

Technische Universiteit Delft
Faculteit Elektrotechniek, Wiskunde en Informatica
Delft Institute of Applied Mathematics

**Een semi-stochastisch, *multi-scale* model voor
tumorangiogenese**
**(A semi-stochastic, multi-scale model for tumor
angiogenesis)**

Verslag ten behoeve van het
Delft Institute of Applied Mathematics
als onderdeel ter verkrijging

van de graad van

BACHELOR OF SCIENCE
in
TECHNISCHE WISKUNDE

door

MIRRELIJN VAN NEE

Delft, Nederland
Juli 2014

Copyright © 2014 door Mirrelijn van Nee. Alle rechten voorbehouden.

BSc verslag TECHNISCHE WISKUNDE

“Een semi-stochastisch, *multi-scale* model voor tumorangiogenese”

(“A semi-stochastic, multi-scale model for tumor angiogenesis”)

MIRRELIJN VAN NEE

Technische Universiteit Delft

Begeleider

Dr.ir. F.J. Vermolen

Overige commissieleden

Prof.dr.ir. C. Vuik

Dr. J.L.A. Dubbeldam

Dr.ir. M. Keijzer

Juli, 2014

Delft

INHOUDSOPGAVE

1	Samenvatting	7
2	Inleiding	9
3	Wiskundig model	13
3.1	Angiogenese	13
3.1.1	Random walk	13
3.1.2	Chemotaxis	14
3.1.3	Splitsen en samenvoegen bloedvaten	15
3.1.4	Meerdere tumoren	15
3.1.5	Mechanotaxis	16
3.1.6	Einde angiogenese	16
3.2	Zuurstofconcentratie	17
3.3	Tumorgrootte	17
4	Numerieke implementatie	19
4.1	Angiogenese	19
4.1.1	Random walk	19
4.1.2	Chemotaxis	19
4.1.3	Splitsen en samenvoegen bloedvaten	20
4.1.4	Meerdere tumoren	20
4.1.5	Mechanotaxis	20
4.1.6	Einde angiogenese	21
4.2	Zuurstofconcentratie	21
4.3	Tumorgrootte	21
5	Resultaten	23
5.1	Angiogenese	24
5.1.1	Random walk	24
5.1.2	Chemotaxis	24
5.1.3	Splitsen en samenvoegen	24
5.1.4	Meerdere tumoren	27
5.1.5	Mechanotaxis	28
5.1.6	Einde angiogenese	31
5.2	Zuurstofconcentratie	31
5.3	Tumorgrootte	34
5.4	Meerdere bloedvaten	41
6	Conclusie	47
7	Discussie en aanbeveling	49
	Bibliografie	51
8	Appendix	53
8.1	Random walk	53
8.2	Chemotaxis	54
8.3	Splitsen en samenvoegen bloedvaten	55
8.4	Meerdere tumoren	56
8.5	Mechanotaxis	57
8.6	Einde angiogenese	58
8.7	Zuurstofconcentratie	59
8.8	Tumorgrootte	61

8.9 Meerdere bloedvaten 64

1

SAMENVATTING

In dit verslag wordt een wiskundig model voor tumorangiogenese gepresenteerd. Daarnaast wordt een model voor de zuurstofconcentratie en een model voor de tumorgroote gepresenteerd. De angiogenese wordt op microschaal gemodelleerd door de verplaatsing van de toppen van bloedvaten per tijdsstap te berekenen. De verplaatsing wordt bepaald door willekeurige groei, door een gradiënt angiogene factoren (chemotaxis) en door een gradiënt in stijfheid van het weefsel (mechanotaxis). Hierbij worden Brownse processen gebruikt om de willekeurige groei te modelleren, Greense functies als oplossing voor diffusievergelijkingen om de concentratie angiogene factoren en stijfheid van het weefsel continu te modelleren en stochastische processen om splitsing van bloedvaten te modelleren. Het model kan worden gebruikt om de angiogenese te visualiseren en om het effect daarvan op tumorgroei te simuleren. Het model voldoet aan de klinische observatie dat de tumorgroote toeneemt tot de zuurstofconcentratie te laag is en pas verder toeneemt wanneer de tumor volledig gevasculariseerd is.

2

INLEIDING

Het ontstaan van kleine bloedvaten uit bestaande bloedvaten is een proces dat angiogenese wordt genoemd. Angiogenese speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van tumoren, omdat deze bloedvaatjes zorgen voor de noodzakelijke toevoer van zuurstof en voedingsstoffen. Daarnaast kunnen losse tumorcellen via een bloedvat worden vervoerd naar een ander deel van het lichaam om daar een nieuwe tumor te vormen, ook wel metastasen genoemd.

Het doel van dit verslag is om een wiskundig model op te stellen voor de tumorangiogenese en dit proces te simuleren. Daarnaast zullen ook de zuurstofconcentratie en tumorgrootheid gemodelleerd en gesimuleerd worden.

Tumoren oefenen invloed uit op angiogenese, onder andere door chemotaxis en mechanotaxis.

- **Chemotaxis**

Chemotaxis is de beweging van een organisme of cellen in de richting van de hoogste concentratie van een bepaalde chemische stimulatie. Bij angiogenese reageren de endotheelcellen van een bloedvat op een chemische stimulatie. Endotheelcellen zijn de cellen van de wand van het bloedvat. Angiogene factoren vormen de chemische stimulatie: eiwitten zoals VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) en FGF (Fibroblast Growth Factor) zijn pro-angiogene factoren die de angiogenese stimuleren.

Tumorcellen delen en groeien sneller dan normale cellen. Door de bovenmatige proliferatie van tumorcellen ontstaat er in de kern van de tumor een tekort aan zuurstof: hypoxie. De hypoxie leidt in de tumorcellen tot een overmatige productie en uitscheiding van pro-angiogene factoren zoals de eerder genoemde VEGF en FGF. [1–3] De hogere concentratie angiogene factoren zorgt voor sneller groeiende bloedvaten, een groter totaal aantal van bloedvaten en meer bloedvaten die “blind” stoppen met groeien. [2] De endotheelcellen reageren hierbij niet alleen op een verhoogde hoeveelheid pro-angiogene factoren, maar ook op de gradiënt van deze hoeveelheid. De bloedvaten worden hierdoor in de richting geleid van de gradiënt van angiogene factoren zoals VEGF. [3] Het grotere aantal bloedvaten nabij de tumor resulteert in een hogere zuurstofconcentratie waardoor de tumorcellen weer verder zullen delen en groeien.

- **Mechanotaxis**

Mechanotaxis is de beweging van een organisme of cellen door mechanische stimulatie. De mechanische stimulatie voor angiogenese is de verandering in stijfheid van het tumorweefsel en omringende weefsel. Deze weefsels worden stijver door een verstijving van de extracellulaire matrix (ECM) en door een verhoogde druk in het interstitium. [1, 4–6] De extracellulaire matrix is de verzameling extracellulaire moleculen die de cellen verstevigen en structuur geven. Het interstitium is de extracellulaire ruimte, dus de ruimte tussen de verschillende cellen in een weefsel.

De extracellulaire matrix (ECM) van de tumor verstijft door een verhoogde afzetting en *crosslinking* van het eiwit collageen. Het enzym lysyl oxidase verbindt de collageeneiwitten en wordt door tumorcellen zelf uitgescheiden bij hypoxie. [6, 7] Uit een onderzoek van Paszek et al. blijkt dat de microvasculaire

endothelcellen meer verspreiden in stijver weefsel. [5] Daarnaast resulteert een stijvere extracellulaire matrix (ECM) in meer angiogene spruiten die dieper doorgroeien. [8] Ook belemmert een stijvere ECM het transport van macromoleculen waardoor sommige medicijnen de tumorcellen niet kunnen bereiken. [9] Tenslotte resulteert de verhoogde stijfheid in een verandering in signaalgeving naar VEGF-receptoren. Door deze verandering zal angiogenese extra worden gestimuleerd. [1, 10] Zo vonden Mammoto et al. dat een bepaald eiwit, p190RhoGAP, invloed heeft op angiogenese door de balans tussen twee antagonistische transcriptiefactoren aan te passen. Er was al bekend dat de werking van p190RhoGAP werd gereguleerd door VEGF, maar uit het onderzoek van Mammoto et al. blijkt dat het eiwit ook gevoelig is voor de stijfheid van het ECM. [10]

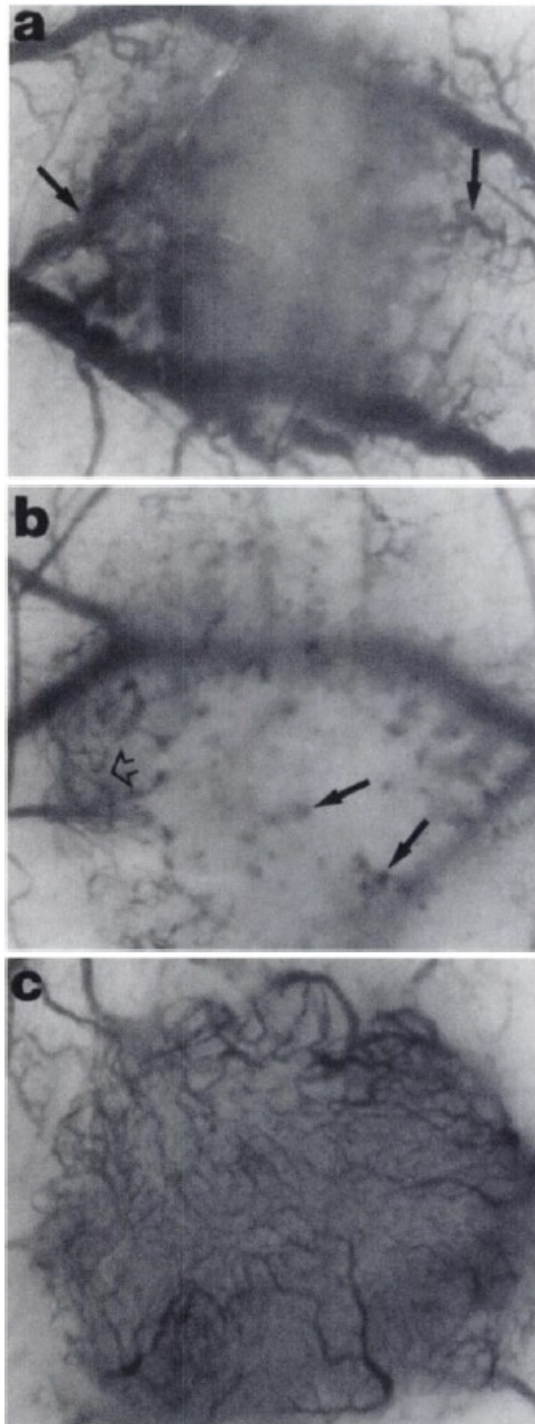
Verder neemt de druk in het interstitium toe door een verhoogde druk in de kleine bloedvaten (vaten met een diameter kleiner dan $100\ \mu\text{m}$) en door de beginnende groei van bloedvaten. [1, 4, 5] Boucher et al. deden onderzoek op in ratten geïmplementeerde tumoren en onderscheidde drie fasen van angiogenese. Fase 1 was de avasculaire fase, waarin de tumor nog geen eigen bloedvaten had en de perifere, normale bloedvaten verwijd waren. In fase 2 waren er spruiten en lussen van nieuw gevormde bloedvaten aanwezig in en om de tumor. In fase 3 hadden de tumoren een volledig eigen bloedvatennetwerk waarin de bloedstroom duidelijk waarneembaar was. Boucher et al. vonden dat de druk in het interstitium elke fase toenam. Deze toename was niet alleen een gevolg van een toename in tumorgrootte, want in fase 1 en 2 bleef de tumorgrootte hetzelfde (diameter van 0.16 tot 0.45 mm). In fase 3 was de tumorgrootte wel toegenomen tot een diameter van 0.6 tot 2.0 mm. Deze resultaten duiden erop dat, naast tumorgroei, tumorangiogenese een oorzaak is voor de toename in druk in het interstitium. De druk was hoog in het midden van de tumor en nam af bij een afstand van 0.3 mm of minder vanaf de oppervlakte van de tumor. De verschillende fasen zijn in figuur 2.1 te zien. In de figuur zijn drie foto's van de verschillende fasen uit het onderzoek van Boucher et al. weergegeven. [4]

Dickinson et al. concluderen in hun onderzoek naar de reactie van endothelcellen op stijfheid dat de verlenging en richting van endothelcellen gereguleerd worden door onder andere stijfheid en dus gebruikt kan worden om bloedvaten te leiden. [11] Verschillende soorten cellen bewegen in de richting van weefsel met toenemende stijfheid, dus in de richting van een toenemende gradiënt van stijfheid. [12]

