

Lebendes Gewebe im Modell

Wie sich den komplexen Regenerationsmechanismen der Leber auf die Spur kommen lässt.

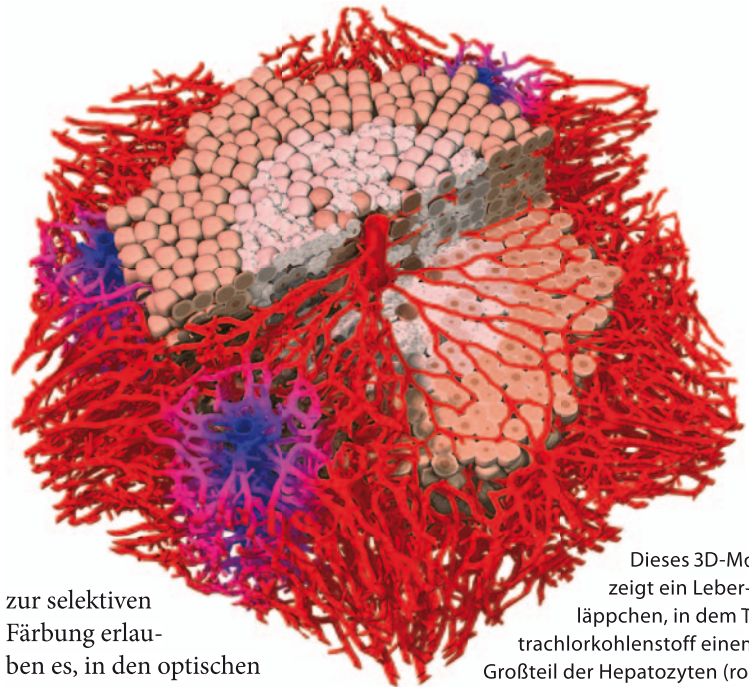
Dirk Drasdo

Die Leber verfügt über die erstaunliche Eigenschaft, sich auch nach großen Schädigungen schnell wieder regenerieren zu können. Wie dies gelingt, ist eine bedeutende medizinische Frage, die sich nur interdisziplinär lösen lässt. Im Wechselspiel von Beobachtung, Modellierung und Experiment ist es mittlerweile gelungen, den zugrunde liegenden Mechanismen auf die Spur zu kommen. Diese Einblicke in die Leberregeneration versprechen neuartige Therapie-Ansätze bei Zirrhose und anderen Schädigungen der Leber.

Als größtes Organ des Menschen spielt die Leber eine zentrale Rolle für den gesamten Stoffwechsel. Sie ist nicht nur für die Aufnahme von Nährstoffen zuständig, sondern entgiftet auch das Blut. In der griechischen Mythologie bestrafte Zeus Prometheus dadurch, dass ein Adler jeden Tag einen Teil seiner Leber fraß, die sich anschließend wieder erneuerte, nur um am nächsten Tag abermals gefressen zu werden. Tatsächlich verfügt die Leber über eine bemerkenswerte Regenerationsfähigkeit: Bis zu 70 Prozent ihrer Masse kann der menschliche Körper nach einer Schädigung wiederherstellen [1, 2]. Leberschäden entstehen durch Virusinfekte, Alkohol oder bestimmte Medikamente. Eine Überdosis des Schmerzmittels Paracetamol gehört zu den häufigsten Ursachen für akutes Leberversagen. Die Substanz verursacht eine charakteristische Schädigung, bei der speziell das Zentrum der Leberläppchen betroffen ist. Von diesen funktionellen „Bausteinen“ der Leber besitzt der Mensch rund eine Million. In ihrer Mitte befindet sich die Zentralvene. Eine Vergiftung durch Paracetamol-Überdosis zerstört in jedem Leberläppchen das Gewebe, welches die Zentralvene umgibt.

Experimente mit Mäusen, deren Leber durch Tetrachlorkohlenstoff geschädigt wurden, das ähnlich wie Paracetamol wirkt, belegen die erstaunliche Regenerationsfähigkeit der Leber. Innerhalb einer Woche hatte sie sich bei den Labortieren vollständig regeneriert (Abb. 1). Doch wie bewerkstelligt dieses Organ eine solch erstaunliche Leistung? Wie wir im Folgenden sehen werden, lässt sich diese Frage mit einer Kette aus Experimenten, Bildanalysen und Computersimulationen beantworten [3, 4].

Als Referenzzustand dient die ungeschädigte Leber, deren Mikrostruktur mit einem Konfokalmikroskop vermessen wurde. Spezielle Fluoreszenzfarbstoffe



Dieses 3D-Modell zeigt ein Leberläppchen, in dem Tetrachlorkohlenstoff einen Großteil der Hepatozyten (rosa) zerstört hat.

zur selektiven Färbung erlauben es, in den optischen Schnittbildern einzelne Strukturen sichtbar zu machen und diese am Computer zu einem dreidimensionalen Bild zusammensetzen (Abb. 2). Die im Bild enthaltene Information lässt sich durch Weiterverarbeitung der Lage, Position, Dichte und Form der Zellen sowie der Architektur der Blutgefäße quantifizieren. Aus den Verteilungen über den Parametern wurde ein repräsentatives Lämpchen konstruiert, das als Startkonfiguration für die anschließende Computersimulation dient und an dem sich die Architektur mit Portalvene und -arterie, dem Netzwerk kleiner gefensterter Blutgefäße (die „Sinusoide“) sowie Zentralvene gut verdeutlichen lässt (Abb. 2c). Die spezielle Architektur des Leberläppchens

