

# Praktikum Medizin und Mathematik Modellierung von Tumorwachstum

C. Grumann, B. Kuhlenschmidt, S. Wagner

WWU Münster

7.7.09

# Outline

- 1 Biologische Grundlagen
  - Grundlagen
  - Hauptfaktoren der Modelle
  - Haptotaxis und Diffusion
- 2 Kontinuierliches Modell
  - Übersicht
  - PDE-System
  - Numerische Ergebnisse
- 3 Hybrides Modell
  - Idee
  - Modellierung der Zellen
  - Simulationsablauf
  - Numerische Ergebnisse

# Gliederung

- 1 **Biologische Grundlagen**
  - Grundlagen
  - Hauptfaktoren der Modelle
  - Haptotaxis und Diffusion
- 2 **Kontinuierliches Modell**
  - Übersicht
  - PDE-System
  - Numerische Ergebnisse
- 3 **Hybrides Modell**
  - Idee
  - Modellierung der Zellen
  - Simulationsablauf
  - Numerische Ergebnisse

# Entstehung eines Tumors

- Mutationen führen zu Tumorentstehung.

# Entstehung eines Tumors

- Mutationen führen zu Tumorentstehung.
- Zellen wachsen unkontrolliert, können sich unabhängig voneinander teilen und gesundes Gewebe verdrängen bzw. zersetzen.

# Entstehung eines Tumors

- Mutationen führen zu Tumorentstehung.
- Zellen wachsen unkontrolliert, können sich unabhängig voneinander teilen und gesundes Gewebe verdrängen bzw. zersetzen.
- Fehler in der DNA können nicht mehr behoben werden.

# Entstehung eines Tumors

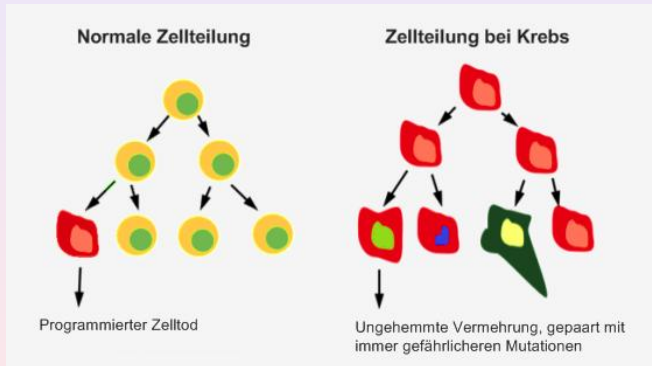
- Mutationen führen zu Tumorentstehung.
- Zellen wachsen unkontrolliert, können sich unabhängig voneinander teilen und gesundes Gewebe verdrängen bzw. zersetzen.
- Fehler in der DNA können nicht mehr behoben werden.
- Zellen verlieren die Möglichkeit des programmierten Zelltodes.

# Entstehung eines Tumors

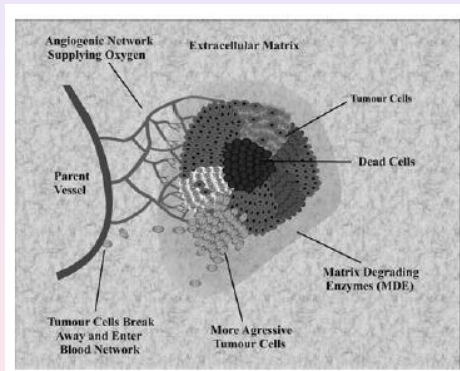
- Mutationen führen zu Tumorentstehung.
- Zellen wachsen unkontrolliert, können sich unabhängig voneinander teilen und gesundes Gewebe verdrängen bzw. zersetzen.
- Fehler in der DNA können nicht mehr behoben werden.
- Zellen verlieren die Möglichkeit des programmierten Zelltodes.
- Tumorzellen können weiter mutieren.



# Zellteilung Normal - Krebs



## Schematisches Diagramm



- MM : Macromolekül.
- MDE : Matrix zersetzendes Enzym.

Quelle: Anderson, Chaplain, Rejniak, 2007

# Haptotaxis und Diffusion

## Diffusion

Beschreibt die Zellbewegung, welche durch eine zufällige Beweglichkeit der Zellen und einer Verdrängung durch Zellteilung entsteht.