Er zijn al vaker wiskundige modellen voor angiogenese opgesteld. Twee belangrijke soorten hierin zijn de *cellular automata* modellen en de continue modellen. De *cellular automata* modellen zijn gebaseerd op roosters waarin ieder roostervlak zich als element in een discrete toestand bevindt. Het *cellular Potts* model is gebaseerd op het *cellular automata* model. Een voorbeeld waarin ze het *cellular Potts* model gebruiken is een onderzoek van Merks et al. waarin endothelcellen van bloedvaten worden gemodelleerd. [13] Door celcontact tussen de endothelcellen wordt er een virtuele energie opgebouwd en een Hamiltoniaan stelt de totale hoeveelheid virtuele energie voor. Deze Hamiltoniaan wordt geminimaliseerd onder een aantal hoofdvoorwaarden en hulpvoorwaarden. Hoofdvoorwaarden reguleren bijvoorbeeld het celvolume of de celledge van de endothelcellen en hulpvoorwaarden kunnen bijvoorbeeld chemotaxis, celdood en celgroei reguleren. In het onderzoek van Merks et al. wordt de uitscheiding van angiogene factoren, de chemotaxis van endothelcellen richting een hogere gradiënt en verlenging van endothelcellen gemodelleerd. De endothelcellen nemen één of meerdere plekken in een rooster in. Per Monte Carlo stap verandert met een bepaalde kans de zogenaamde spin van een roostervlak in de spin van een naburig roostervlak (zie ook [14]). Voor beide mogelijkheden wordt de Hamiltoniaan berekend en de verandering vindt plaats met een bepaalde kans die afhangt van het verschil tussen beide Hamiltonianen. Verder modelleren Merks et al. de concentratie angiogene factoren door een partiële differentiaalvergelijking die ze numeriek bepalen met een eindige-differentiemethode. [13]

De continue modellen zijn wiskundige modellen opgebouwd uit partiële differentiaalvergelijkingen. Voorbeelden hiervan zijn de onderzoeken van Pettet et al. en Maggelakis et al.. [15, 16] In deze onderzoeken worden respectievelijk de angiogenese bij wondheling en de tumorangiogenese gemodelleerd. Pettet et al. modelleren de beweging van de top van een bloedvat in de richting van de gradiënt van door macrofagen uitgescheiden chemokines. De oplossing van de partiële differentiaalvergelijkingen worden numeriek benaderd met onder andere de *method of lines*. [15] Maggelakis et al. modelleren de tumorangiogenese. Hierbij definiëren ze Tumor Angiogenese Factoren (TAF) en Tumor Inhibitie Factoren (TIF), die de angiogenese respectievelijk stimuleren en inhiberen. Met partiële differentiaalvergelijkingen worden de concentraties TAF en TIF gemodelleerd en, omgezet naar poolcoördinaten, worden deze vergelijkingen analytisch opgelost of numeriek bepaald. [16]

In dit verslag wordt een wiskundig model opgesteld op verschillende schalen: de concentratie angiogene factoren en stijfheid van weefsel zijn continue functies terwijl de angiogenese op microschaal wordt gemodel-



Figuur 2.1: Drie fasen van de tumorangiogenese. *a*: Fase 1, de pijlen wijzen verwijde bloedvaten aan. *b*: Fase 2, de pijlen wijzen donkere plekken aan welke waarschijnlijk vasculaire spruiten zijn, de open pijl wijst een lus van bloedvaten aan. *c*: Fase 3. [4]

leerd. Dit gebeurt door per bloedvat en per tijdstip de positie van de top van het bloedvat te bepalen. Er wordt aangenomen dat de top van een bloedvat beweegt of verder groeit door een bepaalde willekeurige groei, door invloed van angiogene factoren en door invloed van een verandering in stijfheid van weefsel. De willekeurige groei zal gemodelleerd worden door Brownse processen. De chemotaxis en mechanotaxis zullen gemodelleerd worden door diffusievergelijkingen, welke opgelost worden met Greense functies. Het model in de vorm van wiskundige vergelijkingen zal stap voor stap worden opgebouwd. Verder zal de zuurstofconcentratie ook worden gemodelleerd door een diffusievergelijking en opgelost met Greense functies. Tenslotte zal de grootte van de tumor worden gemodelleerd door voor elk tijdstip de straal van de tumor te bepalen. Hiertoe wordt er aangenomen dat de tumor op elk tijdstip cirkelvormig is.

Het model onderscheidt zich van andere modellen doordat naast de chemotaxis ook de mechanotaxis is gemodelleerd. Daarnaast wordt in dit verslag ook verder gekeken dan de angiogenese en wordt daarom ook de zuurstofconcentratie en tumorgrootte gemodelleerd.

Het verslag is als volgt opgebouwd: eerst zal een wiskundig model van tumorangiogenese worden gepresenteerd. Deze zal stap voor stap worden uitgebreid om tot het uiteindelijke model te komen. Vervolgens zullen ook de modellen voor de zuurstofconcentratie en tumorgrootte worden gepresenteerd. Daarna zal de numerieke implementatie van de modellen worden uitgelegd om vervolgens de resultaten van de simulaties te behandelen. Tenslotte worden er een aantal conclusies getrokken en worden de modellen bediscussieerd.

3

WISKUNDIG MODEL

3.1. ANGIOGENESE

Om de angiogenese te modelleren is er een wiskundige modelvergelijking opgesteld waaraan twee keer een belangrijke term wordt toegevoegd. Het eerste model beschrijft de zogenaamde *random walk* van de bloedvaten: het willekeurig groeien in een willekeurige richting. Vervolgens wordt dit model uitgebreid door een extra term toe te voegen die de invloed van de angiogene factoren modelleert, die zijn uitgescheiden door tumoren. De tweede term die wordt toegevoegd, modelleert de mechanotaxis. Naast deze toevoegingen aan het model wordt ook het splitsen en samenvoegen van bloedvaten gemodelleerd en wordt er gekeken naar de invloed van meerdere tumoren. Daarnaast zal ook het einde van de angiogenese worden gemodelleerd, ofwel het stoppen van groeien van bloedvaten. In de numerieke implementatie zal het model meerdere keren worden gebruikt om meerdere, onafhankelijke bloedvaten te simuleren.

3.1.1. RANDOM WALK

In het eerste, relatief eenvoudige model wordt de angiogenese beschreven door willekeurige groei van de bloedvaten in willekeurige richting, ook wel *random walk* genoemd. Definiëer de positie van de top van het i -de bloedvat op tijdstip t door $\mathbf{X}_i(t)$. De *random walk* wordt gemodelleerd als Brownse beweging:

$$\begin{aligned} d\mathbf{X}_i(t) &= \sigma d\mathbf{W}(t), \\ \text{met beginvoorwaarde } \mathbf{X}_i(\tau_i) &= \mathbf{X}_{i,0}. \end{aligned} \tag{3.1}$$

Hierin is σ een maat voor de groeisnelheid van het bloedvat en τ_i de tijd waarop het i -de bloedvat ontstaat. We merken op dat $\sigma = \sqrt{2D_e}$, waarin D_e de effectieve diffusiecoëfficiënt van de endotheelcellen is (zie ook [17]). $\mathbf{W}(t)$ is een vector van twee of drie (afhankelijk van de dimensie van het probleem) Brownse bewegingen: $[W_1(t), W_2(t)]^T$ of $[W_1(t), W_2(t), W_3(t)]^T$. Per definitie voldoen W_1 , W_2 en W_3 aan ($i \in \{1, 2, 3\}$) ([18]):

1. $P(W_i(0) = 0) = 1$;
2. De toenames van W_i zijn onafhankelijk, dat wil zeggen: voor elke $0 \leq t_{k-1} < t_k < t_{k+1}$ zijn de stochasten $W_i(t_k) - W_i(t_{k-1})$ en $W_i(t_{k+1}) - W_i(t_k)$ onafhankelijk;
3. Voor elke $0 \leq s \leq t$ is de toename $W_i(t) - W_i(s)$ normaal verdeeld met gemiddelde 0 en variantie $t - s$;
4. $W_i(t)$ is bijna zeker continu in t , dus:

$$\forall \epsilon > 0 : \lim_{t \rightarrow s} P(|W_i(t) - W_i(s)| > \epsilon) = 0.$$

In dit geval zijn de brownse componenten van de vector $\mathbf{W}(t)$ normaal verdeeld met gemiddelde 0 en variantie dt . In dit verslag zal de oplossing van de modelvergelijking (3.1) gesimuleerd worden voor één bloedvat die in de oorsprong ontstaat.

3.1.2. CHEMOTAXIS

De tumorcellen scheiden angiogene factoren uit die de angiogenese stimuleren. Hierdoor groeien de bloedvaten in de richting van de tumor, dus in de richting van de gradiënt van de concentratie van de angiogene factoren, ook wel chemotaxis genoemd. Definiër de concentratie van deze stoffen op een bepaalde plaats en tijd door $c(t, \mathbf{x})$. Vergelijking (3.1) kan dan worden uitgebreid door:

$$d\mathbf{X}_i(t) = \sigma d\mathbf{W}(t) + \mu_c \nabla c(t, \mathbf{X}_i(t)) dt. \quad (3.2)$$

Hierin is μ_c een constante die de gevoeligheid van de groei van de top van een bloedvat op de angiogene factoren aangeeft. Om de oplossing van deze vergelijking te simuleren, wordt een vergelijking van de concentratie van de angiogene factoren opgesteld.

MODELVERGELIJKING CONCENTRATIE ANGIOGENE FACTOREN

De angiogene factoren worden uitgescheiden door de tumorcellen en diffunderen door het omliggende weefsel naar de rest van het lichaam. In het begin van de ontwikkeling van de tumor is de tumor nog relatief klein en kunnen we de tumor modelleren als een puntbron van angiogene stoffen. Ook als de tumor groter wordt, zal hypoxie eerst in de kern van de tumor optreden en kunnen we de afgifte van angiogene factoren benaderen door een puntbron in de kern van de tumor. Definiër de plaats waar de kern van de tumor zich bevindt door \mathbf{x}_T . De diffusievergelijking wordt gegeven door:

$$\begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial t} - D_c \Delta c &= \gamma_c(t) \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_T), \\ c(0, \mathbf{x}) &= 0. \end{aligned} \quad (3.3)$$

Hierin is D_c de diffusiecoëfficiënt van de angiogene factoren, $\gamma_c(t)$ de hoeveelheid factoren die per tijdseenheid wordt uitgescheiden en δ de dirac deltadistributie, gedefinieerd door:

$$\delta(x - x_i) = \begin{cases} 0 & x \neq x_i \\ \infty & x = x_i \end{cases}.$$

Met Greense functies kan de oplossing van vergelijking (3.3) verkregen worden, zoals beschreven in [19]. De Greense functie van de diffusievergelijking wordt gegeven door ([19]):

$$G(\mathbf{x}, t; \mathbf{x}_0, t_0) = \left[\frac{1}{4\pi D_c(t - t_0)} \right]^{\frac{n}{2}} e^{-\frac{\|\mathbf{x} - \mathbf{x}_0\|^2}{4D_c(t - t_0)}}. \quad (3.4)$$

Hierin is n het aantal dimensies. In een gebied zonder grenzen is de oplossing:

$$\begin{aligned} c(t, \mathbf{x}) &= \int_0^t \iint_{\mathbb{R}^n} G(\mathbf{x}, t; \mathbf{x}_0, t_0) \gamma_c(t_0) \delta(\mathbf{x}_0 - \mathbf{x}_T) d^n x_0 dt_0 \\ &= \int_0^t \iint_{\mathbb{R}^n} \frac{\gamma_c(t_0)}{[4\pi D_c(t - t_0)]^{\frac{n}{2}}} e^{-\frac{\|\mathbf{x} - \mathbf{x}_0\|^2}{4D_c(t - t_0)}} \delta(\mathbf{x}_0 - \mathbf{x}_T) d^n x_0 dt_0 \\ &= \int_0^t \frac{\gamma_c(t_0)}{[4\pi D_c(t - t_0)]^{\frac{n}{2}}} e^{-\frac{\|\mathbf{x} - \mathbf{x}_T\|^2}{4D_c(t - t_0)}} dt_0. \end{aligned} \quad (3.5)$$

Vergelijking (3.2) zal later gesimuleerd worden voor \mathbb{R}^2 , dus in dit geval is $n = 2$. We werken de gradiënt van de concentratie uit voor $n = 2$. Definiër $\mathbf{x} = [x, y]^T$ en definiër de positie van de tumor door $\mathbf{x}_T = [x_T, y_T]^T$. De partiële afgeleide van c naar x wordt gegeven door:

$$\begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial x} &= \frac{\partial}{\partial x} \int_0^t \frac{\gamma_c(t_0)}{4\pi D_c(t - t_0)} e^{-\frac{\|\mathbf{x} - \mathbf{x}_T\|^2}{4D_c(t - t_0)}} dt_0 \\ &= \int_0^t \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\gamma_c(t_0)}{4\pi D_c(t - t_0)} e^{-\frac{\|\mathbf{x} - \mathbf{x}_T\|^2}{4D_c(t - t_0)}} \right) dt_0 \\ &= \int_0^t \frac{\gamma_c(t_0)}{4\pi D_c(t - t_0)} e^{-\frac{(y - y_T)^2}{4D_c(t - t_0)}} e^{-\frac{(x - x_T)^2}{4D_c(t - t_0)}} \frac{-2(x - x_T)}{4D_c(t - t_0)} dt_0 \\ &= \int_0^t \frac{-\gamma_c(t_0)(x - x_T)}{8\pi D_c^2(t - t_0)^2} e^{-\frac{\|\mathbf{x} - \mathbf{x}_T\|^2}{4D_c(t - t_0)}} dt_0. \end{aligned} \quad (3.6)$$

Analoog vinden we voor de partiële afgeleide van c naar y :

$$\frac{\partial c}{\partial y} = \int_0^t \frac{-\gamma_c(t_0)(y - y_T)}{8\pi D_c^2(t - t_0)^2} e^{-\frac{\|\mathbf{x} - \mathbf{x}_T\|^2}{4D_c(t - t_0)}} dt_0. \quad (3.7)$$

3.1.3. SPLITSSEN EN SAMENVOEGEN BLOEDVATEN

We breiden het model in vergelijking (3.2) uit door het splitsen en samenvoegen van bloedvaten te beschouwen. We beschouwen het splitsen van een bloedvat in twee bloedvaten als een stochastische gebeurtenis S en nemen $P(S) = p_S dt$ als kans op S in een willekeurig tijdsinterval $[t, t + dt]$. Na het splitsen van een bloedvat in een bepaald tijdsinterval $[t, t + dt]$ bevinden de toppen van de twee nieuwe bloedvaten zich op tijdstip $t + dt$ op dezelfde plaats en groeien daarna verder volgens vergelijking (3.2).