KOMPAKT

- Die Kombination aus Experiment, Bildgenerierung und -verarbeitung sowie mathematischer Modellierung ermöglicht es, Wachstums- und Regenerationsmechanismen in lebenden Geweben zu verstehen.
- Mit dieser aus der Physik inspirierten Vorgehensweise gelang es, einen lokalen Ordnungsmechanismus zu identifizieren, der notwendig für die Regeneration der Leberarchitektur bei toxischem Gewebeschaden ist.
- Leberzellen orientieren sich demnach bei der Teilung an der Ausrichtung der nächsten Blutgefäße, um die Architektur der Leberläppchen, den kleinsten funktionalen sich wiederholenden Einheiten der Leber, nach einer Schädigung wiederherzustellen.

Dr. Dirk Drasdo, Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique (INRIA), Domaine de Voluceau – Rocquencourt, B.P. 105, 78153 Le Chesnay, Frankreich und Interdisziplinäres Zentrum für Bioinformatik (IZBI), Universität Leipzig, Härtelstr. 16 – 18, 04107 Leipzig

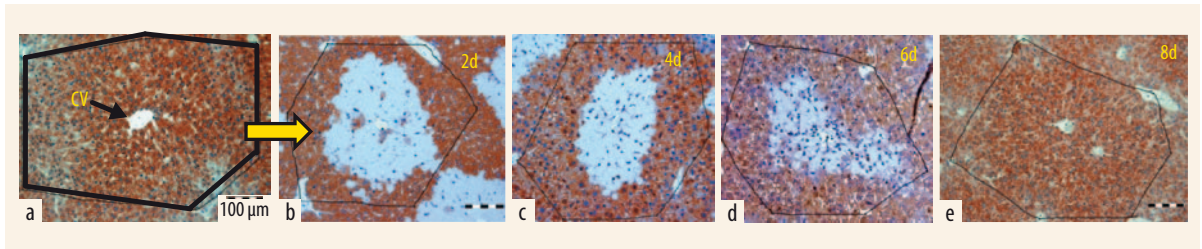


Abb. 1 Unter dem Lichtmikroskop lässt sich verfolgen, wie sich die durch Tetrachlorkohlenstoff geschädigten Leberläppchen von Mäusen regenerieren – jeweils zwei, vier, sechs und acht Tagen nach der Injektion (a–e, jeweils unterschiedliche Ver-

suchsmäße). Der schwarze Polygonzug markiert den ungefähren Verlauf der Läppchengrenzen. Die blaue Fläche markiert die geschädigte (nekrotische) Zone.

stellt den optimalen Stoffaustausch zwischen Blut und den Hepatozyten, den „Arbeitstieren“ der Leber, sicher. 75 Prozent des Blutes fließen über die Portalvene, der Rest als sauerstoffreiches Blut über die Portalarterie in das Läppchen ein. Jedes Volumenelement Blut fließt genau durch eines der Läppchen.

Von Experimenten zum Computermodell

Bei den Versuchen mit Mäusen zeigt sich überraschenderweise, dass der Tetrachlorkohlenstoff die Sinusoide nicht zerstört, sondern lediglich beschädigt. Daher reicht es, sich auf die Regeneration der Hepatozyten-Organisation zu konzentrieren. Für einen Vergleich der tatsächlichen Regeneration mit den untersuchten Modellen, die sich in Bezug auf die Richtung von Zellbewegung- und teilung unterscheiden, dienen vier repräsentative Parameter: die Anzahl der Hepatozyten pro Fläche, die Fläche des abgestorbenen Gewebes, die Kontaktfläche zwischen Hepatozyten und Blutgefäßen und die räumlich-zeitliche Verteilung der Zellen, welche die Ruhephase verlassen, um sich zu teilen (S-Phase) (Abb. 3).

Die Anzahl der Hepatozyten pro Fläche und die Fläche des abgestorbenen Gewebes dienen als Maße

für die Lebermasse, der Anteil der Kontaktfläche von Hepatozyten mit den Blutgefäßen ist ein Ordnungsmaß für die Leberarchitektur. Letzteres lässt sich damit begründen, dass eine Läppchenarchitektur, die eine große Austauschfläche für Stoffwechselprodukte zwischen Blut und Hepatozyten ermöglicht, günstig für die Entgiftungsfunktion der Leber ist. Architektur und Funktion der Leber sollten eng korreliert sein.

Die Messungen zeigen, dass sich die Lebermasse nach rund einer Woche regeneriert hat, während die Architektur erst mit einer Verzögerung von einer Woche folgt. Nachdem die Anzahl der Hepatozyten wieder hergestellt ist, dauert es also noch eine Woche, bis alle Hepatozyten sich so umsortiert haben, dass ihre Austauschfläche mit den Blutgefäßen wieder optimal ist. Die Zellteilung war am zweiten Tag nach der Vergiftung am größten und am stärksten an der Grenzfläche zur nekrotischen Zone.