# Haptotaxis und Diffusion

## Diffusion

Beschreibt die Zellbewegung, welche durch eine zufällige Beweglichkeit der Zellen und einer Verdrängung durch Zellteilung entsteht.

## Haptotaxis

Unter Haptotaxis versteht man die gezielte Bewegung von Zellen in Richtung des Makromoleküles.

# Gliederung

- 1 Biologische Grundlagen
  - Grundlagen
  - Hauptfaktoren der Modelle
  - Haptotaxis und Diffusion
- 2 **Kontinuierliches Modell**
  - Übersicht
  - PDE-System
  - Numerische Ergebnisse
- 3 Hybrides Modell
  - Idee
  - Modellierung der Zellen
  - Simulationsablauf
  - Numerische Ergebnisse

# Übersicht

- Modelliere Tumorwachstum mit Hilfe eines Systems partieller Differentialgleichungen

# Übersicht

- Modelliere Tumorwachstum mit Hilfe eines Systems partieller Differentialgleichungen
- zwei Raumdimensionen

# Übersicht

- Modelliere Tumorwachstum mit Hilfe eines Systems partieller Differentialgleichungen
- zwei Raumdimensionen
- Zellalterung, Zellbewegung, Sauerstoffkonsum der Zellen und Makromolekül des umliegenden Gewebes werden berücksichtigt



## Abhängige Variablen

- $p(x, y, a, t) \hat{=}$  Dichte der teilenden Zellen des Tumors im Punkt  $(x, y) \in \Omega$  vom Alter  $a$  zum Zeitpunkt  $t$
- $q(x, y, a, t) \hat{=}$  Dichte der ruhenden Zellen des Tumors im Punkt  $(x, y) \in \Omega$  vom Alter  $a$  zum Zeitpunkt  $t$
- $f(x, y, t) \hat{=}$  Dichte des Makromoleküls des umliegenden Gewebes im Punkt  $(x, y)$  zum Zeitpunkt  $t$
- $m(x, y, t) \hat{=}$  Konzentration des Matrix zersetzenden Enzyms im Punkt  $(x, y)$  zum Zeitpunkt  $t$
- $c(x, y, t) \hat{=}$  Sauerstoffkonzentration im Punkt  $(x, y)$  zum Zeitpunkt  $t$ .

# Das PDE-System

PDE für die Dichte der teilenden Zellen  $p$ :

$$\begin{aligned}
 \partial_t p(x, y, a, t) = & \underbrace{-\partial_a p(x, y, a, t)}_{\text{Zellalterung}} \\
 & + \underbrace{D_p \nabla^2 p(x, y, a, t)}_{\text{Diffusion}} \underbrace{- \chi \nabla \cdot (p(x, y, a, t) \nabla f((x, y, t)))}_{\text{Haptotaxis}} \\
 & \underbrace{-\rho(c(x, y))p(x, y, a, t)}_{\text{Zelltod durch mangelnden Sauerstoff}} \underbrace{-\Theta(a, c(x, y))p(x, y, a, t)}_{\text{Zellteilung}} \\
 & \underbrace{-\sigma(c(x, y))p(x, y, a, t)}_{\text{Übergang in ruhenden Zustand}} \underbrace{+\tau(c(x, y))q(x, y, a, t)}_{\text{Übergang in teilenden Zustand}}
 \end{aligned}$$

PDE für die Dichte der ruhenden Zellen  $q$ :

$$\partial_t q(x, y, a, t) = \underbrace{-\partial_a q(x, y, a, t)}_{\text{Zellalterung}} \underbrace{-\nu(c(x, y))q(x, y, a, t)}_{\text{Zelltod durch mangelnden Sauerstoff}} \\
+ \underbrace{\sigma(c(x, y))p(x, y, a, t)}_{\text{Übergang in teilenden Zustand}} \underbrace{-\tau(c(x, y))q(x, y, a, t)}_{\text{Übergang in ruhenden Zustand}}$$