Verder beschouwen we het samenvoegen van twee bloedvaten. Wanneer de afstand tussen twee bloedvaten kleiner wordt dan een bepaalde waarde, $\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\| < d_s$, dan worden de bloedvaten samengevoegd tot één bloedvat. De top van het samengevoegde bloedvat groeit weer volgens vergelijking (3.2) verder.

3.1.4. MEERDERE TUMOREN

We beschouwen vergelijking (3.2) voor het geval dat er meerdere tumoren zijn. Definiëer de verzameling tumoren door \mathcal{T} . Door elke tumor worden angiogene factoren uitgescheiden en de verschillende tumoren kunnen dus gezien worden als verschillende puntbronnen. Verder kunnen verschillende tumoren meer of minder angiogene factoren uitscheiden, dus de functie $\gamma_c(t)$ uit vergelijking (3.3) kan verschillen. We noteren $\gamma_{c,j}(t)$ als de hoeveelheid angiogene factoren per tijdseenheid die de j -de tumor uitscheidt, $j \in \mathcal{T}$. De concentratie angiogene factoren wordt dan gemodelleerd door:

$$\begin{aligned} c(t, \mathbf{x}) &= \sum_{j \in \mathcal{T}} c_j(t, \mathbf{x}) \\ &= \sum_{j \in \mathcal{T}} \int_0^t \frac{\gamma_{c,j}(t_0)}{[4\pi D(t - t_0)]^{\frac{n}{2}}} e^{-\frac{\|\mathbf{x} - \mathbf{x}_{T,j}\|^2}{4D(t - t_0)}} dt_0. \end{aligned} \quad (3.8)$$

Waarin $c_j(t, \mathbf{x})$ de concentratie ten gevolge van uitscheiding door de j -de tumor weergeeft en $\mathbf{x}_{T,j}$ de plaats definiëert waar de j -de tumor zich bevindt. Met vergelijking (3.8) en door de gradiënt en sommatie om te wisselen, wordt vergelijking (3.2) als volgt:

$$d\mathbf{X}_i(t) = \sigma d\mathbf{W}(t) + \mu_c \nabla c(t, \mathbf{X}_i(t)) dt. \quad (3.9)$$

In de rechterkant van deze vergelijking stelt de eerste term de verplaatsing als gevolg van *random walk* voor en de tweede term de verplaatsing als gevolg van chemotaxis. We begrenzen de tweede term zodat beide termen in verhouding blijven en de verplaatsing niet irreëel groot wordt. Definiëer:

$$d\mathbf{X}_i^{\text{tum}} = \mu_c \nabla c(t, \mathbf{X}_i(t)) dt,$$

en definiëer de componenten in x - en y -richting van $d\mathbf{X}_i^{\text{tum}}$ door respectievelijk dx_i^{tum} en dy_i^{tum} , dus:

$$d\mathbf{X}_i^{\text{tum}} = [dx_i^{\text{tum}}, dy_i^{\text{tum}}]^T.$$

Definiëer de maximale verplaatsing als gevolg van chemotaxis door d_{\max} . We begrenzen $d\mathbf{X}_i^{\text{tum}}$ door d_{\max} , dus:

$$\|d\mathbf{X}_i^{\text{tum}}\| \leq d_{\max}.$$

Hiervoor wordt de verplaatsing van de top van een bloedvat ten gevolge van chemotaxis geschaald naar:

$$\begin{aligned} \|d\mathbf{X}_i^{\text{tum}}\|' &= \sqrt{\left(\frac{d_{\max}}{\|d\mathbf{X}_i^{\text{tum}}\|} dx_i^{\text{tum}}\right)^2 + \left(\frac{d_{\max}}{\|d\mathbf{X}_i^{\text{tum}}\|} dy_i^{\text{tum}}\right)^2} \\ &= \sqrt{\left(\frac{d_{\max}}{\|d\mathbf{X}_i^{\text{tum}}\|}\right)^2 \left((dx_i^{\text{tum}})^2 + (dy_i^{\text{tum}})^2\right)} \\ &= |d_{\max}| = d_{\max}. \end{aligned}$$

3.1.5. MECHANOTAXIS

We breiden het model uit vergelijking (3.9) uit door de invloed van de stijfheid van het tumorweefsel en het weefsel dat de tumoren omringt te modelleren, de mechanotaxis. Zoals in hoofdstuk 2 is uitgelegd, zijn er verschillende oorzaken voor de verstijving van het weefsel. Tot de oorzaken behoren verschillende stoffen zoals het enzym lysyl oxidase en andere eiwitten waardoor het weefsel verstijft. Wegens eenvoud nemen we aan dat er één stofje is dat vanuit de tumor naar de rest van het weefsel diffundeert, dat dit stofje de enige oorzaak is voor de verstijving van het weefsel en dat het weefsel instantaan verstijft. Definiëer de concentratie van dit stofje op een bepaalde tijd en plaats door $\tilde{c}(t, \mathbf{x})$ en de stijfheid van het weefsel op een bepaalde tijd en plaats door $S = S(\tilde{c})$. Net zoals de concentratie angiogene factoren modelleren we de concentratie $\tilde{c}(t, \mathbf{x})$ door een diffusievergelijking, dus \tilde{c} voldoet aan:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tilde{c}}{\partial t} - \tilde{D}_c \Delta \tilde{c} &= \sum_{j \in \mathcal{T}} \tilde{\gamma}_{c,j}(t) \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_{T,j}), \\ \tilde{c}(0, \mathbf{x}) &= 0, \end{aligned} \quad (3.10)$$

met \tilde{D}_c de diffusiecoëfficiënt van de angiogene factoren, $\tilde{\gamma}_c(t)$ de hoeveelheid van het stofje dat per tijdseenheid wordt uitgescheiden en $\mathbf{x}_{T,j}$ de positie van de j -de tumor.

Definiëer nu $\tilde{c} = \phi(S)$, met ϕ de inverse functie van $S(\tilde{c})$. Neem aan dat ϕ lineair van S afhangt, dus:

$$\phi = \alpha S + \beta$$

Substitueren we dit in vergelijking (3.10), dan krijgen we:

$$\alpha \frac{\partial S}{\partial t} - \alpha \tilde{D}_c \Delta S = \sum_{j \in \mathcal{T}} \tilde{\gamma}_{c,j}(t) \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_{T,j}). \quad (3.11)$$

Delen we overal door α dan vinden we:

$$\frac{\partial S}{\partial t} - \tilde{D}_c \Delta S = \sum_{j \in \mathcal{T}} \frac{\tilde{\gamma}_{c,j}(t)}{\alpha} \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_{T,j}) \Leftrightarrow \quad (3.12)$$

$$\frac{\partial S}{\partial t} - D_S \Delta S = \sum_{j \in \mathcal{T}} \gamma_S(t) \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_{T,j}), \quad (3.13)$$

$$(3.14)$$

met $D_S = \tilde{D}_c$ de "diffusiecoëfficiënt" en $\gamma_S(t) = \frac{\tilde{\gamma}_{c,j}(t)}{\alpha}$.

Opnieuw kan de oplossing van de differentiaalvergelijking gevonden worden met Greense functies. Analoog als in paragraaf 3.1.2 vinden we voor S en de partiële afgeleiden van S naar x en y :

$$S(t, \mathbf{x}) = \sum_{j \in \mathcal{T}} \int_0^t \frac{\gamma_S(t)}{4\pi D_S(t-t_0)} e^{-\frac{\|\mathbf{x} - \mathbf{x}_{T,j}\|^2}{4D_S(t-t_0)}} dt_0, \quad (3.15)$$

$$\frac{\partial S}{\partial x} = \sum_{j \in \mathcal{T}} \int_0^t \frac{\gamma_S(t)}{4\pi D_S(t-t_0)} e^{-\frac{\|\mathbf{x} - \mathbf{x}_{T,j}\|^2}{4D_S(t-t_0)}} dt_0, \quad (3.16)$$

$$\frac{\partial S}{\partial y} = \sum_{j \in \mathcal{T}} \int_0^t \frac{\gamma_S(t)}{4\pi D_S(t-t_0)} e^{-\frac{\|\mathbf{x} - \mathbf{x}_{T,j}\|^2}{4D_S(t-t_0)}} dt_0. \quad (3.17)$$

De bloedvaten groeien in de richting van het stijvere weefsel. Als we ook de stijfheid modelleren krijgen we door de gradiënt en sommatie te wisselen:

$$d\mathbf{X}_i(t) = \sigma d\mathbf{W}(t) + \mu_c \nabla c(t, \mathbf{X}_i(t)) dt + \mu_S \nabla S(t, \mathbf{X}_i(t)) dt. \quad (3.18)$$

Hierin μ_S een constante die de grootte van de invloed van de stijfheid modelleert.

3.1.6. EINDE ANGIOGENESE

Tot slot wordt het einde van de angiogenese gemodelleerd. Als een bloedvat binnen een bepaalde afstand van het midden van de tumor groeit, \mathbf{x}_T , stopt dit bloedvat met groeien. Definiëer deze afstand door d_{stop} . Dus als:

$$\|\mathbf{x}(t) - \mathbf{x}_T\| < d_{stop},$$

dan volgt dat $\mathbf{x}(s) = \mathbf{x}(t)$ voor alle $s \geq t$. Ook ontstaan er geen nieuwe bloedvaten meer uit dit bloedvat.

3.2. ZUURSTOFCONCENTRATIE

Het weefsel waar de tumoren zich bevinden heeft een bepaalde beginconcentratie zuurstof. De tumoren verbruiken zuurstof en onttrekken op die manier zuurstof aan de omgeving. De bloedvaten vervoeren zuurstof en staan zuurstof af aan de omgeving. Definiëer de zuurstofconcentratie door c_O . Om de zuurstofconcentratie te modelleren, beschouwen we de tumor als een puntbron die zuurstof verbruikt. We beschouwen de bloedvaten als een verzameling lijnelementen \mathcal{L} en we nemen aan dat uit elk lijnelement dezelfde hoeveelheid zuurstof per lengte-eenheid vrijkomt. Elk lijnelement is een lijnstuk tussen twee opeenvolgende tijdstippen van de top van een bloedvat. Dus als de top van een bloedvat op tijdstip t op plaats \mathbf{x}_1 is en op tijdstip $t + dt$ op \mathbf{x}_2 , dan zit het lijnstuk tussen \mathbf{x}_1 en \mathbf{x}_2 in de verzameling \mathcal{L} .

We modelleren de zuurstofconcentratie door een diffusievergelijking met tumoren als negatieve puntbronnen en de lijnelementen als positieve puntbronnen. De diffusievergelijking wordt als volgt:

$$\begin{aligned} \frac{\partial c_O}{\partial t} - D_O \Delta c_O &= \sum_{l \in \mathcal{L}} \gamma_l \Delta \Lambda_l \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_l) - \sum_{j \in \mathcal{T}} \gamma_{t,j}(t) \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_T), \\ c_O(0, \mathbf{x}) &= \hat{c}_O. \end{aligned} \quad (3.19)$$

Hierin is D_O de diffusiecoëfficiënt van zuurstof, $l \in \mathcal{L}$ een lijnelement, γ_l de hoeveelheid zuurstof per tijds-eenheid en per lengte-eenheid die vrijkomt uit een lijnelement, $\Delta \Lambda_l$ de lengte van het lijnelement l en $\gamma_{t,j}(t)$ de hoeveelheid zuurstof per tijdseenheid die de j -de tumor verbruikt.

Opnieuw worden Greense functies gebruikt analoog aan paragraaf 3.1.2, dit keer om vergelijking (3.19) op te lossen. We delen de oplossing in twee sommen op:

$$c_O = \sum_{l \in \mathcal{L}} c_O^l - \sum_{j \in \mathcal{T}} c_O^j. \quad (3.20)$$

Hierin is c_O^l de zuurstofconcentratie als gevolg van lijnelement $l \in \mathcal{L}$ en c_O^j de zuurstofconcentratie als gevolg van tumor $j \in \mathcal{T}$. We bepalen eerst c_O^l :

$$c_O^l(t, \mathbf{x}) = \int_0^t \iint_{\mathbb{R}^2} \frac{\gamma_l \Delta \Lambda_l}{4\pi D_O(t-t_0)} e^{-\frac{\|\mathbf{x}-\mathbf{x}_0\|^2}{4D_O(t-t_0)}} \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_l) dx_0 dt_0. \quad (3.21)$$

Voor punten op het lijnstuk is $\delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_l)$ gelijk aan 1, voor punten buiten het lijnstuk gelijk aan 0. De integraal over \mathbb{R}^2 wordt dus gelijk aan de integraal over het lijnstuk Λ_l . Dan krijgen we voor de integraal in vergelijking (3.21):

$$c_O^l(t, \mathbf{x}) = \int_0^t \int_{\Lambda_l} \frac{\gamma_l \Delta \Lambda_l}{4\pi D_O(t-t_0)} e^{-\frac{\|\mathbf{x}-\mathbf{x}_0\|^2}{4D_O(t-t_0)}} d\Lambda_0 dt_0. \quad (3.22)$$

De oplossing c_O^j wordt analoog aan paragraaf 3.1.2:

$$c_O^j(t, \mathbf{x}) = \int_0^t \frac{\gamma_{t,j}(t)}{4\pi D_O(t-t_0)} e^{-\frac{\|\mathbf{x}-\mathbf{x}_T\|^2}{4D_O(t-t_0)}} dt_0. \quad (3.23)$$

Dus de zuurstofconcentratie wordt gegeven door vergelijking (3.20), waarin vergelijking 3.22 en 3.23 worden gebruikt.

