

# Wachstum und Simulation eines blutgefäßlosen Tumors

Sven Wagner

Seminar: DGL in der Biomedizin, SS 2009

6. Mai 2009

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Räumliche Modelle</b>	<b>3</b>
1.1 Wachstum eines homogenen, festen Tumors	3
1.2 Bekämpfung eines homogenen, festen Tumors	4
1.2.1 Durchgängige Infusion	4
1.3 Heterogenes Wachstum eines festen Tumors	8
<b>2 Räumliches Modell eines blutgefäßlosen Tumorwachstums</b>	<b>10</b>
2.1 Das mathematische Modell	10
2.2 Vereinfachung des Modells	12
2.3 Vorhersagen über das Modell	13
2.3.1 Kleine Tumogröße $0 < R \ll 1$	13
2.3.2 Gutentwickelte Tumore, mit einem sehr kleinen teilenden Ring	14
2.3.3 Das Tumorverhalten in der Nähe des abgestorbenen Kernes	14

# 1 Räumliche Modelle

## 1.1 Wachstum eines homogenen, festen Tumors

Sei  $N(t)$  die Zellmenge in einem festen Tumor. Ein sehr einfaches Modell kann man sich wie folgt vorstellen:

$$\frac{dN}{dt} = kN \quad N(t = 0) = N_0 \quad (1)$$

Die Lösung ist dann gegeben durch:

$$N(t) = N_0 e^{kt}$$

dabei bezeichne  $k > 0$  die Rate, mit der sich die Zellen vermehren. Weiter sei  $N_0$  die Zellmenge, die zu Beginn der Berechnung im Tumor ist.

Dieses Modell ist sehr unrealistisch. Die Menge der Tumorzellen wächst exponentiell, es wird keine Rücksicht auf Tumorzellensterben und so weiter gelegt. Daher wächst die Zellmenge unbegrenzt an.

Zu Beginn einer Berechnung kann solch ein Modell benutzt werden, aber um Aussagen über Tumorwachstum und Langzeitverhalten zu machen, ist es ungeeignet.

Daher entwickeln wir nun ein etwas komplexeres Modell.

$$\frac{dN}{dt} = kN(1 - \frac{N}{\Theta}) \quad N(t = 0) = N_0 > 0 \quad (2)$$

Dann ist die Lösung gegeben durch:

$$N(t) = \frac{\Theta N_0}{N_0 + (\Theta - N_0)e^{-kt}} \rightarrow \Theta \text{ für } t \rightarrow \infty$$

dabei sei  $\Theta > 0$  die Übertragungskapazität der Population.

Dieses Modell ist schon realistischer. Es kann den Tumorwachstum von kleinen Tumoren bis hin zu Modellen die ihre Übergangskapazität erreichen ( $N = \Theta$ ). Dieses Modell erreicht allerdings sehr selten experimentelle Daten.

Daher wählen wir nun :

$$\frac{dN}{dt} = \frac{kN}{\alpha} [1 - (\frac{N}{\Theta})^\alpha] \quad N(t = 0) = N_0 \quad (3)$$

Dann ist die Lösung gegeben durch :

$$N(t) = \Theta \left( \frac{N_0^\alpha}{N_0^\alpha + (\Theta^\alpha - N_0^\alpha)e^{-kt}} \right)^{\frac{1}{\alpha}}$$

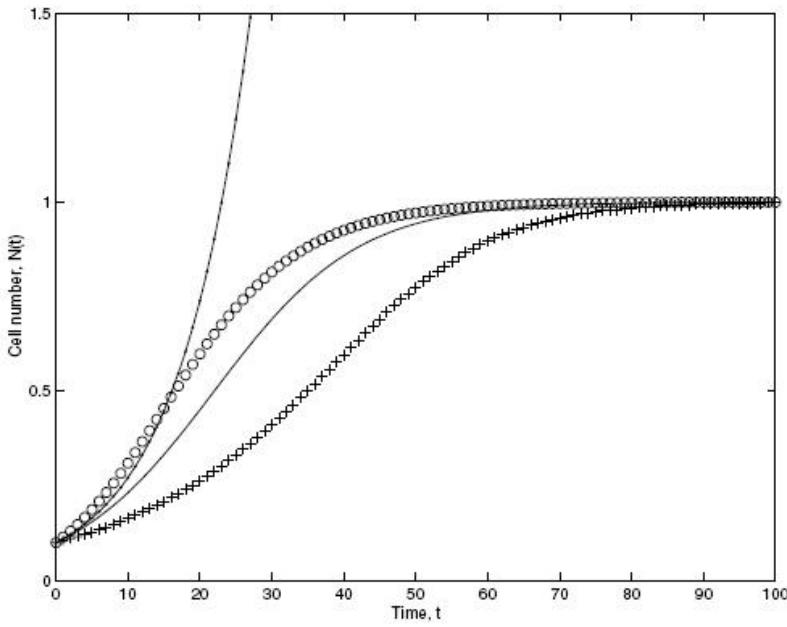


Abbildung 1: Die Abbildung zeigt das Verhalten der ersten drei Modelle. Die Linie mit den Punkten ist das erste Modell, die normale Linie ist zweite Modell und die beiden anderen Linien sind das dritte Modell, die Kreislinie mit  $\alpha = 0.5$  und die Kreuzlinie mit  $\alpha = 2$ . Die anderen Parameter sind:  $k = 0.1$ ,  $\Theta = 1.0$ ,  $N_0 = 0.1$ .

## 1.2 Bekämpfung eines homogenen, festen Tumors

Wir betrachten in diesem Paragraphen einen Tumor, welcher in einem lebenden Organismus lebt. Sei nun  $N(t)$  die Menge der Tumorzellen zur Zeit  $t$  und sei  $A(t)$  die durchschnittliche Medikamentendosis im Tumor. Wir betrachten nun folgendes Modell:

$$\frac{dN}{dt} = kN\left(1 - \frac{N}{\Theta}\right) - \mu AN \equiv f(N, A) \quad (4)$$

$$\frac{dA}{dt} = a(t) - \lambda A - \gamma AN \equiv g(N, A) \quad (5)$$

$$N(t = 0) = N_0 \quad A(t = 0) = A_0 \quad (6)$$

hierbei bezeichne  $\mu$  die Rate, mit der die Medikamente Krebszellen töten,  $\lambda$  bezeichne die Zerfallrate der Medikamente,  $\gamma$  bezeichne die Rate, mit der die Medikamente ineffizient durch Tötung von Krebszellen werden und  $a(t)$  bezeichne die Rate, mit der die Medikamente in den Tumor gegeben werden.

Es gibt zwei verschiedene Methoden der Verabreichung von Medikamenten. Die durchgängige Infusion und die periodische Infusion. Wir betrachten in diesem Vortrag allerdings nur die durchgängige Infusion.

$$\text{Durchgängige Infusion : } \quad a(t) = a_\infty \quad \forall t \geq 0$$

### 1.2.1 Durchgängige Infusion

Ist nun  $a_\infty = 0$ , so reduziert sich (5) zu (2) und es folgt  $N(t) \rightarrow \Theta$  für  $t \rightarrow \infty$ . Es ist klar, dass der Tumor und die Medikamentenkonzentration nach einer gewissen in Gleichgewicht stehen müssen. Dieses Gleichgewicht wollen wir nun in Abhängigkeit von  $a_\infty$  beschreiben.