Die Frage, wie es die regenerierende Leber schafft, die komplexe Gewearchitektur wiederherzustellen, sollen Computersimulationen beantworten helfen. Zunächst geht es darum, ein Minimalmodell zu finden, das notwendig und hinreichend ist, um die experimentellen Daten zu erklären. Startpunkt dafür ist das rekonstruierte dreidimensionale Läppchen, aus dem man um die Zentralvene herum Hepatozyten

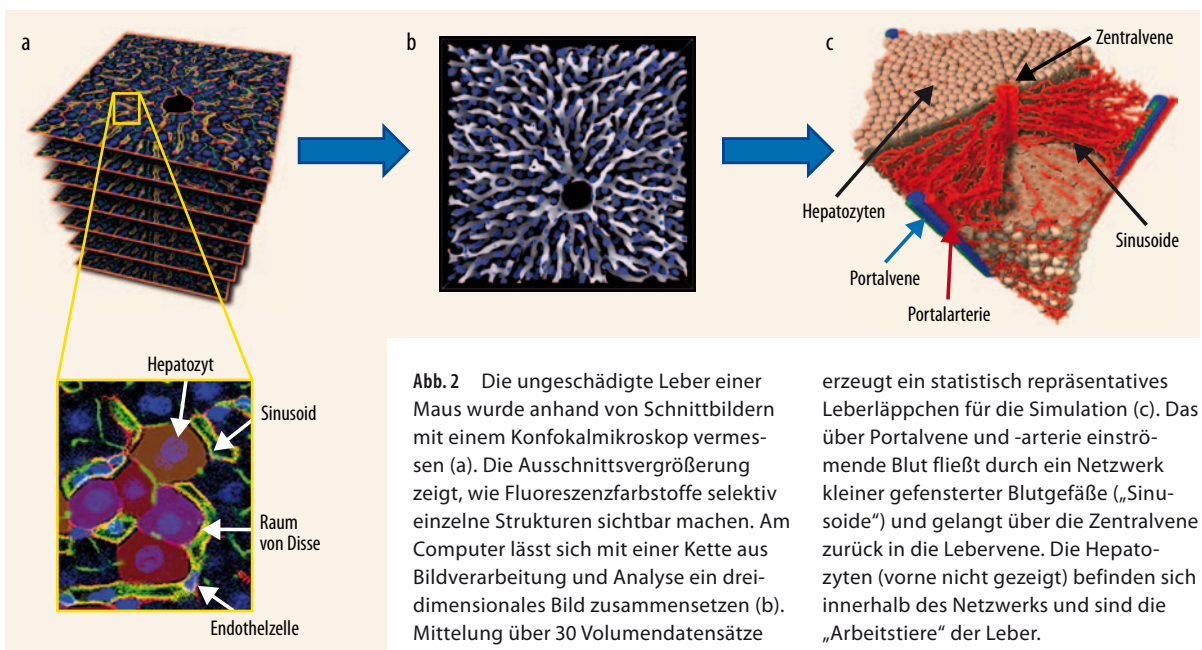


Abb. 2 Die ungeschädigte Leber einer Maus wurde anhand von Schnittbildern mit einem Konfokalmikroskop vermessen (a). Die Ausschnittsvergrößerung zeigt, wie Fluoreszenzfarbstoffe selektiv einzelne Strukturen sichtbar machen. Am Computer lässt sich mit einer Kette aus Bildverarbeitung und Analyse ein dreidimensionales Bild zusammensetzen (b). Mittelung über 30 Volumendatensätze

erzeugt ein statistisch repräsentatives Leberläppchen für die Simulation (c). Das über Portalvene und -arterie einströmende Blut fließt durch ein Netzwerk kleiner gefensterter Blutgefäße („Sinusoide“) und gelangt über die Zentralvene zurück in die Lebervene. Die Hepatozyten (vorne nicht gezeigt) befinden sich innerhalb des Netzwerks und sind die „Arbeitstiere“ der Leber.

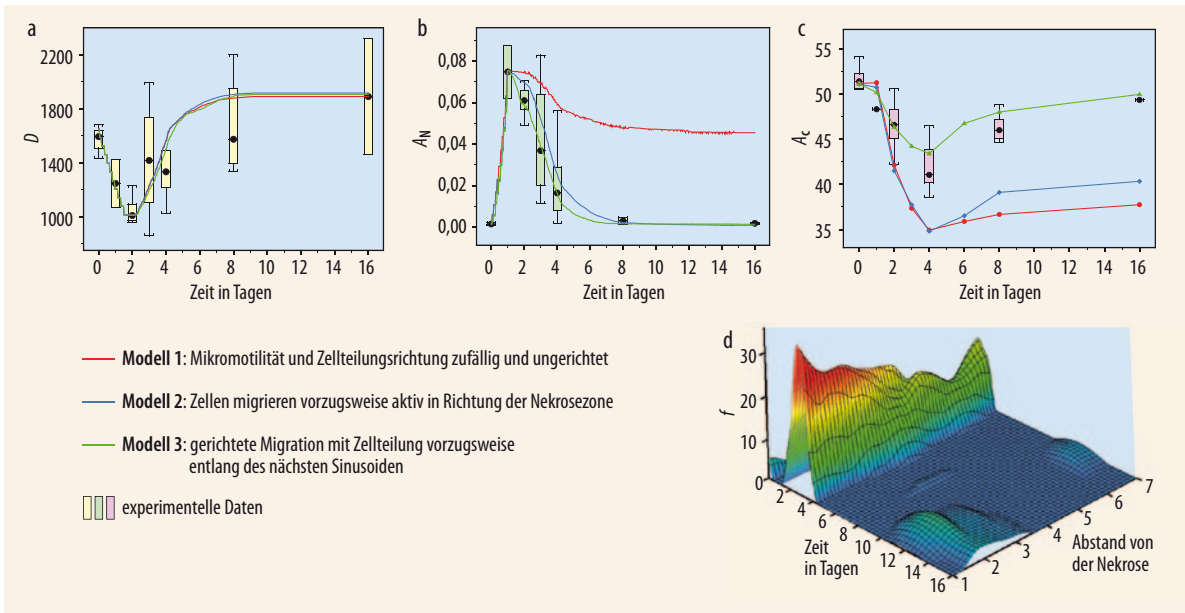


Abb. 3 Die Experimente und Simulationen zur Leberregeneration wurden für drei verschiedene Parameter verglichen: die mittlere Dichte der Hepatozyten D (a), die Größe der nekrotischen Zone A_N (b) und der gemeinsame Kontaktflächenanteil von Hepatozyt und Sinusoid A_c (c). Die drei betrachteten Mo-