Randbedingung für  $a = 0$  (durch Zellteilung entstehende Zellen):

$$p(x, y, 0, t) = 2 \int_0^{a_M} \Theta(a, c(x, y)) p(x, y, a, t) da,$$

PDEs für Makromolekül, Enzym und Sauerstoffkonzentration:

$$\partial_t f(x, y, t) = \underbrace{-\delta m(x, y, t) f(x, y, t)}_{\text{Abbau}}$$

$$\partial_t m(x, y, t) = \underbrace{D_m \nabla^2 m(x, y, t)}_{\text{Diffusion}} + \underbrace{\mu P(x, y, t) + \omega Q(x, y, t)}_{\text{Produktion}} - \underbrace{\lambda m(x, y, t)}_{\text{Zerfall}}$$

$$\partial_t c(x, y, t) = \underbrace{D_c \nabla^2 c(x, y, t)}_{\text{Diffusion}} + \underbrace{\beta f(x, y, t)}_{\text{Produktion}} - \underbrace{\gamma P(x, y, t) - \eta Q(x, y, t)}_{\text{Verbrauch}} - \underbrace{\alpha c(x, y, t)}_{\text{Zerfall}}$$

## Verwendete Software

### COMSOL

- ermöglicht numerische Berechnung von PDEs auf bis zu dreidimensionalen Gebieten (stationär und zeitabhängig)
- auch gekoppelte Systeme von PDEs auf verschiedenen Gebieten können gelöst werden
- finite Elemente Methoden werden verwendet
- Gitterfeinheit und Zeitschrittweite können manuell eingestellt werden
- gute Möglichkeiten zur Darstellung von Lösungen

# Implementierung

- Implementierung der Randbedingung an  $a = 0$  problematisch, da COMSOL konsistente Anfangswerte fordert
- wähle vereinfachend

$$p(x, y, 0, t) = 2 \int_0^{a_M} \Theta(a, c(x, y)) p_0(x, y, a, t) da,$$

wobei  $p_0$  Anfangsdaten für  $p$  sind

# Graphische Darstellung der Lösungen

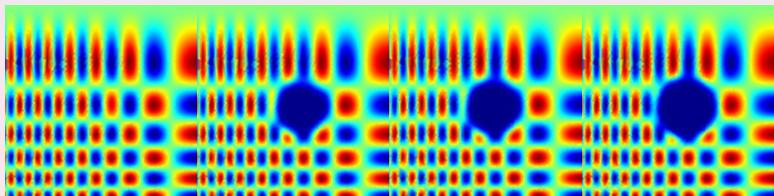
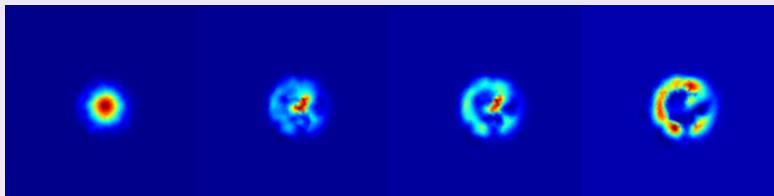


Abbildung:  $p$  bzw.  $f$  zu den Zeitpunkten 0.00, 0.18, 0.27 und 0.50

# Gliederung

- 1 Biologische Grundlagen
  - Grundlagen
  - Hauptfaktoren der Modelle
  - Haptotaxis und Diffusion
- 2 Kontinuierliches Modell
  - Übersicht
  - PDE-System
  - Numerische Ergebnisse
- 3 **Hybrides Modell**
  - **Idee**
  - **Modellierung der Zellen**
  - **Simulationsablauf**
  - **Numerische Ergebnisse**



# Zu Grunde liegendes Modell

## PDG-System

- Zellbewegung

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \underbrace{d_n \nabla^2 n}_{\text{Zufällige Bewegung}} - \underbrace{\rho \nabla \cdot (n \nabla f)}_{\text{Haptotaxis}}$$

# Zu Grunde liegendes Modell

## PDG-System

- Zellbewegung

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \underbrace{d_n \nabla^2 n}_{\text{Zufällige Bewegung}} - \underbrace{\rho \nabla \cdot (n \nabla f)}_{\text{Haptotaxis}}$$

- Chemische Dynamik

$$\frac{\partial f}{\partial t} = - \underbrace{\eta m f}_{\text{Abbau}}$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \underbrace{d_m \nabla^2 m}_{\text{Diffusion}} + \underbrace{\kappa n}_{\text{Produktion}} - \underbrace{\sigma m}_{\text{Zerfall}}$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \underbrace{d_c \nabla^2 c}_{\text{Diffusion}} + \underbrace{\nu f}_{\text{Produktion}} - \underbrace{\omega n}_{\text{Aufnahme}} - \underbrace{\phi c}_{\text{Zerfall}}$$

