

MASTERARBEIT

im Studiengang Bioinformatik an der Freien Universität Berlin

PERFUSIONSMODELLIERUNG IN MENSCHLICHEN TUMOREN

eingereicht am 11. April 2007

von Susanne Gerber

1. Betreuer: Dr. M. Weiser
2. Betreuer: Prof. Dr. P. Deuffhard
3. Betreuer: (medizinisch-biologischer Teil): Dr.med. J. Gellermann

Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik Berlin (ZIB)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	ii
Abbildungsverzeichnis	iii
1 Kurzfassung	1
2 Einleitung	2
3 Biologische Grundlagen	8
4 Mathematisches Modell	14
4.1 Motivation	14
4.2 Poröse Medien	16
4.3 Perfusion	19
4.4 Wärmeleitungsgleichungen	21
4.4.1 Konduktion	21
4.4.2 Konvektion	24
5 Simulationen	26
5.1 KARDOS	26
5.2 Parameter	28
5.3 Ergebnisse	32
6 Diskussion	41
7 Abkürzungen und Variablen	45
Literaturverzeichnis	47

Abbildungsverzeichnis

3.1	Visualisierungen der tumorinduzierten Angiogenese nach [Roc06]	9
3.2	Elektronenmikroskopische Bilder von Querschnitten zweier Blutgefäße in vergleichbarem Maßstab - aus [Wei07]	10
3.3	Verteilung der Perfusion im Tumolvolumen nach [CFK80]	11
3.4	Angiogramm eines Tumorgefäßastes aus [MVBH98]	12
4.1	Visualisierung eines REVs aus [Kav92]	18
5.1	Geometrie des simulierten Tumors	31
5.2	Perfusionsverhalten in Abhängigkeit der Lage versorgender Gefäße . . .	33
5.3	Temperaturprofile des unerhitzten Gebietes	36
5.4	Temperaturprofile des Gewebes zu verschiedenen Zeitpunkten während einer Hyperthermieanwendung	39

1 Kurzfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein individuell anpassungsfähiges Modell entwickelt und implementiert, das die Perfusion in menschlichen soliden Tumoren beschreibt und für verschiedene Zeitpunkte während regionaler Hyperthermie ein lokal abhängiges Temperaturprofil berechnet. Da vor jeder Simulation alle wichtigen Parameter anhand von Ultraschall-, MRT- oder Angiogrammbildern individuell bestimmt werden können, wird eine patientenspezifische Aussage über das intratumorale Antwortverhalten bereits vor der eigentlichen Behandlung möglich. In Abhängigkeit von der Qualität der zur Verfügung stehenden anatomischen Daten über das zu simulierende Gebiet kann das Modell beliebig verfeinert oder bei Mangel an detaillierten Informationen auch mit Minimaldaten und reduzierter räumlicher Genauigkeit benutzt werden. Die für eine Simulation benötigten 2- oder 3-dimensionalen Geometrien können leicht mit der am ZIB entwickelten Software Amira erstellt und zur Berechnung in KARDOS, einem ebenfalls am ZIB implementierten Löser für nichtlineare partielle Differentialgleichungen, eingelesen werden. Mit Hilfe dieses Modells wird eine einfache, aber realistische und aussagekräftige Simulation für die Therapieplanung einer klinischen Hyperthermieanwendung ermöglicht, die innerhalb kurzer Zeit vorbereitet und durchgeführt werden kann.

2 Einleitung

Hyperthermie als Krebstherapie

Das Wort Hyperthermie bedeutet *erhöhte Temperatur* und bezeichnet in der Onkologie die Erwärmung von Tumoren, des ganzen Körpers oder einzelner Körperareale zu therapeutischen Zwecken. Die regionale Hyperthermie ist ein nicht-invasives Therapieverfahren für lokal begrenzte Sarkome oder Karzinome und wird an der Klinik für Strahlenheilkunde (Charité Campus Berlin-Buch) zur Wirkungsverstärkung einer Radiotherapie und/oder Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen oder Rezidivtumoren im Becken- und Bauchraum eingesetzt. Die Behandlungen werden in einem ringförmigen Applikator durchgeführt, der von allen Seiten elektromagnetische Energie in das zu behandelnde Gebiet einstrahlt, um idealerweise den Tumor selektiv zu erwärmen, ohne dabei das umgebende gesunde Gewebe zu schädigen.

Eine erhöhte Tumortemperatur hat mehrere günstige physiologische Wirkungen, wie z. B. eine veränderte Perfusion [SVH90, Sim02], Gefäß- und Zellmembranveränderungen [RE86, SVH90], Azidosen und ATP-Verlust durch erhöhten Metabolismus [Sim02], Blockierung der DNS-Replikation [KCS⁺00] sowie eine verstärkte Immunreaktion. Diese Behandlungsweise liefert gute klinische Ergebnisse bei nur leichten Nebenwirkungen und begünstigt in Kombination mit einer Strahlen- oder Chemotherapie signifikant die Medikamenten- und Sauerstoffaufnahme, wobei die sog. "Oxygen-Enhancement-Ratio" (OER) eine Verbesserung der Strahlenwirkung auf das 2- bis 3-fache bewirkt [Ole95, BSHL96, UD92]. Weitere Informationen zur klinischen Anwendung können auf der Homepage des Kooperationspartners ¹ nachgelesen werden.

¹www.johanna-gellermann.de/

Makroskopische Effekte der Hyperthermie

Menschliches Gewebe, das hohen Temperaturen über längere Zeit ausgesetzt wird, kann dies nicht unbeschädigt überleben und besitzt daher Autoregulationsmechanismen, die bei thermischen Reizen die Durchblutung verändern und somit helfen, die Gewebetemperatur bis zu einem gewissen Grad konstant zu halten. Die erste Reaktion von vaskularisiertem Gewebe jeder Art während einer Hyperthermieanwendung ist eine Vasodilatation, also eine Vergrößerung des Gefäßdurchmessers, wodurch eine Durchblutungssteigerung und somit ein effektiverer Wärmeabtransport erzielt wird. Mit anhaltender Anwendungsdauer kann die Perfusion im Tumorgewebe allerdings trotz konstanter Temperatur umschlagen und bis zum Eintritt einer vollständigen Stasis absinken [RE86, SVH90]. Der Grad der anfänglichen Durchblutungssteigerung, ebenso wie der Zeitraum bis zum Eintreten eines Gefäßkollapses ist stark abhängig von der Behandlungstemperatur, Tumorgröße und Qualität des Gefäßnetzwerks. Dieses Phänomen wurde seit seiner Entdeckung 1961 [Sch61] in zahlreichen Studien unabhängig voneinander untersucht und für verschiedene Tumorarten und Randbedingungen klassifiziert [BHS⁺80, MVBH98, DJ84, VKO89, RE86, SVH90]. Um Einflüsse des angrenzenden gesunden Gewebes auszuschließen und um exakte Messungen zu erhalten, wurden beispielsweise in Tierversuchen Sarkome und Karzinome gezüchtet, denen man sämtliches umliegendes Gewebe und alle Gefäße, die nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, entfernte. Andere Ansätze spezialisierten sich darauf, ganze Organe vollständig durch einen Tumor zu ersetzen (z. B. eine Niere oder die Ovarien), was den entscheidenden Vorteil hatte, dass hier jeweils nur eine Arterie und eine eigene Vene vorhanden waren. So konnten an diesen isoliert erwärmbaren, aber trotzdem an das Gefäßsystem angeschlossenen Tumoren, exakte Perfusionsänderungen über längere Zeiträume bis zur Stagnation gemessen werden. Auch hier erhielt man qualitativ gleichwertige Ergebnisse einer zeit- und temperaturabhängigen Durchblutungsänderung. Gesundes Gewebe dagegen zeigte bei konstanter Temperatur (solange 45 °C nicht überschritten wurden) eine gleichbleibend erhöhte Durchblutung über viele Stunden.

Daher richtete sich nun das Interesse auf die Mikrozirkulation im Tumor und dessen Reaktion auf Hitze. Schnell wurde belegt, dass Tumorgewebe aufgrund seiner degenerierten und starren Gefäßeigenschaften deutliche Nachteile bei der Thermoregulation besitzt und zu einer effektiven und langanhaltenden Vasodilatation nur ungenügend

fähig ist [SKRL80, SRL80, BWV⁺82, BHS⁺80]. Zusätzlich reagieren Zellen in Umgebungen mit niedrigem pH-Wert und geringer O_2 -Sättigung, wie sie typischerweise in großen Teilen eines Tumors auftreten, sensibler auf erhöhte Temperaturen, was zu Nekrosen, Gewebsschwellungen, Mikroinfarkten, Gefäßverengungen und somit zu einer noch weiter sinkenden Durchblutung in ohnehin schon schlecht versorgten Regionen führt [SVH90, VKO89, Jai88].

Das ursprüngliche Ziel der Hyperthermie war nach diesen Entdeckungen, unter Annahme einer schwächeren Autoregulationsfähigkeit mit sinkender Perfusion im Verlauf der Behandlung eine selektive Erhitzung des Tumors auf zytotoxische Temperaturen zu erreichen, während das umliegende Gewebe keine Schäden davonträgt [Son82, Son84, Vau90]. Dieser Ansatz stützte sich allerdings auf Studien, die an Nagetieren durchgeführt worden waren und bei denen klar gezeigt werden konnte, dass die Vaskularisierung bei Temperaturen um 42 °C zusammenbrach und sich der Blutfluss im gesamten Tumor signifikant verringerte, während das den Tumor umgebende Gewebe durch eine gesteigerte Durchblutung keine nennenswerten Schäden davontrug. Solche Aussagen können aber nicht uneingeschränkt auf menschliche Tumore übertragen werden, da diese durch langsames Wachstum und bessere Lebensbedingungen große Bereiche mit stark durchblutetem, ausgereiftem Gefäßnetzwerk besitzen und dort Temperaturen deutlich über 42 °C benötigen, um signifikant geschädigt zu werden [WTNM91, SPLR05, OKS83]. Das Erreichen dieser hohen Temperaturen ist gerade bei tiefliegenden Weichteiltumoren meist nicht realisierbar, ohne das umliegende Gewebe zu stark zu erhitzen, was gerade bei den empfindlichen Organen fatale Folgen hätte.

Studien, die sich gezielt mit regionaler Hyperthermie an menschlichen Tumoren beschäftigten, konnten in den meisten Fällen weder eine Gesamtreduzierung des Blutflusses feststellen [Tun06, WTM89, WTNM91], noch einheitliche Temperaturen über 42 °C erreichen [Ole95, BSHL96, vdZG02, SPLR05, vdZdBvR06]. Es werden zwar meist Maximaltemperaturen über 45 °C in Teilgebieten des Tumors erreicht, die sog. "hot-spots", aber ebenso konnten in einigen Bereichen Minimaltemperaturen unter 40 °C nicht überschritten werden [Tun06]. Auf die genauen anatomischen Strukturen und Hintergründe, die zum ungewöhnlichen Temperaturprofil in kanzerogenem Gewebe führen, wird im Kapitel "Biologische Grundlagen" eingegangen, da diese für die spätere Modellierung eine wichtige Rolle spielen.

Unumstritten bleibt allerdings der stark positive Einfluss einer Hyperthermieanwendung auf eine anschließend durchgeführte Chemo- oder Strahlentherapie [Sim02, SRG02], da die durchblutungssteigernde Wirkung den O_2 -Gehalt im Gewebe signifikant anhebt [Ole95, BSHL96]. Dieses ist der wichtigste Faktor zur Beeinflussung der biologischen Wirkung der Strahlentherapie [Hal94, MVBH98], insbesondere in unterversorgten Tumoregionen. Obwohl die genauen Ursachen für den strahlensensibilisierenden Effekt des Sauerstoffs nicht in allen Details bekannt sind, beruht er im Wesentlichen auf der Entstehung hochreaktiver freier Radikale, die eine Schädigung der DNS verursachen. Ebenso ist eine verbesserte Blut- und Sauerstoffversorgung für die Chemotherapie von großer Bedeutung, da die Medikamente nur in ausreichend durchblutete Regionen vordringen können und molekularen Sauerstoff zur Wirkungsentfaltung benötigen. Im Gegensatz dazu kann mit reiner Hyperthermie die effektivste Schädigung in aziden und hypoxischen Umgebungen mit möglichst schlecht ausgeprägter Vaskularisierung erreicht werden, denn je geringer durchblutet ein Gewebe ist, desto einfacher kann es auf zytotoxische Temperaturen erhitzt werden, umso empfindlicher reagiert es zusätzlich auf Hitze [Hor06, VK96] und umso schwerer ist für Zellen unter diesen Bedingungen eine Regenerierung von Hitze-Schäden [FB79, GL81, Son84]. Hyperthermie wird daher heutzutage immer in Kombination mit anderen Krebstherapien angewendet, die sich so zu maximalem Nutzen ergänzen können.

Motivation für dieses Modell

Da die Perfusion den weitaus größten Anteil des Wärmeabtransports aus dem erhitzten Gewebe darstellt und ausschlaggebend für dessen Reaktion auf Hyperthermie, Chemo- oder Strahlentherapie ist, möchte man genaue Informationen über deren qualitative und quantitative Ausprägung innerhalb des Tumors sowie ihrer Änderung während einer Therapie besitzen. Schon eine geringe Abweichung der geschätzten von der realen Perfusion kann zu Temperaturunterschieden von mehreren Grad Celsius führen. Da vielfach gezeigt wurde, dass bereits Schwankungen von 0.5 °C - 1.0 °C im therapeutischen Bereich einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Wirkung machen können [SCN⁺95, Jai88, SRL80], würde die Benutzung reiner Standardwerte oder Daten, die aus Studien an Nagetieren gewonnen wurden, Simulationen der intratumoralen Mikrozirkulation zur Therapieplanung unbrauchbar machen. Im Fall einer klinischen

Anwendung würde das zu starken lokalen Überhitzungen oder Temperaturen deutlich unterhalb der therapeutischen Wirksamkeitsgrenze führen.

Es existieren zwar bereits Methoden, um die Temperaturverteilung im lebenden Gewebe zu ermitteln, wie z. B. die Platzierung von Messsonden oder die MR-Thermometrie, die auch bei unseren Kooperationspartnern an der Charité eingesetzt wird, allerdings besitzen diese jeweils große Nachteile und sind daher nur eingeschränkt verwendbar. Die invasiven Methoden, mit denen exakte Messungen im Tumor zu erhalten sind, erhöhen erheblich das Risiko der Infektion und ggf. der Metastasierung und sind mit Unannehmlichkeiten für den Patienten verbunden. Die nicht-invasive Thermometrie dagegen, bei der anhand einer Frequenzverschiebung der Protonen des Wassers ein sehr genaues Temperaturprofil erstellt werden kann, funktioniert nur in einem unveränderten Kreislauf, frei von äußeren Störungen. Schon die kleinste Bewegung des Patienten oder Perfusionsänderungen führen zu Phasenverschiebungen, die große Abweichungen vom realen Wert verursachen können. Beispielsweise führt eine verringerte Durchblutung zu einer scheinbaren Abkühlung, während eine gesteigerte als Erwärmung interpretiert wird, obwohl in der Realität genau das Gegenteil der Fall ist. Da es während der Hyperthermie zu einer erhöhten Pumpleistung des Herzens kommt, was dem hitzestressen Gewebe ein bis zur 3-fachen Blutvolumen zur Verfügung stellt, und sich zusätzlich die Durchblutung des kanzerogenen Gewebes über die gesamte Dauer der Hyperthermie dynamisch ändert, werden zwangsläufig falsche Temperaturen berechnet, die nach Erfahrungen unserer Kooperationspartner in den stark durchbluteten Bereichen bis zu 6 °C vom realen Wert abweichen können.

