxisch und alle weiteren nekrotisch.

Durch die in dem vorliegenden Modell eingeführte Implementierung eines von jeder Kapillarzelle ausgehenden Sauerstoffprofils ist die Möglichkeit gegeben, dass die Sauerstoffversorgung einer Tumorzelle durch die Beiträge aller sich in der Nähe befindlichen Kapillarzellen bestimmt wird (siehe Abschnitt 2.4.2). Dadurch können quantitative Aussagen über die Sauerstoffverteilung im Tumor getroffen werden, zum Beispiel in Form von Sauerstoffhistogrammen.

Einfluss des Sauerstoffs auf die Bestrahlungsreaktion

Vor der Neuimplementierung der Sauerstoffversorgung wurde der für die Strahlenreaktion wichtige Sauerstoffverstärkungsfaktor nur mit einem binären Wertebereich in Abhängigkeit der Dosisleistung berücksichtigt.

Die neue Implementierung der Sauerstoffversorgung ermöglicht eine differenziertere Analyse bei der Reaktion eines Tumors auf Bestrahlung in Abhängigkeit des vorhandenen Sauerstoffs. Es ist nun möglich, für jede Zelle den aktuellen zur Verfügung stehenden Sauerstoffpartialdruck zu bestimmen und danach den Sauerstoffverstärkungsfaktor zu berechnen (siehe Abschnitt 2.4.2).

Angiogenese

Im vorherigen Modell war eine einfache Implementation der Verteilung der Tumoriangiogenesefaktoren (TAF) um eine hypoxische Zelle in Form einer Stufenfunktion benutzt worden. Diese wurde jetzt analog zur Implementierung der Sauerstoffversorgung ersetzt. Jede hypoxische Tumorzelle emittiert TAF gemäß eines aus der Lösung der Diffusionsgleichung 2.33 gewonnenen Profils. Die jeweiligen Beiträge der in der Nähe befindlichen hypoxischen Tumorzellen werden an jeder Kapillarzelle aufsummiert und wenn der Stimulus einen vorgegebenen Schwellenwert überschreitet, teilt sich die jeweilige Kapillarzelle. Die Tochterzelle wird in Richtung der hypoxischen Areale gesetzt, um diese besser mit Sauerstoff zu versorgen.

Aktiver Schrumpfvorgang

Zusätzlich ist in diesem Modell ein aktives Tumorschrumpfen implementiert worden. Tote Zellen werden nicht einfach durch freie Stellen ersetzt, sondern der entstandene leere Platz wird mit Zellen aus der Umgebung aufgefüllt (siehe Abschnitt 2.4.6),

vorzugsweise von außen nach innen. Dieser aktive Schrumpfprozess stellt den Gegenpart zur Weiterentwicklung des Wachstumsmechanismus dar.

Darstellung der Ergebnisse in Form von Dosiswirkungskurven

In [6] wurden alle Ergebnisse in Form von zellulären Überlebenskurven dargestellt. Diese Darstellung der Ergebnisse hat den Nachteil, dass sie nur mit experimentellen Daten vergleichbar sind, die *in vitro* gemessen wurden. Zudem findet *in vitro* keine Angiogenese statt, sodass der Einfluss der Angiogenese im Modell auf der Basis von Zellüberlebenskurven nicht verifizierbar ist. Aus diesen Gründen wurden in dieser Arbeit die Ergebnisse in Form von Dosiswirkungskurven angegeben, die mit in Tierexperimenten gewonnenen Dosiswirkungskurven verglichen werden können. Da für jeden Dosispunkt der Dosiswirkungspunkte eine bestimmte Anzahl von Tumoren simuliert und daraus die Inzidenzrate berechnet werden muss, erhöht sich der Rechenaufwand stark. Es bestand deshalb die Notwendigkeit, die Simulationen auf einem Linux-Rechencluster durchzuführen.

3 Diskussion der Ergebnisse

3.1 Wachstum

Der zelluläre Ansatz des Modells ermöglicht die Simulation von Zellteilung und die darauf notwendigerweise folgende Verschiebung von Nachbarzellen und Kapillarzellen. Die daraus resultierende Verschiebung der Kapillarzellen bewirkt eine Dynamik in der Sauerstoffversorgung, die zu hypoxischen und nekrotischen Arealen im Tumor führen kann. Durch die Stimulation der Angiogenese wird je nach Höhe der Angiogeneschwelle der Bildung von sauerstoffunterversorgten Arealen unterschiedlich stark entgegengewirkt.

Während der Anfangsphase sind alle simulierten Tumore unabhängig von der Angiogeneschwelle gut oxygeniert und wachsen exponentiell mit der Zeit. Nach einer bestimmten Größe setzt die Verschiebung der Kapillarzellen verstärkt ein und es bilden sich hypoxische oder nekrotische Areale aus, die zu einem verlangsamten Wachstum des Tumors führen. Je niedriger die Angiogeneschwelle ist, desto mehr wird diesem Effekt entgegengewirkt, so dass das Wachstum bei einer Angiogeneschwelle von 5 nahezu exponentiell bleibt. Bei einer hohen Angiogeneschwelle gibt es nur eine geringe Stimulation von Kapillarzellteilung und die sauerstoffunterversorgten Areale bleiben erhalten.

In dieser Arbeit sind die für verschiedene Angiogeneschwellen simulierten Wachstumskurven mit Hilfe der Gompertz-Funktion analysiert und die Fit-Parameter in Tabelle 3.1 angegeben worden. In der Literatur werden in der Regel Wachstumskurven anhand von potenziellen Tumorverdopplungszeiten $T_{D,pot}$ oder Tumorverdopplungszeiten T_D charakterisiert, wobei beide Größen die Zeit beschreiben, in der der Tumor sein Volumen verdoppelt hat. Die potenzielle Tumorverdopplungszeit beschreibt al-

lerdings die mögliche Verdopplungszeit für den Fall, dass es keinen Zellverlust gibt und der Tumor exponentiell wächst. Ein Tumor wächst aber in der Regel aber nur am Anfang seines Wachstums exponentiell.

Die potenzielle Tumorverdopplungszeit läßt sich nach

$$T_{D,\text{pot}} = \frac{\ln(2)}{a} \quad (4.1)$$

berechnen, wobei a der Fit-Parameter aus der Gompertz-Funktion ist [2]. Es ist schwierig für Tumore, die gemäß einer Gompertz-Funktion und nicht exponentiell wachsen, eine eindeutige Tumorverdopplungszeit anzugeben. Das Wesen eines solchen Tumors besteht in dem mit fortschreitender Zeit immer langsameren Wachstum. Es gibt also keine einheitliche Tumorverdopplungszeit. Hier wird nun eine mittlere Tumorverdopplungszeit angegeben, die aus der Zeit bestimmt wird, bis zu der der Tumor seine Endgröße von mindestens 47.000.000 Tumorzellen erreicht hat. Aus der Tatsache, dass $2^{25,5} = 47.453.133$ ergibt, kann die mittlere Tumorverdopplungszeit aus dem Quotienten der Wachstumszeit und dem Exponenten 25,5 abgeschätzt werden. In Tabelle 4.1 sind die für die verschiedenen Angiogeneseschwellen berechneten Tumorverdopplungszeiten zusammengestellt. Diese Werte sind vergleichbar mit Literaturwerten

Angiogeneseschwelle	Wachstumszeit (d)	a (d ⁻¹)	$T_{D,\text{pot}}$ (d)	T_D (d)
5	93	0,127	2,73	3,65
15	95	0,129	2,69	3,73
25	103,5	0,133	2,61	4,06
50	129	0,136	2,55	5,06
80	136	0,127	2,73	5,33

Tabelle 4.1: Tumorverdopplungszeit T_D und potenzielle Tumorverdopplungszeit $T_{D,\text{pot}}$ für die mit unterschiedlichen Tumorangiogeneseschwellen simulierten Tumore.

für Prostatakrebs. In [48] wurde die Tumorverdopplungszeit der Dunning R3327 Zelllinie AT1 mit Hilfe der Flusszytometrie zu $T_D = 5,6 \pm 0,4$ Tage und $T_{D,\text{pot}} = 4,7$ Tage bestimmt. Die Wachstumskurven von Sphäroiden der LNCaP Prostatazelllinie wurden in [2] aufgenommen und mit der Gompertz-Funktion beschrieben. Aus den Fitparametern wurde nach Gleichung 4.1 die potenzielle Tumorverdopplungszeit zu $T_{D,\text{pot}} = 29 \pm 4$ Stunden berechnet. Die untersuchten Sphäroide zeigen ab einer Größe von 300 - 400 μm einen hypoxischen und ab einer Größe von 600 μm einen nekrotischen Kern, der von einem 76 μm starken Rand proliferierender Tumorzellen umgeben ist. Das Auftreten eines hypoxischen beziehungsweise nekrotischen Kerns zeigt, dass das hier vorgestellte Modell mit Hilfe der Angiogeneseschwelle die durch die Sauerstoffverteilung gegebene Tumormorphologie nicht nur für gut oxygenierte, sondern auch für schlecht mit Sauerstoff versorgte Tumore realistisch wiedergibt.