3.3. TUMORGROOTTE

Tenslotte wordt de tumorgrootte gemodelleerd. Om het model niet te complex te maken, wordt er aangenomen dat de tumor cirkelvormig is met straal R en ook cirkelvormig blijft. Verder nemen we aan dat de tumorgroei alleen afhankelijk is van de straal van de tumor en van de zuurstofconcentratie. Hoe groter de tumor is, hoe trager de tumor zal groeien. Als de zuurstofconcentratie hoger dan een bepaalde drempelwaarde (g_{groei}) wordt, zal de groeisnelheid toenemen tot een bepaald maximum wordt bereikt. We nemen aan dat de zuurstofconcentratie niet dusdanig groot wordt dat het schadelijk wordt voor de tumorcellen. Met andere

woorden, we nemen aan dat de groeisnelheid niet af zal nemen als de zuurstofconcentratie groter wordt. We vinden de volgende differentiaalvergelijking:

$$\frac{dR}{dt} = \frac{\beta}{R} f(c_O). \quad (3.24)$$

Hierin is β een constante en f een sigmoïde functie.

4

NUMERIEKE IMPLEMENTATIE

In deze paragraaf zal worden uitgelegd hoe de angiogenese, zuurstofconcentratie en tumorgrootte volgens de hiervoor genoemde modellen numeriek zijn geïmplementeerd.

4.1. ANGIOGENESE

In paragraaf 3.1 is het model voor de angiogenese opgesteld en stap voor stap uitgebreid. In deze paragraaf zal voor elke stap worden uitgelegd hoe de uitbreiding van het model numeriek is geïmplementeerd.

4.1.1. RANDOM WALK

De positie van de top van het bloedvat uit het model volgens vergelijking (3.1) is met de Euler-Maruyama methode numeriek benaderd. Stel we hebben de volgende stochastische differentiaalvergelijking met beginvoorwaarde:

$$\begin{aligned}d\mathbf{X}_t &= a(\mathbf{X}_t)dt + b(\mathbf{X}_t)d\mathbf{W}_t, \\ \mathbf{X}_0 &= \mathbf{x}_0,\end{aligned}$$

waarin $d\mathbf{W}_t$ een Browns proces is. Dan benadert de Euler-Maruyama methode de oplossing van de stochastische differentiaalvergelijking op een bepaald tijdsinterval $[0, T]$ als volgt:

1. Deel het tijdsinterval $[0, T]$ op in N gelijke stukken van Δt .
2. Definiëer $\mathbf{Y}_0 = \mathbf{x}_0$.
3. Definiëer opeenvolgend \mathbf{Y}_n voor $1 \leq n \leq N$ door:

$$\mathbf{Y}_n = \mathbf{Y}_{n-1} + a(\mathbf{Y}_{n-1})\Delta t + b(\mathbf{Y}_{n-1})\Delta\mathbf{W}_{n-1}$$

Hierin zijn $\Delta\mathbf{W}_{n-1}$ onafhankelijk en identiek verdeelde normale willekeurige variabelen met verwachting nul en variantie Δt .

Om de *random walk* te simuleren is er voor elke tijdsstap dt een willekeurig getal gegenereerd voor de x -, y - en eventueel z -richting voor de 3D-implementatie. Dit willekeurige getal is zoals eerder gezegd verdeeld volgens de normale verdeling met gemiddelde 0 en variantie dt . De verplaatsing in x -, y - en z -richting per tijdsstap is berekend door de verkregen vector met σ te vermenigvuldigen, een maat voor de groeisnelheid van het bloedvat. Uiteindelijk kan de positie van de top van het bloedvat worden bepaald door de verplaatsingen per tijdsstap bij elkaar op te tellen. Voor de precieze matlabcode, zie bijlage 8.1 voor de 2D-implementatie en de 3D-implementatie.

4.1.2. CHEMOTAXIS

In het model volgens vergelijking (3.2) is ook de gedetermineerde groei als gevolg van de gradiënt van angiogene factoren gemodelleerd. Om deze vergelijking numeriek op te lossen, moeten de integralen uit de vergelijkingen (3.6) en (3.7) benaderd worden. De vergelijkingen worden voor $n = 2$, dus in \mathbb{R}^2 benaderd. We delen het interval

$[0, t]$ op in deelintervallen van lengte $h_1 = 0.001$, zodat de knooppunten gegeven worden door $y_i = kh_1$, met $k = 0, 1, 2, \dots, n$ en $n = t/h_1$. Met gebruik van de midpuntregel vinden we als benadering voor de partiële afgeleide van c naar x :

$$\begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial x} &= \int_0^t \frac{-\gamma_c(t_0)(x - x_T)}{8\pi D^2(t - t_0)^2} e^{-\frac{\|x - x_T\|^2}{4D(t-t_0)}} dt_0 \\ &\approx h_1 \sum_{i=1}^n \frac{-\gamma_c(t_0)(x - x_T)}{8\pi D^2\left(t - \left(kh_1 - \frac{h_1}{2}\right)\right)^2} e^{-\frac{\|x - x_T\|^2}{4D\left(t - \left(kh_1 - \frac{h_1}{2}\right)\right)}} \end{aligned} \quad (4.1)$$

Analoog vinden we als benadering voor de partiële afgeleide van c naar y :

$$\frac{\partial c}{\partial y} \approx h_1 \sum_{i=1}^n \frac{-\gamma_c(t_0)(y - y_T)}{8\pi D^2\left(t - \left(kh_1 - \frac{h_1}{2}\right)\right)^2} e^{-\frac{\|x - x_T\|^2}{4D\left(t - \left(kh_1 - \frac{h_1}{2}\right)\right)}} \quad (4.2)$$

In bijlage 8.2 is de precieze matlabcode te vinden om de groei van het bloedvat te bepalen. Hierin is per tijdsstap de verplaatsing door *random walk* en de verplaatsing door gedetermineerde groei bij elkaar opgeteld. Door de verplaatsingen per tijdstap cumulatief bij elkaar op te tellen is de positie van de top van het bloedvat bepaald op elk tijdstip.

Verder staat in bijlage 8.2 de matlabcode om de concentratie angiogene factoren te plotten op een bepaalde tijd t .

4.1.3. SPLITS EN SAMENVOEGEN BLOEDVATEN

De matlabcode om de angiogenese te modelleren waarbij bloedvaten kunnen splitsen en samenvoegen, is te vinden in bijlage 8.3. Om het splitsen van bloedvaten te modelleren is er per tijdsstap een willekeurig getal uit de uniforme verdeling gegenereerd. Als dit getal voor een bepaalde tijd t groter is dan de gestelde kans p_S wordt er een nieuwe rij gevormd met de posities van de top van het afgesplitste bloedvat. Het ontstane bloedvat begint op de positie van de top van het "moederbloedvat" op tijdstip $t + dt$.

Om het samenvoegen van bloedvaten te simuleren worden eerst de twee matrices gevormd met respectievelijk de x - en y -posities van de toppen van alle bloedvaten. Daarna wordt er gekeken naar de afstand tussen de toppen van verschillende bloedvaten op alle tijdstippen. Als de afstand kleiner wordt dan d_s worden de bloedvaten samengevoegd. Dit wordt gesimuleerd door de rij posities van het laatstgevormde bloedvat aan te passen. Noem de index van het punt waarop de twee bloedvaten te dicht bij elkaar komen ind , noem het eerder gevormde bloedvat A en noem het later gevormde bloedvat B . Dan worden de posities van de top van B vanaf punt met index ind aangepast naar de positie van de top van A op het punt met index ind .

Alle bloedvaten die uit B zijn ontstaan nadat B is samengevoegd met A , worden verwijderd door alle posities van de toppen van de bloedvaten gelijk aan 0 te stellen.

4.1.4. MEERDERE TUMOREN

Om de invloed van meerdere tumoren te modelleren, is de code uit bijlage 8.3 uitgebreid tot de code in bijlage 8.4. De verplaatsingen van de top van een bloedvat in x - en y -richting, als gevolg van de gradiënt van de concentratie angiogene factoren uitgescheiden door verschillende tumoren, worden volgens vergelijking (3.9) bij elkaar opgeteld. De posities van de tumoren, (x_T, y_T) , en de hoeveelheid angiogene factoren die de tumoren per tijdseenheid uitscheiden, $\gamma_{c,j}$, kunnen verschillen.

Daarnaast wordt in de code in bijlage 8.4 de verplaatsing door chemotaxis begrensd per tijdsstap door een gestelde waarde d_{max} . Later zal ook de verplaatsing door mechanotaxis per tijdsstap worden begrensd door d_{max} .

4.1.5. MECHANOTAXIS

Om de angiogenese volgens model 3.18 te modelleren, is de matlabcode uit bijlage 8.4 uitgebreid tot de code in bijlage 8.5. Analoog aan paragraaf 4.1.2 zijn de integralen uit vergelijking (3.15) met de midpuntregel benaderd. Vervolgens is per tijdsstap dt de verplaatsing van de top van een bloedvat bepaald door de verplaatsing als gevolg van *random walk*, chemotaxis en mechanotaxis bij elkaar op te tellen. We nemen hierbij aan dat het weefsel rondom de tumor na een bepaalde tijd niet stijver wordt. In de code is voor dit tijdstip $t = 1$ genomen. Voor $t > 1$ blijft de gradiënt van S gelijk aan de gradiënt van S op $t = 1$.

4.1.6. EINDE ANGIOGENESE

Volgens het model stoppen de bloedvaten met groeien wanneer ze binnen een bepaalde afstand d_{stop} van een tumor komen. Om dit te simuleren is de code uit bijlage 8.5 uitgebreid tot de code in bijlage 8.6. Hierin is per tijdsstap en per bloedvat de afstand van de top van het bloedvat tot elke tumor berekend. Wanneer een van deze afstanden kleiner is dan d_{stop} op een bepaald tijdstip t , wordt voor elk later tijdstip de positie $\mathbf{X}_i(t)$ opgeslagen als nieuwe positie.

4.2. ZUURSTOFCONCENTRATIE

De differentiaalvergelijking uit vergelijking (3.19) is met Greense functies opgelost in paragraaf 3.2. Daarbij kregen we de oplossing volgens vergelijking (3.20), waarin vergelijking (3.22) en (3.23) worden gebruikt.

We parametriseren het lijnstuk Λ_l naar booglengte door een functie $r(s) : [0, 1] \rightarrow \mathbb{R}$, gedefinieerd door $r(s) = (x_i + s(x_{i+1} - x_i), y_i + s(y_{i+1} - y_i))$. Hierin is (x_i, y_i) de positie van de top van een bloedvat op tijdstip t_i en (x_{i+1}, y_{i+1}) de positie op tijdstip $t_i + dt$. Dan krijgen we voor vergelijking (3.22):

$$c_O^l(t, \mathbf{x}) = \int_0^t \int_{\Lambda_l} \frac{\gamma_l \Delta \Lambda_l}{4\pi D_O(t - t_0)} e^{-\frac{\|\mathbf{x} - \mathbf{x}_0\|^2}{4D_O(t - t_0)}} d\Lambda_0 dt_0 \quad (4.3)$$

$$= \int_0^t \int_0^1 \frac{\gamma_l \Delta \Lambda_l}{4\pi D_O(t - t_0)} e^{-\frac{\|\mathbf{x} - (x_i + s(x_{i+1} - x_i), y_i + s(y_{i+1} - y_i))\|^2}{4D_O(t - t_0)}} ds dt_0 \quad (4.4)$$

We benaderen de dubbele integraal door de midpuntregel toe te passen. Hiervoor delen we het interval $[0, 1]$ op in $n_2 = 25$ stukken van lengte $h_2 = 0.04$, met knooppunten $y_i = kh_2$, met $k = 0, 1, 2, \dots, n_2$. Door twee maal de midpuntregel toe te passen wordt de benadering \hat{c}_O^l voor de dubbele integraal uit vergelijking (3.22) als volgt:

$$\hat{c}_O^l(t, \mathbf{x}) = \int_0^t h_2 \sum_{j=1}^{25} \frac{\gamma_l \Delta \Lambda_l}{4\pi D_O(t - t_0)} e^{-\frac{\|\mathbf{x} - (x_i + (h_2 j - \frac{h_2}{2})(x_{i+1} - x_i), y_i + (h_2 j - \frac{h_2}{2})(y_{i+1} - y_i))\|^2}{4D_O(t - t_0)}} dt_0 \quad (4.5)$$

$$\approx h_1 h_2 \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{25} \frac{\gamma_l \Delta \Lambda_l}{4\pi D_O(t - (h_1 i - \frac{h_1}{2}))} e^{-\frac{\|\mathbf{x} - (x_i + (h_2 j - \frac{h_2}{2})(x_{i+1} - x_i), y_i + (h_2 j - \frac{h_2}{2})(y_{i+1} - y_i))\|^2}{4D_O(t - (h_1 i - \frac{h_1}{2}))}} \quad (4.6)$$

Met $\Delta \Lambda_l$ de lengte van het lijnstuk tussen (x_i, y_i) en (x_{i+1}, y_{i+1}) , $h_1 = 0.001$ en $n = t/h_1$.