Sind nun die Ableitungen  $\frac{d}{dt}$  = 0 so reduziert sich (5-6) zu :

$$0 = kN\left(1 - \frac{N}{\Theta}\right) - \frac{\mu}{k}A \quad \text{und} \quad 0 = a_\infty - \lambda A - \gamma NA,$$

**Bemerkung 1.1.** Dann sind die Lösungen gegeben durch:

$$N = 0 \text{ und } A = \frac{a_\infty}{\lambda}, \text{ und}$$

$$0 = N^2 + \frac{\lambda}{\gamma}(1 - \frac{\gamma\Theta}{\lambda})N + \frac{\lambda\Theta}{\gamma}(\frac{a_\infty\mu}{\lambda k} - 1) \quad \text{und} \quad A = \frac{k}{\mu}(1 - \frac{N}{\Theta}). \quad (7)$$

*Beweis.* Die erste Lösung ist klar. Wir beweisen hier nur die zweite Lösung. Dafür beseitigen wir zunächst den ersten Term und setze dann in den zweiten ein. Es ist:

$$\begin{aligned} (1 - \frac{N}{\Theta} - \frac{\mu A}{k}) &= 0 \\ \Leftrightarrow \frac{k}{\mu}(1 - \frac{N}{\Theta}) &= A \end{aligned}$$

Setzen wir dies nun in die zweite Gleichung ein, so ergibt sich:

$$\begin{aligned} 0 &= a_\infty - \lambda(\frac{k}{\mu}(1 - \frac{N}{\Theta})) - \gamma N(\frac{k}{\mu}(1 - \frac{N}{\Theta})) \\ \Leftrightarrow 0 &= a_\infty - \frac{\lambda k}{\mu} + \frac{\lambda k N}{\mu \Theta} - \frac{\gamma N k}{\mu} + \frac{\gamma N^2 k}{\mu \Theta} \\ \Leftrightarrow 0 &= \frac{a_\infty \mu \Theta}{\gamma k} - \frac{\lambda \Theta}{\gamma} + \frac{\lambda N}{\gamma} - N \Theta + N^2 \end{aligned}$$

□

Für einen speziellen Tumor und einer bestimmten Medikamentendosis setzen wir die Parameter  $k, \Theta, \mu, \lambda$  und  $\gamma$  fest. Wir werden nur über den Parameter  $a_\infty$  Einfluss nehmen.

Nun betrachten wir (7.1) und wenden die PQ-Formel an. Die Gleichung (7.1) hat also genau dann keine reellen Nullstellen, wenn die Wurzel negativ ist.

**Lemma 1.2.** *Die Wurzel ist genau dann negativ, wenn folgendes gilt:*

$$a_\infty > a_\infty^{\max} \equiv \frac{\lambda k}{\mu} [1 + \frac{\lambda}{4\gamma\Theta} (1 - \frac{\gamma\Theta}{\lambda})^2]$$

*Beweis.*

Wir betrachten (7.1) und berechnen die Nullstellen mit der PQ-Formel. Es ergibt sich:

$$x_1, x_2 = \frac{\lambda}{\gamma}(1 - \frac{\gamma\Theta}{\lambda}) \pm \sqrt{\frac{\frac{\lambda}{\gamma}(1 - \frac{\gamma\Theta}{\lambda})^2}{4} - \frac{\lambda\Theta}{\gamma}(\frac{a_\infty\mu}{\lambda k} - 1)}$$

Also betrachten wir den Term unter der Wurzel und schauen, wann er negativ wird

$$\begin{aligned} \frac{(\frac{\lambda}{\gamma}(1 - \frac{\gamma\Theta}{\lambda}))^2}{4} - \frac{\lambda\Theta}{\gamma}(\frac{a_\infty\mu}{\lambda k} - 1) &< 0 \\ \Leftrightarrow \frac{\lambda^2(1 - \frac{\gamma\Theta}{\lambda})^2}{4\gamma^2} - \frac{\Theta a_\infty \mu}{\gamma k} + \frac{\lambda\Theta}{\gamma} &< 0 \\ \Leftrightarrow \frac{\lambda^2(1 - \frac{\gamma\Theta}{\lambda})^2}{4\gamma^2} + \frac{\lambda\Theta}{\gamma} &< \frac{\Theta a_\infty \mu}{\gamma k} \\ \Leftrightarrow \frac{k\lambda^2(1 - \frac{\gamma\Theta}{\lambda})^2}{4\gamma} + k\lambda\Theta &< \Theta a_\infty \mu \\ \Leftrightarrow \frac{k\lambda^2(1 - \frac{\gamma\Theta}{\lambda})^2}{4\gamma\Theta\mu} + k\lambda\mu &< a_\infty \end{aligned}$$

Und dies liefert sofort die Behauptung

□

Wenn nun  $a_\infty > a_\infty^{\max}$  ist, ist die einzige physikalisch, realistische Lösung die tumorfreie Lösung  $N = 0$ . Für  $0 < a_\infty \leq a_\infty^{\max}$  hängt die Lösung von  $\frac{\gamma\Theta}{\lambda}$  ab. Dazu verweisen wir auf Abbildung 2. Ist nun  $\frac{\gamma\Theta}{\lambda} > 1$  so gibt es für  $\frac{\lambda k}{\mu} < a_\infty < a_\infty^{\max}$  zwei physikalisch realistische Lösungen. Weiter gibt es für  $0 \leq a_\infty < \frac{\lambda k}{\mu}$  eine eindeutige, nichttriviale Lösung.

Und es gibt für  $\frac{\gamma\Theta}{\lambda} < 1$  mit  $0 \leq a_\infty < \frac{\lambda k}{\mu}$  eine eindeutige, nichttriviale Lösung.

Aber für  $\frac{\lambda k}{\mu} < a_\infty < a_\infty^{\max}$  gibt es keine physikalisch, realistische nichttriviale Lösung.

