



Simulation von magnetischen Nano-Träger-Systemen in der Tumorthherapie

Daniel J. Strauss, Mark A. Pinsky, Niklas Rom und Helmut Schmidt

Mit großem Erfolg werden mathematische Simulationen auf der Basis numerischer Lösungen von partiellen Differentialgleichungen seit einiger Zeit auch in der medizinischen Forschung durchgeführt. Das gilt insbesondere für die Bereiche, in denen physikalische Prozesse als grundlegende Basis für Fortschritte in der medizinischen Diagnostik oder der Therapie von bösartigen Erkrankungen untersucht werden.

Am Institut für Neue Materialien werden zur Zeit in internationaler Zusammenarbeit neue Verfahren zur computergestützten Modellierung in der Krebstherapie entwickelt. Dabei geht es um die gezielte Zerstörung maligner Tumore bei gleichzeitiger Schonung des gesunden Gewebes, indem Chemotherapeutika exakt durch ein Magnetfeld in das betroffene Gewebe

und Navier-Stokes-Gleichungen, wofür sich das multiphysikfähige Finite-Elemente-Paket FEMLAB besonders anbietet.

Der konventionelle Einsatz von Chemotherapeutika hat immer noch gravierende Begleiterscheinungen, die darauf zurückzuführen sind, dass außer dem bösartigen auch gesundes Gewebe zerstört wird. Dies führt dazu, dass diese nur in begrenzter Dosierung eingesetzt werden können. Ein wesentliches Ziel der derzeitigen Krebsforschung ist es, Chemotherapeutika lokal im Tumorgewebe zu konzentrieren und ihre globale Verteilung im Gesamtorganismus zu vermeiden.

Einen neuen Weg bietet die Nutzung von magnetischen Nanopartikeln als Träger-substanzen für Chemotherapeutika, welche in die Blutbahn zum Tumorgefäß injiziert werden. Ein externes Magnetfeld sorgt dafür, dass die Wirkstoffe im Bereich des Tumors verbleiben. Dieser vielversprechende Ansatz wird als *magnetic drug targeting* [1]

spezielle biokompatible Ferrofluide eingesetzt: stabile Suspensionen von magnetischen Nanopartikeln in einer Trägerflüssigkeit. Derartige Ferrofluide können makroskopisch wie homogene Flüssigkeiten behandelt werden, welche sich paramagnetisch verhalten und bereits durch schwache Magnetfelder von einem Permanentmagneten oder kleineren Spulenanordnungen beeinflussbar sind [3, 4]. Um das *magnetic drug targeting* optimal einsetzen zu können, d. h. eine größtmögliche Anreicherung der Chemotherapeutika am Tumor zu erhalten, sollten die Parameter des Nano-Carrier-Systems sowie die des Magnetfeldes für den jeweiligen Patienten und Tumor adaptiv gewählt werden. Ein numerisches heterogenes Multiskalen-Modell [5], welches sowohl die makroskopische Ferrofluid-Strömung im Organismus als auch die biochemischen Eigenschaften auf der Ebene der Nanopartikel berücksichtigt, könnte zur adaptiven Vorabbestimmung dieser Parameter beitragen.

Die Ermittlung der makroskopischen Strömung erfordert die Kopplung der Maxwell- mit den Navier-Stokes-Gleichungen und ist ein typisches Beispiel für ein Multiphysik-Problem, das die simultane Berechnung zweier gekoppelter physikalischer Phänomene erfordert.

Das Modell

Für das betrachtete Problem stellt FEMLAB direkt zwei Anwendermodi bereit und zwar den Magnetostatics-Modus und den Incompressible-Navier-Stokes-Modus, deren grundlegende Gleichungen und Kopplungen im Folgenden kurz betrachtet werden:

► *Magnetostatics-Modus*: Im magnetostatischen Fall liefern die Maxwell-Gleichungen $\nabla \times \mathbf{H} = \mathbf{J}$ und $\nabla \cdot \mathbf{B} = 0$, mit der Beziehung $\mathbf{B} = \mu(\mathbf{H} + \mathbf{M})$, wobei μ die magnetische Permeabilität, \mathbf{B} die magnetische Flussdichte, \mathbf{M} der Magnetisierungsvektor und \mathbf{J} die Stromdichte ist. Mit dem magnetischen Vektorpotential \mathbf{A} ($\mathbf{B} = \nabla \times \mathbf{A}$ und $\nabla \cdot \mathbf{A} = 0$) erhalten wir

$$\nabla \times (\mu^{-1} \nabla \times \mathbf{A} - \mathbf{M}) = \mathbf{J},$$

welches die grundlegende Gleichung des *Magnetostatics-Modus* ist und in einer frei definierten Geometrie gelöst wird. Für diese Geometrie sind nur die magnetische Permeabilität, die Stromdichte und die Magnetisierung als Eingabeparameter erforderlich. Randbedingungen können frei gewählt werden.