3.2 Sauerstoffverteilung

Die Modellierung der Sauerstoffverteilung im Tumor erfolgt durch einzelne Kapillarzellen, die Sauerstoff gemäß eines radial abfallenden Profils an ihre Umgebung abgeben. Dabei wird weder die Anwesenheit von benachbarten Kapillarzellen noch von nicht sauerstoffverbrauchenden Zellen berücksichtigt. Dieser einfache Ansatz führt jedoch zu einer Sauerstoffverteilung, wie sie in Tumoren beobachtet werden kann [14, 49]. Zur besseren Vergleichbarkeit ist die Häufigkeitsverteilung des Sauerstoffpartialdrucks in Abbildung 4.1 mit einer geringeren Auflösung (5 mmHg pro Intervall) dargestellt. Die in den Tumorkernen für die verschiedenen Angiogeneschwellen er-

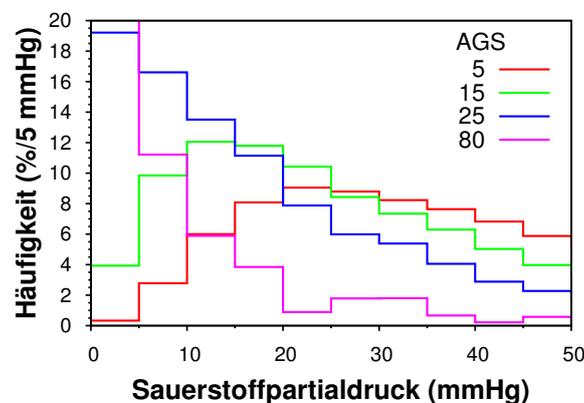


Abbildung 4.1: Histogramm der Sauerstoffverteilung für verschiedene Angiogeneschwellen (AGS) mit einer Auflösung von 5 mmHg pro Bereich. Der Wert für den 0-5 mmHg Bereich des Histogramms der Sauerstoffverteilung eines Tumors mit einer AGS von 80 beträgt 71,3%, der hier aber wegen der besseren Auflösung der anderen Histogramme nicht dargestellt wurde. Die Häufigkeitsverteilung mit der hohen Auflösung ist in Abbildung 3.4 zu sehen.

mittelten Medianwerte der Sauerstoffverteilungen können in der Literatur wiedergefunden werden. In [14] wurden die durch Eppendorf Sauerstoffhistograph ermittelten Medianwerte der Sauerstoffverteilungen einzelner Messbahnen von unter genereller oder lokaler Narkose stehenden Patienten mit Glioblastom beschrieben, um das Vorkommen von Hypoxie in dieser Tumorart zu belegen. Die einzelnen Patientenmedianwerte der Sauerstoffverteilung liegen zwischen 0,4 mmHg und 40,1 mmHg, die in Gruppen von hoch oder niedrig gradig maligne Tumoren und nach Art der Narkotisierung eingeteilt wurden. Gemittelt über diese Gruppen liegen die Medianwerte zwischen 5,6 mmHg und 33,1 mmHg.

Auch in [54] wird über eine hohe Heterogenität der Sauerstoffverteilung zwischen Patienten einer Tumorerkrankung berichtet. Die Notwendigkeit, diese Parameter bei der Bestrahlungsplanung zu kennen, wird somit unterstrichen.

3.3 Fraktionierung

Bei der Simulation einer fraktionierten Bestrahlung wurde zwischen den Fraktionen eine vollständige Reparatur angenommen. Der Einfluss einer unvollständigen Reparatur wurde nicht untersucht, da dies schon in der Vorversion des Modells geschehen ist. Während der Bestrahlungspausen findet eine Repopulierung statt, die durch die höhere Wachstumsfraktion bei kleineren Tumoren verstärkt wird. Die vollständige Reparatur und die Repopulierung in den Bestrahlungspausen bewirken mit Steigerung der Fraktionszahl eine zunehmend flacher werdende Zellüberlebenskurve, wie in Abbildung 3.3.5 dargestellt. Flachere Zellüberlebenskurven bedeuten eine Steigerung der Toleranzdosis D_{50} , da bei gegebener Dosis mehr Zellen überleben. Die simulierten Dosiswirkungskurven zeigen in Abbildung 3.6 dieses Verhalten.

Die Ergebnisse der fraktionierten Bestrahlung sind konsistent mit dem in der Literatur beschriebenen Effekt, dass eine zunehmende Fraktionierung die Toleranzdosis zu höheren Dosen verschiebt [41].

3.4 Modellkomponenten

Die Modellkomponenten, die im Wesentlichen die Bestrahlungsreaktion eines Tumors bestimmen, sind die für jede lebende Zelle durchgeführte Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach dem linear-quadratischen Gesetz, der Einfluss der Proliferation in den Bestrahlungspausen, der Einfluss der Sauerstoffversorgung auf die Strahlenempfindlichkeit und die Variation der Strahlenempfindlichkeit zwischen den einzelnen Tumorzellen eines Tumors. Der große Vorteil einer Simulation besteht nun darin, die Einflüsse der verschiedenen Modellkomponenten unabhängig voneinander untersuchen zu können.

Linear-quadratisches Modell, “LQM”

Die Tumore mit den untersuchten Angiogeneseschwellen zeigen eine große Verschiebung der Toleranzdosis zu höherer Dosis beim Übergang von Einzeit- zu mit 15 Fraktionen durchgeführter Bestrahlung. Dagegen bewirkt eine Erhöhung der Fraktionszahl auf 40 Fx nur eine leichte Steigerung der Toleranzdosis. Dieses Verhalten wurde für Tumore mit der Angiogeneseschwelle 5 bereits durch Anwendung des linear-quadratischen Modells, Gleichung 2.2.9, berechnet und in der Tabelle 3.2 dokumentiert.

Proliferation, “+ prol.”

Der Einfluss der Proliferation auf die Dosiswirkungskurven nimmt bei zunehmender Fraktionszahl stark zu. Das hat zur Folge, dass aus den ermittelten Dosiswirkungskurven kein eindeutiges α/β -Verhältnis mehr ermittelt werden kann. Dies drückt sich in Abbildung 3.8 dadurch aus, dass die Linearität zwischen der Toleranzdosis D_{50} und dem Produkt aus Toleranzdosis und Fraktionsdosis, $D_{50} \cdot d_{50}$ nicht mehr gegeben ist. Die Berechnung des α/β -Verhältnisses mit Hilfe der logistischen Regression bestätigt

die Mehrdeutigkeit der Bestimmung. Die Ermittlung des α/β -Verhältnis von Tumoren bei einer gegebenen Strahlung wird aber in der Regel durch Fraktionierungsexperimente mit Tiermodellen durchgeführt [27]. Anhand dieser Simulationsergebnisse wird nun deutlich, dass für stark proliferierende Tumore die Bestimmung des α/β -Verhältnisses aus Experimenten mit hohen Fraktionszahlen zu systematischen Fehlbestimmungen führen.

Weiterhin liegen die Toleranzdosen D_{50} für die Tumore mit einer Angiogeneschwelle von 25 unterhalb von den Toleranzdosen für die Tumore mit einer Angiogeneschwelle von 5. Das liegt daran, dass Tumore mit einer Angiogeneschwelle von 25 eine geringere Anzahl von lebendigen Tumorzellen haben, da bereits kleinere nekrotische Areale auftreten. Zusätzlich haben diese Tumore aufgrund ihrer schlechteren Sauerstoffversorgung weniger oxische Zellen, die in den Bestrahlungspausen proliferieren können.

Sauerstoffeffekt, “+ OER”

Der Sauerstoffeffekt spielt bei der Untersuchung von Tumoren mit einer Angiogeneschwelle von 25 eine größere Rolle als bei Tumoren mit einer Angiogeneschwelle von 5. Erstmals sind für alle Fraktionierungsschemata die Toleranzdosen D_{50} für die Tumore mit der Angiogeneschwelle 25 größer als die Toleranzdosen für Tumore mit der Angiogeneschwelle 5. Die höhere Angiogeneschwelle bewirkt eine schlechtere Sauerstoffversorgung. Somit existieren mehr hypoxische Tumorzellen, die strahlenresistenter sind und die Folge ist eine größere Verschiebung der Toleranzdosis zu einer höheren Dosis. Der Effekt der Verschiebung zu höheren Toleranzdosen findet trotz der Tatsache statt, dass Tumore mit einer höheren Angiogeneschwelle eine geringere Gesamtzahl an lebendigen Zellen haben.

Variation der Strahlenempfindlichkeit, “+ var.”