delle unterscheiden sich in Bezug auf die Vorzugsrichtung von Zellbewegung und Zellteilung (vgl. Abb. 4). Der Anteil f der Zellen, die sich teilen, ist zwei Tage nach der Injektion von Tetrachlorkohlenstoff und nah an der nekrotischen Zone am höchsten (d).

entsprechend der Messergebnisse entfernt. Die Simulation ist auf die Hepatozyten und Sinusoide fokussiert. Die Beobachtungen legen es dabei nahe, jedes einzelne Hepatozyt als homogene, isotrop elastische Kugel mit adhäsiver Oberfläche zu modellieren [5]. Basierend auf früheren erfolgreichen Modellierungen der Wachstumsdynamik von Monolayern und multizellulären Sphäroiden wurde dann für jeden Hepatozyten eine Bewegungsgleichung gelöst [6] (Infokasten), die alle Kräfte auf die Zelle erfasst: die durch andere Zellen, durch Sinusoide und durch die extrazelluläre

Matrix. Die extrazelluläre Matrix befindet sich im „Disse-Raum“, einem etwa ein Mikrometer breiten Raum zwischen Hepatozyten und den Sinusoiden, den winzigen Blutgefäßen im Läppchen (Abb. 2a). Zudem berücksichtigt die Bewegungsgleichung die eigene aktive Bewegungskomponente einer Zelle, die „Mikromotilität“. Zellen im Modell können wachsen und sich teilen (Infokasten, Abb. ii). Dabei verdoppeln sie zunächst ihr Volumen und verformen sich in kleinen Schritten in zwei kleine separate Kugeln, die jeweils das halbe Volumen der Kugel zu Beginn der Verformung besit-

SIMULATION

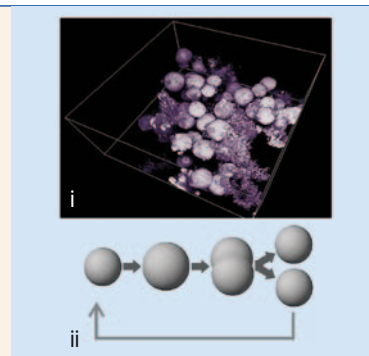
Die **Bewegungsgleichung** für einen Hepatozyten beschreibt seine Schwerpunkt-bewegung als Funktion der Zeit. Sie berücksichtigt die Reibung zwischen Hepatozyt und Extrazellulär-matrix, die Eigenbewegung der Hepatozyten, die Reibung, Adhäsions- und Repulsionskraft [5, 7] zwischen den Hepatozyten sowie zwischen Hepatozyten und Sinusoiden. Drei Arten der aktiven Bewegung wurden getestet (vgl. auch Abb. 3):

- zufällige, ungerichtete Bewegung (**Modell 1**);
- gerichtete Bewegung entgegen dem Gradienten eines Morphogens (Signalmolekül der Musterbildung), überlagert mit zufälliger, ungerichteter Bewegung (**Modell 2**);
- zufällige, gerichtete Bewegung mit einem Bias in Richtung geringster lokaler Hepatozyten-Dichte (**Modell 3**).

Bei den **Hepatozyten** sind die Approximation ihrer Materialeigenschaft

und Zell-Zell-Wechselwirkung durch Experimente motiviert, bei denen paarweise wechselwirkende Zellen sich unter bestimmten Bedingungen wie homogen, isotrop elastische Kugeln mit kohäsiver Oberfläche verhalten und sich nur mäßig verformen [5] (Abb. i).

Die **Sinusoiden** werden dabei durch Kugeln simuliert, die mit Federn verbunden sind. Für jede Kugel wurde eine der Hepatozyten-Bewegungsgleichung äquivalente Gleichung verwendet, allerdings ohne den aktiven Bewegungsterm. Modell-Sinusoiden waren außerdem nicht adhären. Während der Teilung verformten sich die Zellen (Abb. ii), ihre Orientierungsänderungen ließen sich mit dem Metropolis-Algorithmus berechnen. Dabei wird die Wechselwirkungsenergie in Abhängigkeit von der Zellorientierung berechnet und angenommen, dass die Rotation bei einer Energieabsenkung



Hepatozyten in 3D-Zellkultur sind nahezu kugelförmig (i) [3]. Die Zellen verdoppeln ihr Volumen und verformen sich in eine Hantel, die sich in zwei Tochterzellen teilt (ii).

mit Sicherheit erfolgt, ansonsten mit der Wahrscheinlichkeit $\exp(-\Delta E/F_T)$. ΔE bezeichnet die Energieänderung, F_T eine $k_B T$ -äquivalente Energie, mit der Boltzmann-Konstante k_B und der Temperatur T [8].