Trotz besserer Vaskularisierung und größerer Hitzeresistenz zeigen auch menschliche Krebsarten eine ausgeprägte inter- und intratumorale Heterogenität der Durchblutung, selbst bei gleicher Histologie- und TNM-Klassifikation. Dabei ist einerseits der Grad der Durchblutung unterschiedlicher Krebsarten sehr individuell, was das Benutzen von Einheitswerten verbietet, andererseits weist auch das Perfusionsprofil innerhalb eines Tumors extreme Unterschiede auf, die häufig noch weitaus größer sind, als die zwischen Geschwulsten unterschiedlicher Patienten oder verschiedener Histologieklassen. Je schneller und aggressiver das Wachstum eines Tumors ist, desto ausgeprägter sind lokale Differenzen und können beim Menschen Werte zwischen wenigen ml bis zu über einem l/min/100g ausmachen [SRG02, Jai88]. Da praktisch keine allgemein zutreffenden Vorhersagen gemacht werden können, ist es für eine moderne und effekti-

ve Therapieplanung von enormer Wichtigkeit, möglichst genaue Vorstellungen von der intratumoralen Mikrozirkulation zu besitzen und anhand von Simulationen realistische Aussagen über die zu erreichenden Minimal- und Maximaltemperaturen in verschiedenen Tumorregionen machen zu können [Tun06]. Anhand dieser Kenntnisse kann dann z. B. bewusst eine milde Erwärmung gewählt werden, die zwar nur geringste *thermische* Schädigung erreichen wird, dafür aber die Perfusion maximal steigert, um so einer Anschlusstherapie die beste Ausgangslage zu ermöglichen [FMH⁺92, WNF⁺89]. Um dies in einer computerunterstützten Therapieplanung zu realisieren, muss für jeden zu behandelnden Tumor ein realistisches Modell erstellt werden, damit zuverlässige Aussagen über dessen individuelles Perfusions- und Temperaturprofil während der Hyperthermie getroffen werden können, da dieses letztlich über den Erfolg der Behandlung entscheidet.

3 Biologische Grundlagen

Systematisch werden drei Typen von Tumoren unterschieden:

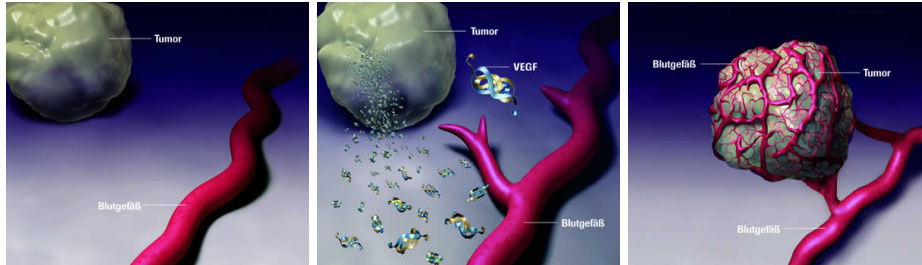
- **benigne**, die ein langsames, verdrängendes Wachstumsverhalten aufweisen, mit guter Differenzierung und Ähnlichkeit zum Ursprungsgewebe,
- **semi-maligne**, die sich lokal invasiv, aber nicht metastasierend ausbreiten,
- **maligne**, auch als bösartig bezeichnet, die sich durch infiltrierendes, invasiv-destruierendes Wachstum und Metastasierung auszeichnen.

In dieser Arbeit werden lediglich solide (fleischige und feste) maligne Tumore betrachtet. Diese werden nach der Histologie des entarteten Gewebes klassifiziert und lassen sich unterteilen in **Karzinome** (vom Epithel ausgehend) und **Sarkome** (vom Stütz- und Bindegewebe ausgehend).

Angiogenese

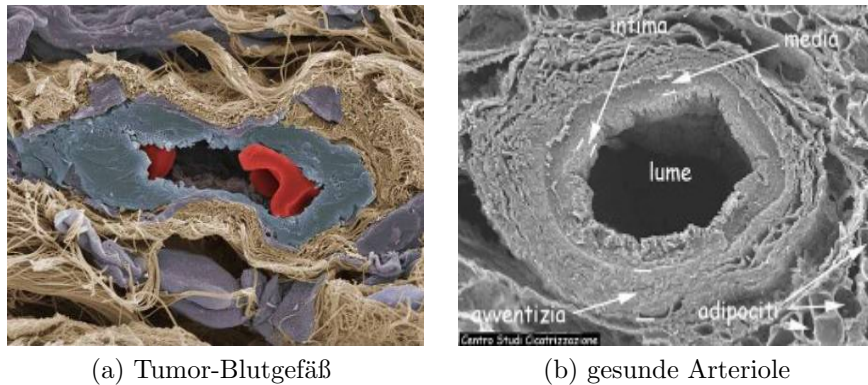
Ein Tumor kann bei fehlender Blutversorgung bis zu 10^6 Zellen aufweisen, was einem Durchmesser von max. 2 mm entspricht. Zu diesem Zeitpunkt ist die Zahl der Zellen, welche durch Teilung in den Außenbereichen des Tumors neu entstehen, gleich der Anzahl, die im Inneren des Tumors aufgrund der unzureichenden Zufuhr von Nährstoffen absterben. Dies führt zur Ausbildung eines hypoxischen Kerns [MVBH98]. Hypoxie ist bei der tumorinduzierten Angiogenese die wichtigste Antriebskraft für die Bildung neuer Blutgefäße. Sie induziert in den betroffenen Zellen die Expression von Wachstumsfaktoren wie VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) [JHL97, CMC98], die an bestimmten Rezeptoren der nahegelegenen Blutgefäße andocken und hiermit das Signal zur Aussprossung übermitteln. Diesen Übergang von der avaskulären in die vaskuläre Phase nennt man angiogenetic switch (siehe Abb. 3.1).

Abbildung 3.1: Visualisierungen der tumorinduzierten Angiogenese nach [Roc06]



Die sich so bildenden Tumorarterien sind sowohl strukturell als auch funktionell massiv abnormal und werden als unreif, dilatiert und hyperpermeabel beschrieben [HMY⁺98, SVH90, Dvo03, MVBH98]. Zusätzlich invadieren die Tumorzellen auch die Gefäße, was zu embolischen Verschlüssen und Einblutungen in das Gewebe führt [BB03]. Innerhalb der Adern wachsen die Endothelzellen übereinander und ragen in das Lumen hinein [HBM⁺00, DNBD99], besitzen Öffnungen wie Endothelfenster und diskontinuierliche bzw. fehlende Basalmembranen, was eine erhöhte Permeabilität zur Folge hat [CCC01, CJ00] und zur Bildung von Einblutungen und Einlagerungen von Gewebswasser führt. Aufgrund dieser interstitiellen Flüssigkeit und einer hohen Teilungsrates in den Außenbereichen entsteht innerhalb des Tumors ein starker Druck, der die Gefäße zusätzlich deformiert und den Blutstrom weiter drosselt (siehe Abb. 3.2(a)). Makroskopisch betrachtet ist die Struktur des Adernetzwerks stark desorganisiert, da die Gefäße verknäult und gewunden sind, mit unregelmäßigem Durchmesser, starken Verzweigungen, Shunts, Anastomosen und blind endenden Gefäßausstülpungen [Jai96, HBM⁺00, HYDJ97]. Typische Ausschnitte eines entarteten Versorgungsastes zeigt Abb. 3.4. Der Tumor bildet auch kein eigenes Entsorgungssystem aus, d. h. weder eigene Lymphbahnen noch eine Trennung in arterielle oder venöse Gefäße, sondern die versorgenden Adern besitzen stattdessen Eigenschaften von beiden Gefäßtypen. Diese chaotische Neoangiogenese führt aufgrund des ungerichteten Blutflusses zu Azidosen und Unterversorgungen größerer Gebiete, was Nekrosebildungen sowie Gärungsstoffwechsel innerhalb des Tumors induziert. Dieser Effekt wird durch den gesteigerten Metabolismus, den hohen Druck sowie durch die fehlende Drainage noch zusätzlich verstärkt [RSH⁺02, BB03, Jai03]. In Abhängigkeit von Größe, Histologiekategorie und

Abbildung 3.2: Elektronenmikroskopische Bilder von Querschnitten zweier Blutgefäße in vergleichbarem Maßstab - aus [Wei07]



Aggressivität des Wachstums werden so lediglich 20-85 % eines Tumors überhaupt durchblutet [BB03].

Das Phänomen des heterogenen Temperaturprofils und der starken Thermosensibilität beruht somit auf der mangelhaft ausgeprägten Mikrozirkulation, die zu einer effektiven Autoregulation unfähig ist [NCO⁺96, Son84, DJ84, BHS⁺80, WNML87]. Aufgrund der hieraus resultierenden, deutlich schwächeren Wärmeleitung in Bereichen mit stark degenerierter Vaskularisierung kann die von der Hyperthermie eingestrahlte Energie zu Überhitzung und zum Anschwellen des Endothels sowie zur Ausbildung von Mikroembolien führen, was den Kollaps weiterer Gefäße auslöst und zur Abschwächung des ohnehin schon ungenügenden Blutflusses durch angiogenetische Blockaden führt [FPKK88]. Der Grad der Schädigung schwankt aber innerhalb eines Tumors in großem Ausmaß, da dieser immer sehr schlecht durchblutete Bereiche besitzt, die besonders häufig in Zentrumsnähe liegen und in denen eben genannte Reaktionen stattfinden, aber auch besonders stark durchblutete Gebiete mit gut ausgestatteter Aderqualität, die sich überwiegend in den äußeren Bereichen des Tumors befinden. Studien, die sich mit der Morphologie und der Vaskularisierung von Tumoren beschäftigten, konnten einige prinzipiell gültige Aussagen festhalten, die erstmals 1979 publiziert wurden [ERGI79] und bis heute bestätigt werden können.

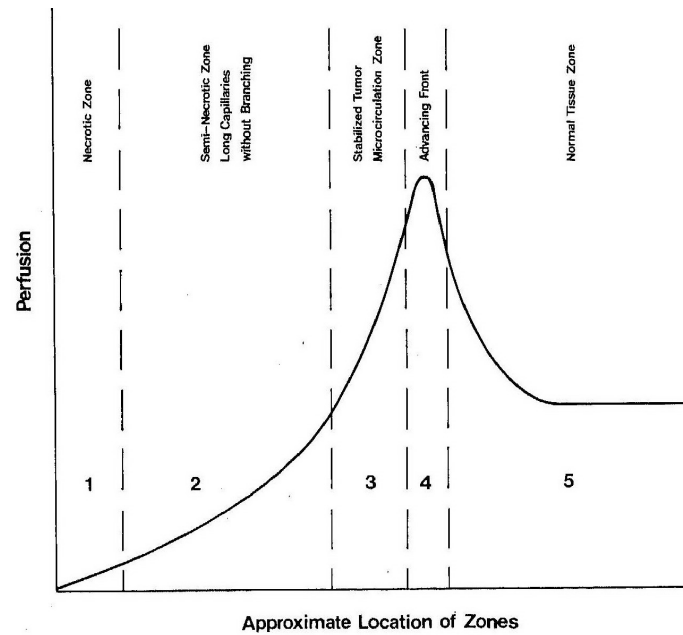


Abbildung 3.3: Verteilung der Perfusion im Tumorumfeld nach [CFK80]

Ausgehend vom Zentrum lässt sich demnach eine Geschwulst in 5 Zonen unterteilen (siehe Abb. 3.3):

- Zone 1: nekrotische Region ohne Vaskularisierung
- Zone 2: seminekrotisches Gewebe mit unverzweigten minderwertigen Kapillaren
- Zone 3: Gebiete mit stabiler Tumor-Mikrozirkulation
- Zone 4: Invasionsfront, stark durchblutet durch aggressive Rekrutierung von Blutgefäßen
- Zone 5: normales, unangegriffenes angrenzendes Gewebe

Auch wenn sich die quantitativen Werte in unterschiedlichen Studien an verschiedenen Tumoren mit anderen Messtechniken oder auch an Tumoren anderer Spezies deutlich voneinander unterscheiden, stimmen dennoch die qualitativen Aussagen überein:

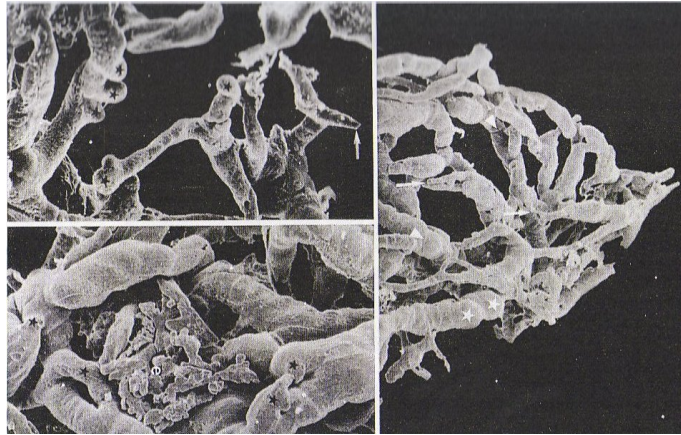


Abbildung 3.4: Angiogramm eines Tumorgefäßastes aus [MVBH98]

Verglichen mit einer muskulären Perfusion enthält der Kern lediglich ca. 5 % des Blutvolumens, die dem Zentrum nahen Gebiete etwa 20 %, während die Peripherie dagegen ein etwa 200 % iges Blutvolumen aufweist, was auf inflammatorische Reaktionen an der Invasionsfront zurückzuführen ist [FTK98, RS83]. Wo diese Zonen genau lokalisiert sind und wie groß genau deren prozentualer Anteil am Tumorgesamtvolumen ist, kann zwar nicht empirisch vorhergesagt, aber selbst mit diagnostischen Standardmethoden sicher bestimmt werden. Schon anhand von reinen Ultraschallbildern kann die Größe und die Lage nekrotischer Regionen präzise bestimmt werden, und unter Einsatz von Kontrastmitteln und modernen Techniken z.B. MRT, CT , Angiogrammen oder Farbdoppler-Sonografie können sogar Gefäße von wenigen mm Durchmesser lokalisiert und dargestellt werden [Bat04, Sza04, Blo04]. Selbstverständlich ist bis auf die Zone 5 keines der Gebiete in sich homogen, und je genauer die Morphologie des Tumors und der Zustand des Gefäßnetzwerks bestimmt werden kann, desto differenzierter kann insbesondere die Region 3 auch noch intern weiter unterteilt werden.

Zusammenfassung der zu modellierenden Eigenschaften

Für eine realistische Modellierung solider Tumore müssen somit folgende Modellannahmen gemacht werden:

1. In einem Tumor werden aufgrund ausgedehnter nekrotischer Regionen lediglich etwa 20 – 85% des Gewebes durchblutet. Diese Gebiete sind wiederum stark heterogen mit Adern durchzogen.
2. Da Gefäße unkontrolliert einwachsen, gibt es kein organisiertes arteriell - venöses System mit einer dazwischen liegenden Kapillarnetz und folglich keinen geregelten Durchfluß durch den Tumor.
3. Gefäßdeformationen und der zusätzliche hohe Druck behindern den Blutstrom und setzen Widerstände entgegen.
4. Da Gefäße im Inneren des Tumors als inelastisch angenommen werden können, beruhen die starken Temperaturunterschiede im Wesentlichen auf der mangelhaften Thermoregulationsfähigkeit, welche aufgrund der Inhomogenität des Tumorgewebes lokal stark variiert.
5. Es existieren 5 verschiedene Regionen, die sich je nach Qualität der vorliegenden anatomischen Daten noch in Unterregionen einteilen lassen.

4 Mathematisches Modell

4.1 Motivation

Um für den klinischen Einsatz in der Hyperthermie anwendbar zu sein, muss ein Modell der intratumoralen Perfusion und Temperaturverteilung mehrere Eigenschaften erfüllen: Es soll einerseits patientenspezifisch, also für jeden Tumor individuell anpassbar sein, andererseits muss aber auch für den klinischen Einsatz eine einfache und schnelle Benutzung gewährleistet sein. Zusätzlich sollte ein Programm auch mit den Minimaldaten lauffähig sein, die bei Standarduntersuchungen vor jeder Therapie gewonnen werden können, da nicht vorausgesetzt werden darf, dass bei jedem Patienten die gleichen Messungen gemacht werden können. Liegen dagegen hochdetaillierte morphologische Kenntnisse vor, die mit Hilfe von Spezialverfahren bestimmt wurden, möchte man das Modell auch entsprechend genau verfeinern können, um keine Daten zu verlieren und um so realistisch wie möglich sein zu können.