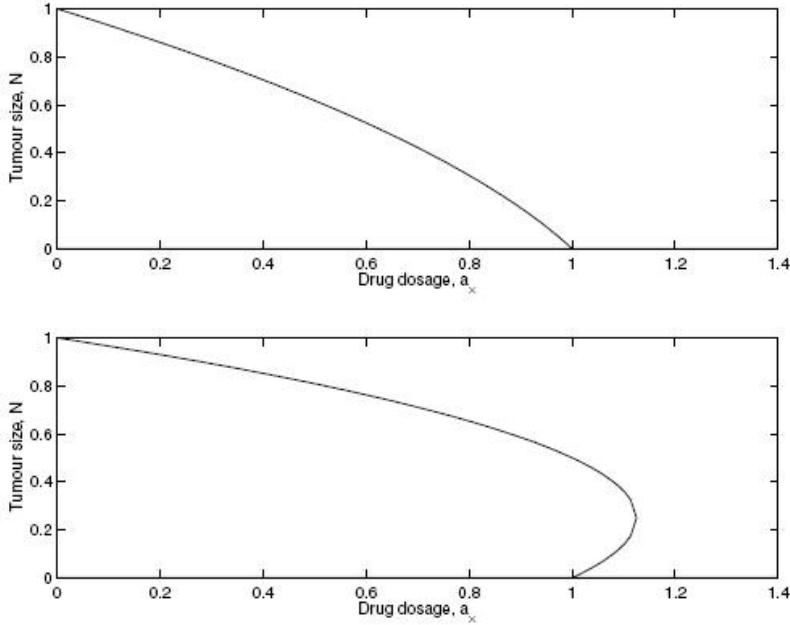


Abbildung 2: Die beiden Abbildungen zeigen, wie sich das Tumorvolumen ändert. Als Werte wurden im ersten Bild  $\frac{\gamma\theta}{\lambda} < 1$  und im zweiten Bild  $\frac{\gamma\theta}{\lambda} > 1$  gewählt.

Da in einigen Bereichen mehrere Lösungen möglich sind, müssen wir nun untersuchen, wie wir die Qualität dieser Lösungen beschreiben können. Einen einfachen Weg liefert die Stabilitätsuntersuchung. Wir untersuchen die lokale Stabilität in Relation zur Zeit.

Wir wenden dies zunächst an, um die Stabilität der trivialen, tumorfreien Lösung  $(N, A) = \frac{a_\infty}{\lambda}$  zu beschreiben. (Da diese für alle Parameter existiert).

Um dies zu machen, linearisiern wir  $\frac{a_\infty}{\lambda}$  durch die Einführung eines kleinen Parameters  $\epsilon \ll 1$  und wir schreiben:

$$N(t) = \epsilon \bar{N}(t) \quad \text{und} \quad A(t) = \frac{a_\infty}{\lambda} + \epsilon \bar{A}(t) \quad (8)$$

Wir substituieren nun (8) in die Gleichungen (4) und (5) und fassen die Koeffizienten  $O(\epsilon)$  zusammen. Es ergibt sich beispielsweise für  $\bar{N}(t)$  :

$$\begin{aligned} \frac{d(\epsilon \bar{N})}{dt} &= k \bar{N} \epsilon \left(1 - \frac{\bar{N} \epsilon}{\Theta}\right) - \mu \left(\frac{a_\infty}{\lambda} + \epsilon \bar{A}\right) \epsilon \bar{N} \\ &= k \epsilon \bar{N} - \frac{k \epsilon^2 \bar{N}^2}{\Theta} - \frac{\mu a_\infty \epsilon \bar{N}}{\lambda} - \mu \epsilon^2 \bar{A} \bar{N} \end{aligned}$$

Nun fassen wir alle Terme der Ordnung  $O(\epsilon)$  zusammen, es folgt sofort :

$$\frac{d\bar{N}}{dt} = \left(k - \frac{\mu a_\infty}{\lambda}\right) \bar{N}$$

Völlig analog kann man nun zeigen, dass gilt :

$$\frac{d\bar{A}}{dt} = \lambda \bar{A} - \frac{\gamma a_\infty}{\lambda} \bar{N}$$

Die Lösungen dieser Differentialgleichungen sind dann gegeben durch:

$$\bar{N}(t) = \bar{N}(0) e^{((k - \frac{\mu a_\infty}{\lambda}) t)}$$

und

$$\bar{A}(t) = (\bar{A}(0) + \frac{\gamma a_\infty \bar{N}(0)}{\lambda^2 + k\lambda - \mu a_\infty}) e^{-(\lambda t)} - \frac{\gamma a_\infty \bar{N}(0)}{\lambda^2 + k\lambda - \mu a_\infty} e^{((k - \frac{\mu a_\infty}{\lambda})t)}$$

Wir sehen sofort, dass  $\bar{N}(t)$ ,  $\bar{A}(t) \rightarrow 0$  für  $t \rightarrow \infty$  geht, wobei dafür  $a_\infty > \frac{\lambda k}{\mu}$  gelten muss. Daher heißt die triviale Lösung für  $a_\infty > \frac{\lambda k}{\mu}$  linear Stabil und für  $a_\infty < \frac{\lambda k}{\mu}$  linear Unstabil. Dies bedeutet, da  $a_\infty$  die Medikamentendosis ist, dass für  $a_\infty > \frac{\lambda k}{\mu}$  der Tumor ausgerottet wird. Diese Technik kann leicht auf die Lösung (7) von (4) und (5) ausgeweitet werden. Daher betrachten wir nun die nichttriviale Lösung  $(N, A) = (N_\infty, A_\infty)$ , wobei  $N_\infty, A_\infty$  die Lösungen von (7) seien. Wir suchen Lösungen der Form :

$$N(t) = N_\infty + \epsilon \bar{N}(t) \quad \text{und} \quad A(t) = A_\infty + \epsilon \bar{A}(t) \quad \text{mit } \epsilon \ll 1$$

Substituieren wir nun diese Testlösungen zu (4) und (5) und fassen Terme der Ordnung  $O(\epsilon)$  zusammen, so ergibt sich beispielsweise für  $\bar{N}(t)$  :

$$\begin{aligned} \frac{d(N_\infty + \epsilon \bar{N})}{dt} &= k(N_\infty + \epsilon \bar{N})(1 - \frac{N_\infty + \epsilon \bar{N}}{\Theta}) - \mu(A_\infty + \epsilon \bar{A})(N_\infty + \epsilon \bar{N}) \\ &= kN_\infty - \frac{kN_\infty^2}{\Theta} - \frac{k\epsilon \bar{N} N_\infty}{\Theta} + k\epsilon \bar{N} - \frac{k\epsilon \bar{N} N_\infty}{\Theta} - \frac{k\epsilon^2 \bar{N}^2}{\Theta} - \mu A_\infty N_\infty - \mu A_\infty \epsilon \bar{N} - \mu \epsilon \bar{A} N_\infty - \mu \epsilon^2 \bar{A} \bar{N} \end{aligned}$$

Nun fassen wir die Terme der Ordnung  $O(\epsilon)$  zusammen, es ergibt sich:

$$\frac{d\bar{N}}{dt} = k(1 - \frac{2N_\infty}{\Theta} - \frac{\mu A_\infty}{k}) \bar{N} - \mu N_\infty \bar{A}$$

Völlig analog zeigt man dann noch:

$$\frac{d\bar{A}}{dt} = -\gamma A_\infty \bar{N} - (\lambda + \gamma N_\infty) \bar{A}$$

Man kann leicht zeigen, dass weiter folgendes gilt:

$$\begin{aligned} k(1 - \frac{2N_\infty}{\Theta} - \frac{\mu A_\infty}{k}) \bar{N} - \mu N_\infty \bar{A} &= \frac{\partial f}{\partial N} \bar{N} + \frac{\partial f}{\partial A} \bar{A} \quad \text{und} \quad -\gamma A_\infty \bar{N} - (\lambda + \gamma N_\infty) \bar{A} = \frac{\partial g}{\partial N} \bar{N} + \frac{\partial g}{\partial A} \bar{A} \\ \text{wobei} \quad \frac{\partial f}{\partial N} &= \frac{\partial f}{\partial N}(N_\infty, A_\infty) \end{aligned}$$

Dieses werden wir aber in diesem Vortrag nicht machen.