# Idee

## Hybrides Modell

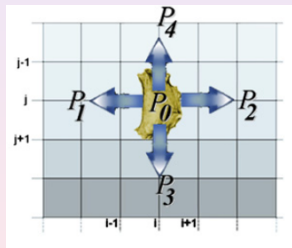
- **diskret:** Stochastische Simulation einzelner Zellen
- **kontinuierlich:** Simulation von Sauerstoff, MDE und MM über System von Reaktions-Diffusions Gleichungen

# Diskretisierung der Zellbewegung

**Ziel:** Gewinnung von Bewegungswahrscheinlichkeiten aus der Bewegungsgleichung

## FD-Diskretisierung

Zeitschritt  $k$ , Raumschritt  $h$



Quelle: Anderson, 2006

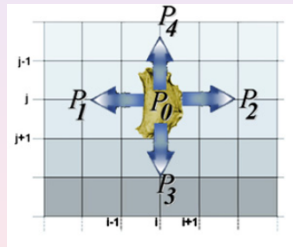
# Diskretisierung der Zellbewegung

**Ziel:** Gewinnung von Bewegungswahrscheinlichkeiten aus der Bewegungsgleichung

## FD-Diskretisierung

Zeitschritt  $k$ , Raumschritt  $h$

$$n_{i,j}^{q+1} = n_{i,j}^q P_0 + n_{i+1,j}^q P_1 + n_{i-1,j}^q P_2 + n_{i,j+1}^q P_3 + n_{i,j-1}^q P_4$$



Quelle: Anderson, 2006

# Diskretisierung der Zellbewegung

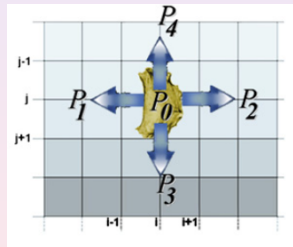
**Ziel:** Gewinnung von Bewegungswahrscheinlichkeiten aus der Bewegungsgleichung

## FD-Diskretisierung

Zeitschritt  $k$ , Raumschritt  $h$

$$n_{i,j}^{q+1} = n_{i,j}^q P_0 + n_{i+1,j}^q P_1 + n_{i-1,j}^q P_2 + n_{i,j+1}^q P_3 + n_{i,j-1}^q P_4$$

$$P_1 = \frac{kd_n}{h^2} - \frac{k\rho}{4h^2} (f_{i+1,j}^q - f_{i-1,j}^q)$$



Quelle: Anderson, 2006

# Diskretisierung der Zellbewegung

**Ziel:** Gewinnung von Bewegungswahrscheinlichkeiten aus der Bewegungsgleichung

## FD-Diskretisierung

Zeitschritt  $k$ , Raumschritt  $h$

$$n_{i,j}^{q+1} = n_{i,j}^q P_0 + n_{i+1,j}^q P_1 + n_{i-1,j}^q P_2 + n_{i,j+1}^q P_3 + n_{i,j-1}^q P_4$$

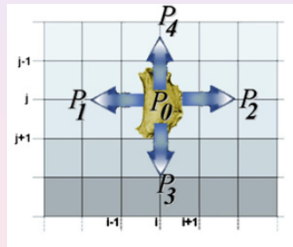
$$P_1 = \frac{kd_n}{h^2} - \frac{k\rho}{4h^2} \left( f_{i+1,j}^q - f_{i-1,j}^q \right)$$

$$P_2 = \frac{kd_n}{h^2} + \frac{k\rho}{4h^2} \left( f_{i+1,j}^q - f_{i-1,j}^q \right)$$

$$P_3 = \frac{kd_n}{h^2} - \frac{k\rho}{4h^2} \left( f_{i,j+1}^q - f_{i,j-1}^q \right)$$

$$P_4 = \frac{kd_n}{h^2} + \frac{k\rho}{4h^2} \left( f_{i,j+1}^q - f_{i,j-1}^q \right)$$

$$P_0 = 1 - \frac{4kd_n}{h^2} - \frac{k\rho}{4h^2} \left( f_{i+1,j}^q + f_{i-1,j}^q - 4f_{i,j}^q + f_{i,j+1}^q + f_{i,j-1}^q \right)$$



Quelle: Anderson, 2006

# Diskretisierung der Zellbewegung

## Zelladhäsion

- Zellen können sich i.A. nicht völlig frei bewegen
- Erlaube Zellen nur sich zu bewegen, wenn mindestens  $A$  Nachbarzellen