Om de integraal uit vergelijking (3.23) te benaderen passen we ook de midpuntregel toe. We krijgen dan de benadering \hat{c}_O^t :

$$\hat{c}_O^t(t, \mathbf{x}) = h_1 \sum_{i=1}^n \frac{\gamma_{t,j}(t)}{4\pi D_O(t - (h_1 i - \frac{h_1}{2}))} e^{-\frac{\|\mathbf{x} - \mathbf{x}_i\|^2}{4D_O(t - (h_1 i - \frac{h_1}{2}))}} \quad (4.7)$$

Dus de benadering van de oplossing van de modelvergelijking (3.19) wordt:

$$c_O \approx \sum_{l \in \mathcal{L}} \hat{c}_O^l - \sum_{t \in \mathcal{T}} \hat{c}_O^t \quad (4.8)$$

Met \hat{c}_O^l en \hat{c}_O^t zoals in vergelijking (4.5) en (4.7).

In bijlage 8.7 is de code te vinden die gebruikt is om naast de angiogenese ook de zuurstofconcentratie te simuleren. Het gebied $[-1, 1] \times [-1, 1]$ is in roosterpunten opgedeeld met een afstand van 0.1 tussen twee roosterpunten in horizontale of verticale richting. Voor deze roosterpunten is de zuurstofconcentratie bepaald.

4.3. TUMORGROOTTE

Bij het simuleren van de straal van de tumor gaan we ervan uit dat de tumor eerst de aanwezige zuurstof verbruikt. Wanneer de zuurstofconcentratie in een van de tumoren lager wordt dan een bepaalde gestelde drempelwaarde beginnen de tumorcellen angiogene factoren uit te scheiden en beginnen als gevolg daarvan de bloedvaten te groeien. Daarnaast nemen we aan dat de tumor in deze fase niet verder groeit en dat de straal dus hetzelfde blijft zo lang de zuurstofconcentratie in en rondom de tumor lager is dan de drempelwaarde. De

differentiaalvergelijking uit vergelijking (3.24) wordt met Euler Forward numeriek benaderd. Als beginvoorwaarde wordt $\hat{R}_0 = 0.01$ mm genomen. Met een tijdsstapgrootte van dt kan de straal recursief worden bepaald met Euler Forward volgens:

$$\hat{R}_n = \hat{R}_{n-1} + dt \frac{\beta}{\hat{R}_{n-1}} f(c_O)$$

Hierin is f een sigmoïde functie van de zuurstofconcentratie in het midden van de tumor. In bijlage 8.8 is de precieze code te vinden die gebruikt is om de straal te simuleren en de code die gebruikt is om de gebruikte, geschaalde sigmoïde functie te plotten.

Tot slot is de code van de simulatie van de angiogenese nog aangepast naar een functie, te vinden in bijlage 8.9. De code om de tumorgrootte te simuleren is aangepast zodat de functie meerdere malen wordt aangeroepen om meerdere bloedvaten te simuleren, ook te vinden in bijlage 8.9. Op deze manier is de situatie te simuleren dat er niet één maar meerdere bloedvaten naar de tumor groeien vanaf verschillende beginposities. Deze “moederbloedvaten” kunnen net zoals eerst splitsen in andere bloedvaten en daar weer mee samenvoegen.

5

RESULTATEN

In deze paragraaf zullen de resultaten in de vorm van simulaties van de modelvergelijkingen worden gepresenteerd. De waarden die gebruikt zijn voor parameters, tenzij anders vermeld in de figuur of tekst, zijn te vinden in tabel 5.1.

Als waarde voor de diffusiecoëfficiënt van de angiogene factoren, D_c , is de door Gabhann et al. bepaalde diffusiecoëfficiënt voor VEGF₁₆₄ genomen. Gabhann et al. hebben de diffusiecoëfficiënt *in vivo* bepaald, rekening houdend met belemmering van de diffusie door het interstitium (ruimte buiten de cellen van een weefsel), door onderzoek op ratten en een eerder onderzochte methode te gebruiken [3].

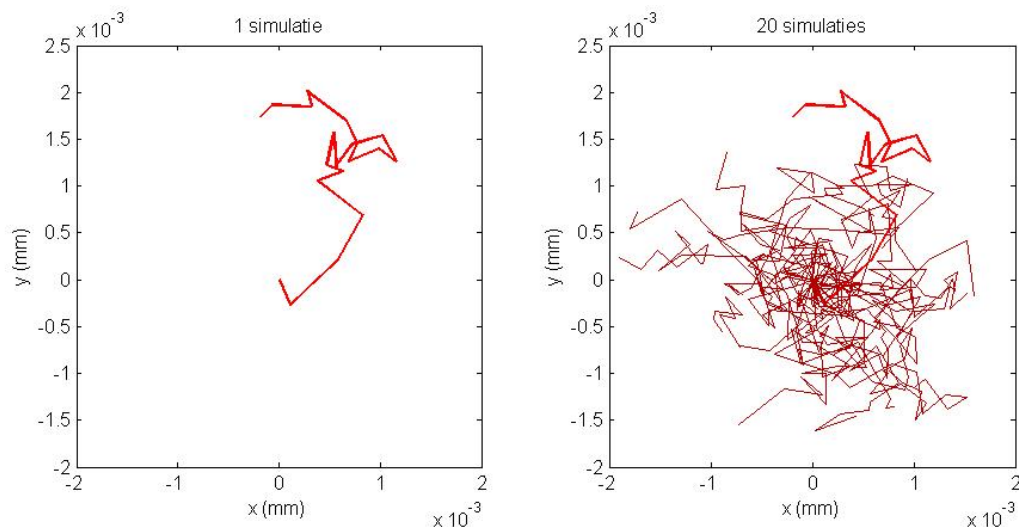
Als waarde van σ , een maat voor de groeisnelheid van een bloedvat, is $7.5 \cdot 10^{-3}$ mm/sqr tuur gebruikt. Deze waarde is afgeleid van de groeisnelheid van bloedvaten in ratten bij wondheling, onderzocht door Yamaura en Matsuzawa. [20] Deze waarde correspondeert met een waarde van $3.75 \cdot 10^{-6}$ mm²/uur voor D_e .

Voor de waarde d_s is $4 \cdot 10^{-3}$ mm gebruikt. Haarvaten bij tumoren hebben vaak een verwijde diameter. Koning et al. hebben de effecten onderzocht van een verhoogde productie en afgifte van FGF (Fibroblast Growth Factor, zie hoofdstuk 2) van tumoren op de structuur van de haarvaten. De haarvaten uit de controlegroep hadden een diameter van gemiddeld $15.6 \mu\text{m}$. [2] Met de gebruikte waarde voor d_s voegen twee bloedvaten dus samen als de bloedvaten voor meer dan driekwart overlappen, dan is de afstand tussen het midden van beide bloedvaten kleiner dan d_s .

Gebaseerd op deze parameters zijn er hypothetische waarden gebruikt voor de overige parameters. Zo is de "diffusiecoëfficiënt" D_S voor de verstijving meer dan 30x zo klein genomen, omdat de diffusie van angiogene factoren sneller zal gaan dan verstijving van weefsel. De diffusiecoëfficiënt voor zuurstof is daarentegen iets groter genomen: $0.5 \text{ mm}^2/\text{uur}$, omdat zuurstof relatief klein is en veel wordt gebruikt in cellen. Door een hogere concentratiegradiënt zal zuurstof sneller diffunderen. Verder zijn $\gamma_{c,j}(t)$, $\gamma_l(t)$ en $\gamma_{t,j}(t)$ constant genomen en $\gamma_S = 1 \text{ mol}/\text{mm}^2/\text{uur}$.

Tabel 5.1: Gebruikte waarden voor parameters

Parameter	Waarde	Eenheid	Parameter	Waarde	Eenheid
dt	0.1	uur	β	2	-
D_e	$3.75 \cdot 10^{-6}$	mm/uur	μ_c	10	-
d_{max}	$7.5 \cdot 10^{-3}$	mm/uur	μ_s	1	-
$\gamma_{c,j}$	$5 \cdot 10^{-2}$	mol/mm ² /uur	d_s	$4 \cdot 10^{-3}$	mm
γ_l	$1.5 \cdot 10^{-2}$	mol/mm/uur	d_{stop}	0.01	mm
$\gamma_{t,j}$	$3 \cdot 10^{-2}$	mol/mm ² /uur	\hat{c}_O	10^{-2}	M
γ_S	1	mol/mm ² /uur	g_{groei}	10^{-3}	mol
D_c	0.372	mm ² /uur	h_1	0.001	-
D_S	10^{-2}	mm ² /uur	h_2	0.04	-
D_O	0.5	mm ² /uur			



Figuur 5.1: Random walk 2D

5.1. ANGIOGENESE

5.1.1. RANDOM WALK

In figuur 5.1 en 5.2 zijn simulaties te zien van de random walk volgens modelvergelijking (3.1) in twee dimensies en drie dimensies. Daarbij is één simulatie in dikgedrukt rood in beide grafieken te zien als enige simulatie (links) of als één van de twintig simulaties (rechts). In de figuren is goed te zien dat de bloedvaten niet naar een specifiek punt groeien, maar willekeurig zoals verwacht.

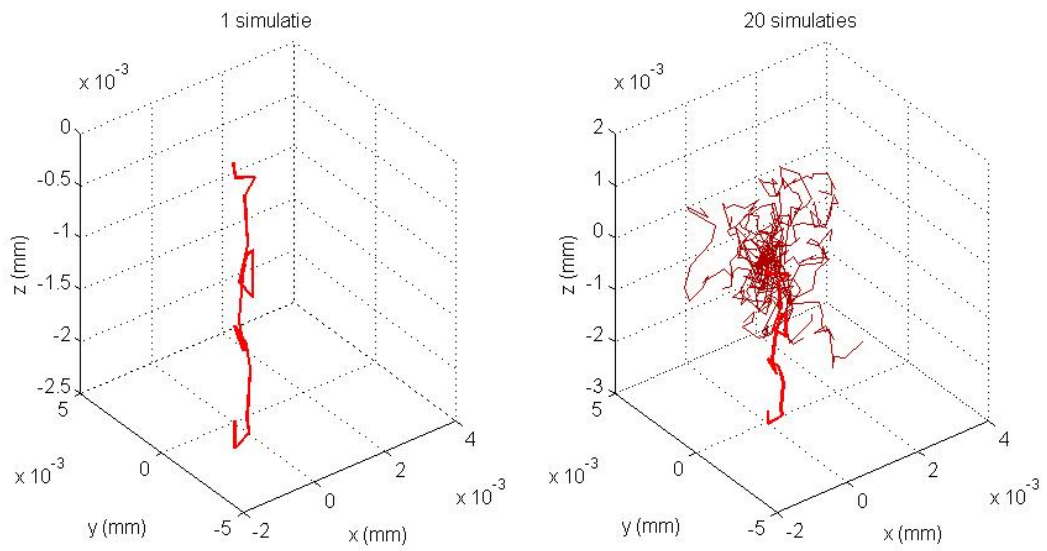
5.1.2. CHEMOTAXIS

In figuur 5.3 zijn simulaties te zien van het model volgens vergelijking (3.2). Naast de *random walk* is nu ook de chemotaxis gemodelleerd. In de figuur is duidelijk te zien dat de bloedvaten richting de tumor groeien op positie $(0.5, -0.5)$. Wanneer de toppen van de bloedvaten het midden van de tumor bereiken, lijken ze daarna willekeurig heen en weer te groeien door de tumor. Dit is ook te zien in figuur 5.4, waarin de gemiddelde x -coördinaat en de standaard afwijking van de toppen van de bloedvaten uiteen zijn gezet tegen de tijd. De gemiddeldes en standaard afwijkingen zijn berekend op basis van de toppen van bloedvaten van 1000 simulaties. Het gemiddelde van de x -coördinaat neemt steeds meer toe tot het de 0.5 mm bereikt en blijft dan ongeveer gelijk aan 0.5 mm. De standaard afwijking wordt hierbij steeds groter, met een piek rond het moment dat de toppen van het bloedvat het midden van de tumor bereiken. Deze piek is te verklaren door de vorm van de grafiek van de gradiënt van de concentratie in de x -richting, te zien in figuur 5.5. Merk op dat wegens symmetrie de grafiek voor de divergentie in y -richting dezelfde vorm heeft. In deze figuur is de partiële afgeleide van de concentratie c naar x , $\frac{\partial c}{\partial x}$, weergegeven wanneer de tumor in het punt $(0,0)$ is. Net naast de oorsprong is er een maximum in het punt $(-0.1,0)$ en een minimum in het punt $(0.1,0)$. In het punt $(0,0)$ is de partiële afgeleide $\frac{\partial c}{\partial x}$ gelijk aan 0. Hierdoor schieten de bloedvaten als ze dichtbij de tumor zijn door en wordt de standaard afwijking groter. Daarnaast is in de figuur te zien dat de gradiënt groter is in punten dichterbij de oorsprong. Dit verklaart de toenemende helling tot $x = 0.5$ mm in het gemiddelde uit figuur 5.4.