Die beiden linearen Differentialgleichungen erzeugen Lösungen der Form  $(\bar{N}, \bar{A}) = (\tilde{N}, \tilde{A})e^{\sigma t}$ . Für nichttriviale Lösungen  $(\tilde{N}, \tilde{A}) \neq 0$  erfüllt  $\sigma$  die Verteilungsrelation:

$$0 = \sigma^2 - (\frac{\partial f}{\partial N} + \frac{\partial g}{\partial A})\sigma + (\frac{\partial f}{\partial N} \frac{\partial g}{\partial A} - \frac{\partial f}{\partial A} \frac{\partial g}{\partial N})$$

Wir haben lineare Stabilität falls  $\Re(\sigma) < 0$ . Es ist einfach zu zeigen, dass dies immer der Fall ist, wenn :

$$\frac{\partial f}{\partial N} + \frac{\partial g}{\partial A} < 0 < \frac{\partial f}{\partial N} \frac{\partial g}{\partial A} - \frac{\partial f}{\partial A} \frac{\partial g}{\partial N}$$

Dies wollen wir nun einmal anhand eines einfachen Beispieles testen.

**Beispiel 1.3.** Sei  $\Theta = \lambda = \mu = k = 1$ ,  $\gamma = 0.5$  und  $a_\infty \in (0, 1)$

Die nichttrivialen Lösungen  $(N_\infty, A_\infty)$  erfüllen dann:

$$0 = N_\infty^2 + \frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma \Theta}{\lambda}\right) N_\infty + \frac{\lambda \Theta}{\gamma} \left(\frac{a_\infty \mu}{\lambda k} - 1\right) = N_\infty^2 + N_\infty + 2(a_\infty - 1)$$

Wenden wir nun wieder die PQ Formel an, ergibt sich :

$$2N_\infty = -1 \pm \sqrt{9 - 8a_\infty} \text{ und}$$

$$A_\infty = 1 - N_\infty$$

Also existiert eine eindeutige, physikalisch realistische Lösung für  $a_\infty \in (0, 1)$ . Weiter gilt:

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial N} & \frac{\partial f}{\partial A} \\ \frac{\partial g}{\partial N} & \frac{\partial g}{\partial A} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 - 2N_\infty - A_\infty & -N_\infty \\ -\frac{A_\infty}{2} & -1 - \frac{N_\infty}{2} \end{pmatrix}$$

Also ergibt sich folgendes:

$$\begin{aligned} \Rightarrow \frac{\partial f}{\partial N} + \frac{\partial g}{\partial A} &= -\left(\frac{5N_\infty}{2} + A_\infty\right) < 0 \\ \frac{\partial f}{\partial N} \frac{\partial g}{\partial A} - \frac{\partial f}{\partial A} \frac{\partial g}{\partial N} &= N_\infty^2 + \frac{N_\infty}{2} > 0 \end{aligned}$$

Also ist die Lösung linear Stabil und daher auch physikalisch realistisch.

### 1.3 Hetereogener Wachstum eines festen Tumors

In den vorherigen Modellen haben wir immer angenommen, dass alle Tumorzellen identisch wären. Dies ist allerdings sehr unrealistisch. In der Realität enthält ein fester Tumor sehr viele verschiedene Tumorzelltypen. Beispielsweise kann ein Tumor Blutgefäße besitzen, welche Nährstoffe in den Tumor geben, extrazelluläre Nährboden und Immunzellen wie beispielsweise weiße Blutkörperchen. Daher kann ein Tumor völlig verschiedene, unabhängige Unterpopulationen besitzen. Diese Unterpopulationen entstehen sehr häufig durch genetische Mutationen. Verschiedene Mutationen unterscheiden sich in der Todesrate, der Teilungsrate und im Umgang mit äußeren Einflüssen.

Wenn wir nun bedenken, dass die Teilungszellen immer weiter von dem Blutgefäß wegwandern, können wir ein anderes Modell entwickeln. Dieses ist abhängig von den lokalen Nährstoffbedingungen. Je mehr sich die Entfernung vom versorgenden Blutgefäß erhöht, desto geringer wird die Nährstoffkonzentration. Dieses Phänomen verstärkt sich solange, bis die komplette Nährstoffkonzentration verbraucht ist. Irgendwann kommt ein Punkt, an dem die Nährstoffkonzentration so gering ist, dass sich die Tumorzellen nicht mehr teilen können. Trotzdem kann die Nährstoffkonzentration noch so groß sein, damit sich diese Tumorzellen noch am Leben halten können. Diese Zellen nennen wir die "Ruhenden Tumorzellen". Wenn die Entfernung noch weiter ansteigt, wird die Nährstoffkonzentration so klein, dass sich selbst diese ruhenden Tumorzellen nicht mehr am Leben halten können. Diese Tumorzellen sterben dann und bilden eine abgestorbene Region. Daher unterteilen wir unsere Tumorzellen nun in (a) Teilende Tumorzellen, (b) Ruhende Tumorzellen (c) Toten Tumorzellen. Wir entwickeln nun ein Modell, indem alle diese Faktoren eingehen werden. In der Realität kommen auch alle Tumorzelltypen in einem Tumor vor.

**Definition 1.4** (Mathematisches Modell). Sei  $P(t)$  die Menge der teilenden Tumorzellen zur Zeit  $t$ ,  $Q(t)$  die Menge der ruhenden Tumorzellen zur Zeit  $t$  und  $D(t)$  die Menge der toten Tumorzellen zur Zeit  $t$  und es ist  $N(t) = P(t) + Q(t) + D(t)$  die Menge der kompletten Tumorzellen. Dann setzen wir:

$$\frac{dP}{dt} = (k_{PP} - k_{PQ} - k_{PD})P + k_{QP}Q \quad (9)$$

$$\frac{dQ}{dt} = k_{PQ}P - (k_{QP} + k_{QD})Q \quad (10)$$

$$\frac{dD}{dt} = k_{PD}P + k_{QD}Q - \lambda D \quad (11)$$

$$P(0) = P_0 \quad Q(0) = Q_0 \quad D(0) = D_0 \quad (12)$$

Dabei bezeichne  $k_{PP}$  die Rate mit der die teilenden Tumorzellen neue Tumorzellen entwickeln (Diese neuen Tumorzellen gehen in die Klasse der teilenden Tumorzellen),  $k_{PQ}$  die Rate, mit der die teilenden Tumorzellen zu ruhenden Tumorzellen werden und so weiter. Es bezeichne weiter  $\lambda$  die Zerfallrate der abgestorbenen Region.