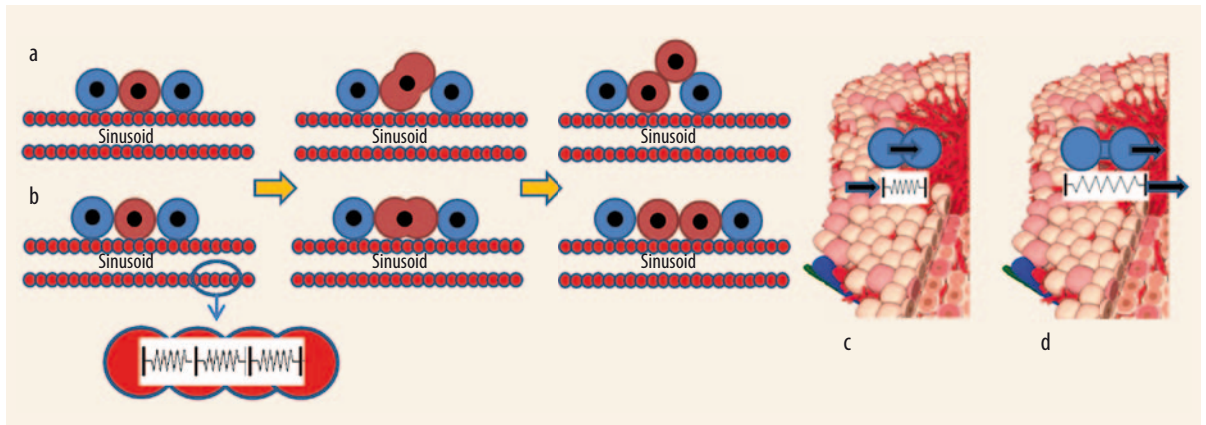


Abb. 4 Modell 1 und 2 gehen von einer zufällig orientierten Zellteilungsrichtung aus (a): Ein sich im Teilungszyklus befindlicher Hepatozyt (rot mit schwarzem Kern) befindet sich zwischen zwei sich nicht im Teilungszyklus befindlichen Hepatozyten (blau mit schwarzem Kern). Der gelbe Pfeil gibt die Zeitrichtung an. Im Modell 3 geschieht die Zellteilung entlang des lokal nächsten Blutgefäßes (b). Die Sinusoidalzellen, d. h. die Zellen, welche die Ränder der kleinen Blutgefäße bilden, sind als mit Federn verbundene Kügelchen simuliert. Sich teilende Zellen schieben andere Zellen in Richtung der nekro-

tischen Zone und füllen diese dadurch aus (c): Das führt zu einer Deformation und gegebenenfalls einer Kompression der Zellen in der sich teilenden Zellschicht (angezeigt durch die komprimierte Feder; Modell 1). Randzellen migrieren aktiv in die nekrotische Zone, wobei sie Zell-Zell-Kontakte aufrecht erhalten (d). Dies führt zu einem Zug auf die Zelle am Rand der nekrotischen Zone (gespannte Feder; Modell 2 und 3). (Die verwendeten Wechselwirkungscentralkräfte zwischen Zellen [5, 6] erlauben keine Berechnung ihrer präzisen Form. Zellen sind in den Simulationsbildern durch abgerundete Kuben dargestellt.)

zen. Das raum-zeitliche Muster für den Eintritt der Zellen in die S-Phase wurde innerhalb der Computersimulation aus den experimentellen Daten gesampelt (Abb. 3d). Wir nahmen weiter zunächst an, dass die Zellteilungsrichtung der Hepatozyten zufällig (Abb. 4a) und die Mikromotilität der Zellen ungerichtet war. Die kleinen Blutgefäße (Sinusoide) sind als Netzwerk von durch Federn verbundenen Kügelchen simuliert (Abb. 4b, Vergrößerung). Etwa 200 000 solcher Kügelchen wurden für ein Läppchen berücksichtigt. Für jede Kugel wurde eine der Zelle äquivalente Bewegungsgleichung aufgestellt, wobei allerdings kein aktiver Bewegungsterm auftrat.

Alle für dieses Experiment nicht bekannten Modellparameter wurden innerhalb ihrer physiologischen Grenzen variiert, um einerseits die Sensitivität der Simulationsergebnisse zu testen und andererseits die bestmögliche Übereinstimmung zwischen Modell und Experiment zu finden. Dies war vor allem dadurch möglich, dass sämtliche Parameter eine direkte – entweder physikalische oder biologische – Bedeutung besaßen und ihr mögliches Wertespektrum sich daher bestimmen ließ.

Das Verfeinern des Modells

Um sicherzugehen, dass das Modell auch die Wirklichkeit widerspiegelt, galt es, die Computerdaten immer wieder in iterativen Zyklen mit den Messungen der Biologen abzugleichen. Wie wichtig die Rückkopplung mit den Laborexperimenten ist, zeigt die fortlaufende Weiterentwicklung des Modells in drei Schritten. In der ersten Version des Modells fand die Zellteilung in zufälliger Richtung statt und auch die Zellwanderung geschah ungerichtet [1, 3] (Abb. 4a). Dieses Modell konnte auch mit der bestmöglichen Parameterwahl lediglich die Anzahl der regenerierten Leberzellen korrekt beschreiben, nicht aber das schnelle Schließen der nekrotischen Region nahe des Zentrums (Modell 1 in Abb. 3a, b), da Zellen nur durch den Druck wachsender und sich teilender Zellen im Inneren der proliferierenden Hepatozyten-Zellmasse in Richtung der nekrotischen Zone geschoben wurden (Abb. 4c).