Die Variation der Strahlenempfindlichkeit von 5% des α -Wertes des linear-quadratischen Modells innerhalb der Zellen eines Tumors zeigt für die Tumorreaktion auf Bestrahlung für Tumore beider Angiogeneschwellen keinen Einfluss. Die in [8] abgeleitete und in der Gleichung 2.16 beschriebene Erhöhung der Überlebensrate aufgrund einer Variation der Strahlenempfindlichkeit σ zwischen den Zellen eines Tumors konnte mit dem vorliegenden Modell nicht bestätigt werden.

Die Erhöhung der TCP aufgrund der strahlenempfindlichen Tumorzellen wiegt die Senkung der TCP aufgrund der strahlenresistenten Zellen auf. Erklärbar wäre der Gegensatz zwischen dem theoretisch vorhergesagten und dem simulierten Ergebnis durch eine im Modell zu niedrig untersuchte Strahlenempfindlichkeitsvariation. Für die verwendeten Parameter α und β des linear-quadratischen Modells wurden als Mittelwerte $\alpha = 0,35 \text{ Gy}^{-1}$ und $\beta = 0,035 \text{ Gy}^{-2}$ benutzt. Mit diesen Parametern werden mit dem linear-quadratischen Modell gemäß Gleichung 2.8 für die Dosen 2 Gy und 20 Gy mittlere Überlebensraten von $SF_{2\text{Gy}} = 0,4317$ und $SF_{20\text{Gy}} = 7,583 \cdot 10^{-10}$ erzielt. Unter Einbeziehung einer intratumoralen Variation der Strahlenempfindlichkeit von 5% des α -Wertes nach Gleichung 2.16 ergeben sich die mittleren Überlebensraten

$SF_{2Gy,\sigma} = 0,4320$ und $SF_{20Gy,\sigma} = 8,062 \cdot 10^{-10}$. Der Einfluss ist zu gering und der Term $\frac{1}{2}\sigma^2 = 1,531 \cdot 10^{-4}$ aus Gleichung 2.16 daher im Vergleich zu $\beta = 0,035$ vernachlässigbar.

3.5 Intertumorale Variation der Strahlenempfindlichkeit

Im Gegensatz zur zellulären Variation der Strahlenempfindlichkeit hat eine Variation der Strahlenempfindlichkeit verschiedener Tumore eine starke Auswirkung auf den Verlauf der resultierenden Dosiswirkungskurven gezeigt. Allerdings ist diese für höhere Fraktionierungen stärker ausgeprägt. Die Proliferation in den Bestrahlungspausen verstärkt den Einfluss der intertumoralen Strahlenempfindlichkeitsvariation. Mit diesem Ergebnis wird die in [76] vorhergesagte und mit Gleichung 2.23 beschriebene Abflachung der Dosiswirkungskurve bei einer intertumoralen Variation der Strahlenempfindlichkeit wiedergegeben. Die durch eine fraktionierte Bestrahlung ermöglichte Proliferation in den Bestrahlungspausen bewirkt eine Verschiebung der Toleranzdosen zu höheren Dosen. Dadurch wird der Effekt der Abflachung der Dosiswirkungskurve verstärkt. In Patientenstudien wurde eine Variation der Hypoxie innerhalb einer Tumorart festgestellt [54]. Diese Heterogenität führt über den Sauerstoffeffekt zu einer Variation der Strahlenempfindlichkeit zwischen den Tumoren. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass eine intertumorale Variation der Strahlenempfindlichkeit in Abhängigkeit der Fraktionierung zu einer starken Veränderung der TCP führt. Dieses Ergebnis unterstreicht noch einmal die Notwendigkeit, die individuelle Oxygenierung von Tumoren zur Abschätzung der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit zu berücksichtigen.

3.6 Angiogenese

Die Angiogenese ist für die Sauerstoffversorgung im Tumor von entscheidender Bedeutung. Ihre Stärke wird im Modell mit Hilfe eines Schwellenwerts, der für die Stimulation der Angiogenese überschritten werden muss, bestimmt. Eine niedrige Angiogeneseschwelle (AGS) führt zu einem gut oxygenierten Tumor, bei einer hohen AGS ist der Tumor schlecht mit Sauerstoff versorgt. Bei der Untersuchung des Einflusses der Stärke der Angiogenese auf die Toleranzdosis zeigte sich bei einer Einzeitbestrahlung mit zunehmender Angiogeneseschwelle eine Verschiebung der Toleranzdosis D_{50} zu höheren Dosen. Durch die Erhöhung der Angiogeneseschwelle treten vermehrt hypoxische Areale auf. Hypoxische Tumorzellen sind strahlenresistenter und bewirken eine Anhebung der Toleranzdosis [39].

Bei der Bestrahlung mit 40 Fraktionen wurde festgestellt, dass gut und schlecht oxygenierte Tumore eine ähnliche Toleranzdosis haben und sich somit der Effekt der Erhöhung der Toleranzdosis mit steigender Angiogeneseschwelle nicht einstellt. Dieser Effekt konnte durch weitere Simulationen auf die Proliferation in den Bestrahlungspausen zurückgeführt werden. Somit wiegen sich hier zwei einander entgegen wirkende Effekte auf. Ein gut mit Sauerstoff versorgter Tumor ist auf der einen Seite

strahlenempfindlich, welches eine Senkung der Toleranzdosis bedeutet. Auf der anderen Seite besitzt dieser ebenfalls einen hohen Anteil an oxischen Tumorzellen, die in den Bestrahlungspausen proliferieren können und somit eine Erhöhung der Toleranzdosis bewirken. Ein schlecht mit Sauerstoff versorgter Tumor hingegen ist strahlenresistenter, hat aber auch nur eine durch die Hypoxie bedingte kleine Anzahl an oxischen und somit proliferierenden Tumorzellen. In Tabelle 4.2 sind diese Effekte zur besseren Übersicht zusammengestellt. Zusammengefasst bedeutet dies, dass sich hier zwei entgegengesetzte Effekte gerade kompensieren: Die intrinsische Strahlenempfindlichkeit und die Proliferationskapazität. Bei einer Bestrahlung mit 40 Fx haben diese für die in den Simulationen gewählten Wachstumsparameter für die verschiedenen Angiogeneseschwellen einen etwa gleich großen Einfluss.

AGS		Tumor-oxygenierung		Einfluss auf		Toleranzdosis
SE						
niedrig	⇒	gut	⇒	hoch	⇒	verringert
hoch	⇒	schlecht	⇒	niedrig	⇒	erhöht
PK						
niedrig	⇒	gut	⇒	hoch	⇒	erhöht
schlecht	⇒	schlecht	⇒	niedrig	⇒	verringert

Tabelle 4.2: Einfluss der Strahlenempfindlichkeit (SE) und der Proliferationskapazität (PK) auf die Toleranzdosis für Tumore mit unterschiedlicher Angiogeneseschwelle (AGS) bei einer fraktionierten Bestrahlung.

4 Diskussion des Modells

Sauerstoffversorgung durch Kapillarzellen

Im Modell wird die Sauerstoffversorgung durch Kapillarzellen realisiert, die als Quellen eines radial abfallenden Sauerstoffprofils betrachtet werden. Dieses Profil wurde aus der Lösung der Diffusionsgleichung für eine isolierte Kapillarzelle inmitten einer Umgebung von sauerstoffverbrauchenden Tumorzellen gewonnen. In Abbildung 2.7 ist das Profil dargestellt. Der Sauerstoffpartialdruck nimmt in den ersten zwei Tumorzellschichten über 80% des Maximalwertes an der Kapillare ab. Diese starke Abnahme des Sauerstoffs in der Nähe eines Blutgefäßes wird in [73] nicht beobachtet. Im Organismus emittieren nicht Zellen Sauerstoff, sondern Gefäße. Die Beiträge verschiedener Segmente der Gefäße addieren sich auf und es entsteht ein kleinerer Sauerstoffgradient. Da in diesem Modell die Kapillare nur isoliert vorliegen und keine Gefäßstrukt-

ren modelliert werden, ist der Abfall stärker als bei linearen Strukturen. Es wäre ein neuer Ansatz, das Sauerstoffprofil einer Kapillarröhre um eine Kapillarzelle zu legen, wie es zum Beispiel in [46] berechnet wurde.