► *Incompressible-Navier-Stokes-Modus*: In der Ferrohydrodynamik gilt

$$\rho(\partial \mathbf{u} / \partial t + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u}) = \text{Druckkraft} + \text{viskose Kraft} + \text{Gravitation} + \text{mag. Kraft},$$

siehe [3] und Referenzen darin. Mit der Druckkraft ∇p , der viskosen Kraft

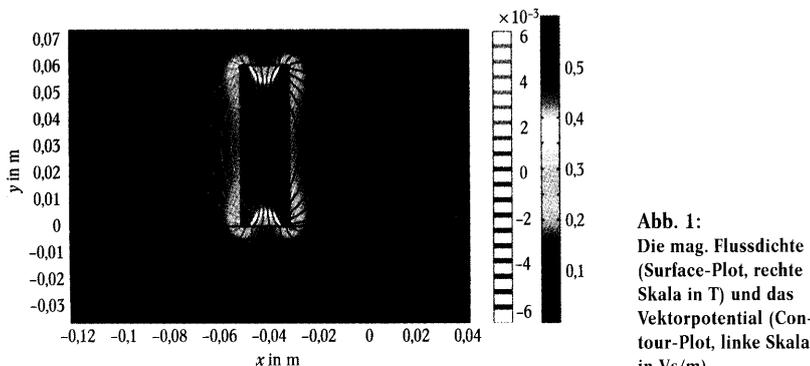


Abb. 1: Die mag. Flussdichte (Surface-Plot, rechte Skala in T) und das Vektorpotential (Contour-Plot, linke Skala in Vs/m).

gelenkt werden. Die Prozesse, die dieser Therapie zugrundeliegen, können mit Hilfe computergestützter Simulationen auf Basis der Finite-Elemente-Methode nachgebildet und damit für den Einsatz am Patienten optimiert werden. Hier spielen vor allem physikalische Prozesse aus unterschiedlichen Bereichen, sogenannte Multiphysikkopplungen, eine Rolle. Die Simulationssoftware sollte daher multiphysikfähig sein und außerdem so flexibel, dass sie auch die vom Nutzer selbst definierten Gleichungen numerisch lösen kann.

Dieser Anwenderbericht beschreibt den Einsatz des Programmpaketes FEMLAB® (COMSOL AB, Stockholm) in der Entwicklung eines Verfahrens, bei dem magnetische Nanopartikel in der Trägerflüssigkeit durch ein permanentes Magnetfeld zielgerichtet zu dem gewünschten Ziel gesteuert und im Zielbereich gehalten werden, um eine optimale medizinische Wirkung zu erzielen. Die Simulation der makroskopischen Flusseigenschaften erfordert die Kopplung der Maxwell-

bezeichnet und konnte bereits in Tierversuchen erfolgreich angewendet werden. Eine vollständige Heilung ohne Nebenwirkungen wurde hier mit einer deutlich reduzierten Dosis erzielt [2].

Das Softwarepaket FEMLAB (Finite Element Modelling Laboratory) [6] ist eine hochentwickelte Modellierungs- und Simulationssoftware für alle physikalischen Prozesse, die sich mit partiellen Differentialgleichungen beschreiben lassen. FEMLAB ermöglicht insbesondere die simultane Berechnung von miteinander gekoppelten physikalischen Phänomenen in bis zu drei Raumdimensionen. Die Modellierung in FEMLAB kann durch die Eingabe von Materialparametern in vordefinierten Anwendermodi erfolgen, oder direkt auf der Ebene der Differentialgleichungen selbst. Beide Wege sind miteinander kombinierbar und offen für eigene Erweiterungen. Im Folgenden wird die Anwendung von FEMLAB auf die oben geschilderte Ferrohydrodynamik betrachtet.