Um unser Modell völlig zu beschreiben müssen wir diese Raten  $k_{IJ}$  wählen. In der Realität hängen diese Raten sehr von dem Nährstoffgehalt ab. Eine Möglichkeit diese Raten zu wählen ist die Folgende.

**Bemerkung 1.5.** Mögliche Wahl der Raten  $k_{IJ}$  sind:

$$k_{PP} = \frac{\hat{k}_{PP}}{\hat{N} + N}, \quad k_{PQ} = \frac{\hat{k}_{PQ}P}{\hat{N} + N}, \quad k_{PD} = \hat{k}_{PD}, \quad k_{QP} = \frac{\hat{k}_{QP}Q}{\hat{N} + N}, \quad k_{QD} = \frac{\hat{k}_{QD}(P + Q)}{\hat{N} + N} \quad (13)$$

Wenn wir diese Terme nun in unsere Gleichungen (13-15) substituieren, erhalten wir ein System gekoppelter Differentialgleichungen. Mit dem gleichen Verfahren wie vorher kann man nun zeigen, dass folgende Lösungen existieren:

$$0 = P = Q = D \quad \text{oder:}$$

$$0 = \left(\frac{k_{PQ}}{k_{QP}} - 1\right)P^2 + \left(\frac{k_{QD}^2}{k_{PP}k_{QP}}\right)\left(1 - \frac{k_{PQ}}{k_{QP}} - \frac{k_{PQ}}{k_{DQ}}\right)P + \left(1 + \frac{k_{QD}}{k_{QP}}\right)^2 \quad \text{wobei}$$

$$Q^2 = \frac{(k_{PQ}P - k_{PP})P}{k_{QP}} \quad \text{und}$$

$$0 = D^2 + (\hat{N} + P + Q)D - \frac{k_{QD}}{\lambda}(P + Q)Q$$

hierbei haben wir  $\hat{k}_{IJ} = k_{IJ}$  geschrieben.

Es gibt also wenigstens zwei nicht triviale Lösungen. Also ist es in der Realität wichtig zu testen, welche Lösungen physikalisch Realistisch sind. Beispielsweise muss für Q und P etwa  $P > \frac{k_{PP}}{k_{PQ}}$  gelten.

Über die Stabilität werden wir hier nichts weiteres sagen, es geht in ähnlicher Weise wie die Stabilitätsanalyse in Abschnitt (2.2)

**Bemerkung 1.6.** Die Modelle die wir bisher vorgestellt haben, vernachlässigen sämtliche räumliche Eigenschaften, die sich im Tumor abspielen. Diese Modelle können in viele Weisen erweitert werden, um mit solchen Eigenschaften umgehen zu können.

Wir stellen nun ein Modell vor, welches sich mit diesen Eigenschaften auseinandersetzt. Dieses Modell wird sich mit Medikamenten in verschiedenen Zellphasen beschäftigen. Dazu führen wir eine zweite Variable a ein, für die gilt:  $0 < a < T$ . Dann bezeichne  $n(t, a)$  die Zellmenge zur Zeit t, welche in der Position a ihres Zellzykluses sind. Sei weiter  $N(t)$  die gesamte Zellmenge zur Zeit t.  $N(t)$  hängt in folgender Form von  $n(t, a)$  ab.

$$N(t) = \int_0^T n(t, a) da$$

wobei  $n(t, a)$  die folgende partielle Differentialgleichung erfüllt:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial a} = -\mu_0 n - \mu_1 n N \quad \text{mit}$$

$$n(0, a) = n_0(a) \quad \text{und} \quad n(t, 0) = \int_0^T \beta(a) n(t, a) da$$

wobei  $\mu_0$  die Rate des natürlichen Zelltodes,  $\mu_1$  die Rate des Zelltotes durch Überfüllung und  $\beta(a)$  bezeichne die Zellteilungsrate der Zellen in der Position a ihres Zyklusses. Solche Modelle heißen Alterstrukturierte Modelle.

Damit schließen wir diesen Abschnitt. Im nächsten Abschnitt werden wir über Eindimensionale räumliche Modelle eines blutgefäßlosen Tumorwachstums.

## 2 Räumliches Modell eines blutgefäßlosen Tumorwachstums

### 2.1 Das mathematische Modell

Wir starten diesen Abschnitt mit einigen Notationen, diese werden wir für das mathematische Modell benötigen.

**Notationen 2.1.** Es bezeichne  $R(t)$  die Position des äußeren Tumorradius eines radiärsymmetrischen Tumors. Weiter sei  $c(r,t)$  die Konzentration eines diffusiblen, chemischen Gemisches. (Dies könnten Wachstumsfaktoren wie etwa Sauerstoff oder Zucker sein, oder ein neues Krebsmedikament, was getestet werden soll) Sei  $R_H(t)$  die Linie, andem die Grenze zwischen den teilenden und den ruhenden Krebszellen liegt und  $R_N(t)$  die Linie, andem die Grenze von den ruhenden und den toten Krebszellen liegt. Man betrachte Abbildung 3.

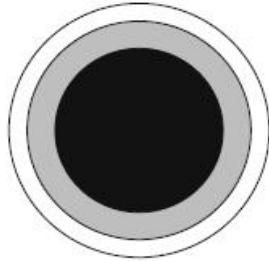


Abbildung 3: Skizze eines blutgefäßlosen Tumors, im Kreisinneren ist der abgestorbene Kern (schwarz), der Bereich um den abgestorbenen Kern ist der ruhende Bereich (grau) und der Bereich um den ruhenden Bereich ist der teilende Bereich (weiß)

Da der Tumor sich ständig ausbreitet, müssen diese Radien auch adaptiv anwachsen.

Eins der einfachsten Modelle für unser obiges Problem kann man sich wie folgt vorstellen:

Die chemische Konzentration  $c(r,t)$ :

$$\underbrace{\frac{\partial c}{\partial t}}_{\text{(Rate der Konzentrationsänderung)}} = \underbrace{\frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \frac{\partial c}{\partial r})}_{\text{(Fluss durch Diffusion)}} - \underbrace{\Gamma(c, R, R_H, R_N)}_{\text{(Rate der Konzentrationsaufnahme)}} \quad (14)$$

hierbei bezeichne  $D$  die angenommene Diffusionskonstante und  $\Gamma(c, R, R_H, R_N)$  sei die Rate der Konzentrationsaufnahme. In der Realität wird  $\Gamma$  nichtlinear sein und von der Tumorgröße abhängen. Um aber hier qualitative Aussagen zu machen, nehmen wir die Aufnahmerate für die teilenden und ruhenden Tumorzellen als Konstant an. Daher schreiben wir :

$$\Gamma(c, R, R_H, R_N) = \Gamma H(r - R_N)$$

wobei  $H(\cdot)$  die Heaviside Funktion sei ( $H(x) = 1$  für  $x > 0$ ,  $H(x) = 0$  sonst)