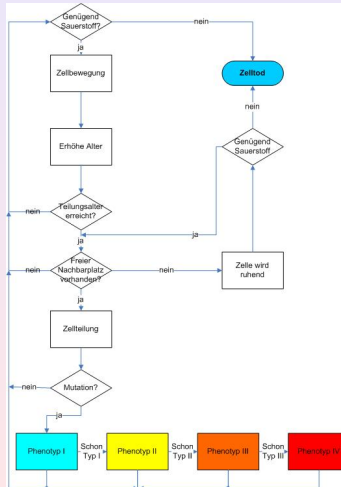


# Mutationen

- Mutationen können bei der Zellteilung auftreten
- Lineares Mutationsschema

Phenotyp	Teilungsalter	O <sub>2</sub> -Aufnahme	MDE Produktion	Haptotaxis	A
I	16h	$\omega$	$\kappa$	$\rho$	3
II	14h	$\frac{4}{3}\omega$	$\frac{4}{3}\kappa$	$\frac{4}{3}\rho$	2
III	12h	$2\omega$	$2\kappa$	$2\rho$	1
IV	8h	$4\omega$	$4\kappa$	$4\rho$	0

# Lebenszyklus einer Tumorzelle



# Simulationsablauf

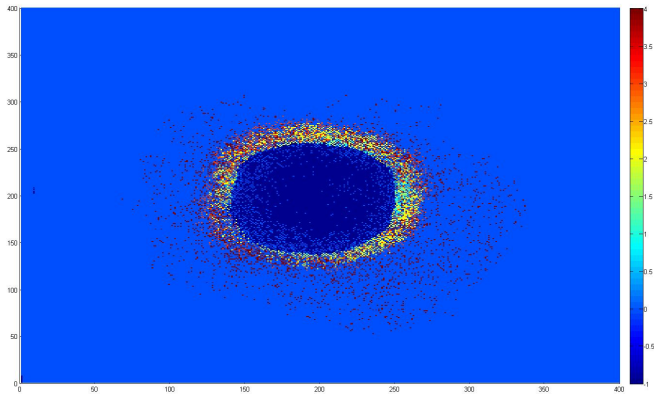
## Zeit-Raum-Diskretisierung

- Zeitschritt  $k$ , Gitter mit Raumschritt  $h$
- Jeder Gitterpunkt enthält  $(c, f, m)$ -Konzentrationen und höchstens eine Zelle
- Diskretisierung der  $(c, f, m)$ -Konzentrationen über Finite Differenzen  
→ Stabilitätsbedingung:  $\frac{4kD}{h^2} < 1$

## Algorithmus

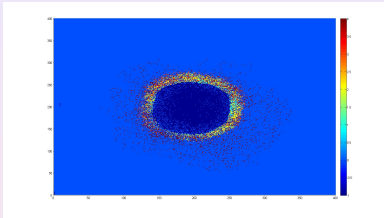
- Initialisiere Zellen und  $(c, f, m)$ -Werte
- Wiederhole bis zum Endzeitpunkt
  - Ermittle neue  $(c, f, m)$ -Werte
  - Führe Lebenszyklus der Zellen weiter

# Ausdehnung des Tumors

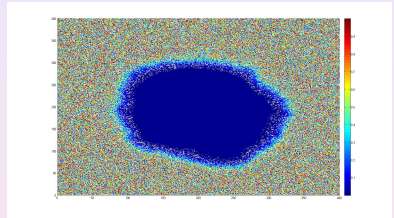


# Tumor und (c,f,m)-Konzentrationen

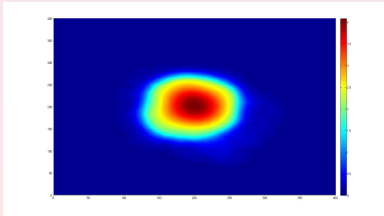
Tumor:



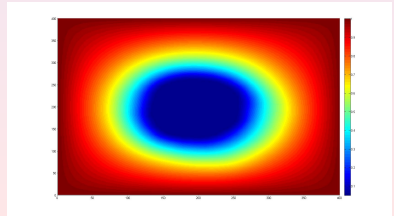
MM:



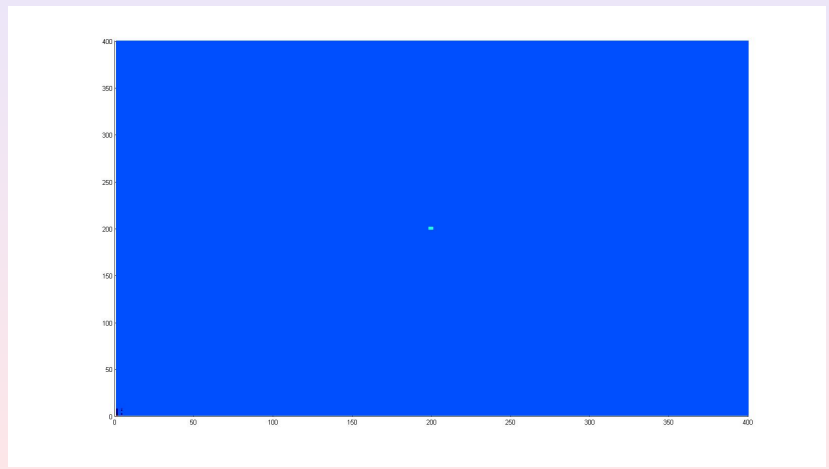
MDE:



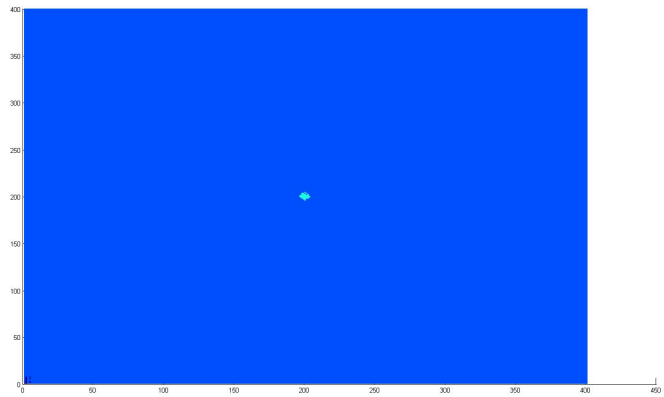
Sauerstoff:



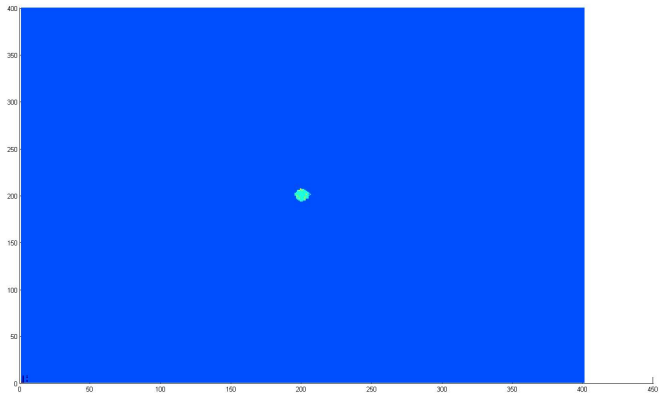
# Wachstum des Tumors



# Wachstum des Tumors

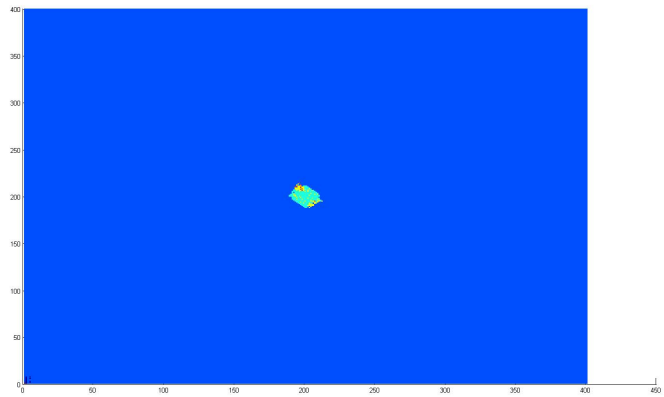


# Wachstum des Tumors

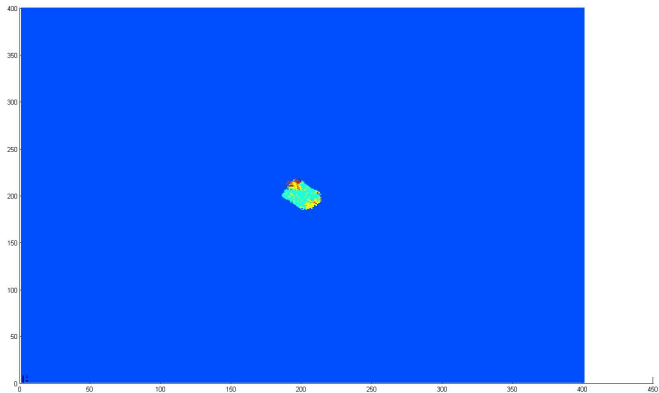




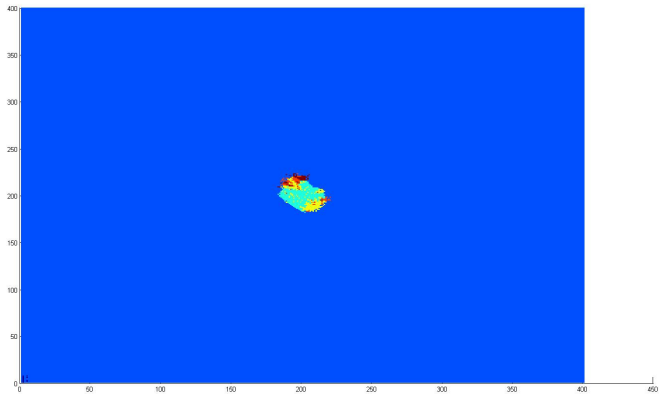
# Wachstum des Tumors



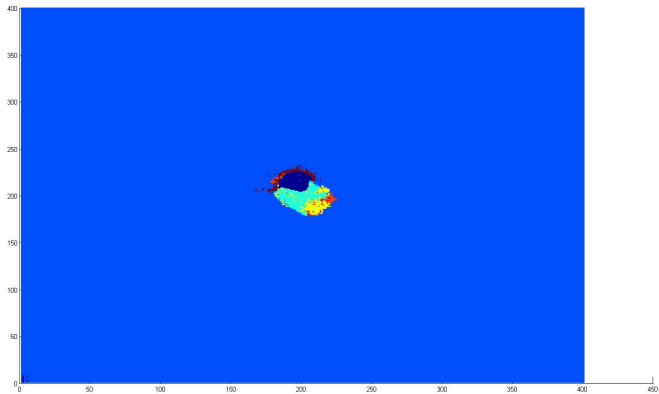
# Wachstum des Tumors



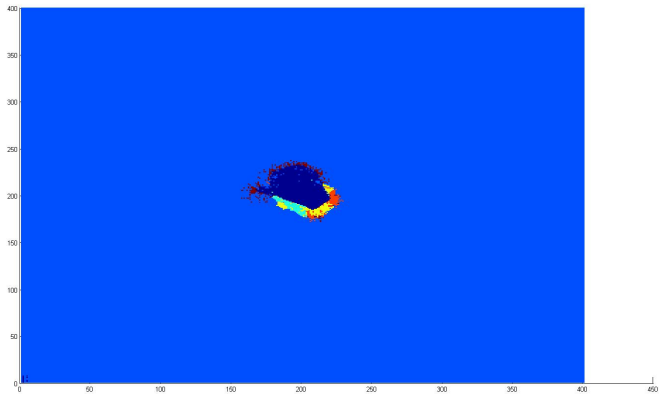
# Wachstum des Tumors





# Wachstum des Tumors



# Wachstum des Tumors



# Literaturverzeichnis

-  A. R. A. Anderson, M.A.J. Chaplain, E.L. Newman, R.J.C. Steele, A.M. Thompson. Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis. *J. Theoret. Med.*, 2 (2000), 129-154.
-  Alexander Anderson, Mark Chaplain, Katarzyna Rejniak (2007) . *Single-Cell-Based Models in Biology and Medicine*, Birkhäuser Verlag AG 2007
-  A. R. A. Anderson (2005). *A hybrid mathematical model of solid tumor invasion: the importance of cell adhesion*, *IMA Journal Math. Med. and Biol.*, 22, 163-186
-  A. R. A. Anderson, Alissa M. Weaver, Peter T. Cummings, Vito Quaranta (2006). *Tumor Morphology and Phenotypic Evolution Driven by Selective Pressure from the Microenvironment*, *Cell*, 127, 905-915
-  B. Ayati, G. F. Webb, A. R. A. Anderson (2006). *Computational Methods and Results for Structured Multiscale Models of Tumor Invasion*, *Multiscale Model. Simul.*, Vol. 5, No. 1, 1-20

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!