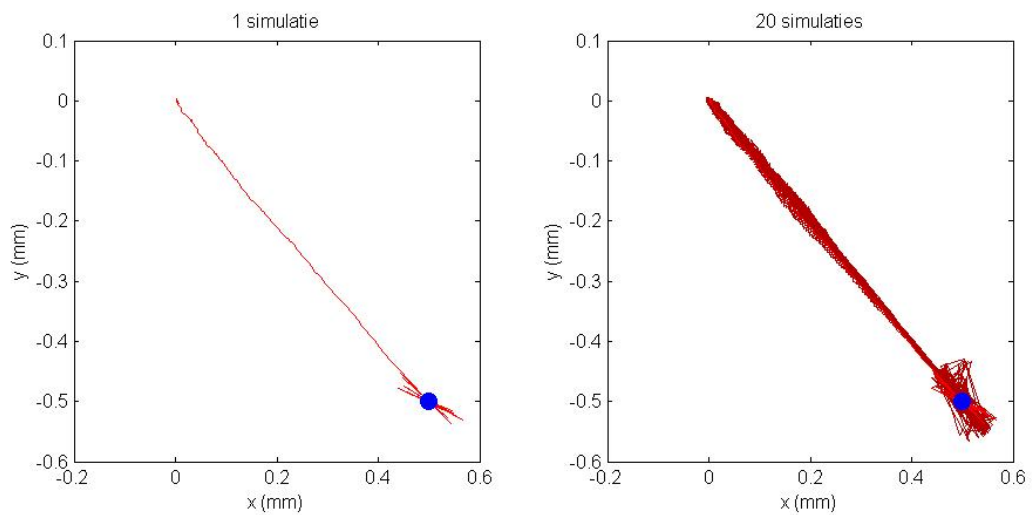
5.1.3. SPLITSSEN EN SAMENVOEGEN

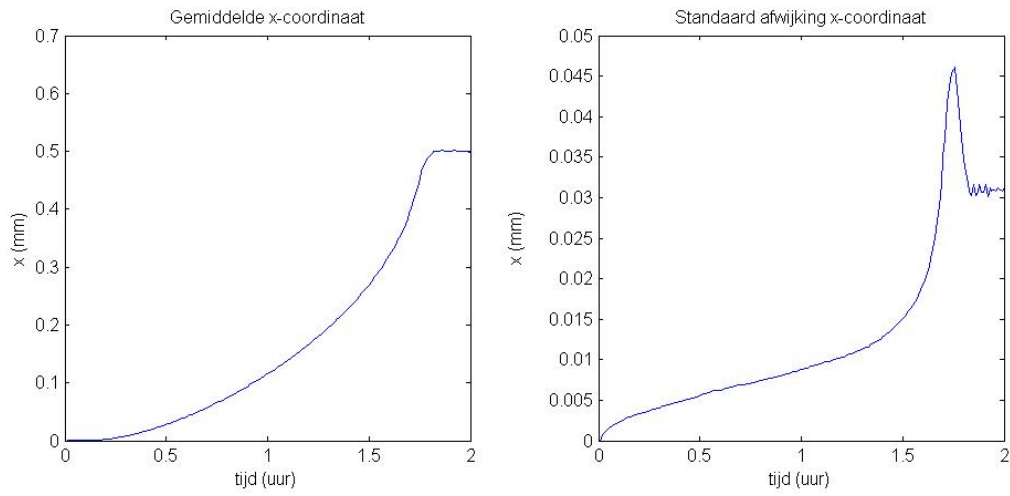
In figuur 5.6 en 5.7 is een simulatie weergegeven van een bloedvat dat splitst en samenvoegt met andere bloedvaten die te dichtbij groeien. De simulatie bestaat uit 20 tijdstappen met een tijdstapgrootte van $dt = 0.1$ uur. De kans dat een bloedvat splitst in een bepaald tijdsinterval $[t, t + dt]$ is gelijk genomen aan éénmaal de tijdstap, dus 0.1. Twee verschillende bloedvaten voegen samen als de afstand tussen twee bloedvaten kleiner is dan $4 \cdot 10^{-3}$ mm. Verder is er een kleinere waarde voor μ genomen dan in tabel 5.1 staat, namelijk $\mu_c = 1$. Hierdoor is de kans groter dat twee verschillende bloedvaten kruisen en samenvoegen, waardoor het splitsen en samenvoegen van bloedvaten duidelijk kan worden weergegeven.

In figuur 5.6 is te zien dat het “moederbloedvat” meerdere malen splitst. In de linkergrafiek is te zien dat de bloedvaten verder splitsen, maar niet samenvoegen als ze een ander bloedvat kruisen of te dicht erbij groeien.

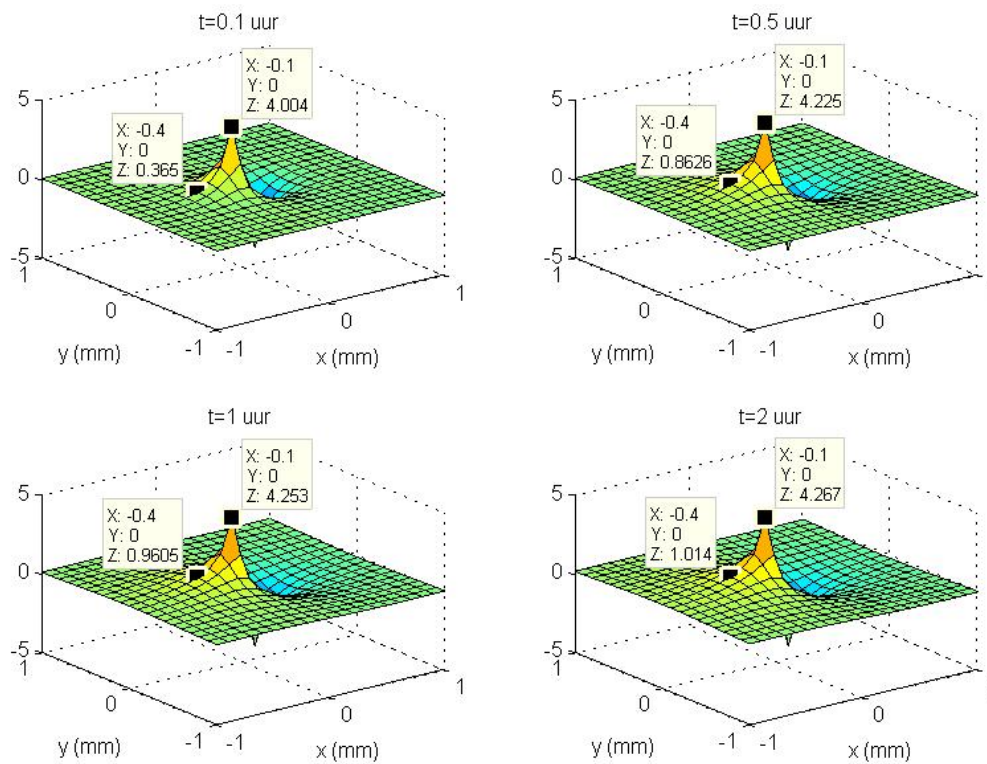


Figuur 5.2: Random walk 3D

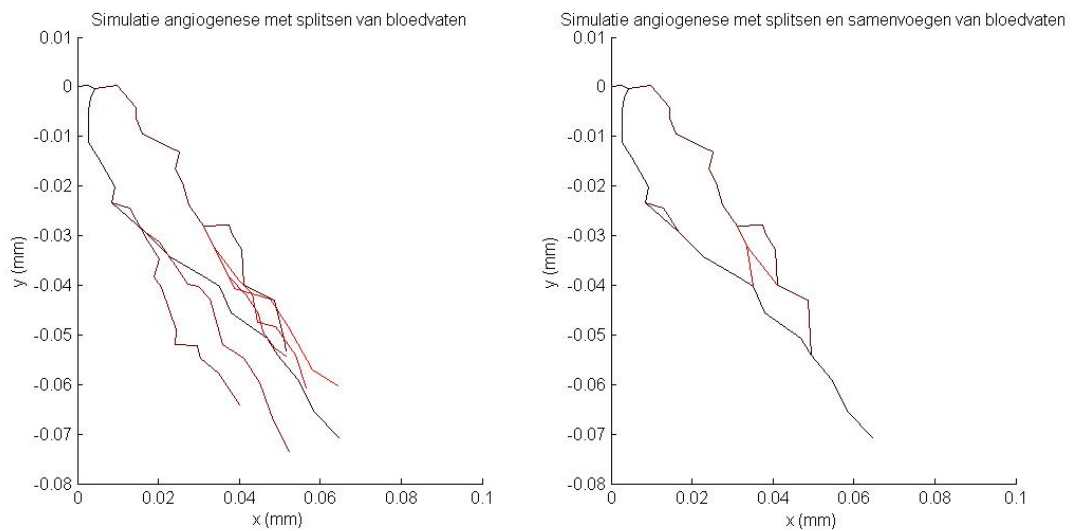
Figuur 5.3: Chemotaxis en *random walk*



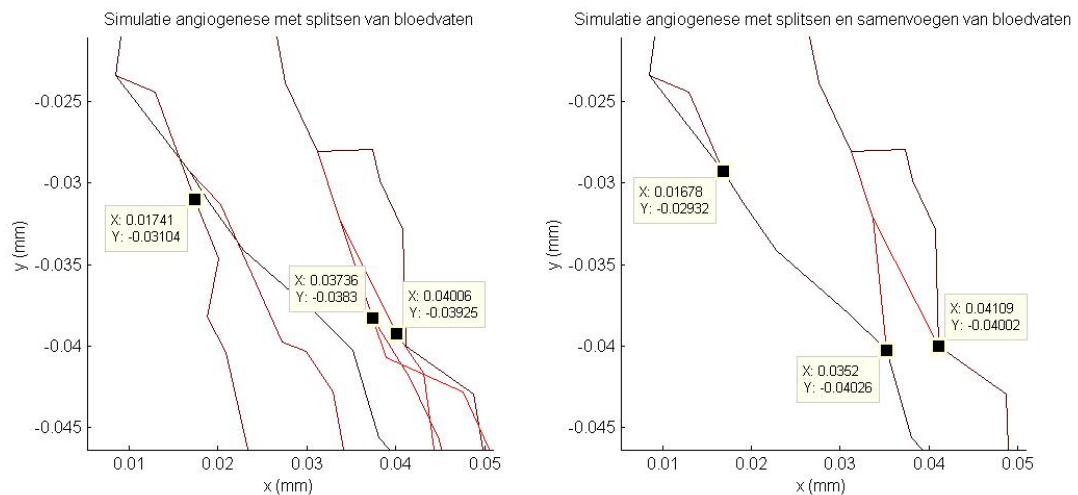
Figuur 5.4: Gemiddelde x -coördinaat en standaard afwijking van de positie van de toppen, volgens model 3.2, gebaseerd op 1000 simulaties.



Figuur 5.5: $\frac{\partial c}{\partial x}$ van de concentratie angiogene factoren



Figuur 5.6: Splitsen en samenvoegen van bloedvaten



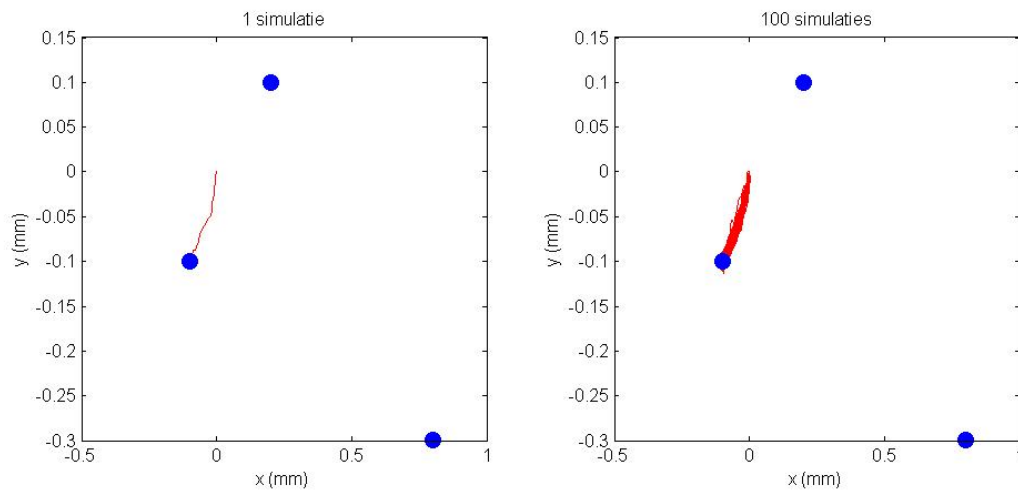
Figuur 5.7: Splitsen en samenvoegen van bloedvaten, ingezoomd uit figuur 5.6

In de rechtergrafiek van figuur 5.6 voegen bloedvaten wel samen als ze elkaar kruisen of te dicht bij elkaar groeien.