Solche Modelle fehlen allerdings bisher, was u. a. folgende Ursachen hat: Für die Perfusion im Tumor kann aufgrund des chaotischen Gefäßwachstums keine räumlich uniforme Strömung angenommen werden, da dies ein regelmäßig strukturiertes Netzwerk voraussetzen würde. Ebenso wenig können die komplexen geometrischen Strukturen diskret dargestellt werden, da dieser Aufwand für den Einsatz im klinischen Alltag völlig überdimensioniert und zeitlich nicht realisierbar wäre.

Die bisher publizierten theoretischen Ansätze, die sich mit der Bewegung intratumoraler Flüssigkeiten befassten (eine Zusammenfassung liefert [EKS97]), spezialisierten sich entweder auf den Transport von Medikamenten durch Diffusion [NRB⁺96, Jai96, JWLA03] oder betrachteten die Eigenschaften eines Adersegments, undichtes Verhalten, den Einfluss des erhöhten Drucks oder den Austausch bzw. die Interaktion mit lymphatischer oder interstitieller Flüssigkeit [BNJ97, PF03, MFH99].

Ebenso fehlt ein individuell adaptierbares Modell eines tumorspezifischen Temperatur-

profils. Die bisher vorgeschlagenen Bio-Wärmeleitungsgleichungen zur Berechnung des Wärmeaustauschs zwischen lebendem Gewebe und vaskulärem Netzwerk eignen sich für die Modellierung eines Tumors nur sehr bedingt, da sie entweder als Kontinuumsmodelle eine regelmäßige Struktur voraussetzen [Pen48, CH80, WJ85, CL89, AXH94, Hoc04] und den thermischen Einfluss der chaotischen und sich dynamisch ändernden Gefäßstrukturen zu ungenau beschreiben würden oder mit diskreten Gefäßen bis zu einem bestimmten Durchmesser rechnen [KvLdB⁺96, KvLL99, VLKRL00, Lag00, RRD94], wofür die exakte Geometrie des Gefäßnetzwerks benötigt würde, die gerade in Tumoren unmöglich zu bestimmen wäre.

Modellierungsansatz

Der Ansatz in dieser Arbeit besteht darin, durch lokale Volumenmittelung über Bereiche mit jeweils ähnlichem Vaskularisierungsgrad ein realistisches Perfusionsprofil zu erstellen, ohne die komplexen geometrischen Eigenschaften des Adersystems des jeweiligen Patienten im Detail kennen zu müssen. Anschließend wird für den ganzen Tumor daraus ein Temperaturprofil berechnet. Da in malignem Gewebe kein normales Versorgungssystem existiert, in dem das Blut über Arteriolen in ein Kapillarnetz und von dort aus weiter zu Venolen fließt, kann nach dem Austritt aus dem Tumor keine thermische Äquibrierung im Sinne der Pennes Gleichung [Pen48] angenommen werden. Daher soll das Modell zusätzlich auch berücksichtigen, dass aufgrund von Shunts, Anastomosen oder einer generell sehr stark ausgeprägten Vaskularisierung das Blut eine andere Temperatur als die des durchströmten Gewebes besitzen kann.

Modellannahmen

Für die Modellierung werden folgende Annahmen zugrunde gelegt:

- Alle Gefäße des Gewebes sind Arteriolen oder Kapillaren mit einem Innendurchmesser von höchstens $30\mu m$ und werden als zylindrische, undurchlässige Röhren modelliert.
- In jeder Ader besitzt das Blut eine ausschließlich axialsymmetrische Fließrichtung.

- Das betrachtete Gebiet ist weit genug weg vom Herzen, so dass die Strömung während der Hyperthermiebehandlung als stationär angesehen werden kann. Dies führt zu einer laminaren, schleichenden Strömung mit einem parabolischen Strömungsprofil nach Hagen-Poiseuille.
- Der Effekt der thermischen Abhängigkeit der Dichte ρ des Blutes nach Boussinesq ist klein genug, um vernachlässigt werden zu können.

4.2 Poröse Medien

Makroskopisch wird der Tumor als poröses, mit einem einphasigen Fluid vollständig gesättigtes Medium dargestellt. Ein poröses Medium ist ein heterogenes Material, bestehend aus einer festen Matrix und einem eingeschlossenen Porenraum.

Die Darstellung biologischen Gewebes als poröses Material ist ein wissenschaftlich akzeptierter Modellierungsansatz [GAM05], der innerhalb der letzten Jahre immer öfter benutzt wurde, um insbesondere pharmakokinetische Prozesse wie Diffusion und Medikamentenausbreitungen zu modellieren. Es existieren aber auch Arbeiten, die sich gezielt mit der Beschreibung von Flüssigkeitstransport, wie Zellsaft in Pflanzen, Blut, Lymphe oder der Bewegung interstitieller Flüssigkeiten beschäftigen [VHJH96, VHJ⁺97, VHD⁺97, RX98, PF03]. Einen Überblick über die Modelle der letzten Jahre geben [EKS97, KV03].

Für ein poröses Medium \mathcal{M} des Volumens V , welches mit einer flüssigen Phase V_f gesättigt ist, bezeichnet

$$\varepsilon = \frac{V_f}{V} \quad (4.1)$$

die Porosität von \mathcal{M} , durch die das Material zusammen mit seiner Permeabilität charakterisiert ist. In diesem Modell bildet das Gewebe die feste, mit Blut durchströmte Matrix. Da weder in Blutgefäßen noch im Gewebe Lufteinschlüsse vorhanden sind, wird der Porenraum als vollständig mit Blut gesättigt und intern miteinander verbunden angenommen, da ohne eine vollständige Verbindung kein Blutfluss möglich wäre. Die Unterteilung der unterschiedlich durchbluteten Gebiete innerhalb des Tumors wird durch eine *lokal* vorgegebene Porosität vorgenommen. Die Gebiete innerhalb des Tumorkerns mit gering vernetztem Adersystem erhalten eine kleine, und nekrotische Regionen eine verschwindende Porosität. Dagegen wird für Regionen des Randbereichs

oder solche, bei denen eine starke Perfusion festgestellt werden kann, eine hoher Wert für ε angesetzt. Der Einfachheit halber wird auch das gesunde angrenzende Gewebe als ein poröses Medium betrachtet, welches allerdings eine in sich homogene Struktur besitzt. Dieser Ansatz hat viele Vorteile: Es können beliebig viele Untergebiete im Tumor definiert werden, die sich jeweils nur in einem Parameter unterscheiden, der Porosität. Trotzdem werden hierdurch aber völlig unterschiedliche Perfusionsprofile entstehen. Zusätzlich können die unterschiedlichen, gewebsspezifischen Änderungen der Blutdurchflussraten im Verlauf der Hyperthermiebehandlung nun durch eine zeitliche Abhängigkeit der lokalen Porositäten dargestellt werden. Dies bedeutet, dass sich so eine verstärkte Durchblutung durch Vasodilatation in einer steigenden Porosität ausdrücken lässt, während der schwächer werdende Blutfluss in hitzgeschädigtem Gewebe durch eine sinkende Porosität dargestellt werden kann.

2-Skalen-Modellierung

Eine diskrete Auflösung der Porenstruktur des Gewebes wäre für die hier benötigte Anwendung ausgeschlossen, da das Gebiet hoffnungslos überdimensioniert wäre. Für eine Modellierung poröser Strukturen auf einer solchen Makroskala werden Methoden benötigt, die es erlauben, Resultate aus sog. repräsentativen Elementarvolumina (REV) auf das gesamte Volumen zu übertragen. REV sind möglichst kleine Volumina, die jedoch groß genug sind, um lokal gemittelte physikalische Eigenschaften statistisch repräsentieren zu können [Bea72]. Abbildung (4.1) zeigt ein solches REV. Die mikroskopische Skala der Modellierung wird dann festgelegt durch die diskrete Poreneigenschaft innerhalb des REV. Die Annahme über Homogenität und Isotropie erlaubt es, den gemittelten Wert auf ganz \mathcal{M} , also die Makroskala auszudehnen.

Hierfür existieren zwei Wege: die Homogenisierung [Hor91, HD03] und die Methode der Volumenmittelung [Whi98, Sla81]. In dieser Arbeit wird letztere Methode gewählt.

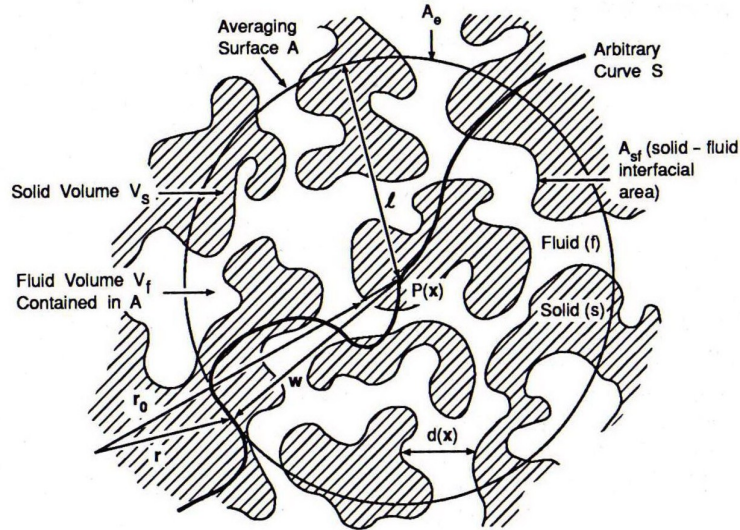


Abbildung 4.1: Visualisierung eines REVs aus [Kav92]

Lokale Volumenmittelung

Der Mittelwert eines Volumens einer beliebigen Größe ψ , die in Verbindung mit der fluiden Phase in einem porösen Medium steht, wird von [Whi69] definiert als:

$$\langle \psi \rangle = \frac{1}{V} \int_{V_f} \psi dV = \varepsilon \frac{1}{V_f} \int_{V_f} \psi dV \quad \text{mit} \quad \varepsilon = \frac{V_f}{V}. \quad (4.2)$$

Für die volumengemittelte Beschreibung der Perfusion mittels der Navier-Stokes Gleichung muss der Mittelwert eines Gradienten durch den Gradienten eines Mittelwertes ersetzt werden. Dies zeigte Slattery 1969 [Sla69, Sla81] mit dem *Theorem für die Volumenmittelung einer Divergenz*:

Sei \mathbf{b} ein räumlicher Vektor oder ein Tensorfeld zweiter Ordnung genügend hoher Glattheit, dann gilt:

$$\langle \nabla \cdot \mathbf{b} \rangle = \nabla \cdot \langle \mathbf{b} \rangle + \frac{1}{V} \int_{A_{sf}} \mathbf{b} \cdot \mathbf{n} dA \quad . \quad (4.3)$$

4.3 Perfusion

Zur formalen Beschreibung einer Strömung durch ein poröses Medium werden die Kontinuitätsgleichung und die Flussgeschwindigkeit nach Darcy benötigt. Die Kontinuitätsgleichung beschreibt die Massenerhaltung im System und besagt, dass die Summe aller Zu- und Abflüsse über die Grenzen eines Kontrollvolumens gleich der Summe der Quellen und Senken dieses Kontrollvolumens sein muss. Für eine flüssige Phase innerhalb der Mikroskala mit $\tilde{\varrho}$ als der mikroskopischen Dichte und

$$\tilde{u} := \frac{\left(\sum_{\eta} \tilde{\varrho}_{\eta} \tilde{v}_{\eta}\right)}{\tilde{\varrho}} \quad (4.4)$$

als der Partikelgeschwindigkeit \tilde{v}_{η} einer Komponente η und ihre Konzentration in der Lösung $\tilde{\varrho}_{\eta}$, führt das Reynold'sche Transporttheorem zu folgender Kontinuitätsgleichung in differentieller Form:

$$\frac{\partial \tilde{\varrho}}{\partial t} + \nabla \cdot (\tilde{\varrho} \tilde{u}) = 0. \quad (4.5)$$

Nach lokaler Volumenmittelung [KA03] und unter der Annahme einer konstanten Dichte, wie sie hier vorausgesetzt werden kann, vereinfacht sich die Gleichung zu

$$\nabla \cdot u = 0 \quad . \quad (4.6)$$

Dabei bezeichnet u die gemittelte Flussgeschwindigkeit, die identisch mit der sog. Darcy-Geschwindigkeit ist. Diese war ursprünglich eine empirische Gleichung, kann aber durch Volumenmittelung aus der Navier-Stokes Gleichung hergeleitet werden, wie es 1969 von Slattery [Sla69] gezeigt wurde.

Darcys Gesetz

Das Gesetz von Henry Darcy gilt strenggenommen nur für stationäre und laminar-schleichende Strömungen inkompressibler Newton'scher Fluide mit einer Reynoldszahl kleiner 10. Da es keineswegs offensichtlich ist, ob das Gesetz unter diesen Voraussetzungen hier benutzt werden darf, muss an dieser Stelle kurz auf die Physiologie des Blutes eingegangen werden.

Die Reynoldszahl ist eine dimensionslose Kenngröße und stellt das Verhältnis von Trägheits- zu Zähigkeitskräften dar. Überschreitet sie im Blut den kritischen Wert von 2000-2200, so geht die laminare in eine turbulente Strömung über. Während dieser Wert in der Aorta z. B. weit überschritten wird, nimmt die Reynoldszahl in den kleinsten Gefäßen, wie Arteriolen und Kapillaren sogar Werte < 1 an [ST93].

Wegen seiner Zusammensetzung aus Plasma und Blutkörperchen ist Blut eine heterogene (Nicht-Newton-)Flüssigkeit mit variabler Viskosität, was eine Benutzung des Darcy-Gesetzes offensichtlich verbieten würde. Das Fließverhalten von Blut entspricht allerdings aufgrund der starken Verformbarkeit der Erythrozyten nicht dem einer Suspension, sondern mehr dem einer Emulsion. Diese hohe Fluidität ist die Ursache für die sog. "Axialmigration der Erythrozyten", die in Gefäßen mit einem Durchmesser von weniger als $300 \mu m$ eintritt. Die Blutkörperchen werden von der Randzone des durchströmten Gefäßes, in welcher hohe Geschwindigkeitsgradienten und Schubspannungen bestehen, durch Rotationsbewegungen zur Gefäßachse hin verschoben, wo die Scherung weit geringer ist. Dies führt zur Ausbildung einer zellarmen Randzone, die als niedervisköse Gleitschicht dient. Dieses Phänomen führt mit weiter abnehmendem Durchmesser zu einer deutlichen Herabsetzung der sog. scheinbaren Viskosität. Bei Durchmessern von $5-10 \mu m$ ist diese Viskosität nur noch geringfügig größer als die des zellfreien Plasmas [ST93, KPS05]. Da in diesem Modell nur Arteriolen und Kapillaren betrachtet werden, kann somit dieser Effekt ausgenutzt werden, um Blut als Newton'sche Flüssigkeit behandeln zu können, was die uneingeschränkte Benutzung des Gesetzes von Darcy

$$u = -\frac{K}{\mu} \nabla p \quad (4.7)$$

erlaubt. Dabei bezeichnet u die Geschwindigkeit, μ die Viskosität der Flüssigkeit, ∇p den Druckgradienten und

$$K = \frac{\varepsilon d^2}{32\omega} \quad (4.8)$$

die Permeabilität. Hierbei steht d für den Gefäßdurchmesser und ω für eine dimensionslose Gewichtungskonstante, welche die sog. Gewundenheit des Gefäßnetzes berücksichtigt. Die Herleitung für den Ausdruck der Permeabilität kann bei [Kav92] nachgelesen werden. Nach Einsetzen der Gleichung (4.7) in die Kontinuitätsgleichung (4.6) kann

auch der benötigte Druck mittels Gleichung (4.9) berechnet werden:

$$-\nabla \cdot \left(\frac{K}{\mu} \nabla p \right) = 0 \quad . \quad (4.9)$$

Ein entscheidender Vorteil dieser Formulierung besteht nun in der Tatsache, dass alle Werte für die Bestimmung der lokalen Perfusionsgeschwindigkeit aus individuellen Patientendaten gewonnen werden können, da ε , d und ω anhand von MRT-Daten und/oder Angiogrammen bestimmt werden können.