Jede Kapillare versorgt unabhängig von den anderen ihre Umgebung mit Sauerstoff. Diese Annahme stellt eine Näherung dar, ist aber notwendig, da nicht nach jedem Zeitschritt eine Differentialgleichung mit mehreren tausend Kapillarzellen gelöst werden kann. In [15] wurde für ein zweidimensionales Gewebe mit zufällig platzierten Kapillargefäßen die Diffusionsgleichung gelöst, um die Einflüsse der Kapillarabstände und -anordnung auf die resultierende Sauerstoffverteilung zu untersuchen. Die Lösung beschränkte sich jedoch aufgrund der verwendeten Methode und der Computerkapazitäten auf ein Gewebe von wenigen Millimetern Durchmesser. Dieses Verfahren ist hier durch die Modellierung des zeitlichen Verlaufs des Tumorwachstums und der -reaktion auf Bestrahlung nicht praktikabel. Als Alternative könnte eine einfachere Variante implementiert werden. Es wäre zum Beispiel möglich, dass eine Kapillare abhängig von der Anzahl der Kapillaren im Diffusionsradius ein mit steigender Anzahl von Nachbarkapillaren gedrosseltes Sauerstoffprofil abgibt.

In dem vorliegenden Modell versorgen alle Kapillaren zu jeder Zeit ihre Umgebung mit Sauerstoff. Temporäre Kapillarschließungen und somit akute Hypoxie wird nicht berücksichtigt. Durch eine zufallsgesteuerte Inaktivierung der Kapillaren könnte dieser temporäre Kapillarverschluss jedoch auf einfache Weise implementiert werden [15]. Notwendig wäre in diesem Fall die Berücksichtigung einer Überlebenszeit von Tumorzellen ohne Sauerstoff.

Linear-quadratisches Modell

Einzeitbestrahlungen wurden in den Simulationen bis zu einer Dosis von 25 Gy durchgeführt, was außerhalb des etablierten Gültigkeitsbereichs des linear-quadratischen Modells von 1 - 8 Gy liegt. Die Zellüberlebensrate wird oberhalb der Dosisgrenze von 8 Gy deshalb in der Regel unterschätzt. Für diese Arbeit, in der nur die prinzipielle Machbarkeit und die Systematik im Vordergrund stehen, ist dieser Ansatz jedoch ausreichend. Für einen Vergleich der Ergebnisse des Modells mit experimentell gewonnene Daten, müsste unter Umständen eine angepasste Parametrisierung der Überlebenswahrscheinlichkeit als Funktion der Dosis angenommen werden.

Strahlenempfindlichkeit von Kapillarzellen

Bisher sind nur Tumorzellen strahlenempfindlich. Eine Einführung der Strahlenempfindlichkeit auch für Kapillarzellen wäre interessant, da die Strahlenwirkung auf Gefäße zur Zeit kontrovers diskutiert wird [11, 31, 44, 67]. Die Implementierung der Strahlenempfindlichkeit von Kapillarzellen ist in diesem Modell auf einfache Weise realisierbar. Somit könnte der Einfluss der Strahlenempfindlichkeit von Kapillarzellen auf die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit mit diesem Modell untersucht werden.

Die 4 R's der Strahlentherapie

Während die Reparatur, die Repopulierung und bei Berücksichtigung einzelner Zellzyklusphasen auch die Redistribution mit dem Modell simuliert werden können, wird die Reoxygenierung mit dem vorliegenden Modell nicht hinreichend beschrieben. In erster Linie liegt dies daran, dass in dem Modell ein konstantes Sauerstoffprofil angenommen wird, bei dem nicht mit einfließt, welche Zellen sich in der Umgebung der Kapillarzelle befinden und ob diese Sauerstoff verbrauchen. Zur Zeit fließt nur der Abstand von den Kapillarzellen in die Sauerstoffversorgung ein. Tote Zellen, die keinen Sauerstoff verbrauchen, verhindern trotzdem durch ihre Anwesenheit beziehungsweise der Besetzung eines kapillarnahen Platzes, dass andere, etwas weiter von der Kapillare entfernte Zellen, mehr Sauerstoff bekommen. Die durch Bestrahlung abgestorbenen Zellen werden nicht schnell genug abtransportiert, um Platz für hypoxische Tumorzellen zu machen, welche dann näher an der Kapillare und somit besser mit Sauerstoff versorgt wären. Durch eine höhere Resorptionsrate von durch Strahlung abgetöteten Tumorzellen könnte der Effekt der Reoxygenierung berücksichtigt werden.

Begrenzung der simulierbaren Tumorgöße auf 1 cm

Aufgrund des Speicherbedarfs ist die Simulation von Tumoren auf eine Größe um 1 cm begrenzt, was einem Speicherbedarf von 2 GB entspricht. Das ist eine Schwäche des Modells, die von [17, 65] dadurch umgangen worden ist, nicht mehr einzelne Zellen zu betrachten, sondern nur noch Kompartimente von Zellen, die in sogenannten "Geometrischen Zellen" gehandhabt werden. Die für die Strahlenreaktion von Tumoren entscheidene Sauerstoffversorgung wird nur noch makroskopisch betrachtet. In der vorliegenden Arbeit ist aber gerade das Wechselspiel zwischen Sauerstoffversorgung, wachstumsbedingter Sauerstoffunterversorgung und der Hypoxie-induzierten Angiogenese untersucht worden, was mit dem Modell von [17, 65] nicht möglich ist.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Für die Optimierung der strahlentherapeutischen Behandlung von Tumoren ist es wichtig, die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit bei einer gegebenen Dosis abschätzen zu können. Da mit den bisherigen Modellen die biologischen Eigenschaften eines Tumors und deren Einfluss auf die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit nicht hinreichend beschrieben werden, erfolgt die Optimierung des Bestrahlungsplans gegenwärtig ausschließlich anhand der physikalischen Dosisverteilung.

In dieser Arbeit wurde ein dreidimensionales, zellbasiertes Modell weiterentwickelt, welches das Wachstum und die Bestrahlungsreaktion von Tumoren beschreibt. Der Schwerpunkt der Arbeit lag in der quantitativen Beschreibung der Sauerstoffversorgung im Tumor und in der Untersuchung ihres Einflusses auf die Bestrahlungsreaktion. Unter Verwendung von Monte-Carlo Methoden simuliert das Modell Tumore auf der Basis einzelner Tumor- und Kapillarzellen, die auf einem dreidimensionalen kubischen Gitter angeordnet sind. Die Kapillarzellen versorgen über ein radial abfallendes Sauerstoffprofil den Tumor mit Sauerstoff. Tumorzellen sind durch ihre Proliferationsfähigkeit, ihre Sauerstoffversorgung und durch ihre Strahlenempfindlichkeit charakterisiert. Hypoxische Tumorzellen sind in der Lage über die Ausschüttung sogenannter Tumor Angiogenese Faktoren (TAF) die Neubildung von Kapillarzellen zu stimulieren. Der Umfang dieser Neubildung ist dabei über einen Schwellwert steuerbar und die neu gebildeten Kapillarzellen wachsen in Richtung der hypoxischen Areale.

Die Simulation der Tumore beginnt mit der Wachstumsphase. Ausgehend von einer einzelnen Tumorzelle eingebettet in ein Netz von Kapillarzellen werden Tumore von 9 mm Durchmesser simuliert. Durch proliferationsbedingte Verschiebungen von Kapillarzellen können sauerstoffunterversorgte Areale entstehen. Dem wirkt die in ihrer Stärke einstellbare Angiogenese entgegen. Durch diese Dynamik ist es möglich, unterschiedlich stark oxygenierte Tumore zu simulieren. Die Reaktion auf Bestrahlung wird durch die Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeit jeder Tumorzelle gemäß des linear-quadratischen Modells realisiert, welches um den Einfluss der vorliegenden Sauerstoffkonzentration am Ort der Tumorzelle erweitert wurde.

Die Untersuchungen beschäftigten sich mit der sauerstoffabhängigen Wachstumsgeschwindigkeit, der Ausbildung verschiedener Tumormorphologien und der Analyse der resultierenden Sauerstoffhäufigkeitsverteilungen im Tumorkern. Die Modellkomponenten wurden hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die Strahlenreaktion für unterschiedliche Oxygenierungsstufen untersucht. Eine systematische Untersuchung des Einflusses der Sauerstoffversorgung eines Tumors auf seine Strahlenreaktion wurde durchgeführt. Weiterhin wurde die Auswirkung der intertumoralen Variation der Strahlenempfindlichkeit zwischen Tumoren auf Form und Lage der Dosiswirkungskurven

evaluiert. Insbesondere wurde auf das Zusammenspiel der untersuchten Einflüsse mit der in Bestrahlungspausen auftretenden Proliferation eingegangen.

Es wurde gezeigt, dass bei hohen Fraktionszahlen die Proliferation in den Bestrahlungspausen für die Reaktion von Tumoren auf Bestrahlung ausschlaggebend sein kann. Dies führt gegenüber der Einzeitbestrahlung zu einer starken Erhöhung der Toleranzdosis D_{50} (Dosis bei 50% Komplikationswahrscheinlichkeit) über den reinen Fraktionierungseffekt hinaus. Die Bestimmung des α/β -Verhältnisses über Fraktionierungsexperimente ist daher für stark proliferierende Tumore mit großen Unsicherheiten verbunden.