Der äußere Tumorradius  $R(t)$ :

$$\underbrace{\frac{1}{3} \frac{d}{dt} (R^3)}_{\text{Änderung Tumorvolumen}} = R^2 \frac{dR}{dt} = \underbrace{\int_0^R S(c, R, R_H, R_N) r^2 dr}_{\text{Totale Zellteilungsrate}} - \underbrace{\int_0^R N(c, R, R_H, R_N) r^2 dr}_{\text{Totale Todesrate}} \quad (15)$$

dabei bezeichnen  $S(c, R, R_H, R_N)$  die Zellteilungsrate und  $N(c, R, R_H, R_N)$  die Todesrate im Tumor. Zellteilung kann allerdings nur in nährstoffreichen Regionen stattfinden. ( $c_H < c$  oder  $R_H < r < R$ ). Weiter fassen wir den kontrollierten Zelltod und den Zelltod zu einer gesamten Todesrate zusammen, wobei wir für den kontrollierten Zelltod eine konstante Rate im kompletten Tumor festsetzen. Der normale Zelltod findet in nährstoffarmen Regionen statt ( $c < c_N$  oder  $r < R_N$ ). Daher schreiben wir nun :

$$S(c, R, R_H, R_N) = s c H(r - R_H) \quad \text{und} \quad N(c, R, R_H, R_N) = s \lambda_A + s \lambda_N H(R_N - r) \quad \text{wobei } s, \lambda_A, \lambda_N \text{ positive}$$

Konstanten seien. Substituieren wir nun S und N in (15) so folgt :

$$\begin{aligned}
R^2 \frac{dR}{dt} &= \int_0^R s c H(r - R_H) r^2 dr - \int_0^R (s \lambda_A + s \lambda_N H(R_N - r)) r^2 dr \\
&= s \int_{R_H}^R c r^2 dr - s \frac{1}{3} R^3 \lambda_A - s \frac{1}{3} R_N^3 \lambda_N \\
\Rightarrow \frac{1}{s} R^2 \frac{dR}{dt} &= \int_{R_H}^R c r^2 dr - \frac{1}{3} (\lambda_A R^3 + \lambda_N R_N^3)
\end{aligned} \tag{16}$$

Die abgestorbenen und sauerstoffarmen Grenzen  $R_H(t)$ ,  $R_N(t)$ :

Es gelten für  $R_H$  und  $R_N$  folgenden Bedingungen:

Ist  $c(r, t) > c_H \quad \forall r \in (0, R) \Rightarrow R_N = R_H = 0$

$\exists r \in (0, R(t))$  so dass  $c_N < c(r, t) \leq c_H \Rightarrow R_N = 0 < R_H < R$  mit  $c(R_H, t) = c_H$

$\exists r \in (0, R(t))$  so dass  $c(r, t) \leq c_N < c_H \Rightarrow 0 < R_N < R_H < R$  mit  $c(R_N, t) = c_N$  und  $c(R_H, t) = c_H$

dabei sind die Terme  $R_N$  und  $R_H$  implizit definiert und hängen von den Konzentrationen  $c_N$  und  $c_H$  ab.  $c_N$  und  $c_H$  beschreiben die minimale Konzentration, mit der sich die Zellen noch teilen können und mit der sich die Zellen noch am Leben halten können. Siehe dazu auch die Skizze.

Zuletzt benötigen wir für unser Modell noch Randwertdaten.

$$\begin{aligned}
\frac{\partial c}{\partial r} &= 0 \text{ wenn } r = 0 \\
c &= c_\infty \text{ auf } r = R(t) \\
c, \frac{\partial c}{\partial r} &\text{ sind durchgängig und stetig durch } r = R_H(t) \text{ und } r = R_N(t) \\
c(r, 0) &= c_0(r), \quad R(t=0) = R_0
\end{aligned}$$

dabei ist  $c_\infty$  die Nährstoffkonzentration am äußeren Rand des Tumors,  $c_0(r)$  die Nährstoffkonzentration, die schon im Tumor ist, wenn  $R = R_0$

Da wir hier wieder viele verschiedene Skalen haben, entdimensionalisieren wir das Modell wieder durch die Einführung folgender Variablen:

$$c^* = \frac{c}{C}, \quad r^* = \frac{r}{X}, \quad t^* = \frac{t}{T}, \quad R^* = \frac{R}{X}, \quad R_H^* = \frac{R_H}{X}, \quad R_N^* = \frac{R_N}{X}$$

hierbei bezeichnen C,X,T typische Nährstoffkonzentrationen, Längeskalen und Zeitskalen.

Substituieren wir dies nun in unser Modell (14)-(15) so erhalten wir analog zur vorherigen Vorgehensweise:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial c^*}{\partial t^*} &= \left( \frac{DT}{X^2} \right) \frac{1}{r^{*2}} \frac{\partial}{\partial r^*} \left( r^{*2} \frac{\partial c^*}{\partial r^*} \right) - \Gamma T H(r^* - R_N^*), \\
R^{*2} \frac{dR^*}{dt^*} &= \int_0^{R^*} \{s T C c^* H(r^* - R_N^*) - s T \lambda_A - s T \lambda_N H(R_N^* - r^*)\} r^{*2} dr^*
\end{aligned}$$

Bisher haben wir noch keine Wahl für C,X,T getroffen. Daher wählen wir diese Faktoren nun mit Hilfe von zugrundeliegenden experimentellen Daten. Wenn beispielsweise Sauerstoff betrachtet wird, liegt  $C \sim 10$  Prozent und für einen gefäßlosen Tumor ist  $X \sim 1\text{mm}$ . In diesem Modell gibt es verschiedene Zeitskalen, etwa:

- Die nährstoffbedingte Diffusions Zeitskala  $\frac{X^2}{D}$

- Die Tumorverdopplungszeitskala  $\frac{1}{sC}$

- Die Aufnahme von Nährstoffen Zeitskala  $\frac{1}{\Gamma}$

In verschiedensten Experimenten hat sich gezeigt, dass gilt:

(Die nährstoffbedingte Diffusions Zeitskala  $\sim$  Minuten oder Stunden) « ( Die Tumorverdopplungszeitskala  $\sim$  Wochen)

Da wir hier das räumliche Tumorwachstumsverhalten untersuchen wollen wählen wir natürlich  $T = \frac{1}{sC}$   
Weiter setzen wir noch:

$O(\Gamma) = O(\frac{D}{X^2}) \gg O(T^{-1})$ . Setzen wir dies oben ein, so ergibt sich für die Modelle:

$$\begin{aligned}\frac{\partial c^*}{\partial t^*} &= \left(\frac{DT}{X^2}\right) \frac{1}{r^{*2}} \frac{\partial}{\partial r^*} \left(r^{*2} \frac{\partial c^*}{\partial r^*}\right) - \Gamma T H(r^* - R_N^*), \\ \frac{\partial c^*}{\partial t^*} &= \left(\frac{D}{X^2 sC}\right) \frac{1}{r^{*2}} \frac{\partial}{\partial r^*} \left(r^{*2} \frac{\partial c^*}{\partial r^*}\right) - \Gamma \frac{1}{sC} H(r^* - R_N^*), \\ \frac{X^2 sC}{D} \frac{\partial c^*}{\partial t^*} &= \frac{1}{r^{*2}} \frac{\partial}{\partial r^*} \left(r^{*2} \frac{\partial c^*}{\partial r^*}\right) - \Gamma^* H(r^* - R_N^*),\end{aligned}$$

$$\text{wobei } \Gamma^* = \frac{\Gamma X^2}{D} \sim O(1)$$

Wegen  $O(\frac{D}{X^2}) \gg O(T^{-1}) = O(sC)$  folgt sofort  $\frac{X^2 sC}{D} \frac{\partial c^*}{\partial t^*} = 0$ . Wir erhalten also folgendes Modell:

$$\begin{aligned}0 &= \frac{1}{r^{*2}} \frac{\partial}{\partial r^*} \left(r^{*2} \frac{\partial c^*}{\partial r^*}\right) - \Gamma^* H(r^* - R_N^*) \\ R^{*2} \frac{dR^*}{dt^*} &= \int_0^{R^*} \{c^* H(r^* - R_N^*) - \lambda_A^* - \lambda_N^* H(R_N^* - r^*)\} r^{*2} dr^*\end{aligned}$$

wobei nun folgende Bedingungen gelten:

$$\begin{aligned}R_H^* &= 0 \text{ wenn } c^* > c_H^* \forall r \in (0, R) \text{ und sonst } c^*(R_H^*, t^*) = c_H^* \\ R_N^* &= 0 \text{ wenn } c^* > c_N^* \forall r \in (0, R) \text{ und sonst } c^*(R_N^*, t^*) = c_N^* \\ \frac{\partial c^*}{\partial r^*} &= 0 \text{ für } r = 0, \quad c^* = c_\infty^* \text{ auf } r^* = R^*, \quad R^*(0) = R_0^* \text{ vorgegeben, wobei :} \\ \Gamma^* &= \frac{\Gamma X^2}{D}, \quad \lambda_A^* = \frac{\lambda_A}{C}, \quad \lambda_N^* = \frac{\lambda_N}{C}, \quad c_\infty^* = \frac{c_\infty}{C}, \quad c_H^* = \frac{c_H}{C}, \quad c_N^* = \frac{c_N}{C}\end{aligned}$$

Würden wir nun  $C = c_\infty$  wählen, so würde  $c_\infty$  nicht mehr in der Differentialgleichung vorkommen. Da wir aber das Verhalten unter Änderung von  $c_\infty$  betrachten wollen, betrachten wir  $c_\infty$  als einen explizit vorgegebenen Faktor.

Im nächsten Faktor werden wir das Verhalten von  $c_\infty$  betrachten.

## 2.2 Vereinfachung des Modelles

In diesem Abschnitt wollen wir analytische Ausdrücke für  $c$  in den Termen  $R, R_H, R_N$  konstruieren. Weiter wollen wir algebraische Gleichungen, welche die Grenzen  $R_H$  und  $R_N$  in  $R$  beschreiben. Die Entwicklung von  $R(t)$  ist allerdings nichtlinear.

Ist nun  $0 < R^2(t) < \frac{6(c_\infty - c_H)}{\Gamma}$ , so folgt sofort :

$c_\infty - c_H > 0$ . Also ist  $c_\infty > c_H$  und daher  $R_H = R_N = 0$ . Weiter sieht man sofort ein:

$$c(r, t) = c_\infty - \frac{\Gamma}{6} (R^2 - r^2)$$

Nun betrachten wir die Differentialgleichung für R, es folgt :

$$R^2 \frac{dR}{dt} = \int_0^R \{cH(r - R_N) - \lambda_A - \lambda_N H(R_N - r)\}r^2 dr$$

Wegen  $R_N = 0$  ist  $H(r - R_N) = H(r) = 1 \forall r$  und  $H(R_N - r) = H(-r) = 0 \forall r$ . Daher folgt

$$\begin{aligned} R^2 \frac{dR}{dt} &= \int_0^R \{c - \lambda_A\}r^2 dr \\ R^2 \frac{dR}{dt} &= \int_0^R \{c_\infty - \frac{\Gamma}{6}(R^2 - r^2) - \lambda_A\}r^2 dr \\ R^2 \frac{dR}{dt} &= \int_0^R \{c_\infty - \frac{\Gamma}{6}(R^2) + \frac{\Gamma}{6}(r^2) - \lambda_A\}r^2 dr \\ R^2 \frac{dR}{dt} &= \int_0^R c_\infty r^2 - \frac{\Gamma}{6}(R^2)r^2 + \frac{\Gamma}{6}(r^4) - \lambda_A r^2 dr \\ R^2 \frac{dR}{dt} &= \frac{R^3}{3}c_\infty - \frac{R^3}{3}\frac{\Gamma}{6}(R^2) + \frac{\Gamma R^5}{30} - \frac{R^3}{3}\lambda_A \\ R^2 \frac{dR}{dt} &= \frac{R^3}{3}(c_\infty - \frac{\Gamma R^2}{6} + \frac{\Gamma R^2}{10} - \lambda_A) \end{aligned}$$

$$\Rightarrow \frac{dR}{dt} = \frac{R}{3}(c_\infty - \frac{\Gamma R^2}{15} - \lambda_A) \quad (17)$$

Für diese Wahl von R beinhaltet der Tumor nur teilende Zellen.

Ist nun  $\frac{6(c_\infty - c_H)}{\Gamma} < R^2(t) < \frac{6(c_\infty - c_N)}{\Gamma}$  so folgt analog zum vorherigen:

$$c(r, t) = c_\infty - \frac{\Gamma}{6}(R^2 - r^2) \text{ und :}$$

$$\frac{dR}{dt} = \frac{R}{3}[(c_\infty - \frac{\Gamma R^2}{6})(1 - \frac{R_H^3}{R^3}) + \frac{\Gamma R^2}{10}(1 - \frac{R_H^5}{R^5} - \lambda_A)] \quad (18)$$

wobei  $R_N = 0$  und  $R_H^2 = R^2 - \frac{6}{\Gamma}(c_\infty - c_H)$

Bei dieser Wahl von R beinhaltet der Tumor eine zentrale ruhende oder hypoxische Region, mit einer umliegenden teilenden Region.

Wenn nun  $\frac{6(c_\infty - c_N)}{\Gamma} < R^2$ , so kann man zeigen:

$$\frac{dR}{dt} = \frac{R}{3}[c_N(1 - \frac{R_H^3}{R^3}) - (\lambda_A + \lambda_N \frac{R_N^3}{R^3}) + \frac{\Gamma R^3}{6}[\frac{1}{5}(1 - \frac{R_H^5}{R^5}) - \frac{R_N^2}{R^2}(1 - \frac{R_N^3}{R^3}) + \frac{R_N^3}{R^3}(1 - \frac{R_H^2}{R^2})]] \quad (19)$$

$$\text{mit } (1 - \frac{R_N}{R})^2(1 + \frac{2R_N}{R}) = \frac{6}{\Gamma R^2}(c_\infty - c_N), \quad (20)$$

$$\text{und } (1 - \frac{R_N}{R_H})^2(1 + \frac{2R_N}{R_H}) = \frac{6}{\Gamma R_H^2}(c_H - c_N) \quad (21)$$

Bei dieser Wahl haben wir einen völlig ausgebildeten Tumor, mit abgestorbenen Kern, hypoxischen Ring und einen teilenden Ring. Diese drei Modelle werden wir im nächsten Abschnitt verwenden um bestimmte Tumorarten zu beschreiben.