4.4 Wärmeleitungsgleichungen

Der Wärmetransport im menschlichen Gewebe setzt sich zusammen aus verschiedenen Prozessen wie Konduktion und die durch Perfusion des Blutes bedingte Konvektion, metabolische Wärmeentwicklung und externe Wärmequellen, was im Fall der Hyperthermie durch die Einstrahlung elektromagnetischer Strahlung erreicht wird.

Wärmeleitung in einen vollständig gesättigten porösen Körper ist abhängig von der Struktur des Mediums und der thermischen Leitfähigkeit k jeder Phase. Jede Phase wird dabei als Kontinuum behandelt. Die Herleitung und Notation der einzelnen Terme für die vollständige Wärmeleitungsgleichung orientiert sich an [Kav92] unter Annahme einer periodischen Struktur im porösen Medium und einem thermischen Ungleichgewicht zwischen fester und flüssiger Phase. Im Folgenden wird für die Bezeichnung einer über ein lokales Volumen gemittelten makroskopischen Größen G die Schreibweise $\langle G \rangle$ gewählt.

4.4.1 Konduktion

Für die Herleitung der volumengemittelten Wärmeleitungsgleichungen wird zunächst von einer nichtströmender Flüssigkeit im porösen Medium ausgegangen. Die differentielle Formulierung der konduktiven Energieerhaltung lautet

$$\langle \rho c_p \rangle_s \frac{\partial T_s}{\partial t} = \nabla \cdot (k_s \nabla T_s) \quad \text{für die feste Phase} \quad (4.10)$$

und

$$(\rho c_p)_f \frac{\partial T_f}{\partial t} = \nabla \cdot (k_f \nabla T_f) \quad \text{für die flüssige Phase.} \quad (4.11)$$

Hierbei bezeichnet k die spezifische Wärmeleitfähigkeit und (ρc_p) die volumetrische Wärmekapazität mit c_p als der massenspezifischen Wärmekapazität und ρ als der Dichte. Die Indizes s und f geben jeweils an, ob sich der Wert auf die flüssige oder feste Phase bezieht. Für die Grenzfläche A_{fs} gelten folgende Randbedingungen, welche die Kontinuität der Temperatur und des Wärmeflusses beschreiben:

$$\begin{aligned} T_f &= T_s \quad \text{auf} \quad A_{fs}, \\ \mathbf{n}_{fs} \cdot k_f \nabla T_f &= \mathbf{n}_{fs} \cdot k_s \nabla T_s \quad \text{auf} \quad A_{fs}. \end{aligned} \quad (4.12)$$

Für die äußeren Normalen der Teilgebiete gilt $n_{fs} = n_{sf}$.

Im Folgenden wird die Volumenmittelung nur für die feste Phase gezeigt. Deren Formulierung des intrinsischen Mittelwerts lautet

$$\frac{1}{V} \int_{V_s} (\rho c_p)_s \frac{\partial T_s}{\partial t} dV = \frac{1}{V} \int_{V_s} \nabla \cdot (k_f \cdot \nabla T_f) dV. \quad (4.13)$$

Die Voraussetzung konstanter Eigenschaften innerhalb des Volumens erlaubt die folgende Umformung der linken Seite

$$\begin{aligned} \frac{1}{V} \int_{V_s} (\rho c_p)_s \frac{\partial T_s}{\partial t} dV &= \frac{V_s}{V} (\rho c_p)_s \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{1}{V_s} \int_{V_s} T_s dV \right) \\ &= (1 - \varepsilon) (\rho c_p)_s \frac{\partial \langle T \rangle^s}{\partial t}, \end{aligned} \quad (4.14)$$

und die Anwendung des Theorems von Slattery [Sla69] auf die rechte Seite

$$\begin{aligned} \langle \nabla \cdot k_s \nabla T_s \rangle &= \nabla \cdot \langle k_s \nabla T_s \rangle + \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} \mathbf{n}_{sf} \cdot k_s \nabla T_s dA \\ &= \nabla \cdot [(1 - \varepsilon) k_s \nabla \langle T \rangle^s + k_s \langle T \rangle^s \nabla (1 - \varepsilon)] \\ &\quad + \nabla \cdot k_s \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} \mathbf{n}_{sf} T_s dA + \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} n_{sf} \cdot k_s \nabla T_s dA \quad . \end{aligned} \quad (4.15)$$

Carbonel und Whitaker zeigten 1984 [WC84] die Gültigkeit der Beziehung

$$\frac{1}{V} \int_{A_{fs}} \mathbf{n}_{sf} T_s \, dA \simeq \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} \mathbf{n}_{sf} T'_s \, dA - [\nabla(1 - \varepsilon)] \langle T \rangle^s \quad , \quad (4.16)$$

mit deren Hilfe sowie der Einführung einer Temperaturabweichung $T' = T - \langle T \rangle$ der Ausdruck

$$\begin{aligned} \langle \nabla \cdot k_s \nabla T_s \rangle &= \nabla \cdot \left[(1 - \varepsilon) k_s \nabla \langle T \rangle^s + k_s \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} n_{sf} T'_s \, dA \right] \\ &+ \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} n_{sf} \cdot k_s \nabla T_s \, dA \end{aligned} \quad (4.17)$$

für den intrinsischen Volumenmittelwert gegeben wird. Der Wärmeübergang auf dem Rand zwischen der flüssigen und der festen Phase lässt sich durch

$$\frac{1}{V} \int_{A_{sf}} n_{sf} \cdot k_s \cdot \nabla T_s \, dA = h_{sf} (\langle T \rangle^s - \langle T \rangle^b), \quad (4.18)$$

beschreiben, mit $h_{fs} = h_{sf}$ für den gemittelten Wärmeübergangskoeffizienten. Somit ergibt sich die lokal gemittelte Energiegleichung für die Konduktion der festen Phase zu:

$$\begin{aligned} (1 - \varepsilon)(\rho c_p)_s \frac{\partial \langle T \rangle^s}{\partial t} &= \nabla \cdot \left[(1 - \varepsilon) k_s \nabla \langle T \rangle^s + k_s \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} n_{sf} T'_s \, dA \right] \\ &+ h_{sf} (\langle T \rangle^s - \langle T \rangle^f) \quad . \end{aligned} \quad (4.19)$$

Sei P eine Vektorfunktion, welche den Gradienten des Temperatur-Mittelwertes einer Phase in eine Größe transformiert, die eine Aussage über die lokale Variation der Abweichung gibt, dann gilt mit Hilfe von $T' = P(r) \cdot \nabla \langle T \rangle$ für den zweiten Term der rechten Seite

$$k_f \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} \mathbf{n}_{fs} T'_b \, dA = k_b \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} P_b(r) \cdot \nabla \langle T \rangle^b \, dA \quad . \quad (4.20)$$

Benutzt man zusätzlich die Abkürzung

$$\kappa_s = (1 - \varepsilon)k_s + k_s \cdot \frac{1}{V} \int_{A_{sf}} n_{sb} \cdot P_s(r) dA \quad , \quad (4.21)$$

wie es Xuan und Roetzel [XIJH97] für die effektive Wärmeübertragung vorschlagen, so ergibt sich der intrinsische Volumenmittelwert der festen Phase zu

$$(1 - \varepsilon)(\rho c_p)_s \frac{\partial \langle T \rangle^s}{\partial t} = \nabla \cdot [\kappa_s \nabla \langle T \rangle^s] + h_{fs} (\langle T \rangle^f - \langle T \rangle^s) \quad (4.22)$$

und entsprechend für die flüssige Phase zu

$$\varepsilon(\rho c_p)_f \frac{\partial \langle T \rangle^f}{\partial t} = \nabla \cdot [\kappa_f \nabla \langle T \rangle^f] + h_{sf} (\langle T \rangle^s - \langle T \rangle^f) \quad . \quad (4.23)$$

Beide Gleichungen sind nun durch den gemittelten Wärmetübergang gekoppelt.

4.4.2 Konvektion

Für die Annahme einer Strömung durch die poröse Matrix muss der Gleichung für die flüssige Phase noch ein Konvektionsterm hinzugefügt werden.

Die allgemeine mikroskopische Wärmeleitungsgleichung mit Konvektion lautet

$$(\rho c_p)_f \left(\frac{\partial T_f}{\partial t} + u_f \cdot \nabla T_f \right) = \nabla \cdot k_f \nabla T_f \quad , \quad (4.24)$$

was zu folgendem gemittelten Ausdruck für die flüssige Phase führt:

$$\begin{aligned} \varepsilon(\rho c_p)_f \left[\frac{\partial \langle T \rangle^f}{\partial t} + \langle u \rangle^f \cdot \nabla \langle T \rangle^f \right] &= \nabla \cdot \left[\varepsilon k_f \cdot \nabla \langle T \rangle^f + k_f \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} n_{fs} T_f' dA \right] \\ &+ \frac{1}{V} n_{fs} \cdot k_b \cdot \nabla T_f dA - \varepsilon(\rho c_p)_f \nabla \langle u^i T^i \rangle^f \quad . \end{aligned} \quad (4.25)$$

Ebenso wie für die Konduktion werden hier für die Konvektion die abkürzenden Schreibweisen

$$\frac{1}{V} \int_{A_{fs}} n_{fs} \cdot k_f \cdot \nabla T_f dA = h_{fs} (\langle T \rangle^f - \langle T \rangle^s), \quad (4.26)$$

und

$$\kappa_f = \varepsilon \cdot k_f + k_f \cdot \frac{1}{V} \int_{A_{fs}} n_{fs} \cdot P_b(r) dA - \varepsilon \langle u' P(r) \rangle^b \quad (4.27)$$

benutzt. Mit deren Benutzung lässt sich die folgende Formulierungen der gemittelten Wärmeleitungsgleichungen für die flüssige Phase angeben:

$$\begin{aligned} \varepsilon (\rho c_p)_f \left[\frac{\delta \langle T \rangle^f}{\delta t} + \langle u \rangle^f \cdot \nabla \langle T \rangle^f \right] &= \nabla \cdot [\kappa_f \cdot \nabla \langle T \rangle^f] \\ &+ h_{fs} (\langle T \rangle^s - \langle T \rangle^f) \quad . \end{aligned} \quad (4.28)$$

Da es sich bei dem betrachteten Gebiet um lebendes Gewebe mit hohem Metabolismus handelt, wird der festen Phase die Konstante M addiert, welche die metabolische Wärmegenerierung im Gewebe beschreibt. Da das Gewebe zusätzlich durch ein elektrisches Feldes \mathbf{E} erhitzt wird, muss noch ein Term $Q = \frac{1}{2} \sigma |E|^2$ für die externe Energiequelle hinzugefügt werden. Gleichung (4.22) wird somit erweitert zu

$$\begin{aligned} (1 - \varepsilon) (\rho c_p)_s \frac{\delta \langle T \rangle^s}{\delta t} &= \nabla \cdot [\kappa_s \cdot \nabla \langle T \rangle^s] + (M + Q)(1 - \varepsilon) \\ &+ h_{sf} (\langle T \rangle^f - \langle T \rangle^s) \quad . \end{aligned} \quad (4.29)$$

5 Simulationen

5.1 KARDOS

Für die Simulationen wurde KARDOS¹ verwendet, ein am ZIB entwickeltes Softwarepaket mit adaptivem Finite Elemente Code zum Lösen von Systemen nichtlinearer, parabolischer, partieller Differentialgleichungen mit dazugehörigen Anfangs- und Randbedingungen. Es bietet die Möglichkeit, räumliche Probleme in ein, zwei oder drei Dimensionen zu lösen. Das Hauptmerkmal von KARDOS ist die Adaptivität bezüglich der Zeit und des Raumes. Die Diskretisierung der Gesamtaufgabe erfolgt mit einer Rothe-Methode, d. h. erst wird die zeitliche Komponente und anschließend die räumliche diskretisiert. Die Steuerung der Schrittweite und des Netzes erfolgt mit Hilfe von Fehlerschätzern. Eine ausführlichere Beschreibung der Anwendungsmöglichkeiten und des zugrundeliegenden numerischen Konzepts liefern [ELR02] und [Lan00].

Um ein neues Problem zu definieren, müssen nun zuerst die Gleichungen (4.9), (4.28) und (4.29) auf die Form

$$\sum_{j=1}^n B_{ij} \frac{\partial u_j(x, t)}{\partial t} - \sum_{j=1}^n D_{ij} u_j = F_i(x, t, u, \nabla u) \quad i = 1(1)n$$
$$\text{mit } D_{ij} u_j := \nabla \cdot (\mathcal{P}^{ij} \nabla u_j) - \mathcal{Q}^{ij} \cdot \nabla u_j$$

gebracht werden.

¹siehe <http://www.zib.de/Numerik/numsoft/kardos/index.de.html>

Die Koeffizienten B_{ij} , D_{ij} und die rechte Seite F_i können jeweils von der Zeit, den Koordinaten, der Lösung und/oder ihrem Gradienten abhängen.

Die Ausdrücke

$$\mathcal{P}^{ij} = (p_{kl}^{ij}), \quad k, l = 1(1)s \quad \text{und} \quad \mathcal{Q}^{ij} = (Q_k^{ij}), \quad k=1(1)s$$

repräsentieren hierbei den Diffusionsterm bzw. den Konvektionsterm mit $s \in 1, 2, 3$ als der Dimension des Raumes. Angewendet auf die spezielle Problemstellung in dieser Arbeit sind

$$D_{ij}u_j = \begin{pmatrix} \nabla \cdot [\kappa_s \cdot \nabla \langle T \rangle^s] & 0 & 0 \\ 0 & \nabla \cdot [\kappa_f \cdot \nabla \langle T \rangle^b] & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\epsilon d^2}{32\omega} \end{pmatrix},$$

$$(B_{ij}) = \begin{pmatrix} (1 - \epsilon)(\rho c_p)_s & 0 & 0 \\ 0 & \epsilon(\rho c_p)_b & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$F = \begin{pmatrix} h_{sf}(\langle T \rangle^b - \langle T \rangle^s) + (1 - \epsilon)(M + Q) \\ h_{fs}(\langle T \rangle^s - \langle T \rangle^b) + \epsilon Q - \epsilon(\rho c_p)_b \langle u \rangle^b \cdot \nabla \langle T \rangle^b \\ \frac{K}{\mu} \nabla p \end{pmatrix},$$

wobei neben den beiden zeitabhängigen Temperaturen der verschiedenen Phasen die Gleichung für die Druckverteilung als stationäres Problem mitgerechnet wird. Aufgrund der von KARDOS bereitgestellten Implementierungsmöglichkeiten beinhaltet die rechte Seite F_i auch den linearen Konvektionsterm.

Im Folgenden werden die gewebspezifischen Parameter und Startwerte festgelegt, die für die Simulationen bekannt sein müssen. Zusätzlich wird eine geeignete Geometrie mit Randbedingungen angegeben, welche die Morphologie eines fiktiven Tumors beschreibt, anhand dessen die Simulationen erstellt werden.