Eine intertumorale Variation der Strahlenempfindlichkeit bewirkt ein Abflachen der Dosiswirkungskurve. Dieser Effekt wird in der fraktionierten Bestrahlung durch die in den Bestrahlungspausen stattfindende Proliferation verstärkt.

Bei einer Einzeitbestrahlung haben schlecht oxygenierte Tumore eine höhere Toleranzdosis als gut oxygenierte Tumore. Die vermehrte Proliferation in gut oxygenierten Tumoren kann bei einer fraktionierten Bestrahlung dazu führen, dass die Toleranzdosen von oxischen und hypoxischen Tumoren dennoch im gleichen Dosisbereich liegen.

Die Ergebnisse zeigen, dass das vorgestellte Modell Tumore mit realistischen Sauerstoffverteilungen simulieren kann. Das Modell erlaubt die systematische Untersuchung der Auswirkung der Sauerstoffversorgung auf die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit unter Berücksichtigung weiterer biologischer Parameter, wie z.B. des zeitlichen Bestrahlungsmusters und der Zellteilungsrate im Tumor sowie der intertumoralen Variation der Strahlenempfindlichkeit. Die Simulation von Tumorkontrollwahrscheinlichkeiten erlaubt dabei einen direkten Vergleich mit tierexperimentellen Daten.

Ausblick

Einer der zukünftigen Projekte mit diesem Modell wird es sein, das Modell anhand von tierexperimentellen Daten zu validieren. Weitere Gegenüberstellungen von Wachstumskurven und insbesondere der erstmalige Vergleich der Dosiswirkungskurven sind notwendig, um die Parameter des Modells zu validieren oder gegebenenfalls anzupassen. Wenn erforderlich kann das Modell erweitert werden, um zusätzliche biologische Effekte zu integrieren. So kann zum Beispiel die Auswirkung einer Strahlenempfindlichkeit von Kapillarzellen durch eine entsprechende Weiterentwicklung des Modells untersucht werden.

Das ferne Ziel ist, das Modell so zu erweitern, dass morphologische und funktionelle Patientendaten einbezogen werden können und somit eine Simulation der Bestrahlungsreaktion individueller klinischer Tumore möglich ist. Dazu sind wesentliche Erweiterungen des Modells erforderlich. Der erste Schritt besteht in der Integration eines Patientenmodells unter Verwendung bildgebener Verfahren, wie zum Beispiel CT, MRT und PET. Um das Modell in das Patientenmodell zu integrieren, ist die Umsetzung von makroskopischen Patientendaten auf die mikroskopische Ebene des Simulationsmodells erforderlich. So sollen zunächst neben der applizierten Dosisverteilung

die Form und Lage der klinischen Tumore einschließlich Restriktionen bezüglich der Tumorausbreitung berücksichtigt werden. Später sollen auch biologische Parameter wie zum Beispiel Sauerstoffverteilung und klonogene Zelldichte als Ausgangsparameter für die Simulationen dienen.

Für die technische Realisation ist unter Umständen eine Parallelisierung des Programmcodes erforderlich, um die aufwändigen speicher- und rechenzeitintensiven Simulationen überhaupt durchführen zu können.

A Anhang

1 Statistik zur Anpassung von Dosiswirkungskurven

1.1 Binomialverteilung

Werden n voneinander unabhängige Versuche durchgeführt, deren Ergebnisse binär sind, d.h. entweder trifft ein Effekt ein (Eins) oder nicht (Null), dann sind die Verteilungen der Ergebnisse binomialverteilt. Wenn die Einzelwahrscheinlichkeit p des Eintreffens des Effektes bekannt ist, ergibt sich die Wahrscheinlichkeit P , in n Versuchen genau k Effekte zu beobachten, mit Hilfe der *Binomialverteilung* zu

$$P(k) = \binom{n}{k} p^k (1-p)^{n-k} \quad . \quad (\text{A.1})$$

1.2 Maximum-Likelihood Schätzung

Liegen bei einem Experiment Ergebnisse in Form von diskreten Wahrscheinlichkeitswerten P in Abhängigkeit von einer Variablen x vor, kann mit der *Maximum Likelihood-Schätzung* eine kontinuierliche Wahrscheinlichkeitsfunktion f in Abhängigkeit der Variablen x aus den Ergebnissen angepasst werden. Dazu wird eine geeignete Regressionsfunktion so an die Daten angepasst, dass die Wahrscheinlichkeit, mit dieser Funktion genau die vorher gemessenen, diskreten Ergebnisse zu erhalten, maximiert wird. Für die Wahrscheinlichkeitsfunktion f können verschiedene Modelle angewendet werden. Ein häufig verwendetes Modell zur Berechnung von Dosiseffekten ist das *logistische Modell*.

1.3 Logistische Regression

Die logistische Regression ist besonders geeignet, wenn der Einfluss von verschiedener Variablen x_1, \dots, x_n auf eine Variable E (Effekt) untersucht werden soll, welche binär ist, also nur die Werte Null oder Eins annimmt. Der erste Schritt besteht nun darin, nicht die Abhängigkeit zwischen x_1, \dots, x_n und E beschreiben zu wollen, sondern die zwischen x_1, \dots, x_n und der Eintrittswahrscheinlichkeit p von E . Das heißt, gesucht ist die stetige Funktion $p(x_1, \dots, x_n)$ mit dem Merkmal $p(x_1, \dots, x_n) \in [0:1]$. Der zweite Schritt ist eine *logistische Transformation*, auch *Logit* genannt, der Wahr-

scheinlichkeitsfunktion p in \tilde{p} :

$$\tilde{p} = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) \quad (\text{A.2})$$

$\tilde{p}(x_1, \dots, x_n)$ hat einen Wertebereich von $[-\infty : +\infty]$ und kann nun mit Hilfe der linearen Regression bestimmt werden

$$\tilde{p}(x_1, \dots, x_n) = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n \quad , \quad (\text{A.3})$$

indem die Werte der Regressionskoeffizienten b_i mit der Maximum-Likelihood Methode geschätzt werden. Die Rücktransformation $\tilde{p} \rightarrow p$ erfolgt nach:

$$\begin{aligned} p(x_1, \dots, x_n) &= \frac{e^{\tilde{p}}}{1 + e^{\tilde{p}}} \\ &= \frac{e^{b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n}}{1 + e^{b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n}} \\ &= \frac{1}{1 + e^{-b_0 - b_1x_1 - \dots - b_nx_n}} \end{aligned} \quad (\text{A.4})$$

2 Lösung der stationären Diffusionsgleichung für eine isolierte Kapillarzelle und einer räumlich konstanten Verbrauchsrate

Allgemeine Diffusionsgleichung:

$$\frac{\partial c(\vec{x}, t)}{\partial t} = D\Delta c(\vec{x}, t) + \rho(\vec{x}, t)$$

Quellenfunktion:

$$\rho(\vec{x}) = \rho^+ \Theta(b - |\vec{x}|) + \rho^- \Theta(a - |\vec{x}|) \Theta(|\vec{x}| - b)$$

Annahme: Es herrscht ein stationärer Zustand:

$$0 = D\Delta c(\vec{x}) + \rho(\vec{x})$$

Die stationäre Diffusionsgleichung wird durch

$$c(\vec{x}) = \frac{1}{4\pi D} \int_V \frac{\rho(\vec{x}')}{|\vec{x}' - \vec{x}|} d\vec{x}'$$

gelöst. Eingesetzt ergibt sich:

$$\begin{aligned} c(\vec{x}) &= \frac{1}{4\pi D} \int_V \frac{\rho^+ \Theta(b - |\vec{x}|) + \rho^- \Theta(a - |\vec{x}|) \Theta(|\vec{x}| - b)}{|\vec{x}' - \vec{x}|} d\vec{x}' \\ &= \frac{1}{4\pi D} \left(\rho^+ \int_V \frac{\Theta(b - |\vec{x}|)}{|\vec{x}' - \vec{x}|} d\vec{x}' + \rho^- \int_V \frac{\Theta(a - |\vec{x}|) \Theta(|\vec{x}| - b)}{|\vec{x}' - \vec{x}|} d\vec{x}' \right) \end{aligned}$$

Übergang zu Polarkoordinaten:

$$\vec{x} = \begin{pmatrix} r \cdot \cos\phi \cdot \sin\theta \\ r \cdot \sin\phi \cdot \sin\theta \\ r \cdot \cos\theta \end{pmatrix} \quad \vec{x}' = \begin{pmatrix} r' \cdot \cos\phi' \cdot \sin\theta' \\ r' \cdot \sin\phi' \cdot \sin\theta' \\ r' \cdot \cos\theta' \end{pmatrix}$$

O.B.d.A.: \vec{x} liegt auf der z-Achse, dh. $\theta = 0$.