Ein genaueres Studium der Mikroskopieschnitte zeigt, dass die Hepatozyten am Rand der abgestorbenen Regionen „Füßchen“ (Filopodien) in das tote Gewebe hineinstrecken, obwohl isolierte Hepatozyten

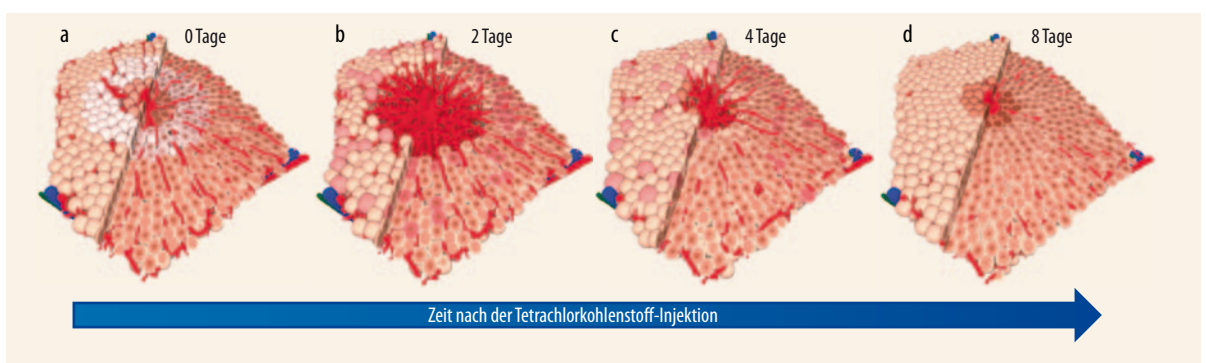


Abb. 5 Mit der Annahme, dass sich Hepatozyten bei ihrer Teilung entlang der Sinusoide ausrichten (Modell 3), ergab sich

eine Regenerationssequenz, die gut mit den experimentellen Ergebnissen (Abb. 1) übereinstimmt.

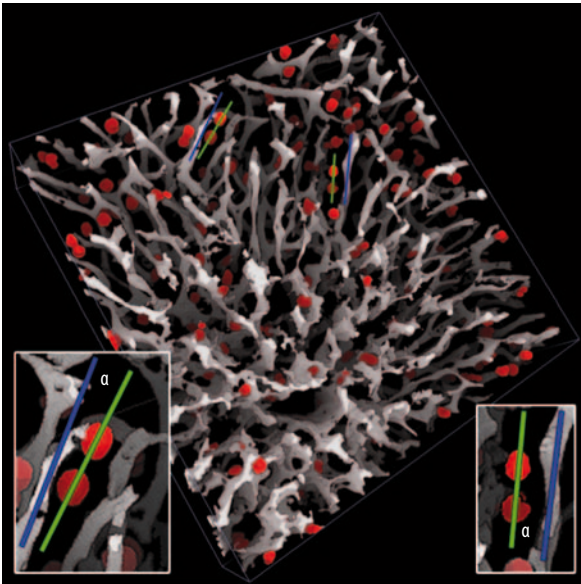


Abb. 6 Ein Experiment, das die Orientierung der Zellteilung bestimmt, diente dazu, die Ergebnisse der Modellierung zu validieren (vgl. Text).

in der nekrotischen Zone nicht zu finden sind. Dies indiziert eine mögliche kollektive gerichtete Bewegung der Zellen in die nekrotische Zone, die allerdings nicht so stark ist, dass einzelne Hepatozyten sich aus dem Zellverband lösen und einzeln in die nekrotische Zone einwandern könnten (Abb. 4d). Dabei ziehen wandernde Zellen am Rand der nekrotischen Zone die inneren Zellen praktisch hinter sich her. Nachdem die zweite Version des Modells gerichtete Zellbewegung berücksichtigte, verbesserte sich die Computervorhersage erheblich und beschreibt auch das Schließen der toten Zone korrekt, versagt aber, wenn es um die Architektur geht (Modell 2 in Abb. 3b, c). Diese erfordert nämlich ein hohes Maß an Ordnung: Die Hepatozyten müssen sich an den Sinusoiden entlangschlängeln, um die Austauschfläche zwischen Hepatozyten und Sinusoiden für den Austausch von Metaboliten zu maximieren, dabei sollten Doppelreihen von Hepatozyten zwischen benachbart verlaufenden Sinusoiden nicht vorkommen. Entscheidend war nun die Annahme, dass sich die Hepatozyten bei ihrer Teilung entlang der Sinusoide ausrichten (Abb. 4b). Damit ließen sich alle Prozessparameter korrekt erklären (Modell 3 in Abb. 3a-c), ein entscheidender Durchbruch (Abb. 5). Doch entsprach die Erklärung des Modells tatsächlich den Verhältnissen im lebenden Gewebe?