5.2 Parameter

Gewebe	Wärmeübergangszahl $h \quad \frac{W}{mK}$	spez. Wärmekapazität $c_p \quad [\frac{J}{kgK}]$	Metab. Wärme $M \quad [\frac{W}{m^3}]$
Blut	0.549	3850	-
Muskel (ruhend)	0.51	3900	450
Muskel (arbeitend)	0.51	3900	22500
Invasionsfront	0.54	3700	29000
Sarkom	0.54	3700	11700
Seminekrotisch	0.54	3700	4725
Nekrotisch	0.54	3700	-

Referenzen:[CDR⁺01, CFK80, SLZX05, EWS⁺05, RX98, KSH95, DSS⁺97, Gau83]

Weitere Konstanten:

- Effektive Wärmeleitfähigkeit $\kappa_s = \kappa_f = 0.64 \quad [\frac{W}{mK}]$ Referenz :[RX98]
- Durchmesser der betrachteten Gefäße $d = 15 \mu m$
- Gewichtungsfaktor $\omega = 2$
- Elektrische Leitfähigkeit $\sigma = 0.86 \quad [\frac{W}{mV^2}]$ Referenz: [DWS98]
- Elektrische Feldstärke: $E = \sqrt{450000}[\frac{V}{m}]$
- Viskosität des Blutes: $\mu = 1 \quad [\frac{N}{sm^2}]$
- Gefäßdruck $p=40$ mmHg vor Einfluss in den Tumor Referenz: [KPS05]
- Externer Wärmeübertragungskoeffizient für die Randbedingungen $k_{ext} = 45[\frac{W}{m^2 \circ C}]$
Referenz: [ELS97a]
- Dichte $\rho = 1050[\frac{kg}{m^3}]$

Die hier angegebenen Werte können während der Hyperthermie als konstant angenommen werden. Versuche von [BM03] zeigten zwar leichte Veränderungen der Gewebeeigenschaften bei Temperaturerhöhungen, allerdings sind diese zu gering, um hier berücksichtigt werden zu müssen.

Porosität

Das Volumenverhältnis von Blut zu Gewebe wurde vom Muskel ausgehend festgelegt. Ein realistischer Wert für einen ruhenden Muskel sind 20 % Blutanteil [ST93]. Die folgende Tabelle zeigt die Werte, die in den Simulationen für die unterschiedlichen Gebiete zu verschiedenen Zeitpunkten der Hyperthermieanwendung angenommen werden.

Zeitpunkt	Nekrotisch	Semi-Nekrotisch	Tumormantel	Invasionsfront	Muskel
0 min	0.0001	0.025	0.15	0.3	0.2
10 min	0.0001	0.025	0.15	0.3	0.2
20 min	0.0001	0.028	0.25	0.6	0.6
30 min	0.0001	0.025	0.2	0.55	0.6
60 min	0.0001	0.015	0.1	0.5	0.6

Die Perfusion der Invasionsfront wird bewusst nicht - wie in Abb. 3.3 dargestellt - als doppelt so hoch wie die des Muskels angesetzt, um übertriebene Effekte zu vermeiden. Wie bereits erwähnt, wachsen solide Tumore des Menschen in der Regel langsam, was zu einer generell stabileren Mikrozirkulation im Tumor und einer weniger heftig ausfallenden Immunantwort des Körpers führt. Die Abbildung 3.3 ist aber eine verallgemeinerte Darstellung, in die auch Daten aus Tierversuchen und hochaggressiven, schnellwüchsigen Tumoren eingeflossen sind. Trotzdem muss die Perfusion deutlich höher gegenüber der des ruhenden Muskels ausfallen und wurde somit auf 150% gesetzt. Die Porosität des Tumormantels wird dagegen muss trotz stabiler Mikrozirkulation wegen seiner schlechten Gefäßqualität kleiner als die des Muskels sein. Seminekrotische Gebiete besitzen nur wenige dünne und entartete Gefäße und verfügen über etwa 5% des muskulären Blutvolumens. Nekrotisches Gewebe ist abgestorben und weist praktisch keine Perfusion mehr auf.

Die Perfusionserhöhung und somit die Änderung der Porosität kann bei milder Hyperthermie gut vorhergesagt werden. Da sich während der Therapie die Pumpleistung des Herzens vervielfacht, wird dem hitzestresssten Gewebe ein deutlich größeres Blutvolumen zur Verfügung gestellt. Muskelgewebe zeigt in Ruhe, aber unter Hitzeeinwirkung bis 45 °C, eine Durchblutungssteigerung von bis zu 300 % [SL92], während sich die Durchblutung der Invasionsfront etwa verdoppelt [SVH90]. Im Ge-

gensatz zum konstant hohen Blutvolumen des Muskels während der gesamten Dauer der Anwendung, wird allerdings in der Literatur von einer zeitabhängigen Durchblutungsänderung in malignem Gewebe aufgrund der geringeren Thermotoleranz berichtet [VKO89, MVBH98, SVH90]. Diese zeigt sich nach ca. 30 minütigem Hitzestress, in Abhängigkeit von Versorgungszustand und des Milieus des jeweiligen Tumorbereichs, in einer mehr oder weniger stark absinkenden Perfusion. In der gut versorgten Invasionsfront wird hier ein leichtes, aber deutliches Absinken angenommen. Ebenso wird für den Tumormantelbereich eine anfängliche Perfusionssteigerung festgelegt, die aber vergleichsweise geringer ausfällt und eine nach 30 Minuten sinkende Durchblutung, deren Abnahme deutlicher ausfallen wird als die der Invasionsfront. Seminekrotische Gebiete besitzen zwar keine thermoregulatorischen Fähigkeiten mehr, erfahren aber dennoch durch die anfänglich verstärkte Durchblutung des umliegenden Gewebes eine leichte Erhöhung des Blutvolumens. Die Vaskularisierung wird allerdings in Folge der Überhitzung teilweise zusammenbrechen und somit – in Abhängigkeit von der Temperatur, bzw. der eingestrahlten Energie – deutlich abnehmen. Nekrotischen Regionen fehlt jegliche Art der Vaskularisierung, weswegen hier auch keine Durchblutungsänderung stattfinden wird. Auf diese Überlegungen aufbauend wurden die Porositätswerte für die folgende Simulationsreihe in der oberen Tabelle festgelegt.

Geometrie

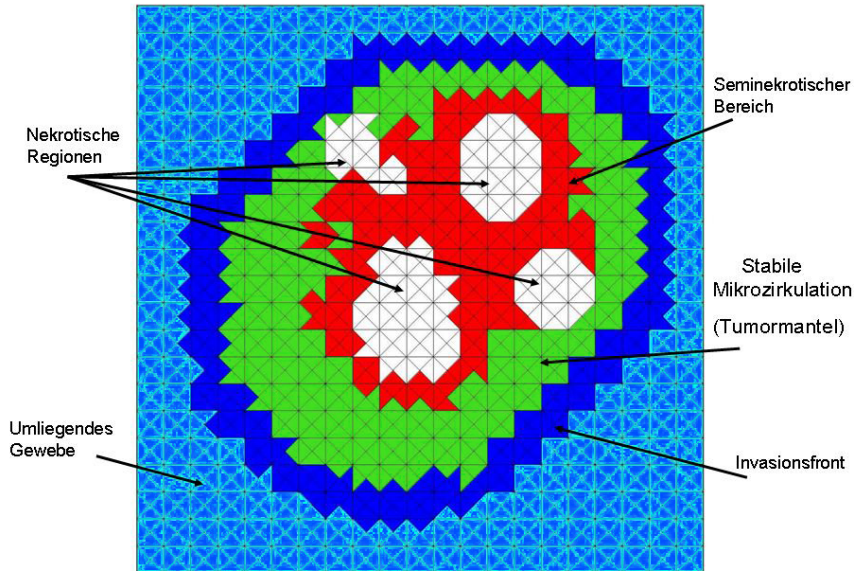


Abbildung 5.1: Geometrie des simulierten Tumors

Die Geometrie wurde mit KARDOS erstellt. Es wurden die fünf bereits beschriebenen Regionen mit bewusst unscharf gewählten Grenzen dargestellt, da maligne Tumore gerade über ein invasiv-infiltrierendes Wachstum definiert werden.

Randbedingungen

Die Ein- und Ausstromraten des Blutes an den Zugänge werden jeweils in einer Cauchy-Bedingung der Form

$$K \frac{\partial p}{\partial n} \Big|_{\Gamma_i} = u_i \quad (5.1)$$

an den Druck festgelegt, wobei u_i der jeweiligen Ein- bzw. Ausflussrate entspricht. Um das Problem für KASRDOS eindeutig lösbar zu machen, wurde eine Dirichlet-Bedingung für einen Zustrom gesetzt. Für den restlichen Randbereich der keine Zu-

oder Abflüsse enthält, wurden homogene Neumann-Bedingungen verwendet. Die Eintrittstemperatur des Blutes wird auf $37\text{ }^\circ\text{C}$ gesetzt, da angenommen werden kann, dass einströmendes Blut nicht vorgewärmt wurde und somit Körperkerntemperatur besitzt. Für den Wärmeaustritt über den Rand des Gewebeblocks werden die Cauchy-Bedingungen

$$\kappa_s \frac{\partial \langle T \rangle^s}{\partial n} = h_{\text{ext}} (T_K - \langle T \rangle^s) \quad (5.2)$$

aus [ELS97b] verwendet. mit der Körperkerntemperatur $T_K = 37^\circ\text{C}$ und dem Wärmeübertragungskoeffizienten $h_{\text{ext}} = 45 \frac{\text{W}}{\text{m}^2\text{ }^\circ\text{C}}$.

5.3 Ergebnisse

Die hier dargestellten Ergebnisse entstanden unter Verwendung der oben genannten Parameter und der jeweils vor jeder Simulation angepassten lokalen Porosität.

Perfusionsprofil

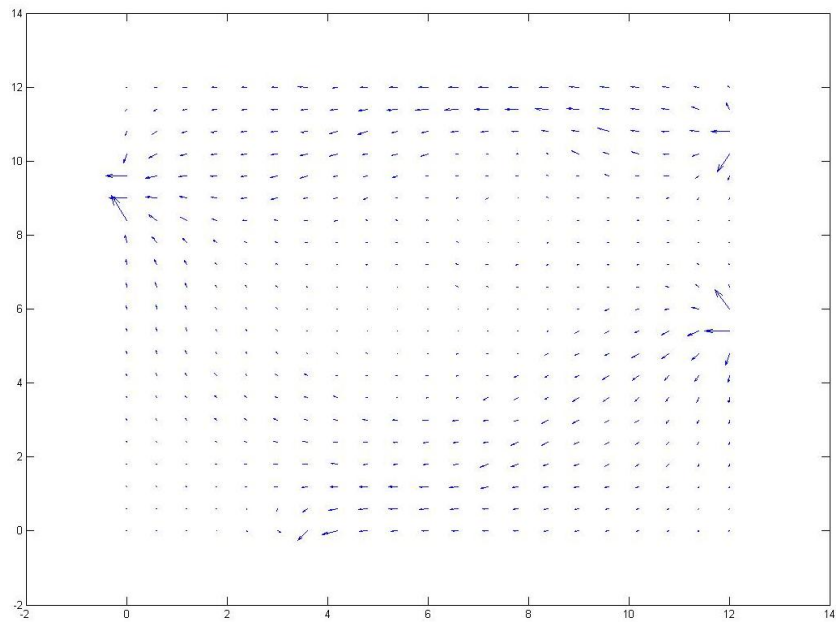
Beispielhaft werden für zwei Variationen der oben angegebenen Geometrie die jeweiligen Perfusionsprofile gezeigt. Der Unterschied besteht in der Lage der eingewachsenen Adern. Die für Abbildung 5.2(a) verwendete Geometrie besitzt zwei versorgende und zwei entsorgende Gefäße.

Die Richtung des Blutflusses wird durch die Pfeile dargestellt, deren Größe zusätzlich eine Aussage über den Betrag der Geschwindigkeit macht. Da KARDOS noch keine Funktion für diese Art der Visualisierung zur Verfügung stellt, wurden die Daten exportiert und die hier gezeigten Grafiken mit Hilfe von Matlab erzeugt.

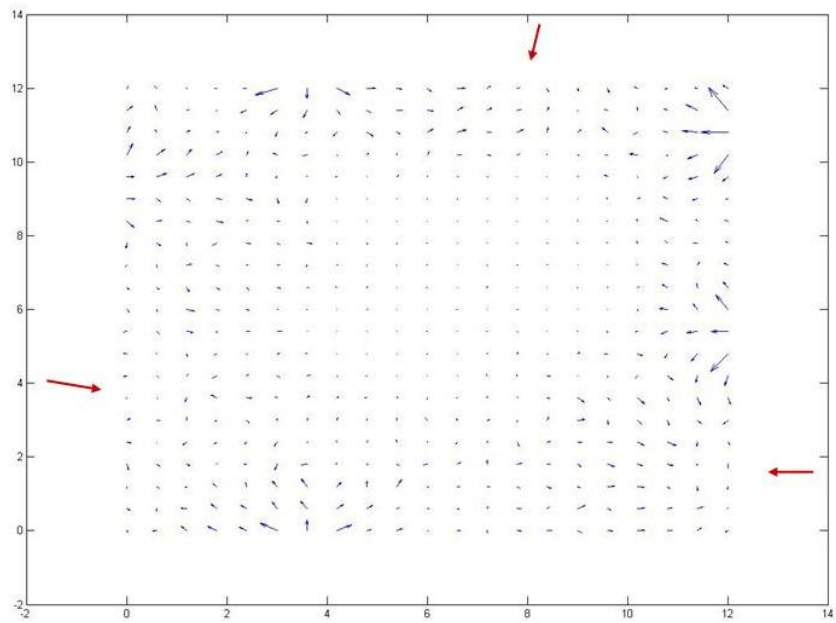
Es ist deutlich zu erkennen, dass innerhalb der nekrotischen Gebiete praktisch keine und im seminekrotischen Bereiche eine extrem schwache Perfusion vorliegt, wohingegen die stärkste Durchströmung in der Invasionsfront zu finden ist. Aufgrund der asymmetrisch verteilten Gefäße zeigt sich aber selbst innerhalb eines in sich homogenen Tumorgebietes eine heterogene Durchblutung, die besonders im äußeren Teil des linken unteren Quadranten erkennbar ist.

In Grafik 5.2(b) wird von einem Tumor ausgegangen, der – wie im Kapitel 'Biologische Grundlagen' beschrieben – unregelmäßig, aber von allen Seiten aus mit insgesamt fünf zuführenden und drei abtransportierenden Gefäßen ausgestattet ist. Die Austrittsstel-

5 Simulationen



(a) Tumor mit zwei Zu- und zwei Abflüssen



(b) Tumor mit fünf Zu- und drei Abflüssen

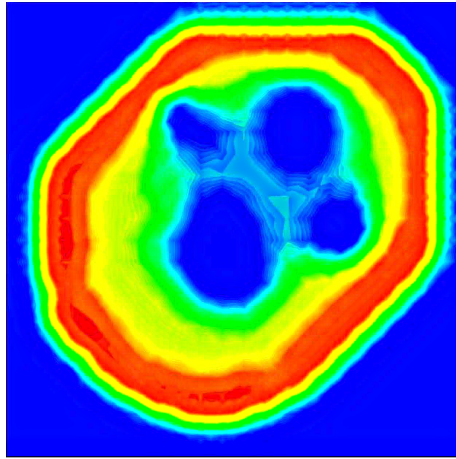
Abbildung 5.2: Perfusionsverhalten in Abhängigkeit der Lage versorgender Gefäße

len sind schwer zu erkennen und daher mit einem roten Pfeil gekennzeichnet. Neben der stark heterogenen Perfusionsverteilung, die auch im ersten Bild festgestellt werden konnte, ist hier deutlich der ungerichtete, chaotische Blutstrom zu erkennen. Dieser scheint stellenweise auf engstem Raum fast zu zirkulieren, während in anderen Teilen des Tumors eintretendes Blut diesen über den nächstgelegenen Abfluss wieder verläßt, ohne das Gewebe über eine längere Strecke zu passieren. Dagegen findet im Zentrum und in angrenzenden Gebieten fast keine Bewegung statt. Dieses Ergebniss entspricht genau den Beobachtungen aus klinischen Studien, wie sie oben beschrieben wurden. Anhand solcher Perfusionsprofile lassen sich relativ gute Vorhersagen über das Verhalten unter Hyperthermiebedingungen ableiten. In Regionen, die vor der Erhitzung schlecht versorgt wurden, kann durch milde Erwärmung bis $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Durchblutungssteigerung erzielt werden [SPLR05], die sich positiv auf eine nachfolgende Chemo- oder Strahlentherapie auswirken würde. Bei Temperaturen ab $43\text{ }^{\circ}\text{C}$ allerdings ist dieses Gewebe infolge seiner höheren Thermosensitivität (da vorher schlecht versorgt - siehe Einleitung) nicht mehr fähig, diese Temperaturen auszugleichen. Hier würden deutliche Schäden, sowohl am Gefäßnetzwerk, als auch an der Zellstruktur entstehen. Die stark durchbluteten und gut versorgten Gebiete werden dagegen auch bei Temperaturen über $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ durch erhöhte Perfusion und größere Thermotoleranz ähnliche Reaktionen zeigen wie das Muskelgewebe und keine wesentliche Schäden davontragen. Für die folgenden Simulationen wird nur noch diese Geometrie aus Abb. 5.2.(b) verwendet.