$$\begin{aligned} \Rightarrow c(r) &= \frac{\rho^+}{4\pi D} \int_0^{2\pi} d\phi \int_0^{r'>b} dr' \int_0^\pi d\theta' r'^2 \sin\theta' \frac{\Theta(b-r')}{\sqrt{r'^2 + r^2 - 2rr'\cos\theta'}} \\ &+ \frac{\rho^-}{4\pi D} \int_0^{2\pi} d\phi \int_0^{r'>a} dr' \int_0^\pi d\theta' r'^2 \sin\theta' \frac{\Theta(a-r')\Theta(r'-b)}{\sqrt{r'^2 + r^2 - 2rr'\cos\theta'}} \\ &= \frac{\rho^+}{2D} \int_0^b dr' \int_0^\pi d\theta' r'^2 \sin\theta' \frac{1}{\sqrt{r'^2 + r^2 - 2rr'\cos\theta'}} \\ &+ \frac{\rho^-}{2D} \int_b^a dr' \int_0^\pi d\theta' r'^2 \sin\theta' \frac{1}{\sqrt{r'^2 + r^2 - 2rr'\cos\theta'}} \end{aligned}$$

Aus

$$\begin{aligned} \frac{d}{d\theta'} \sqrt{r'^2 + r^2 - 2rr'\cos\theta'} &= \frac{1}{2} \frac{-2rr'}{\sqrt{r'^2 + r^2 - 2rr'\cos\theta'}} (-\sin\theta') \\ &= \frac{rr'}{\sqrt{r'^2 + r^2 - 2rr'\cos\theta'}} \sin\theta' \end{aligned}$$

folgt:

$$\begin{aligned} \int_0^\pi d\theta' r'^2 \sin\theta' \frac{1}{\sqrt{r'^2 + r^2 - 2rr'\cos\theta'}} &= r'^2 \left[\frac{1}{rr'} \sqrt{r'^2 + r^2 - 2rr'\cos\theta'} \right]_0^\pi \\ &= \frac{r'}{r} \left(\sqrt{r'^2 + r^2 + 2rr'} - \sqrt{r'^2 + r^2 - 2rr'} \right) \end{aligned}$$

$$\Rightarrow c(r) = \rho^+ \frac{1}{2D} \int_0^b dr' \frac{r'}{r} (|r'+r| - |r'-r|) + \rho^- \frac{1}{2D} \int_b^a dr' \frac{r'}{r} (|r'+r| - |r'-r|)$$

Fallunterscheidung: $r < b$ mit Lösung $c_{<}(r)$

$$\begin{aligned}
\mathbf{c}_{<}(\mathbf{r}) &= \rho^+ \frac{1}{2D} \left(\int_0^r dr' \frac{r'}{r} (r' + r) + \int_r^b dr' \frac{r'}{r} (r + r) \right) + \rho^- \frac{1}{2D} \int_b^a dr' \frac{r'}{r} (r + r) \\
&= \frac{1}{2D} \left[\rho^+ \left(\int_0^r dr' \frac{2r'^2}{r} + \int_r^b dr' 2r' \right) + \rho^- \int_b^a dr' 2r' \right] \\
&= \frac{1}{2D} \left[\rho^+ \left(\left[\frac{2}{3} \frac{r'^3}{r} \right]_0^r + [r'^2]_r^b \right) + \rho^- [r'^2]_b^a \right] \\
&= \frac{1}{2D} \left[\rho^+ \left(\frac{2r^2}{3} + b^2 - r^2 \right) + \rho^- (a^2 - b^2) \right] \\
&= \frac{1}{2D} \left[\rho^+ \left(\mathbf{b}^2 - \frac{\mathbf{r}^2}{3} \right) + \rho^- (\mathbf{a}^2 - \mathbf{b}^2) \right] \\
&= \frac{1}{2D} \left((\rho^+ - \rho^-) b^2 + \rho^- a^2 - \frac{1}{3} \rho^+ r^2 \right)
\end{aligned}$$

Fallunterscheidung: $r > b$ mit Lösung $c_{>}(r)$

$$\begin{aligned}
\mathbf{c}_{>}(\mathbf{r}) &= \rho^+ \frac{1}{2D} \int_0^b dr' \frac{r'}{r} (r' + r) + \rho^- \frac{1}{2D} \left(\int_b^r dr' \frac{r'}{r} (r' + r) + \int_r^a dr' \frac{r'}{r} (r + r) \right) \\
&= \frac{1}{2D} \left[\rho^+ \int_0^b dr' \frac{2r'^2}{r} + \rho^- \left(\int_b^r dr' \frac{2r'^2}{r} + \int_r^a dr' 2r' \right) \right] \\
&= \frac{1}{2D} \left[\rho^+ \left[\frac{2}{3} \frac{r'^3}{r} \right]_0^b + \rho^- \left(\left[\frac{2}{3} \frac{r'^3}{r} \right]_b^r + [r'^2]_r^a \right) \right] \\
&= \frac{1}{2D} \left[\rho^+ \frac{2b^3}{3r} + \rho^- \left(\frac{2r^2}{3} - \frac{2b^3}{3r} + a^2 - r^2 \right) \right] \\
&= \frac{1}{2D} \left[\rho^+ \frac{2\mathbf{b}^3}{3\mathbf{r}} + \rho^- \left(\mathbf{a}^2 - \frac{2\mathbf{b}^3}{3\mathbf{r}} - \frac{\mathbf{r}^2}{3} \right) \right] \\
&= \frac{1}{2D} \left(\rho^- (a^2 - \frac{1}{3} r^2) + (\rho^+ - \rho^-) \frac{2b^3}{3r} \right)
\end{aligned}$$

Randbedingung: $c_{>}(a) = 0$;

$$\begin{aligned}
0 &= \frac{1}{2D} \left(\rho^- (a^2 - \frac{1}{3} a^2) + (\rho^+ - \rho^-) \frac{2b^3}{3a} \right) \\
0 &= \rho^- \frac{2}{3} a^2 + \rho^+ \frac{2b^3}{3a} - \rho^- \frac{2b^3}{3a} \\
0 &= \rho^- a^3 + \rho^+ b^3 - \rho^- b^3 \\
&= \rho^- (a^3 - b^3) + \rho^+ b^3 \\
\Rightarrow \rho^+ &= \rho^- \frac{b^3 - a^3}{b^3} \\
\rho^- &= \rho^+ \frac{b^3}{b^3 - a^3}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \Rightarrow c_{<}(r) &= \frac{1}{2D} \left[\rho^+ \left(b^2 - \frac{r^2}{3} \right) + \rho^- (a^2 - b^2) \right] \\
 &= \frac{\rho^+}{2D} \left[b^2 - \frac{r^2}{3} + \frac{b^3}{b^3 - a^3} (a^2 - b^2) \right] \\
 &= \frac{\rho^+}{2D} \left[-\frac{r^2}{3} + \frac{b^5 - a^3 b^2}{b^3 - a^3} + \frac{b^3 a^2 - b^5}{b^3 - a^3} \right] \\
 &= \frac{\rho^+}{2D} \left(-\frac{r^2}{3} + \frac{b^3 a^2 - a^3 b^2}{b^3 - a^3} \right) \\
 \text{und } c_{>}(r) &= \frac{1}{2D} \left[\rho^+ \frac{2b^3}{3r} + \rho^- \left(a^2 - \frac{2b^3}{3r} - \frac{r^2}{3} \right) \right] \\
 &= \frac{\rho^+}{2D} \left[\frac{2b^3}{3r} + \frac{b^3}{b^3 - a^3} \left(a^2 - \frac{2b^3}{3r} - \frac{r^2}{3} \right) \right] \\
 &= \frac{\rho^+}{2D} \left[\frac{b^3}{b^3 - a^3} \left(a^2 - \frac{1}{3} r^2 \right) + \frac{b^3 - a^3 - b^3}{b^3 - a^3} \frac{2b^3}{3r} \right] \\
 &= \frac{\rho^+}{2D} \left[\frac{b^3}{b^3 - a^3} \left(a^2 - \frac{1}{3} r^2 \right) + \left(\frac{-a^3}{b^3 - a^3} \right) \frac{2b^3}{3r} \right] \\
 &= \frac{\rho^+}{2D} \frac{b^3}{b^3 - a^3} \left(a^2 - \frac{1}{3} r^2 - \frac{2a^3}{3r} \right)
 \end{aligned}$$

$c_{<}(b) = c_{>}(b)$, daraus folgt stetiger Übergang an der Stelle b .