Ein neuer Ordnungsmechanismus

Ein Validierungsexperiment sollte die Modellvorhersage testen. Dabei war es nötig, die sich teilenden Zellen und die Sinusoide in drei Dimensionen zu vermessen und den Winkel α zwischen der Verbindungslinie benachbarter S-Phase-markierter Zellen und dem nächstgelegenen Sinusoid zu bestimmen (Abb. 6). Durch „Markierung“ der Zellen im Computermodell entsprechend der gemessenen räumlich-zeitlichen

Verteilung der Zellen in S-Phase ergab sich, dass statistisch 70 bis 80 Prozent der benachbarten markierten Zellpaare Tochterzellen derselben Mutterzelle und nur 20 bis 30 Prozent der markierten Zellen zufällig in den Teilungszyklus eingetretene Nachbarzellen waren. Die Winkelverteilung im Experiment zeigte ein deutliches Maximum bei kleinen Winkeln, wie Modell 3 vorhergesagt, Modell 1 und 2 aber nicht [3]. Damit war bestätigt, dass sich Hepatozyten an den Sinusoiden ausrichten. Ohne diesen Ordnungsmechanismus, der HSA (für Hepatocyte-Sinusoid Alignment) benannt wurde, kann sich die Architektur der Leberläppchen nicht korrekt regenerieren.

Die Zerstörung des zentralen Läppchenbereichs beeinflusst den Lebermetabolismus wesentlich. So kann sie das toxische Ammoniak, das normalerweise die der Zentralvene nahen Hepatozyten mit hoher Rate abbauen, nur unzureichend aus dem Blut entfernen. Um zu testen, ob die Abbaureaktionen in der geschädigten Leber so wie in der unbeschädigten Leber ablaufen, dient eine Simulation der Verteilung des Ammoniak im Läppchen und im abfließenden Blut (Abb. 7). Dabei kommt ein integriertes Modell zum Einsatz, das die räumlich-zeitliche Entwicklung von sieben Leberläppchen mit einem „Kompartimentmodell“ der Detoxifizierung von Ammoniak koppelt. Letzteres erlaubt es, die Konzentration von Ammoniak und bei dessen Abbau beteiligten Metaboliten in dem Zellkompartiment nahe und fern der Zentralvene zu berechnen. Dabei ließen sich die gemessenen Werte mit den simulierten Werten nicht in völlige Übereinstimmung bringen, was auf unbekannte Mechanismen in der geschädigten Leber deutet.

Die Ausrichtung der Zellteilung entlang der nächsten Sinusoide (HSA) könnte auch Beobachtungen in Experimenten zur frühen Entwicklung hepatozellulärer Karzinome erklären: Im Tiermodell Ratte bilden sich für sehr kleine Krebszellzahlen kleine Säulen [9]. Für Tumorgößen von mehreren hundert Mikrometern sind die Tumoren dagegen überwiegend rund. In einer Simulation basierend auf dem Läppchenmodell wurde eine Zelle in eine virtuelle „Krebszelle“ umgewandelt,

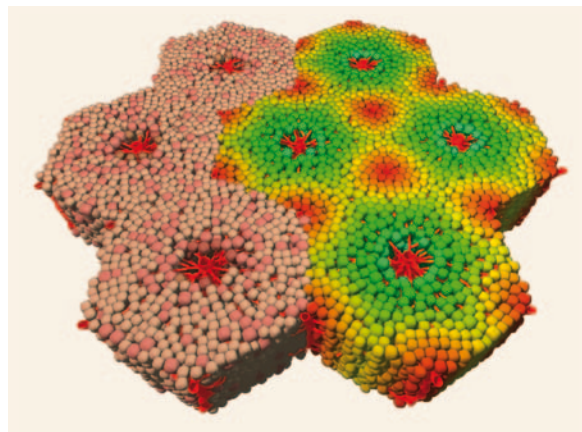


Abb. 7 Die gekoppelte Simulation von Leberregeneration (vgl. Abb. 4) und Ammoniakstoffwechsel (mittlere Konzentration: grün, hohe Konzentration: rot) testet die Abbaureaktionen des Lebergewebes bei einer Schädigung.

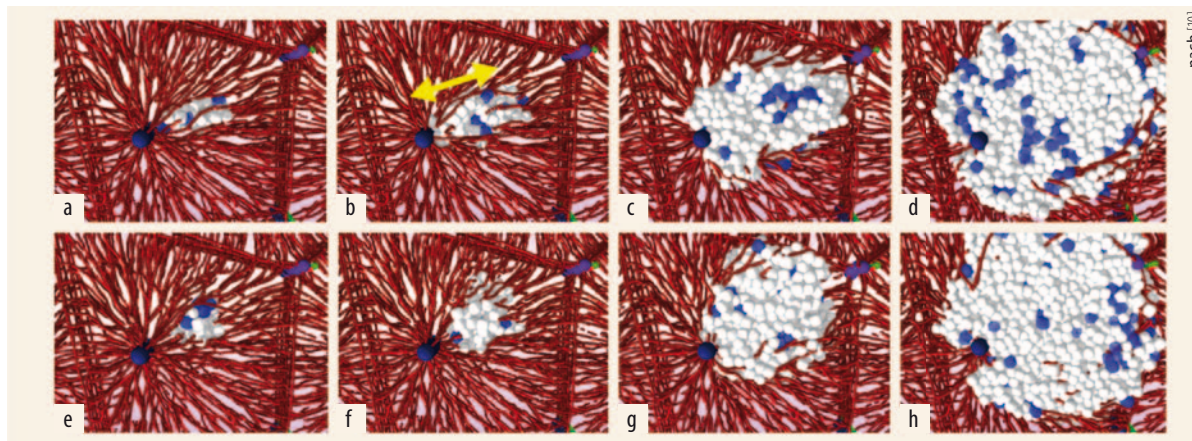


Abb. 8 Beim frühen Tumorwachstum bilden sich ausgehend von einer Tumorzelle unterschiedliche frühe Tumorphänotypen, je nachdem, ob sich die Tumorzellen bevorzugt entlang

der lokalen Sinusoide teilen (a-d) oder ob ihre Teilungsrichtung zufällig ist (e-h). Die normalen Hepatozyten wurden hier zur Übersichtlichkeit weggelassen.