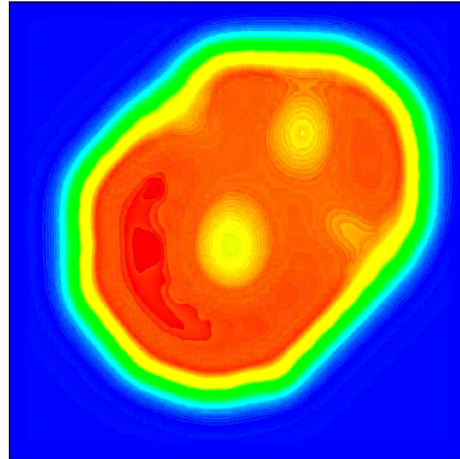
Temperaturprofile

Die Abbildung 5.3 zeigt das Gebiet vor Beginn der Hyperthermie. Die erkennbaren Temperaturunterschiede basieren hier ausschließlich auf den unterschiedlichen metabolischen Raten. In Abb. 5.3(a) zeichnet sich deutlich die Invasionsfront ab, da diese die weitaus höchste Teilungsrates und somit die größte metabolische Wärmeentwicklung aufweist. Dagegen besitzen die nekrotischen Gebiete die niedrigste Temperatur, da hier weder Zellteilung noch Metabolismus stattfindet. Abb. 5.3(b) zeigt das zugehörige Temperaturprofil des Blutes. Obwohl die Grenzen unschärfer sind, ergibt sich hier qualitativ das gleiche Resultat. Allerdings ist die Bluttemperatur im Inneren des Tumors selbst in den nekrotischen Gebieten gegenüber der des Muskels geringfügig erhöht. Dies läßt sich dadurch erklären, dass das Blut auf seinem Weg in den Tumorkern Wärme aufnimmt. Die Grafiken 5.3(c) und (d) sind die dazugehörigen horizontalen Querschnitte in der selben Skala wie die darüberliegenden Bilder. Der Schnitt wurde von der Mitte des linken Randes zur Mitte des rechten Randes gezogen. Unter den Querschnitten sind jeweils die Maximal- und die Minimaltemperaturen angegeben. Bei dieser Simulation des Ruhezustands besteht lediglich ein sehr geringer Temperaturunterschied mit einer Abweichung von ca. $0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ im Gewebe und ca. $0.1\text{ }^{\circ}\text{C}$ im Blut. Der Unterschied in der Bluttemperatur fällt deswegen so gering aus, da Blut kein lebendes Gewebe ist und somit auch keine eigene metabolische Wärme erzeugt, sondern lediglich die Wärme des Gewebes aufnimmt.

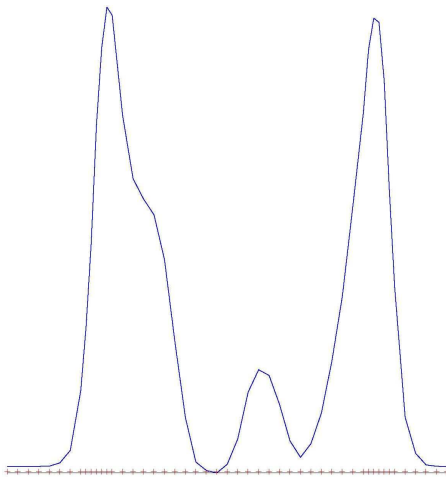
In Abbildung 5.4(a)-(i) wird mit den oben angegebenen Perforationsänderungen im Verlauf der Hyperthermie die Gewebetemperatur zu verschiedenen Zeitpunkten berechnet. Bei konstantgehaltener eingestrahelter Energie wurden lediglich die Porositäten wie oben beschrieben verändert, um den Einfluss der thermoregulatorischen Gefäßveränderungen als Reaktion auf die Erhitzung zu demonstrieren. Die Änderungen des Metabolismus wurde hierbei vernachlässigt. Dieser erhöht sich zwar nachweislich bei steigender Gewebetemperatur [SL92], verglichen mit der absorbierten elektromagnetischen Energie ist dieser Faktor aber zu gering, um hier berücksichtigt werden zu müssen. Es werden im Folgenden nur noch die Ergebnisse der Gewebetemperatur gezeigt, da letztendlich nur diese für den klinischen Einsatz interessant sind. In dieser Versuchsreihe wird die 'klassische' Hyperthermie simuliert, die zum Ziel hat, das gesamte maligne Gewebe möglichst stark zu erhitzen, während die Temperatur des



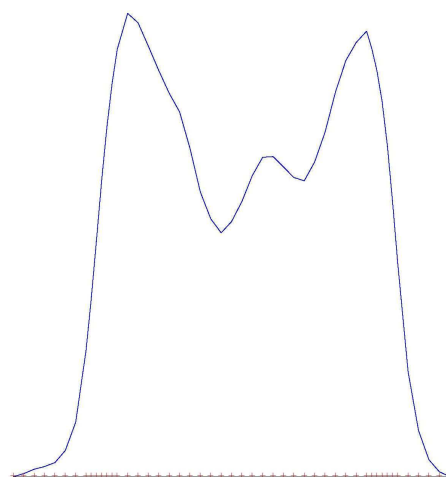
(a) Temperaturverteilung im Gewebe



(b) Temperaturverteilung des Blutes



[0.00e+00,1.70e+01]: min=3.70e+01, max=3.75e+01
(c) Querschnitt der Gewebetemperatur



[0.00e+00,1.70e+01]: min=3.70e+01, max=3.71e+01
(d) Querschnitt der Bluttemperatur

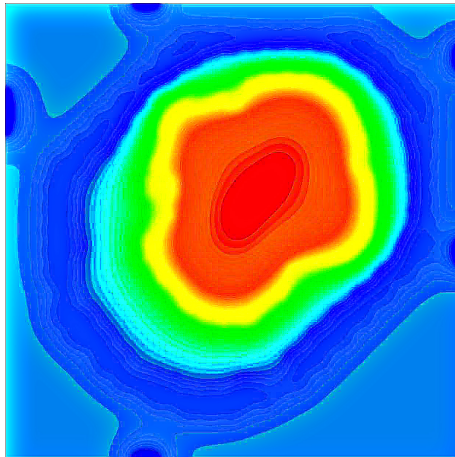
Abbildung 5.3: Temperaturprofile des unerhitzten Gebietes

gesunden Gewebes möglichst keinen Temperaturen über $43\text{ }^{\circ}\text{C}$ ausgesetzt wird. Die Abbildung 5.4(a) zeigt das bestrahlte Gebiet nach ca. 10 minütiger Erhitzung, Abb. 5.4(c) bietet den dazugehörigen Querschnitt, an dem die Temperatur abgelesen werden kann. Es zeigt sich deutlich, dass die nekrotischen und seminekrotischen Regionen am stärksten erhitzt werden, da diese in Folge der fehlenden bzw. mangelhaften Durchblutung praktisch keine Kühlung durch den Blutstrom erfahren. Die stark durchblutete Invasionsfront dagegen ist sogar noch besser gekühlt, als große Teile des Muskelgewebes un. In direkter Nähe zu den Einflüssen ist die Temperatur, wie zu erwarten, am niedrigsten. Zu diesem Zeitpunkt hat noch keine vasodilatatorisch bedingte Durchblutungssteigerung stattgefunden. Diese stellt sich erst zeitlich verzögert ein und wird in den Grafiken 5.4(b) und (d) gezeigt. Als Reaktion auf die Erhitzung zeigt das Gewebe jetzt die oben angegebene Thermoregulation, die zu einer leichten Temperaturabnahme im Muskelgewebe führt. Ebenso hat aber auch die Perfusion der Invasionsfront stark zugenommen, weswegen das Temperaturminimum des gesamten Gebietes immernoch in in dieser Region liegt. Die Temperaturen im Tumorinneren bleiben dagegen trotz geringer Durchblutungssteigerung konstant hoch bei über $43\text{ }^{\circ}\text{C}$, weswegen sich hier mit Sicherheit die gewünschten thermischen Schäden einstellen werden.

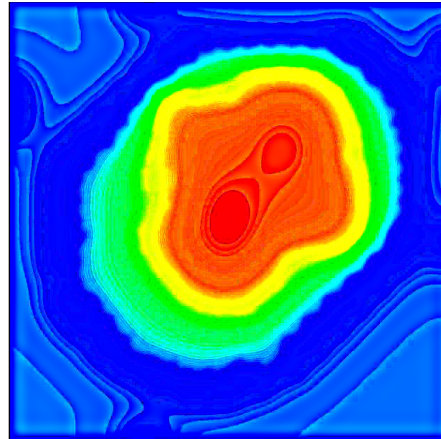
In der Abbildung 5.4(f) zeigen sich die hieraus resultierenden Konsequenzen. Die starke Erhitzung führt zu Schäden am Gefäßsystem mit der Folge einer Perfusionsabnahme und somit schlechterer Kühlung im Tumorinneren. Das Volumen des effektiv erhitzten Gewebes nimmt in der Folge zu. Da dies weitere Schäden induziert, können gegen Ende der Hyperthermieanwendung nach ca. 60 Minuten große Bereiche längere Zeit mit Temperaturen über den kritischen $43\text{ }^{\circ}\text{C}$ signifikant geschädigt werden. Abbildung 5.4(g) zeigt, welche Regionen das aller Wahrscheinlichkeit nach sein werden. Trotz dieser erfolgreichen Erhitzung großer Teile im Inneren des Tumors, kann aber das eigentliche Ziel – die Erhitzung des gesamten entarteten Gewebes – nicht realisiert werden, da durch die ausgesprochen gute Versorgung der Invasionsfront diese eine ebenso gute thermoregulatorische Fähigkeit besitzt, wie das gesunde Gewebe. Eine Erhöhung der eingestrahlten Energie um eine langanhaltende Erhitzung mit Temperaturen über $43\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu erreichen ist daher nicht möglich, da in diesem Fall zu viel gesundes Gewebe geschädigt werden müsste. Dies entspricht genau den Aussagen klinischer Studien an menschlichen Tumoren, die von unüberwindbaren "cold-spots" im Tumor, bzw. bei rücksichtsloser Erhitzung von unakzeptierbaren "hot-spots" im gesunden Gewebe be-

richten [Tun06]. Anhand der hier gezeigten Simulationen lässt sich bereits folgendes festhalten: Je langsamer ein Tumor wächst und je ausgereifter und 'normaler' daher seine Vaskularisierung ist, desto schwerer kann dieser dann großflächig erhitzt werden. Hier würde sich eher eine sehr milde Hyperthermie anbieten, die eine reine Perfusionssteigerung zur Sauerstoffanreicherung zum Ziel hat. Wächst dagegen entartetes Gewebe sehr schnell und aggressiv, wird dieses große nekrotische Bereiche besitzen und in weiten Teilen mangelhaft versorgt sein. Hier hat das vaskuläre Netzwerk keine Zeit sich zu verzweigen und wird durch aggressiv invadierende Tumorzellen während der Neoangiogenese zusätzlich schwer geschädigt. Diese Art Tumore können in Folge der schwachen Thermotoleranz am wirkungsvollsten auf zytotoxische Temperaturen erhitzt werden.

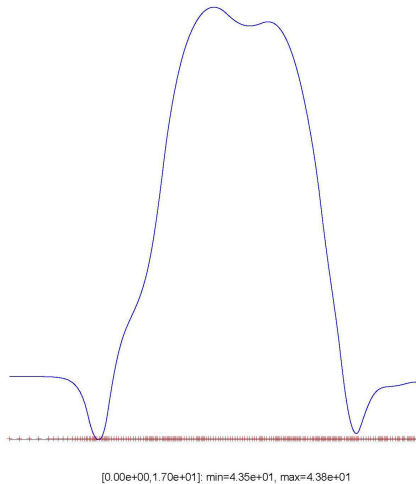
Abbildung 5.4: Temperaturprofile des Gewebes zu verschiedenen Zeitpunkten während einer Hyperthermieanwendung



(a) Gewebetemperatur nach 10 min



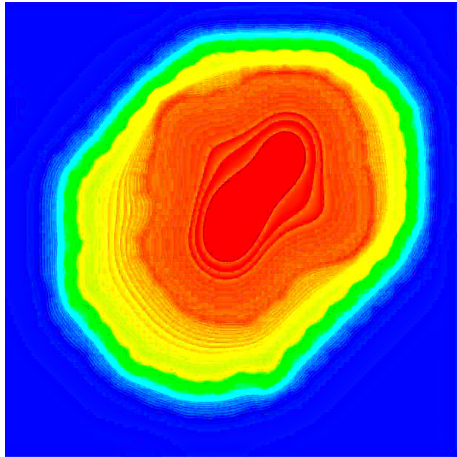
(b) Gewebetemperatur nach 20 min



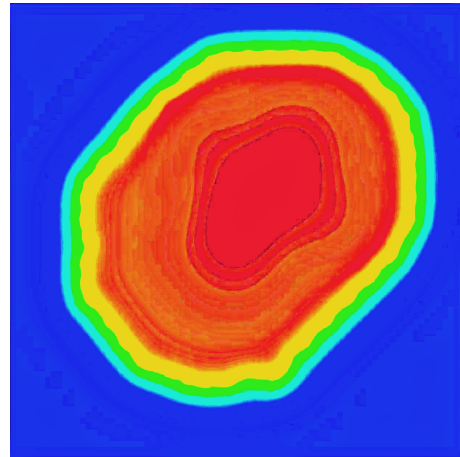
(c) Querschnitt zu Abb. 5.4(a)



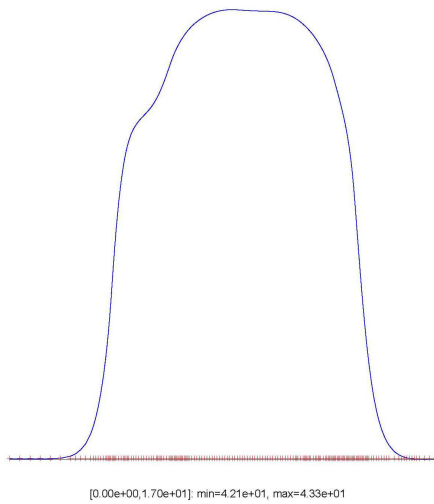
(d) Querschnitt zu Abb. 5.4(b)



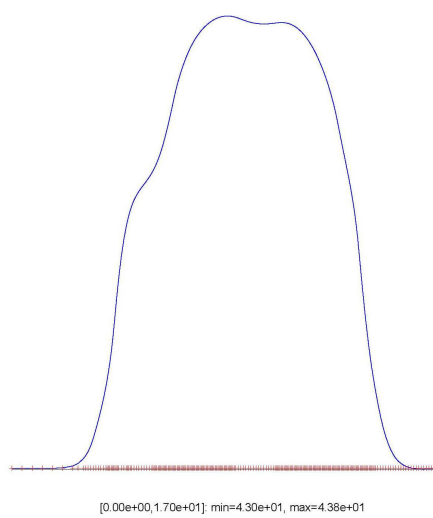
(f) Gewebetemperatur nach 30 min



(g) Gewebetemperatur nach 60 min



(h) Querschnitt zu Abb. 5.4(f)



(i) Querschnitt zu Abb. 5.4(g)

6 Diskussion

In dieser Arbeit wurde ein Tumormodell für den Einsatz in der Therapieplanung bei regionaler Hyperthermie vorgestellt, mit dessen Hilfe sich sowohl die intratumorale Perfusion, als auch die Wärmeleitung patientenspezifisch darstellen lässt. Der Modellierungsansatz besteht in der Darstellung des Tumors als poröses Medium, in welchem die Perfusion mit Darcys Gesetz sowie der Kontinuitätsgleichung für poröse Medien beschrieben wird. Unter Benutzung der Methode der lokalen Volumenmittelung wurde eine Wärmeleitungsgleichung mit Konvektion angegeben, welche die Temperaturverteilung zu verschiedenen Zeitpunkten während der Anwendung berechnet. Durch diesen Modellierungsansatz werden Blut- und Gewebetemperatur jeweils getrennt als Kontinuum berechnet und durch die gemittelte Wärmeübertragung gekoppelt. Die Wärmeleitungsgleichung des Blutes ist zusätzlich mit der Perfusion durch die Darcy-Geschwindigkeit gekoppelt. Das Modell ist somit auch ohne die Einbeziehung diskreter Gefäße frei von der Voraussetzung eines thermischen Gleichgewichts, das einen Temperatureausgleich vor Austritt aus dem Gewebe fordern würde. Dies ist von großer Bedeutung, da malignes Gewebe kein hochorganisiertes Kapillarnetz besitzt, sondern die Gefäße durch die tumorinduzierte Angiogenese wahllos von allen Seiten einwachsen. Somit kann der chaotische Blutfluss mitberücksichtigt werden, der dazu führt, dass das Blut den Tumor nach seinem Eintritt über Shunts oder sehr eng zusammenliegende Ein- und Ausflüsse sofort wieder verlässt.