## 2.3 Vorhersagen über das Modell

### 2.3.1 Kleine Tumogröße $0 < R \ll 1$

Wenn nun  $R_N = 0$  und  $0 < R \ll 1$  dann ist  $c \sim c_\infty \forall r \in (0, R)$ . Wegen  $R \ll 1$  ist der Term  $\frac{R^2}{15}$  sehr klein, und wir können ihn in (17) vernachlässigen. Dann ist die Lösung von (17) gegeben durch:

$$R(t) \sim R(0) \exp\left(\left(\frac{c_\infty - \lambda_A}{3}\right)t\right)$$

Wenn der Tumor also sehr klein ist, so ist die Nährstoffkonzentration im kompletten Tumor etwa gleich. Das Tumorvolumen hängt dann nur von der Zellteilung und dem Zelltod ab. Ist nun  $c_\infty < \lambda_A$ , so erhält der Tumor nicht genügend Nährstoffe um zu wachsen. Dann erhalten wir die tumorfreie Lösung  $R=0$ . Diese ist dann wie im Abschnitt 2 linear Stabil. Ist aber  $c_\infty > \lambda_A$ , so hat der Tumor genügend Nährstoffe um zu wachsen. In diesem Fall ist die triviale Lösung  $R = 0$  linear Unstabil. (siehe Abschnitt 2)

### 2.3.2 Gutentwickelte Tumore, mit einem sehr kleinem teilendem Ring

Wir nehmen nun an, dass  $R_N$  zu  $R$  in folgender Relation steht:

$$R - R_N = \delta R_{N1} + O(\delta^2)$$

wobei  $0 < \delta \ll 1$  die Größe des teilenden Ringes beschreibt. Substituieren wir dies nun in Gleichung (28) und setzen wir die null Koeffizienten der Ordnung  $\delta$  zusammen, so erhalten wir:

$$\begin{aligned} c_\infty - c_N &\sim \frac{\Gamma}{2}(\delta R_{N1})^2 = \frac{\Gamma}{2}(R - R_N)^2 \quad \text{und:} \\ \frac{dR}{dt} &= -\frac{1}{3}(\lambda_A + \lambda_N)R + \delta(c_N + \lambda_N)R_{N1} + O(\delta^2) \end{aligned}$$

Lösen wir dies nun für  $R(t)$ , so ergibt sich:

$$R(t) \rightarrow R_\infty \equiv \frac{3\delta(c_N + \lambda_N)R_{N1}}{(\lambda_A + \lambda_N)} \quad \text{für } t \rightarrow \infty$$

Nehmen wir nun  $c_N, R_{N1} \sim O(1)$ , so erhalten wir weiter:  $R_\infty \sim O(\delta/(\lambda_A + \lambda_N))$ .

Nun haben experimentelle Messungen ergeben, dass für den Tumorradius  $R_\infty \sim O(1)$  gilt, so ergibt sich  $(\lambda_A + \lambda_N) \sim O(\delta)$ . Verbinden wir dies nun, so gibt es zwei benötigte Bedingungen, um einen blutgefäßlosen Tumor mit sehr kleinem teilenden Ring zu simulieren:

$$R_\infty \sim O(1) \quad c_\infty = c_N + O(\delta) \quad \lambda_A + \lambda_N \sim O(\delta)$$

Dabei ist zu beachten, dass die Bedingungen  $\lambda_A, \lambda_N$  Tumorspezifisch sind. Allerdings haben wir durch die Wahl von Nährstoffkonzentration auf die Bedingung  $c_\infty$  einen großen Einfluss.

### 2.3.3 Das Tumorverhalten in der Nähe des abgestorbenen Kernes

Dies ist der Fall wenn  $0 < R_N \ll R \sim O(1)$ . Dann nehmen wir an:

$R \sim R_0 + \epsilon R_1 + \epsilon^2 R_2$  und  $R_N = \epsilon R_{N1}$  ( $\epsilon \ll 1$ ). Substituieren wir dies nun in Gleichung (20) und fassen wir Terme der Ordnung  $O(\epsilon)$  zusammen, so erhalten wir:

$$R_0^2 = \frac{6(c_\infty - c_N)}{\Gamma}, \quad R_1 = 0, \quad R_2 = \frac{3R_{N1}^2}{2R_0}$$

wobei  $R = R_0$  ist, wenn Zelltod eingeleitet ist. Daher sehen wir, wenn der abgestorbene Kern sehr klein ist, sind zeitliche Änderungen in  $R(t)$  kleiner, als zeitliche Änderungen in  $R_N(t)$ . Substituieren wir nun  $R_2$  und  $R_N$  in Gleichung (26), so erhalten wir eine Differentialgleichung, welche für  $\epsilon \rightarrow 0$  singulär wird. Dies regulieren wir durch Einführung einer kleineren Zeitskala  $\tau = \frac{t}{\epsilon^2}$ . Dann erhalten wir:

$$R_2(\tau) = R_2(\tau = 0) + R_0 * \left( \frac{1}{5}(c_\infty - c_N) - \frac{1}{3}(\lambda_A - c_N) \right) \tau$$

Aus der obigen Gleichung folgt nun für  $R_2(\tau)$ , dass der abgestorbene Kern bleibt, wenn  $c_\infty > c_N + 5(\lambda_A - c_N)/3$ , ansonsten verschwindet der abgestorbene Kern zur Zeit  $\tau = \tau^*$ , wobei  $\tau^*$  gegeben ist durch:

$$\tau^* = R_2(\tau = 0) / \left\{ R_0 \left[ \frac{1}{5}(c_\infty - c_N) - \frac{1}{3}(\lambda_A - c_N) \right] \right\}$$

Ist nun  $c_\infty$  gegeben, so können wir diese Resultate dazu benutzen, um Aussagen über die Zusammenhänge einiger Parameter zu machen, beeinflusst durch die Teilungsrate und die Todesrate. Wenn unser Tumor

beispielsweise einen abgestorbenen Kern besitzt, so folgt:

$$c_\infty > c_N + 5(\lambda_A - c_N)/3$$

Weiter gibt das obige einen Einblick, wie sich das Tumorvolumen und die räumliche Struktur verändert, wenn der abgestorbene Kern sehr klein ist. Da zeitliche Veränderungen in  $R(t)$  ( $O(\epsilon)$ ) viel kleiner sind als zeitliche Veränderungen in  $R_N(t)$  ( $O(\epsilon^2)$ ), so folgt, dass der abgestorbene Kern sich sehr stark entwickelt, obwohl das Volumen des Tumors so gut wie konstant bleibt. Dies stimmt auch mit vielen experimentellen Daten überein.