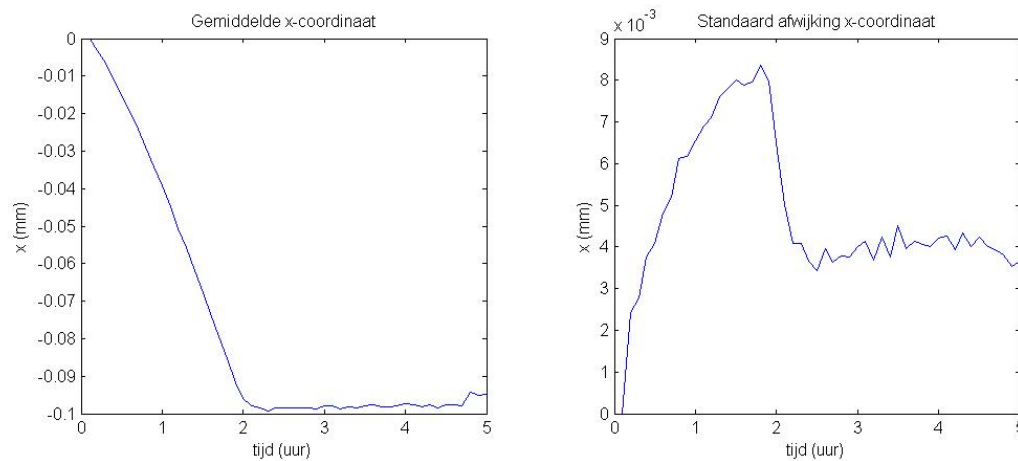
In figuur 5.7 is een deel van de grafieken uit figuur 5.6 vergroot weergegeven. In deze figuur is duidelijk te zien dat nieuw ontstane bloedvaten samenvoegen met bestaande bloedvaten. Een deel van de bloedvaten uit de linkergrafiek staan niet in de rechtergrafiek. Deze bloedvaten zijn namelijk uit een bloedvat ontstaan dat is samengevoegd en zijn daarom verwijderd. Uiteindelijk ontstaat er een netwerk van bloedvaten.

5.1.4. MEERDERE TUMOREN

In figuur 5.8 zijn simulaties te zien van het model volgens vergelijking (3.9). In de figuur zijn drie tumoren gemodelleerd op de plaatsen $(-0.1, -0.1)$, $(0.2, 0.1)$ en $(0.8, -0.3)$. De bloedvaten groeien richting de eerstgenoemde en dichtstbijzijnde tumor. In figuur 5.9 zijn het gemiddelde en de standaard afwijking van de x -coördinaat van de toppen van de “moederbloedvaten” (het eerste bloedvat, geen vertakking) uitgezet tegen de tijd. Het gemiddelde en de standaard afwijking zijn berekend op basis van 100 simulaties. In de figuur is goed te zien dat de gemiddelde x -coördinaat de 0.1 mm nadert en dat de standaard afwijking daarbij toeneemt met een piek rond het moment dat de bloedvaten de het midden van de tumor bereiken. Uit het gemiddelde blijkt dat de bloedvaten rond $t = 2$ uur de tumor in $(-0.1, -0.1)$ bereiken. De bloedvaten groeien dus minder snel dan de bloedvaten uit figuur 5.3, terwijl de tumor daar verder weg ligt van de oorsprong, op $(-0.5, -0.5)$.



Figuur 5.8: Angiogenese bij meerdere tumoren in $(-0.1, -0.1)$, $(0.2, 0.1)$ en $(0.8, -0.3)$



Figuur 5.9: Gemiddelde x -coördinaat en standaard afwijking van de positie van de toppen bij meerdere tumoren, volgens model 3.9, gebaseerd op 100 simulaties.

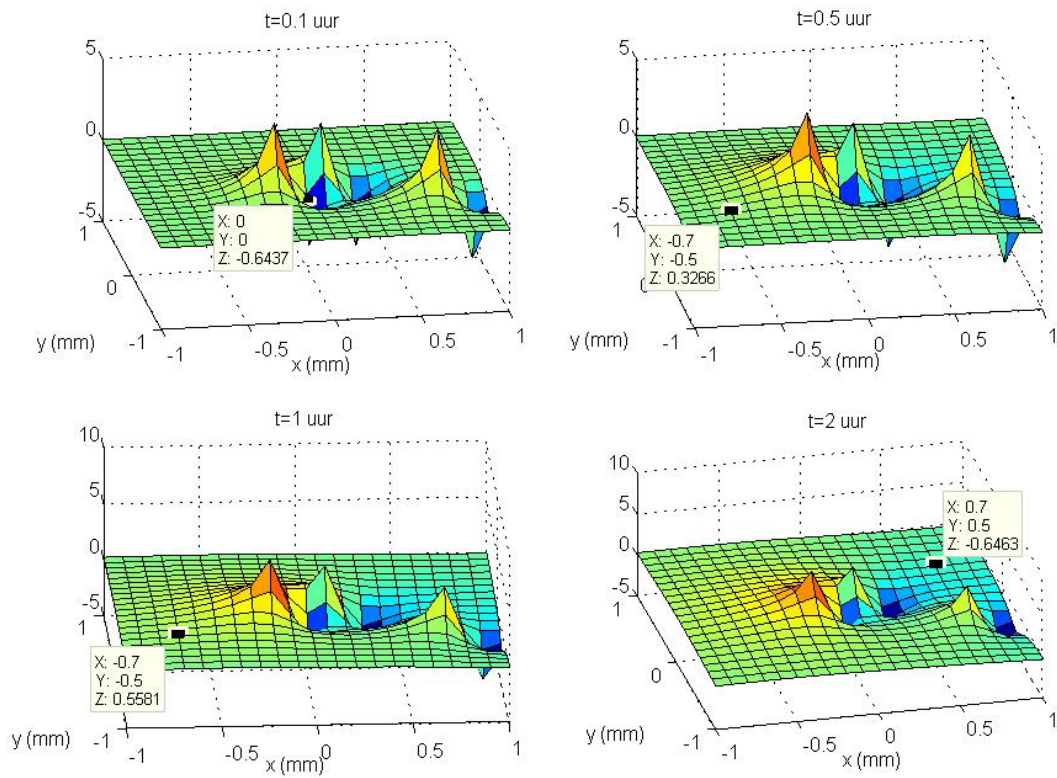
In figuur 5.10 is de partiële afgeleide van de concentratie angiogene factoren naar x weergegeven op verschillende tijden. Hierin is te zien dat de partiële afgeleide $\frac{\partial c}{\partial x}$ negatief is op $t = 0.1$ uur, wat de groei van de bloedvaten richting de tumor in $(-0.1, -0.1)$ ondersteunt. Door de tumor in $(0.2, 0.1)$ is de partiële afgeleide lager in de oorsprong. Dit verklaart het feit dat de bloedvaten in figuur 5.8 de tumor later bereiken dan de bloedvaten in figuur 5.3 terwijl de bloedvaten uit de laatste figuur een langere afstand overbruggen.

In figuur 5.11 zijn simulaties te zien van de angiogenese waarbij er twee tumoren even ver van de oorsprong liggen, in $(-0.3, 0.2)$ en $(0.3, 0.2)$. Hierin is te zien dat wanneer tumoren even ver van de oorsprong liggen, het bloedvat met een boog naar één van beide tumoren groeit. Door *random walk* groeit het bloedvat dichterbij één van beide tumoren en groeit dan door naar de dichtstbijzijnde tumor. In figuur 5.12 is de partiële afgeleide $\frac{\partial c}{\partial x}$ weergegeven. Hierin is te zien dat de partiële afgeleide in de oorsprong verwaarloosbaar klein is.

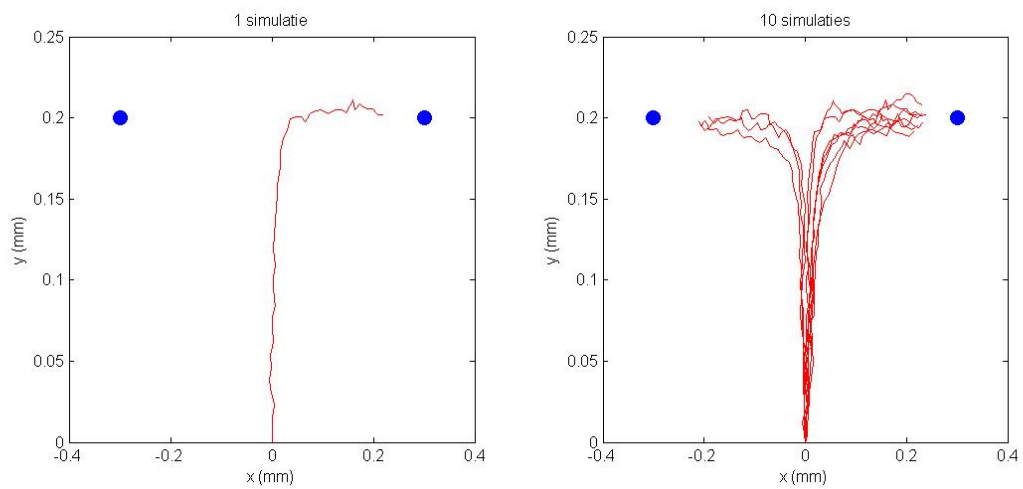
5.1.5. MECHANOTAXIS

In figuur 5.13 zijn de simulaties van de angiogenese volgens het model van vergelijking (3.18) weergegeven. Net als bij enkel chemotaxis groeien de bloedvaten richting de tumor en schieten ze door als ze het midden van de tumor bereiken.

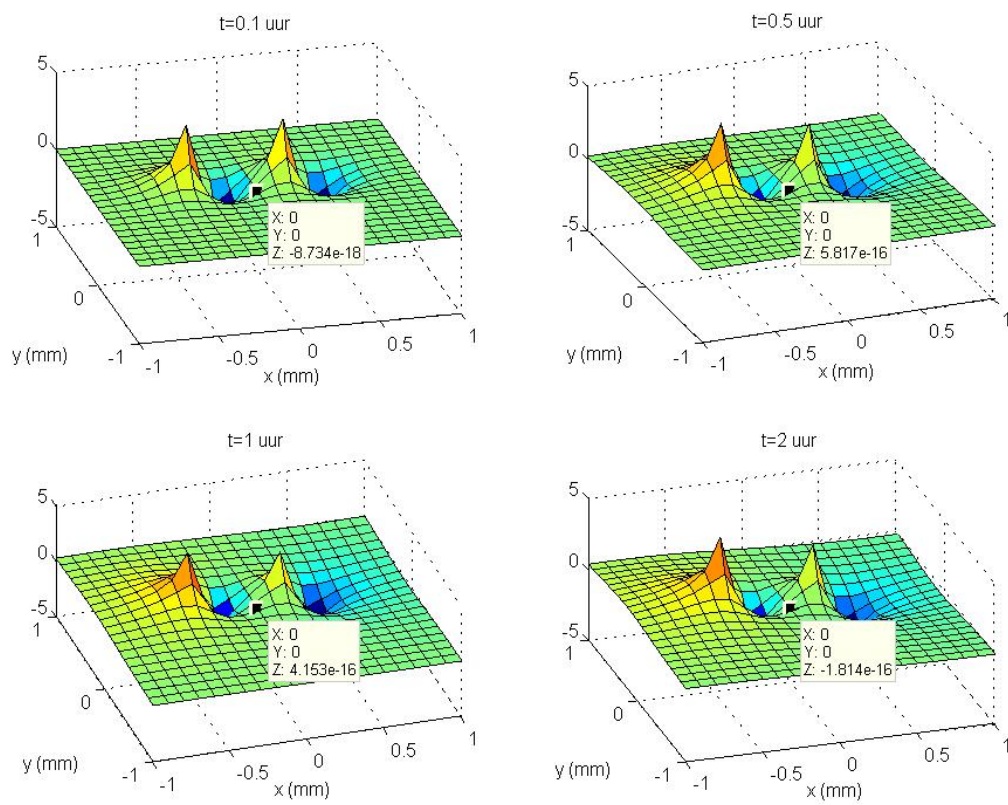
In figuur 5.14 is de gradiënt in x -richting van de stijfheid gemodelleerd. Zoals in paragraaf 4.1.5 is uitgelegd, verandert de stijfheid van het weefsel tot en met $t = 1$ volgens de diffusievergelijking en blijft dan hetzelfde. In figuur 5.14 bevindt de tumor zich in $(0, 0)$. Uit de figuur blijkt dat de absolute waarde van de gradiënt rond het midden van de tumor het grootst is en op $t = 1$ uur vanaf $|x| \geq 0.8$ mm verwaarloosbaar klein wordt. Dit