die sich unkontrolliert teilt. Falls sich teilende Krebszellen entlang der lokalen Sinusoide ausrichten, wurde dasselbe Wachstumsszenario wie im Experiment gefunden (Abb. 8a-d). Anfangs bilden sich kleine stark ausgedehnte Tumoren, die entlang der Sinusoide wachsen und sich (im Mittel) von der Zentralvene diametral in Richtung Portalfeld ausbreiten. Wachsen die Tumoren über das Portalfeld hinaus, runden sie ab, weil viele der Gefäße im Portalfeld zwischen benachbarten Läppchen verlaufen, also fast senkrecht zur Vorzugsrichtung der Sinusoide in der Nähe der Zentralvene. Falls Tumorzellen sich dagegen in zufälliger Richtung teilen, tritt eine derartige Prolongation nicht auf (Abb. 8e-h).

lulärer Ebene; sogar Aufnahmen in lebenden Geweben sind möglich (sog. Intravitalmikroskopie). Dies erlaubt gleichzeitig das Erstellen immer hochaufgelöster Simulationsmodelle, um z. B. Zelldeformationen und Kompressionen sowie deren Einfluss auf Blutfluss, Stofftransport und intrazelluläre Prozesse direkt im lebenden Zellverband realistisch untersuchen zu können.

Danksagung

Die beschriebenen Arbeiten waren nur durch enge Zusammenarbeit von Teams mit interdisziplinärer Zusammensetzung möglich. Mein besonders herzlicher Dank geht an Stefan Höhme und Jan Hengstler für ihre wertvollen Beiträge zu den hier beschriebenen Arbeiten sowie die Hilfe bei der Erstellung der Abbildungen (S. Höhme). Danken möchte ich auch Francois Bertaux und William Weens für ihre Beiträge zu Abb. 8.

Realistische Perspektiven

Mit der Arbeit konnten wir beispielhaft zeigen, wie sich Bildinformationen aus histologischen Präparaten nutzen lassen, um Modelle zur Vorhersage von räumlich-zeitlichen Organisationsprozessen im Gewebe aufzustellen. Das Prinzip unseres Verfahrens kann leicht übertragen werden und ist vielseitig anwendbar.

Zur Zeit sind auf Standard-PCs mit Rechenzeiten von zwei bis drei Wochen Simulationen möglich, die bis zu rund drei Millionen Objekte umfassen, zum Beispiel Zellen oder „Kügelchen“, die derzeit zur Simulation der Sinusoide verwendet werden. Dies erlaubt z. B., die Regeneration fast einer gesamten Mausleber nach Leberteilentfernung zu simulieren. Falls innerhalb eines „Multiskalenmodells“ ein Signalübertragungsweg innerhalb jeder einzelnen Zelle mitsimuliert wird, lassen sich immer noch ca. 100 000 Zellen simulieren.

Die Modelle sollen helfen, auf lange Sicht die Vorhersagekraft von Tierexperimentergebnissen für Menschen zu verbessern, indem mit Tierdaten validierte Simulationsmodelle mit Daten für Patientengruppen oder einzelne Patienten adjustiert werden. Dies kann z. B. unter Hinzunahme von histologischen Bilddaten passieren, die patientenspezifisch über Biopsien gewonnen werden könnten. Die Qualität von Bilddaten erlaubt mittlerweile auch die Darstellung auf suprazel-

Literatur

- [1] G. K. Michalopoulos und M. DeFrances, *Science* **276**, 60 (1997)
- [2] D. Häussinger (Hrsg.), *Liver Regeneration*, De Gruyter, Berlin (2011)
- [3] S. Hoehme et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* **107**, 10371 (2010)
- [4] D. Drasdo et al., *Systembiologie.de*, Ausgabe 03, Juni 2011
- [5] D. Drasdo et al., *J. Stat. Phys.* **128**, 287 (2007)
- [6] Y. S. Chu et al., *Phys. Rev. Lett.* **94**, 028102 (2005)
- [7] D. Drasdo und S. Hoehme, *Phys. Biol.* **2**, 133 (2005)
- [8] D. A. Beysens et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* **97**, 9467 (2000)
- [9] B. Grasl-Kraupp et al., *Carcinogenesis* **21**, 1411 (2000)
- [10] W. Weens, *Mathematical modeling of liver tumor*, Dissertation, UMPC 2012.

DER AUTOR

Dirk Drasdo studierte Physik an der RWTH Aachen, promovierte am MPI für Biophysikalische Chemie in Göttingen in Physik, war wissenschaftlicher Angestellter am MPI für Kolloid- und Grenzflächenforschung, am IMISE an der Universität Leipzig und am MPI für Mathematik in den Naturwissenschaften in Leipzig. Während seiner Zeit als Nachwuchsgruppenleiter am IZBI der Universität Leipzig habilitierte er sich in der Informatik, bevor er auf die Position eines Senior Lecturers an die Univ. of Warwick wechselte. Seit 2006 ist er Directeur de Recherche bei INRIA Paris-Rocquencourt in Frankreich und Gruppenleiter am IZBI der Universität in Leipzig.