Für das *magnetic drug targeting* werden

Dr. Daniel J. Strauss, Prof. Dr. Helmut Schmidt, Leibniz-Institut für Neue Materialien, Im Stadtwald, Geb. 43, 66123 Saarbrücken; Prof. Dr. Mark A. Pinsky, Department of Mathematics, University of Nevada, Reno, USA; Dr. Niklas Rom, Comsol AB, Stockholm, Schweden



$\nabla \cdot \eta (\nabla \mathbf{u} + (\nabla \mathbf{u})^T)$ und $\mathbf{F} = \text{mag. Kraft} + \text{Gravitation}$ kann dies direkt durch den *incompressible Navier Stokes-Modus* von FEM-LAB gelöst werden, welchem die folgenden Gleichungen zugrunde liegen

$$\rho \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} - \nabla \cdot \eta (\nabla \mathbf{u} + (\nabla \mathbf{u})^T) + \rho (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} + \nabla p = \mathbf{F},$$

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0.$$

Die Gleichungen werden in einer frei definierten Geometrie gelöst, und zur Spezifikation sind lediglich die dynamische Viskosität η , die Dichte ρ und die jeweiligen Kraftkomponenten erforderlich, wobei Rand- und Anfangsbedingungen sehr flexibel vorgegeben werden können.

Simulation

FEMLAB erlaubt es, Systeme von gekoppelten nichtlinearen partiellen Differentialgleichungen mit sehr leistungsstarken und adaptiven Solvern zu lösen und das Ergebnis zu visualisieren. Als Beispiel zeigen Abb. 1 die magnetische Flussdichte eines Permanentmagneten und Abb. 2 und Abb. 3 die Kopplung mit dem Strömungsproblem. Letztere Abbildungen zeigen das Strömungsprofil für ein Ferrofluid zu verschiedenen Zeiten in einer schmalen Röhre, mit einem transienten Zufluss von links. Für diese Simulation wurden *no-slip*-Randbedingungen für die das Ferrofluid oben und unten begrenzenden Ränder (Wände) gewählt und eine zeitabhängige Funktion, welche den Herzschlag simuliert, für den Zufluss mit einem parabolischen Profil am linken Rand. Am rechten

sches Multiskalen-Modell, welches neben den makroskopischen Flusseigenschaften auch die partikuläre Ebene berücksichtigt. Hierbei stellt insbesondere die Wechselwirkung mit dem menschlichen Blut eine Herausforderung dar. Derzeit arbeiten die Autoren an einem Modell, welches diese Effekte berücksichtigt und im Experiment verifiziert werden kann.

Magnetische Nanopartikel finden derzeit schon in der Magnet-Flüssigkeits-Hyperthermie [11] zur Therapie maligner Tumore ihre Anwendung. Bei diesem Verfahren werden superparamagnetische, speziell oberflächenmodifizierte Nanopartikel selektiv in Tumorzellen eingeschleust und diese dann durch Anlegen eines magnetischen Wechselfeldes erhitzt und abgetötet.

Fazit

Die computergestützte Modellierung von magnetischen Nano-Carrier-Systemen im menschlichen Körper zur Therapie maligner Tumore ist ein faszinierendes und herausforderndes Forschungsgebiet. FEMLAB als multiphysikfähiges und offenes Softwarepaket stellt hier ein wertvolles Werkzeug dar, um diese Herausforderung anzugehen.

Literatur

- [1] S. Lübke, C. Bergmann, W. Huhnt, T. Fricke, H. Riess, J. W. Brock und D. Huhn, *Cancer Research* **56**, 4694 (1998)
- [2] Ch. Alexiou, W. Arnold, R. J. Klein, F. G. Parak, P. Hulin, C. Bergemann, W. Erhardt, S. Wagenpfeil und A. S. Lübke, *Cancer Research*, **60**, 6641 (2000)
- [3] R. E. Rosensweig, *Ferrohydrodynamics*. Dover Publications, New York (1997)
- [4] S. Odenbach, *Ferrofluids: Magnetically Controllable Fluids and Their Applications*. Springer, New York (2003)
- [5] W. E und B. Enquist, *The heterogeneous multiscale method*, *Comm. Math. Sci.*, im Druck
- [6] FEMLAB ist ein Markenzeichen von COMSOL, www.comsol.com
- [7] C. M. Oldenburg, S. E. Borglin, und G. J. Moridis, *Transport in Porous Media*, **38**, 319 (2000)
- [8] P. A. Voltairas, D. I. Fotiadis und L. K. Michalis, *J. of Biomechanics*, **35**, 813 (2002)
- [9] A. Quarteroni, *SIAM News* **34** (2001)
- [10] J. R. Cezbral, P. J. Yim, R. Löhner, O. Soto und P. L. Choyke, *Academic Radiology*, **9**, 1286 (2002)
- [11] A. Jordan et al., *Journal of magnetism and magnetic materials* **225**, 118 (2001)