Zusätzlich ist das Modell individuell adaptier- und erweiterbar. Zur Anpassung an einen Patienten müssen lediglich die Gesamtperfusion des Tumors sowie die Geometriedaten angepasst werden. Natürlich ist das Modell auch nicht nur auf fünf unterschiedlichen Regionen festgelegt. Liegen qualitativ hochwertige anatomische Daten vor, die eine feinere Unterteilung zulassen, können auch noch weitere Unterregionen definiert und beliebig platziert werden. Hierfür sind lediglich die Geometrien um diese Regionen zu erweitern und sinnvolle Werte für die Porosität anzugeben.

Die erzielten Simulationsergebnisse decken sich stark mit publizierten Messwerten aus klinischen Studien. Anhand der Simulationsergebnisse lässt sich nun besser abschätzen, ob eher traditionell versucht werden sollte, den Tumor möglichst großflächig auf zytotoxische Temperaturen zu erwärmen oder ob aufgrund der mäßigen Erfolgsaussichten lieber alternativ die Perfusion maximiert werden sollte, um schlechtversorgtes Gewebe mit Sauerstoff anzureichern und so zumindest einer Anschlusstherapie bestmögliche Voraussetzungen zu bieten. Für eine Perfusionssteigerung müssten dann Temperatur besonders langsam und milde erhöht werden, um Temperaturen über 42 °C in den thermosensitiveren seminekrotischen Regionen zu vermeiden. Auch für diese Fragestellung eignet sich das hier vorgestellte Modell, da das Perfusionsprofil Auskunft über den Versorgungszustand des Gewebes gibt, während im Wärmeprofil die Maximaltemperaturen bestimmt werden. Um die Perfusion besser darstellen zu können, müsste aber in KARDOS eine zusätzliche Funktion implementiert werden, die eine direkte und verfeinerte Visualisierung ermöglicht. Die hier gezeigte Auflösung ist zu grob für die Darstellung der feinen Veränderungen in schlecht durchbluteten Regionen. Des Weiteren könnte dann der in dieser Arbeit gegangene Umweg, nämlich die Grafiken über einen Export der Daten und durch Einlesen in Matlab zu erstellen, vermieden werden.

Hinsichtlich der Perfusionsdaten muss folgendes kritisch bemerkt werden: Die Änderung der Porosität bzw. der Perfusion wird hier empirisch geschätzt, da entartete Gefäße kein berechenbares Reaktionsverhalten auf Hitzestress zu zeigen scheinen. Dieser zur Zeit noch als stochastisch anzusehende Vorgang ist bisher – zumindest für menschliche Tumore – noch zu wenig erforscht worden. Es lässt sich lediglich mit Gewissheit vorhersagen, dass lange und dünne Adern im Inneren des Tumors oder in schlecht versorgte Gebiete mit hypoxischem bzw. azidem Milieu deutlich häufiger kollabieren, als stärkere Gefäßzweige mit fraktaler Struktur in weitgehend gutversorgtem Gewebe. Es bestehen aber bereits theoretische Ansätze, die sich mit der Modellierung eben dieser Veränderungen der Gefäße in Tumoren unter Stressbedingungen beschäftigen [CDC99, LRB05] und z. B. versuchen, die Vaskularisierung als Perkulationsnetzwerk zu beschreiben. Daher besteht die Aussicht, die momentan noch erforderliche Schätzung der Permeabilitätsänderung in Zukunft durch ein zuverlässigeres Modell ersetzen zu können.

Die Porosität wurde hier für die einzelnen Simulationen jeweils als konstant angenom-

men. Realistischerweise müsste diese sowohl zeit- als auch temperaturabhängig in der Berechnung berücksichtigt werden. Da sie sich jedoch während der gesamten Dauer der Hyperthermieanwendung nur sehr langsam verändert, kann dieser Prozess ebenso präzise durch eine Zeitreihe von über ϵ stationären Problemen dargestellt werden. Somit kann der unangemessen hohe Rechenaufwand, der durch das Einbeziehen dieser Abhängigkeiten entstehen würde, vermieden werden.

Desweiteren ist zu erwähnen, dass die hier benutzte Annahme eines in Muskelgewebe eingebetteten Tumors einen Spezialfall darstellt. Für eine individuelle Anpassung muss für jeden Tumor dessen Ursprungsgewebe berücksichtigt werden. Tumore der Prostata z. B. haben im engeren Umfeld fast ausschließlich Drüsen- oder Bindegewebe, während Krebsarten im Dickdarm in weiten Teilen von lymphatischem Gewebe umgeben sind. Die Möglichkeiten einer Perfusionserhöhung des gesunden Gewebes sind hier deutlich eingeschränkter, was bei der Annahme einer 300 %-igen Perfusionserhöhung (wie im Muskel) zu deutlich von der Realität abweichenden Temperaturen führen würde. Um möglichst präzise Ergebnisse zu erhalten, müssten nicht nur die Perfuionsraten des Tumorbereiches angepasst werden, sondern auch die des den Tumor einbettenden Gewebes nach dessen Histologiekategorie.

Auch wenn dieses Modell prinzipiell auf jeden Tumor individuell angepasst werden kann, gilt auch hier das Prinzip, dass es keine Verallgemeinerungsmöglichkeiten gibt. Selbst wenn sehr genaue morphologische Daten über einen Tumor vorliegen, kann es immer in Einzelfällen zu abweichendem Verhalten hinsichtlich der Perfuionsänderung oder der Thermotoleranz kommen.

Die hier gezeigten Simulationen wurden nur anhand eines 2D-Modells demonstriert, können aber ebenso 3-dimensional durchgeführt werden. Hierzu ist lediglich die dazu erforderliche 3D-Geometrie zu erstellen, was z. B. leicht mit Amira möglich ist und auch für dieses Modell schon getestet wurde. Eventuell könnte die Morphologie auch aus MRT-Daten zumindest halbautomatisch segmentiert werden.

Ein Schwachpunkt dieses Modells ist die Annahme der lokalen Homogenität des Gewebes, da Tumore selbst in kleinsten Unterregionen keineswegs homogen strukturiert sind. Für eine diesbezügliche Erweiterung könnten z. B. Arbeiten, die sich bereits mit volumengemittelten Strömungen und der Wärmeleitung in heterogenen porösen Medien mit Nicht-Darcy-Strömungen beschäftigt haben [VHD⁺97, VHJH96, VT80, AV02], verwendet werden, um das Modell auszubauen und zu verbessern. Zusätzlich könnte

auch der Einfluss größerer Adern mitgerechnet werden, indem Gefäße bis zu einem gewissen Durchmesser noch diskret berücksichtigt werden.

Um zu prüfen, inwieweit dieses Modell für den klinischen Einsatz tragfähig ist, sollten nun Tests an realen Tumoren durchgeführt werden. Dabei wären die beschriebenen Schritte und Methoden zur Geometrieerzeugung durchzuführen und die Simulationsergebnisse mit klinischen Messdaten zu vergleichen. Dies war im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr möglich, sollte aber nachgeholt werden.

7 Abkürzungen und Variablen

- A : Fläche
- c_p : spezifische Wärmekapazität $[c_p] = \frac{J}{kgK}$
- d : mittlerer Durchmesser (der Poren oder Gefäße)
- ε : Porosität, $\varepsilon = \frac{V_f}{V}$
- E : elektrische Feldstärke, $[E] = \frac{V}{m}$
- h : Wärmeübertragungskoeffizient, $[h] = \frac{WK}{m^2}$
- k_{ext} : Externer Wärmeübertragungskoeffizient, $[k_{\text{ext}}] = \frac{W}{m^2 \circ C}$
- k : spezifische Wärmeleitfähigkeit, $[k] = \frac{J}{mKs}$
- K : Permeabilität, $[K] = m^2$
- κ : effektive gemittelte Wärmeleitfähigkeit des Volumens
- μ : Viskosität, $[\mu] = \frac{N}{ms}$
- \mathcal{M} : poröses Medium
- M : interne metabolische Wärmeentwicklung
- \mathbf{n} : normierte, äußere Normale
- p : Druck, $[p] = \frac{N}{m^2}$
- Q : externe Energiequelle, $Q = \frac{1}{2}\sigma|E|^2$
- ρ : Massendichte, $[\rho] = \frac{kg}{m^3}$
- σ : elektrische Leitfähigkeit, $\sigma = 0.86 \quad \left[\frac{W}{mV^2}\right]$

7 Abkürzungen und Variablen

- t : Zeit, $[t] = s$
- T : Temperatur, $[T] = K$
- u : Fluidgeschwindigkeit, $[u] = \frac{m}{s}$
- V : Volumen, $[V] = m^3$
- ω : dimensionsloser Gewichtungsfaktor
- die Indizes sf zeigen an, ob sich die Größe auf die feste (s) oder flüssige (f) Phase des des Modells bezieht.

Literaturverzeichnis

- [AV02] B. Alazmi and K. Vafai. Constant wall heat flux boundary conditions in porous media under local thermal non-equilibrium conditions,. *Int. J. of Heat and Mass Transfer*, 45(15):3071–3087, 2002.
- [AXH94] H. Arkin, L. Xu, and K. Holmes. Recent developments in modeling heat transfer in blood perfused tissues. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 41(2):97–107, 1994.
- [Bat04] J. Bates. *Abdominal Ultrasound - How, why and when*. Churchill Livingstone, 2004.
- [BB03] G. Bergers and L. Benjamin. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat. Rev. Cancer*, 3(6):401–10, 2003.
- [Bea72] J. Bear. *Dynamics of Fluids in Porous Media*. Dover Publications, New York, 1972.
- [BHS+80] H. Bicher, F. Hetzel, T. Sandhu, S. Frinak, P. Vaupel, M. O’Hara, and T. O’Brien. Effects of hyperthermia on normal and tumor microenvironment. *Radiology*, 137(2):523–530, 1980.
- [Blo04] B. Block. *Color Atlas of Ultrasound Anatomy*. Thieme, 2004.
- [BM03] A. Bhattacharya and R. Mahajan. Temperature dependence of thermal conductivity of biological tissues. *Physiol. Meas.*, 24:769–783, 2003.
- [BNJ97] J. Baish, P. Netti, and R. Jain. Transmural coupling of fluid flow in microcirculatory network and interstitium in tumors. *Microvasc. Res.*, 53(2):128–41, 1997.

- [BSHL96] D. Brizel, S. Scully, Harrelson, and Lester. Radiation therapy and hyperthermia improve the oxygenation of human soft tissue sarcomas. *Cancer Res*, 56:5347–5350, 1996.
- [BWV⁺82] C. Babbs, D. Witt, W. Voorhees, J. Mc Caw, and R. Chan. Theoretical feasibility of vasodilator-enhanced local tumor heating. *Eur. J. Cancer. Clin. Oncol.*, 18(11):1137–46, 1982.
- [CCC01] E. Conway, D. Collen, and P. Carmeliet. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc. Res.*, 49:507–521, 2001.
- [CDC99] O Craciunescu, S. Das, and S. Clegg. Dynamic contrast-enhanced mri and fractal characteristics of the 2d tumor perfusion percolation cluster. *ASME Journal of Biomechanical Engineering*, 121:480–486, 1999.
- [CDR⁺01] O. Craciunescu, S. Das, McCauley R., J. MacFall, and T. Samulski. 3d reconstruction of the hyperthermia induced temperature distribution in human sarcomas using de-mri measured tissue perfusion: Validation against non-invasive mr temperature measurements. *Int. J. of Hyperthermia*, 17(3):221–239, 2001.
- [CFK80] E. Cravalho, L. Fox, and J. Kan. The application of the bioheat equation to the design of thermal protocols for local hyperthermia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 335:86–97, 1980.
- [CH80] M. Chen and K. Holmes. Microvascular contributions in tissue heat transfer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 335:137–150, 1980.
- [CJ00] P. Carmeliet and R. Jain. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 407:249–257, 2000.
- [CL89] C. Charny and R. Levin. Bioheat transfer in a branching countercurrent network during hyperthermia. *Trans. ASME., J. Biomechanical Eng.*, 111:263–270, 1989.
- [CMC98] P. Carmeliet, L. Moons, and D. Collen. Mouse models of angiogenesis, arterial stenosis, atherosclerosis and hemostasis. *Cardiovasc. Res.*, 39:8–33, 1998.

Literaturverzeichnis

- [DJ84] T. Dudar and R. Jain. Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Res.*, 44:605–612, 1984.
- [DNBD99] H. F. Dvorak, D. Nagy, J. and Feng, L. Brown, and A. M. Dvorak. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance of microvascular hyperpermeability in angiogenesis. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 237:97–132, 1999.
- [DSS⁺97] P. Deuffhard, M. Seebass, D. Stalling, R. Beck, and H.-C. Hege. Hyperthermia treatment planning in clinical cancer therapy: Modelling, simulation, visualisation. Preprint SC 97-26, June 1997.
- [Dvo03] H.F. Dvorak. How tumors make bad blood vessels and stroma. *Am. J. Pathol.- Rous-Whipple Award Lecture*, 162(6):1747–57, 2003.
- [DWS98] P. Deuffhard, M. Weiser, and M. Seebaß. A new nonlinear elliptic multilevel fem applied to regional hyperthermia. *ZIB-Report*, SC 98-35:7, 1998.
- [EKS97] A. El-Kareh and T. Secomb. Theoretical models for drug delivery to solid tumors. *Crit. rev. in biomed. eng.*, 25(6):503–71, 1997.
- [ELR02] B. Erdmann, J. Lang, and R. Roitzsch. Kardos-user’s guide. ZIB-Report 02-42, Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik Berlin (ZIB), November 2002.
- [ELS97a] B. Erdmann, J. Lang, and M. Seebass. Adaptive solutions of nonlinear parabolic equations with application to hyperthermia treatments. ZIB-Report 44, Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik Berlin, 1997.
- [ELS97b] B. Erdmann, J. Lang, and M. Seebass. Optimization of temperature distributions for regional hyperthermia based on a nonlinear heat transfer model. ZIB-Report 59, Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik Berlin, 1997.
- [ERGI79] B. Endrich, H. Reinhold, J.F. Gross, and Intaglietta. Tissue perfusion inhomogeneity during early tumor growth in rats. *Nat. Cancer Inst.*, 62:387–395, 1979.