Literaturverzeichnis

- [1] T. Alper und P. Howard-Flanders. *The role of oxygen in modifying the radiosensitivity of E. coli B*. Nature, **178**, 978–979, 1956.
- [2] A. M. Ballangrud, W. H. Yang, A. Dnistrian, N. M. Lampen und G. Sgouros. *Growth and characterization of LNCaP prostate cancer cell spheroids*. Clinical cancer research, **5** (10 Suppl.), 3171s–6s, 1999.
- [3] G. W. Barendsen. *Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses*. International journal of radiation oncology, biology, physics, **8**, 1981–1997, 1982.
- [4] J. Bille und W. Schlegel (editors). *Medizinische Physik*, Band 2: Medizinische Strahlenphysik. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1999.
- [5] J. Bille und W. Schlegel (editors). *Medizinische Physik*, Band 1: Grundlagen. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1999.
- [6] K. Borkenstein, S. Levegrün und P. Peschke. *Modeling and computer simulations of tumor growth and tumor response to radiotherapy*. Radiation research, **162**, 71–83, 2004.
- [7] D. J. Brenner und D. E. Herbert. *Point/Counterpoint. The use of the linear-quadratic model in clinical radiation oncology can be defended on the basis of empirical evidence and theoretical argument*. Medical Physics, **24** (8), 1245–1248, 1997.
- [8] D. J. Brenner, L. R. Hlatky, P. J. Hahnfeldt, E. J. Hall und R. K. Sachs. *A convenient extension of the linear-quadratic model to include redistribution and reoxygenation*. International journal of radiation oncology, biology, physics, **32** (2), 379–390, 1995.
- [9] D. M. Brizel, G. L. Rosner, L. R. Prosnitz und M. W. Dewhirst. *Patterns and variability of tumor oxygenation in human soft tissue sarcomas, cervical carcinomas, and lymph node metastases*. International journal of radiation oncology, biology, physics, **32** (4), 1121–1125, 1995.

- [10] D. M. Brizel, G. S. Sibley, L. R. Prosnitz, R. L. Scher und M. W. Dewhirst. *Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck*. International journal of radiation oncology, biology, physics, **38** (2), 285–289, 1997.
- [11] M. Brown, R. Bristow, P. Glazer, R. Hill, W. McBride, G. McKenna und R. Mueschel. *Comment on "Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis" (II)*. Science, **302**, 1894d, 2003.
- [12] J. Bussink, J. H. A. M. Kaanders und A. J. van der Kogel. *Tumor hypoxia at the micro-regional level: clinical relevance and predictive value of exogenous hypoxic cell markers*. Radiotherapy and oncology, **67**, 3–15, 2003.
- [13] M. A. A. Castro, F. Klamt, V. A. Grieneisen, I. Grivicich und J. C. Moreira. *Gompertzian growth pattern correlated with phenotypic organization of colon carcinoma, malignant glioma and non-small cell lung carcinoma cell lines*. Cell proliferation, **36**, 65–73, 2003.
- [14] D. R. Collingridge, J. M. Piepmeier, S. Rockwell und J. P. S. Knisely. *Polarographic measurements of oxygen tension in human glioma and surrounding peritumoural brain tissue*. Radiotherapy and oncology, **53**, 127–131, 1999.
- [15] A. Dasu, I. Toma-Dasu und M. Karlsson. *Theoretical simulation of tumour oxygenation and results from acute and chronic hypoxia*. Physics in medicine and biology, **48**, 2829–2842, 2003.
- [16] R. W. de Boer. *The use of the D versus dD plot to estimate the α/β ratio from iso-effect radiation damage data*. Radiotherapy and oncology, **11**, 361–367, 1988.
- [17] D. D. Dionysiou, G. S. Stamatakos, N. K. Uzunoglu, K. S. Nikita und A. Marioli. *A four-dimensional simulation model of tumour response to radiotherapy in vivo: parametric validation considering radiosensitivity, genetic profile and fractionation*. Journal of theoretical biology, **230**, 1–20, 2004.
- [18] W. Düchting, R. Lehrig, G. Rademacher und W. Ulmer. *Computer simulation of clinical irradiation schemes applied to in vitro tumor spheroids*. Strahlentherapie und Onkologie, **165** (12), 873–878, 1989.
- [19] W. Düchting, W. Ulmer, T. Ginsberg, O. Kikhouna-N'Got und C. Saile. *Radiogenic Responses of Normal Cells Induced by Fractionated Irradiation - a Simulation Study*. Strahlentherapie und Onkologie, **171** (9), 525–533, 1995.
- [20] W. Düchting, W. Ulmer, T. Ginsberg und C. Saile. *Radiogenic Responses of Normal Tissue Induced by Fractionated Irradiation - a Simulation Study*. Strahlentherapie und Onkologie, **171** (8), 460–467, 1995.

- [21] W. Düchting, W. Ulmer, R. Lehrig, T. Gibbsberg und E. Dedeleit. *Computer simulation and modelling of tumor spheroid growth and their relevance for optimization of fractionated therapy*. *Strahlentherapie und Onkologie*, **168** (6), 354–360, 1992.
- [22] W. Düchting und T. Vogelsaenger. *Three-dimensional pattern generation applied to spheroidal tumor growth in a nutrient medium*. *International journal of biomedical computing*, **12**, 377–392, 1981.
- [23] W. Düchting und T. Vogelsaenger. *Recent progress in modelling and simulation of three-dimensional tumor growth in a nutrient medium*. *Biosystems*, **18**, 79–91, 1985.
- [24] R. C. Duke, D. M. Ojcius und Young J. D. *Cell suicide in health and disease*. *Scientific American*, **275** (6), 80–87, 1996.
- [25] J. Folkman. *The vascularization of tumors*. *Scientific American*, 1976.
- [26] J. Folkman. *Fighting cancer by attacking its blood supply*. *Scientific American*, 1996.
- [27] J. F. Fowler. *The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy*. *The British Journal of Radiology*, **62** (740), 679–694, 1989.
- [28] J. F. Fowler. *Brief summary of radiobiological principles in fractionated radiotherapy*. *Seminars in Radiation Oncology*, **2** (1), 16–21, 1992.
- [29] H. Fritz-Niggli. *Strahlengefährdung/Strahlenschutz*. Todt-Druck GmbH, VS-Villingen, 1988.
- [30] A. W. Fyles, M. Milosevic, R. Wong, M. C. Kavanagh, M. Pintilie, A. Sun, W. Chapman, W. Levin, L. Manchul, T. J. Keane und R. P. Hill. *Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix cancer*. *Radiotherapy and oncology*, **48** (2), 149–156, 1998.
- [31] M. Garcia-Barros, F. Paris, C. Cordon-Cardo, D. Lyden, S. Rafii, A. Haimovitz-Friedman, Z. Fuks und R. Kolesnick. *Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis*. *Science*, **300**, 1155–1159, 2003.
- [32] T. Gibbsberg, W. Ulmer und W. Düchting. *Computer simulation of fractionated radiotherapy: Further results and their relevance to percutaneous irradiation and brachytherapy*. *Strahlentherapie und Onkologie*, **169** (5), 304–310, 1993.
- [33] C. W. Gilbert, J. H. Hendry und D. Major. *The approximation in the formulation for survival $S = \exp -(\alpha D + \beta D^2)$* . *International journal of radiation biology*, **37** (4), 469–471, 1980.

- [34] E. J. Hall. *Radiobiology for the radiologist*, Kapitel 21, Cell, Tissue, and Tumor Kinetics, Seiten 377–397. Philadelphia, PA 19106 USA: Lippincott Williams & Wilkin, 5. Ausgabe, 2000.
- [35] E. J. Hall. *Radiobiology for the radiologist*, Kapitel 6, The Oxygen Effect and Reoxygenation, Seiten 91–96. Philadelphia, PA 19106 USA: Lippincott Williams & Wilkin, 5. Ausgabe, 2000.
- [36] A. L. Harris. *Hypoxia - a key regulatory factor in tumour growth*. Nature Reviews Cancer, **2**, 38–47, 2002.
- [37] T. Herrmann und M. Baumann. *Klinische Strahlenbiologie kurz und bündig*. Gustav Fischer Verlag Jena, 1997.
- [38] M. Höckel, C. Knoop, K. Schlenger, B. Vorndran, E. Baußmann, M. Mitze, P. G. Knapstein und Vaupel P. *Intratumoral pO_2 predicts survival in advanced cancer of the uterine cervix*. Radiotherapy and oncology, **26**, 45–50, 1993.
- [39] M. R. Horsman und J. Overgaard. *Basic clinical radiobiology*, Kapitel Overcoming tumour radioresistance resulting from hypoxia. Edward Arnold Ltd, 2002.
- [40] R. K. Jain. *Molecular regulation of vessel maturation*. Nature Medicine, **9** (6), 685–693, 2003.
- [41] M. C. Joiner und S. M. Bentzen. *Basic clinical radiobiology*, Kapitel Time-dose relationships: the linear-quadratic approach. Edward Arnold Ltd, 2002.
- [42] M. Kocher und H. Treuer. *Reoxygenation of hypoxic cells by tumor shrinkage during irradiation*. Strahlentherapie und Onkologie, **171** (4), 219–230, 1995.
- [43] M. Kocher, H. Treuer und R.-P. Müller. *Quantification of tumor reoxygenation during accelerated radiation therapy*. Radiology, **205** (1), 263–268, 1997.
- [44] R. Kolesnick und Z. Fuks. *Response to comments on "Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis"*. Science, **302**, 1894e, 2003.
- [45] H. Krieger. *Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz, Band 1, Grundlagen*. Teubner Verlag, 2002.
- [46] A. Krogh. *The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue*. Journal of Physiology, **52**, 1919.
- [47] D. E. Lea und D. G. Catcheside. *The mechanism of the induction by radiation of chromosome aberrations in Traddescantia*. Journal of genetics, **44**, 216–245, 1949.