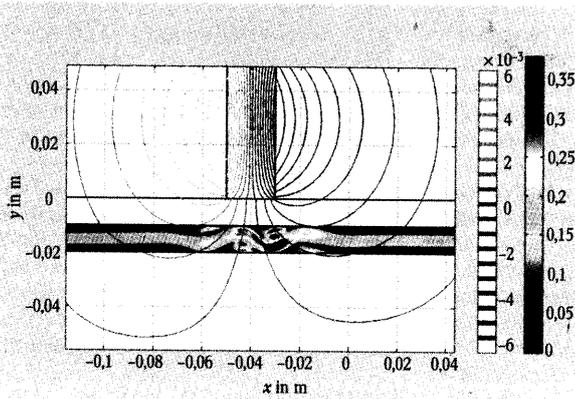


Abb. 2: Die Lösung des Problems zur Zeit $t = 0,45$ s. Der Surface-Plot zeigt das Geschwindigkeitsfeld (rechte Skala, in m/s), der Contour-Plot das Vektorpotential (linke Skala in Vs/m).

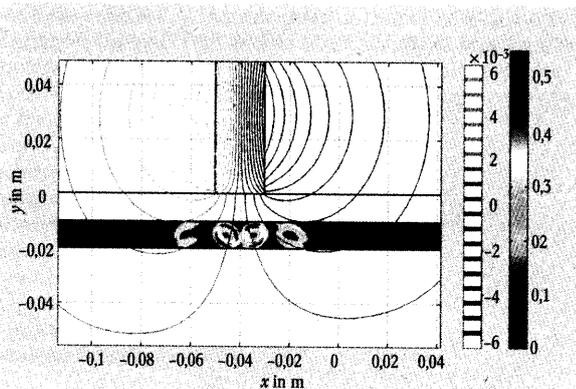


Abb. 3: Die Lösung des Problems zur Zeit $t = 0,55$ s.

► **Kopplung:** Die Magnetisierung eines Ferrofluids lässt sich durch eine Arcus-Tangensfunktion mit zwei freien, das Fluid spezifizierenden reellen Parametern α und β approximieren [7], sodass für die einzelnen Komponenten der vektorwertigen Magnetisierungsfunktion im *Magnetostatics-Modus* gilt $M_i = \alpha \arctan(\beta H_i)$. Unter der Annahme, dass die Partikel nicht miteinander wechselwirken, ergibt sich für relativ kleine Felder, dass die magnetische Kraft, die der Feldgradient auf die Flüssigkeit ausübt, proportional zu dieser Magnetisierung des Ferrofluids ist [3], sodass mit den Absolutbeträgen der Magnetisierung M und des magnetischen Feldes H gilt $\mathbf{F}_{\text{mag}} = \mu_0 M \nabla H$. Durch diesen Ausdruck für die magnetische Kraft sind nun die beiden Modi miteinander gekoppelt und die Wechselwirkung der makroskopischen Strömung von Ferrofluiden kann numerisch untersucht werden.

Rand wurde $p = 0$ festgelegt und eine leichte horizontale Strömung als Anfangsbedingung vorgeben.

Diskussion

Diese Simulation enthält noch viele Vereinfachungen, zeigt aber dennoch wie das Problem der Ferrohydrodynamik makroskopisch angegangen wird. Für detaillierte Informationen zur Ferrohydrodynamik verweisen wir auf [3, 4] und im Zusammenhang des *magnetic drug targeting* auf [8].

Unabhängig von der hier betrachteten Fragestellung ist die Modellierung des Blutflusses noch immer problematisch [9]. Hier wurden gerade in den letzten Jahren Ergebnisse erzielt, welche in numerische Modelle zur Strömung von magnetischen Nano-Carriern im Organismus integriert werden könnten, wie z. B. Gefäßdeformationen [10]. Angestrebt wird ein heterogenes numeri-