Literaturverzeichnis

- [EWS⁺05] V. Ekstrand, H. Wiksel, I. Schultz, B. Sandstedt, S. Rotstein, and A. Eriksson. Influence of electrical and thermal properties on rf ablation of breast cancer: is the tumour preferentially heated? *Biomed. Eng. Online*, 4 (41):1–16, 2005.
- [FB79] S. Field and S. Bleehen. Hyperthermia in the treatment of cancer. *Cancer Treat. Rev.*, 6:63–94, 1979.
- [FMH⁺92] H. Feldmann, M. Molls, A. Hoederath, S. Krumpelmann, and H. Sack. Blood flow and steady state temperatures in deep-seated tumors and normal. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 23(5):1003–8, 1992.
- [FPPK88] L. Fajardo, S. Prionas, J. Kowalsky, and H. Kwan. Hyperthermia inhibits angiogenesis. *Radiat. Res.*, 114:297–306, 1988.
- [FTK98] S Fujita, M Tamazawa, and K. Kuroda. Effects of blood perfusion rate on the optimization of rf-capacitive hyperthermia. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 45(9):1182–6, 1998.
- [GAM05] GAMM. "rundbrief der gesellschaft für angewandte mathematik und mechanik". 2005. S.17.
- [Gau83] M. Gautherie. Thermobiological assessment of benign and malignant breast diseases. *Am J Obstet Gynecol*, 8:147:861–869, 1983.
- [GL81] E.M. Goldin and D.B: Leeper. The effect of low ph thermotolerance induction using fractionated 45 degrees c hyperthermia. *Radiat. Res.*, 85:472–478, 1981.
- [Hal94] EJ Hall. *Radiobiology for radiologist*. Lippincott, Philadelphia, 1994.
- [HBM⁺00] H. Hashizume, S. Baluk, J.W. Morikawa, G. McLean, S. Thurston, R.K. Roberge, D.M. Jain, and McDonald. Openings between defective endothelial cells explain tumor vessel leakiness. *Am. J. of Pathol.*, 156:1363–1380, 2000.
- [HD03] R. Hochmuth and P. Deuffhard. Multiscale analysis for bio-heat-transfer equation. Zib-report 03-08, Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik Berlin, Takustraße 7, D-14195 Berlin-Dahlem, Germany, April 2003.

- [HMY⁺98] S. Hobbs, W. Monsky, L. Yuan, W. Roberts, and L. Griffith. Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 95:4607–4612, 1998.
- [Hoc04] R. Hochmuth. Homogenization for a nonlocal coupling model. Zib-report 04-50, Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik Berlin, Takustraße 7, D-14195 Berlin-Dahlem, Germany, Dezember 2004.
- [Hor91] U. Hornung. *Homogenization and Porous Media*, volume 6 of *Interdisciplinary Applied Mathematics*. Springer Berlin, 1991.
- [Hor06] M. Horsman. Tissue physiology and the response to heat. *Int. J. Hyperthermia.*, 22(3):197–203, 2006.
- [HYDJ97] G. Helmlinger, F. Yuan, M. Dellian, and R.K. Jain. Interstitial ph and po₂ gradients in solid tumors in vivo: high-resolution measurements reveal a lack of correlation. *Nat. Med.*, 3:177–82, 1997.
- [Jai88] R. Jain. Determinants of tumor blood flow: a review. *Cancer Res.*, 48(10):2641–58, 1988.
- [Jai96] R. Jain. Delivery of molecular medicine to solid tumors. *Science*, 271(5252):1079–80, 1996.
- [Jai03] R. Jain. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat. Med.*, 9(6):685–93, 2003.
- [JHL97] X. Jiang, X. Huang, and J. Li. The correlation between tumor angiogenesis and lymph node metastasis in primary breast carcinoma. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 35:583–5, 1997.
- [JWLA03] S. Jang, M. Wientjes, D. Lu, and J. Au. Drug delivery and transport to solid tumors. *Pharm. Res.*, 20(9):1337–50, 2003.
- [KA03] P. Knabner and L. Angermann. *Numerical Methods for Elliptic and Parabolic Partial Differential Equations*. Springer Berlin, 2003.
- [Kav92] M. Kaviany. *Principles of Heat Transfer in Porous Media*. Mechanical Engineering Series. Springer Berlin, 1992.

Literaturverzeichnis

- [KCS⁺00] G. Keszler, Zs. Csapó, T. Spasokokoutskaia, M. Sasvári-Székely, S. Virga, A. Demeter, S. Eriksson, and Staub M. Hyperthermy increase the phosphorylation of deoxycytidine in the membrane phospholipid precursors and decrease its incorporation into dna. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 486:333–337, 2000.
- [KPS05] R. Klinke, H.C. Pape, and Stefan Silbernagl. *Lehrbuch der Physiologie*, volume 5. Thieme, Stuttgart, 2005.
- [KSH95] M.C. Kolios, M.D. Sherar, and J.W. Hunt. Large blood vessel cooling in heated tissues: a numerical study. *Phys. Med. Biol.*, 40:477–494, 1995.
- [KV03] A. R. A. Khaled and K. Vafai. The role of porous media in modeling flow and heat transfer in biological tissues. *Int. J. of Heat and Mass Transfer*, 46(26):4989–5003, 2003.
- [KvLdB⁺96] A. Kotte, G. van Leeuwen, J. de Bree, J. van der Koijk, H. Crezee, and J. Lagendijk. A description of discrete vessel segments in thermal modelling of tissues. *Phys. Med. Biol.*, 41(5):865–884, May 1996.
- [KvLL99] A. Kotte, G. van Leeuwen, and J. Lagendijk. Modelling the thermal impact of a discrete vessel tree. *Phys. Med. Biol.*, 44(1):57–74, Jan 1999.
- [Lag00] Lagendijk. Hyperthermia treatment planning. *Phys. Med. Biol.*, 45:R61–R76, 2000.
- [Lan00] J. Lang. *Adaptive Multilevel Solution of Nonlinear Parabolic PDE Systems: Theory, Algorithm and Applications*. Springer, 2000.
- [LRB05] D. S. Lee, H. Rieger, and K. Bartha. Flow correlated percolation during vascular network formation in tumors. Technical report, Theoretische Physik, Universität des Saarlandes, 66041 Saarbrücken, Germany, 2005.
- [MFH99] M. Milosevic, A. Fyles, and P. Hill. The relationship between elevated interstitial fluid pressure and blood flow in tumors: a bioengineering analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 43(5):1111–1123, 1999.

- [MVBH98] M. Molls, P. Vaupel, L.W. Brady, and H.-L. Heilmann. *Blood Perfusion and Microenvironment of Human Tumors*. Springer Berlin, 1998.
- [NCO⁺96] B. Nah, I. Choi, W. Oh, J. Osborn, and C. Song. Vascular thermal adaptation in tumors and normal tissue in rats. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 35(1):95–101, 1996.
- [NRB⁺96] P. Nett, S. Roberge, Y. Boucher, L. Baxter, and R. Jain. Effect of transvascular fluid exchange on pressure–flow relationship in tumors: a proposed mechanism for tumor blood flow heterogeneity. *Microvasc. Res.*, 52(1):27–46, 1996.
- [OKS83] A. Olch, L. Kaiser, and A. et al Silberman. Blood flow in human tumors during hyperthermia therapy: demonstration of vasoregulation and an applicable physiological model. *J. Surg. Oncol.*, 23(2):125–32, 1983.
- [Ole95] J. Oleson. Hyperthermia from the clinic to laboratory: A hypothesis. *Int. J. Hyperthermia*, 11:315–322, 1995.
- [Pen48] Pennes. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *J. Appl. Physiol.*, 1:93–122, 1948.
- [PF03] C. Pozrikidis and D. Farrow. A model of fluid flow in solid tumors. *Ann. Biomed. Eng.*, 31(2):181–194, 2003.
- [RE86] H. Reinhold and B. Endrich. Tumour microcirculation as a target for hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia*, 2(2):111–37, 1986.
- [Roc06] Roche. Antikörperbehandlung maligner tumore mittels angiogeneshemern. *www.roche.de*, 2006.
- [RRD94] RJ Rawnsley, RB. Roemer, and AW Dutton. The simulation of discrete vessel effects in experimental hyperthermia. *J Biomech Eng.*, 116(3):256–262, Aug 1994.
- [RS83] D. Rappaport and C. Song. Blood flow and intravascular volume of mammary adenocarcinoma 13726a and normal tissues of rat during and following hyperthermia. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 9(4):539–47, 1983.

Literaturverzeichnis

- [RSH⁺02] E. Ryschich, J. Schmidt, G.J. Hammerling, E. Klar, and R. Ganss. Transformation of the microvascular system during multistage tumorigenesis. *Int. J. Cancer*, 97(6):719–25, 2002.
- [RX98] W. Roetzel and Y XUAN. Transient response of the human limb to an external stimulus. *Int. J. heat mass transfer*, 41(1):229–239, 1998.
- [Sch61] P. Scheid. "funktionelle besonderheiten der mikrozkulation im karzinom". *Bibliotheca Anatomica*, 1:327–335, 1961.
- [SCN⁺95] C.W. Song, I. Choi, B. Nah, S. Sahu, and J. Osborn. Microvasculature and perfusion in normal tissues and tumors. In Eds. Seegenschmiedt, Fessenden, and Vernon, editors, *Thermoradiometry and Thermochemotherapy*, volume 1, pages 139–156. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1995.
- [Sim02] E. Simon. *Thermotherapy for Neoplasia, Inflammation and Pain*. Springer-Verlag GmbH, 2002.
- [SKRL80] C.W. Song, M.S. Kang, J.G. Rhee, and S.H. Levitt. Effect of hyperthermia on vascular functions in normal and neoplastic tissues. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 335:35–43, 1980.
- [SL92] J. Smolander and V. Louhevaara. Effect of heat stress on muscle blood flow during dynamic handgrip exercise. *Eur J Appl Physiol*, 65:215–220, 1992.
- [Sla69] J.C. Slattery. Single-phase flow through porous media. *AIChE Journal*, 15(6):866–872, 1969.
- [Sla81] J.C. Slattery. *Momentum, Energy, and Mass Transfer in Continua*. R.F. Krieger Publishing Co, 2 edition, 1981.
- [SLZX05] J. Sun, X. Luo, A. Zhang, and L. Xu. A new thermal system for tumor treatment. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 1:474–477, 2005.
- [Son82] C. Song. Physiological factors in hyperthermia. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, 61:169–76, 1982.

Literaturverzeichnis

- [Son84] C. Song. Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment: a review. *Cancer Res.*, 44(10 Suppl):4721–4730, 1984.
- [SPLR05] CW. Song, HJ. Park, CK. Lee, and Griffin R. Implications of increased tumor blood flow and oxygenation caused by mild temperature hyperthermia in tumor treatment. *Int. J. Hyperthermia*, 21(8):761–767, 2005.
- [SRG02] C.W. Song, Robert, and Griffin. Theoretical and experimental basis of hyperthermia. In *Thermotherapy for Neoplasia, Inflammation, and Pain*, pages 394–407. Springer Verlag Tokyo, 2002.
- [SRL80] CW. Song, JG. Rhee, and SH. Levitt. Blood flow in normal tissues and tumors during hyperthermia. *J Natl Cancer Inst.*, 64(1):119–124, 1980.
- [ST93] R.F. Schmidt and G. Thews. *Physiologie des Menschen*. Springer, 1993.
- [SVH90] C. Streffer, P. Vaupel, and G.M. Hahn. *Biological basis of oncologic thermotherapy*. Berlin ; New York : Springer-Verlag,, 1990.
- [Sza04] Thomas Szabo. *Diagnostic Ultrasound Imaging: Inside Out*, volume Academic Press Series in Biomed. Eng. Elsevier, 2004.
- [Tun06] M. Tunc. The bio-heat transfer equation and its application in hyperthermia treatments. *Computer-Aided Eng. and Software*, 23(5):451–463, 2006.
- [UD92] Urano and Douple. Biology of thermal potentiation of radiotherapy. In Urano and Douple, editors, *Hyperthermia and Oncology*, volume 2. VSP BV Utrecht The Netherlands, 1992.
- [Vau90] P. Vaupel. Pathophysiological mechanisms of hyperthermia in cancer therapy. In M. Gautherie, editor, *Biological Basis of Oncologic thermotherapy*, pages 73–134. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1990.
- [vdZdBvR06] J. van der Zee, M. de Bruijne, and GC. van Rhooon. Thermal medicine, heat shock proteins and cancer. *Int. J. Hyperthermia*, 22(5):433–37; + author reply 437–47., 2006.

- [vdZG02] J. van der Zee and G. González. The dutch deep hyperthermia trial: results in cervical cancer. *Int. J. Hyperthermia*, 18(1):1464–5157, 2002.
- [VHD⁺97] W. Vankan, J. Huyghe, Drost, Janssen, and Huson. A finite element mixture model for hierarchical porous media. *Int. J. Numer. Meth. Engng*, 40:193–210, 1997.
- [VHJ⁺97] W. Vankan, J. Huyghe, Janssen, Huson, Hacking, and Schreiner. Finite element analysis of blood flow through biological tissue. *Int. J. Engng Science*, 35(4):375–385, 1997.
- [VHJH96] W. Vankan, J. Huyghe, Janssen, and Huson. Poroelasticity of saturated solids with an application to blood perfusion. *Int. J. of Engng*, 34(9):1019–1031, 1996.
- [VK96] P. Vaupel and Kelleher. Metabolic status and reaction to heat of normal and tumor tissue. In Seegenschmiedt, Fessenden P, and Vernon, editors, *Thermo-radiotherapy and Thermo-chemiotherapy*, volume 1 of *Biology, physiology and physics*, pages 157–176. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1996.
- [VKO89] P. Vaupel, F. Kallinowski, and P. Okunieff. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Res.*, 49:6449–6456, 1989.
- [VLKRL00] G. Van Leeuwen, A. Kotte, B. Raaymakers, and J. Lagendijk. Temperature simulations in tissue with a realistic computer generated vessel network. *Phys. Med. Biol.*, 45(4):1035–49, 2000.
- [VT80] K. Vafai and C. L. Tien. Boundary and inertia effects on convective mass transfer in porous media. *Int. J. Heat Mass Transfer.*, 25(8):1183–1190, 1980.
- [WC84] S. Whitaker and R.G. Carbonell. *Fundamentals in Transport Phenomena in Porous Media*, chapter Heat and Mass Transfer in Porous Media, pages 121–198. Bear and Corapcioglu, 1984.
- [Wei07] Robert A. Weinberg. The biology of cancer. DVD-Rom, 2007.

- [Whi69] S. Whitaker. Advances in theory of fluid motion in porous media. *Int. Engng. Chem.*, 61:14–28, 1969.
- [Whi98] S. Whitaker. *The Method of Volume Averaging*. Kluwer Academic Publishers, 1998.
- [WJ85] S. Weinbaum and L.M. Jiji. A new simplified bioheat equation for the effect of blood flow on local average tissue temperature. *Trans. ASME J. Biom. Eng.*, 107:131–139, 1985.
- [WNF⁺89] P. Wust, J. Nadobny, R. Felix, P. Deuffhard, W. John, and A. Louis. Numerical approaches to treatment planning in deep rf-hyperthermia. *Strahlenther. Onkol.*, 165:751–757, 1989.
- [WNML87] F. Waterman, R. Nerlinger, D. Moylan, and D. Leeper. Response of human tumor blood flow to local hyperthermia. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 13(1):75–82, 1987.
- [WTM89] F. Waterman, L. Tupchong, and R. Matthews, J. and Nerlinger. Mechanisms of heat removal during local hyperthermia. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 17(5):1049–55, 1989.
- [WTNM91] F. Waterman, L. Tupchong, R. Nerlinger, and J. Matthews. Blood flow in human tumors during local hyperthermia. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 20(5):1255–1262, 1991.
- [XIJH97] Yimin Xuan and W. Int. J. Hyperthermia. Bioheat equation of the human thermal system. *Chem. Eng. Technol.*, 20:268–276, 1997.