- [48] F. Lohr, F. Wenz, M. Flentje, P. Peschke und E. W. Hahn. *Measurement of the proliferative activity of three different sublines of the Dunning rat prostate tumor R3327*. *Strahlentherapie und Onkologie*, **169** (7), 438–445, 1993.
- [49] H. Lyng, K. Sundfor und E. K. Rofstad. *Oxygen tension in human tumours measured with polarographic needle electrodes and its relationship to vascular density, necrosis and hypoxia*. *Radiotherapy and oncology*, **44**, 163–169, 1997.
- [50] T. R. Munro. *The relative radiosensitivity of the nucleus and cytoplasm of Chinese hamster fibroblasts*. *Radiation research*, **42** (3), 451–470, 1970.
- [51] M. Nordmark und J. Overgaard. *A confirmatory prognostic study on oxygenation status and loco-regional control in advanced head and neck squamous cell carcinoma treated by radiation therapy*. *Radiotherapy and oncology*, **57** (1), 39–43, 2000.
- [52] M. Nordmark, M. Overgaard und Overgaard J. *Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Radiotherapy and oncology*, **41** (1), 31–39, 1996.
- [53] J. A. O'Donoghue. *The response of tumours with Gompertzian growth characteristics to fractionated radiotherapy*. *International journal of radiation biology*, **72** (3), 325–329, 1997.
- [54] J. Overgaard. *Clinical evaluation of nitroimidazoles as modifiers of hypoxia in solid tumors*. *Oncology Research*, **6** (10/11), 509–518, 1994.
- [55] Meakin P. *A new model for biological pattern formation*. *Journal of theoretical biology*, **118** (1), 101–113, 1986.
- [56] G. Pitson, A. Fyles, M. Milosevic, J. Wylie, M. Pintilie und R. Hill. *Tumor size and oxygenation are independent predictors of nodal diseases in patients with cervix cancer*. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, **51** (3), 699–703, 2001.
- [57] S. Y. Proskuryakov, A. G. Konoplyannikov und Gabai V. L. *Necrosis: a specific form of programmed cell death?* *Experimental Cell Research*, **283** (1), 1–16, 2003.
- [58] A. S. Qi, X. Zheng, C. Y. Du und B. S. An. *A cellular automaton model of cancerous growth*. *Journal of theoretical biology*, **161** (1), 1–12, 1993.
- [59] C. A. Quiet, R. R. Weichselbaum und Grdina D. J. *Variation in radiation sensitivity during the cell cycle of two human squamous cell carcinomas*. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, **20** (4), 733–738, 1991.
- [60] B. Sanchez-Nieto und A. E. Nahum. *The delta-TCP concept: a clinically useful measure of tumor control probability*. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, **44**, 396–380, 1999.

- [61] W. Schlegel. *New Technologies in 3D Conformal Radiation Therapy*, Kapitel Introduction and Overview. Springer Berlin Heidelberg, 2006.
- [62] Schmidt, Thews und Lang. *Physiologie des Menschen*. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 29. Ausgabe, 2005.
- [63] E. Sham und R. E. Durand. *Cell kinetics and repopulation mechanisms during multifraction irradiation of spheroids*. *Radiotherapy and oncology*, **46** (2), 201–207, 1998.
- [64] J. Smolle und H. Stettner. *Computer simulation of tumour cell invasion by a stochastic growth model*. *Journal of theoretical biology*, **160** (1), 63–72, 1993.
- [65] G. S. Stamatakos, V. P. Antipas, N. K. Uzunoglu und R. G. Dale. *A four-dimensional computer simulation model of the in vivo response to radiotherapy of glioblastoma multiforme: studies on the effect of clonogenic cell density*. *The British Journal of Radiology*, **79**, 389–400, 2006.
- [66] StatSoft, Inc. (2005). STATISTICA for Windows. [Software-System for Datenanalyse] Version 7.1. www.statsoft.com.
- [67] H. Suit und H. Willer. *Comment on "Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis" (I)*. *Science*, **302**, 1894c, 2003.
- [68] I. F. Tannock. *Oxygen diffusion and the distribution of cellular radiosensitivity in tumours*. *The British Journal of Radiology*, **45**, 515–524, 1972.
- [69] T. Terasima und L. J. Tolmach. *Variations in several responses of HeLa cells to x-irradiation during the division cycle*. *Biophysical Journal*, **3**, 11–33, 1963.
- [70] H. D. Thames, M. E. Rozell, S. L. Tucker, K. K. Ang, D. R. Fisher und E. L. Travis. *Direct analysis of quantal radiation response data*. *International journal of radiation biology*, **49** (6), 999–1009, 1986.
- [71] R. H. Thomlinson und L. H. Gray. *The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy*. *British Journal of Cancer*, **9**, 539–549, 1955.
- [72] E. L. Travis und S. L. Tucker. *Isoeffect models and fractionated radiation therapy*. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, **13** (2), 283–287, 1987.
- [73] A. G. Tsai, B. Friesenecker, M. C. Mazzoni, H. Kerger, D. G. Buerk, P. C. Johnson und M. Intaglietta. *Microvascular and tissue oxygen gradients in the rat mesentery*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **95** (12), 6590–6595, 1998.
- [74] P. Vaupel. *Tumor microenvironmental physiology and its implications for radiation oncology*. *Seminars in Radiation Oncology*, **14** (3), 198–206, 2004.

- [75] R. Wassermann und R. Acharya. *A patient-specific in vivo tumor model*. Mathematical Biosciences, **136**, 111–140, 1996.
- [76] S. Webb und A. E. Nahum. *A model for calculating tumor control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density*. Physics in Medicine and Biology, **38**, 653–666, 1993.
- [77] R. A. Weinberg. *How cancer arises*. Scientific American, **275** (3), 62–70, 1996.
- [78] M. V. Williams, J. Denekamp und J. F. Fowler. *A review of α/β ratios for experimental tumours: implications for clinical studies of altered fractionation*. International journal of radiation oncology, biology, physics, **11**, 87–96, 1985.
- [79] H. R. Withers und H. D. Thames. *Dose fractionation and volume effects in normal tissues and tumors*. American Journal of Clinical Oncology, **11** (3), 313–329, 1988.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Prof. Dr. Christian Karger für seine stete Unterstützung, seine Motivation und die vielen konstruktiven Diskussionen während der letzten drei Jahre danken. Seine Bereitschaft, sich meinen Anliegen gleich und mit der nötigen Zeit zu widmen, habe ich immer sehr geschätzt.

Insbesondere möchte ich Prof. Dr. Wolfgang Schlegel für seine fürsorgliche Art und seine Bereitschaft, seine Doktorandinnen und Doktoranden in ihrer Ausbildung großzügig zu fördern, danken.

Meinen Bürokollegen Philipp, Paola, Sonja, Martina und Ina danke ich für das wirklich sehr nette Arbeitsklima und die vielen Kuchen, die im Laufe der Jahre ausgegeben wurden. Einen besonderen Dank an Ina für ihren Zuspruch, ihre Motivation und ihre Freundschaft.

Mein Dank gilt auch allen Kollegen aus der Abteilung. Die entgegenkommende Hilfsbereitschaft, Freundlichkeit und das angenehme Miteinander sind auch Gründe dafür, dass ich mich in den letzten drei Jahren am DKFZ sehr wohl gefühlt habe. Einen besonderen Dank an Sima und Anja für die schöne gemeinsam verbrachte Zeit.

Prof. Dr. Uwe Oelfke möchte ich für die Vertretung meiner Doktorarbeit vor der Fakultät danken.

Vielen Dank an Dr. Peter Peschke für seinen Enthusiasmus, einer Physikerin biologische Zusammenhänge zu erklären.

Ich möchte auch Tobias Reber danken, der mir bei allen Fragen rund um den Linux-Rechencluster geholfen hat.

Für die Hilfe bei der Einarbeitung in den Programmcode und die ansteckende Begeisterung für das Projekt möchte ich mich bei Klaus bedanken.

Dank auch der Deutschen Forschungsgemeinschaft, die dieses Projekt finanziell gefördert hat.

Einen lieben Dank an meinen Mann Jens.