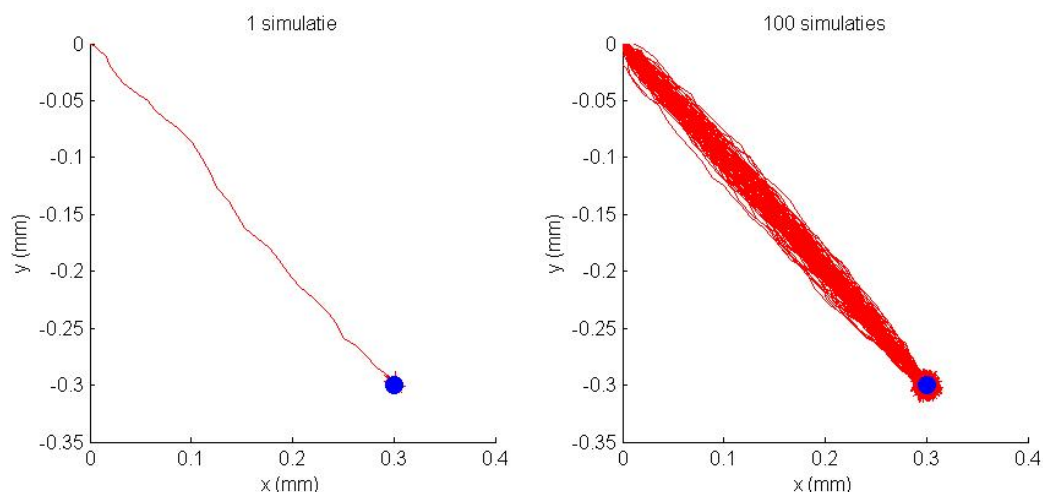
Figuur 5.10: $\frac{\partial c}{\partial x}$ van de concentratie angiogene factoren bij tumoren in $(-0.1, -0.1)$, $(0.2, 0.1)$ en $(0.8, -0.3)$



Figuur 5.11: Angiogenese bij meerdere tumoren in $(-0.3, -0.2)$ en $(0.3, 0.2)$



Figuur 5.12: $\frac{\partial c}{\partial x}$ van de concentratie angiogene factoren bij tumoren in $(-0.3, -0.2)$ en $(0.3, 0.2)$



Figuur 5.13: Angiogenese met mechanotaxis, chemotaxis en *random walk*

kan worden gezien als verstijving van het weefsel dat binnen een afstand van 0.8 mm bij de tumor ligt. De verstijving tussen een afstand van ongeveer 0.7 – 0.8 mm is dusdanig klein dat de bloedvaten nog niet richting de tumor groeien, te zien in figuur 5.15. In deze figuur is de angiogenese gesimuleerd met mechanotaxis maar zonder chemotaxis ($\mu_c = 0$). In de linkergrafiek is te zien dat bloedvaten wel naar de tumor in (0.3, 0.3) groeien, maar willekeurig groeien als de tumor verder ligt in (0.5, 0.5).

In figuur 5.16 is de simulatie van angiogenese met mechanotaxis maar zonder chemotaxis weergegeven wanneer de tumor in (0.4, 0.4) ligt. Hierin lijken de bloedvaten in het begin door *random walk* willekeurig te groeien, maar groeien richting de tumor als de top dichtbij de tumor komt. In de rechtergrafiek in de figuur is te zien dat sommige bloedvaten eerder richting de tumor groeien dan andere en dus ook dichtbij de tumor zijn.

In figuur 5.17 zijn de simulaties weergegeven van het model volgens vergelijking (3.18) maar dan met drie tumoren in de punten $(-0.1, -0.1)$, $(0.2, 0.1)$ en $(0.8, -0.3)$. Net zoals de bloedvaten uit figuur 5.8, groeien de bloedvaten in figuur 5.17 door tot het midden van de tumor in $(-0.1, -0.1)$.

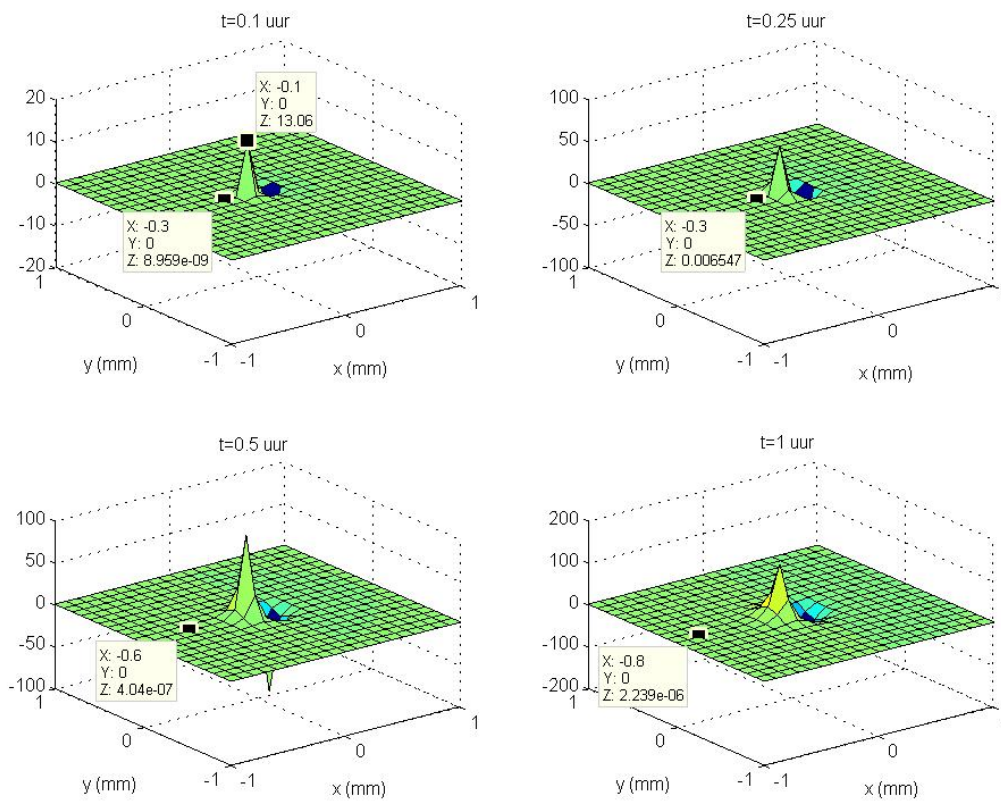
In de linkergrafiek van figuur 5.18 is het gemiddelde van x -coördinaat van de toppen van de moederbloedvaten weergegeven. Het gemiddelde nadert de x -coördinaat van de eerste tumor, -0.1 mm, maar minder dicht dan het gemiddelde uit figuur 5.4. De bloedvaten bereiken de tumor eerder dan de bloedvaten uit figuur 5.4, waarin wel chemotaxis is gemodelleerd maar geen mechanotaxis. In de rechtergrafiek van figuur 5.18 is de standaard afwijking weergegeven. De standaard afwijking neemt eerst toe en heeft een piek rond het moment dat de bloedvaten het midden van de tumor bereiken, net zoals in figuur 5.9. De standaard afwijking met mechanotaxis uit figuur 5.18 is lager dan de standaard afwijking zonder mechanotaxis uit figuur 5.9. Het gemiddelde en standaard afwijking zijn berekend op basis van 100 simulaties.

5.1.6. EINDE ANGIOGENESE

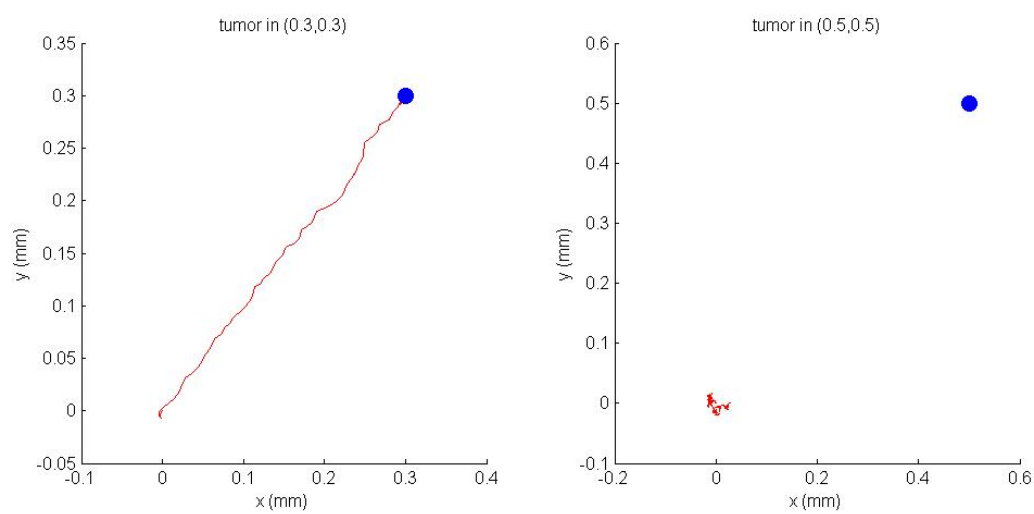
In figuur 5.19 zijn simulaties weergegeven van de angiogenese waarbij de bloedvaten stoppen met groeien als de afstand tussen de top van het bloedvat en het midden van de tumor kleiner is dan d_{stop} . Om het verschil duidelijk te maken is $d_{stop} = 0.05$ mm genomen, groter dan de waarde voor d_{stop} uit tabel 5.1.

5.2. ZUURSTOFCONCENTRATIE

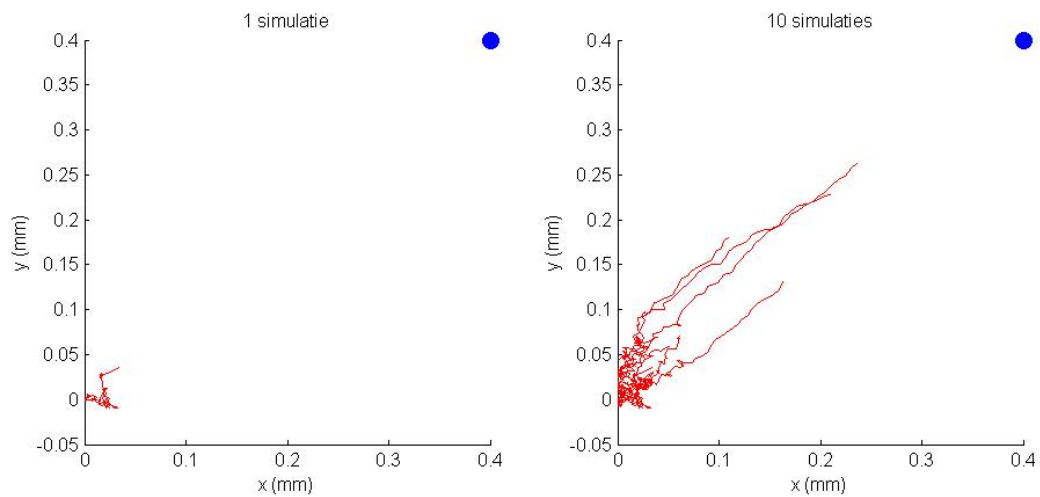
In deze paragraaf zullen een aantal simulaties van het model voor de zuurstofconcentratie volgens vergelijking (3.20) gepresenteerd worden, waarbij γ_L varieert. In figuur 5.20 is de zuurstofconcentratie op verschillende tijdstippen weergegeven, waarin $\gamma_L = 3 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur is genomen. De zuurstofconcentratie is berekend op basis van de simulatie van angiogenese te zien in de linkergrafiek van figuur 5.21. In figuur 5.20 is te zien dat de tumor in $(-0.3, -0.3)$ zuurstof onttrekt aan de omgeving, waardoor de zuurstofconcentratie rondom de tumor afneemt. Vanaf $t = 1$ uur is er een kleine piek te zien die ontstaat door de groei van bloedvaten. In de lijn van het bloedvat wordt de zuurstofconcentratie hoger en op $t = 5$ uur is de zuurstofconcentratie in de tumor nog 0 M. In de rechtergrafiek uit figuur 5.21 zijn de zuurstofconcentraties in de punten $(0, 0)$ en $(-0.3, -0.3)$ uitgezet tegen de tijd. Te zien is dat de zuurstofconcentratie in de tumor meteen naar 0 M gaat. De zuurstofconcentratie in de oorsprong neemt af tot ongeveer 0.0035 M en neemt dan weer toe.



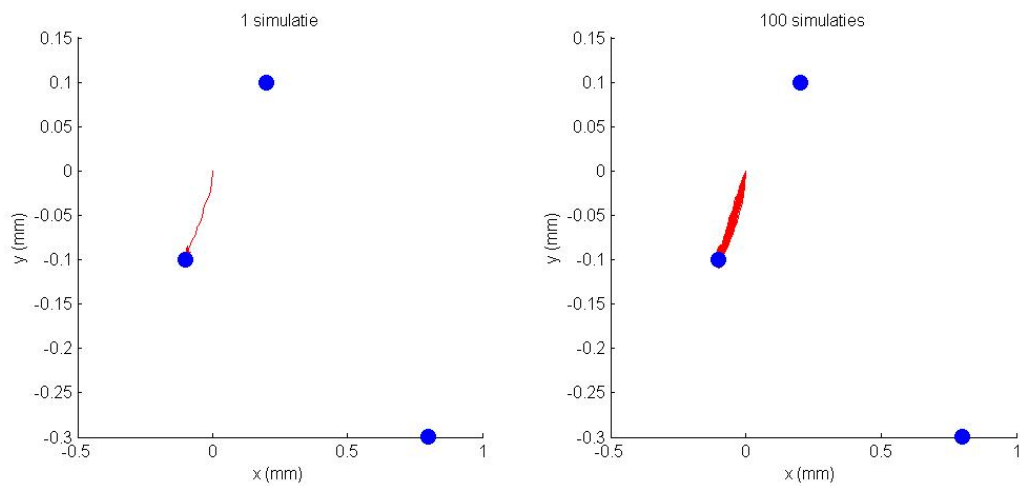
Figuur 5.14: Gradiënt stijfheid op verschillende tijdstippen



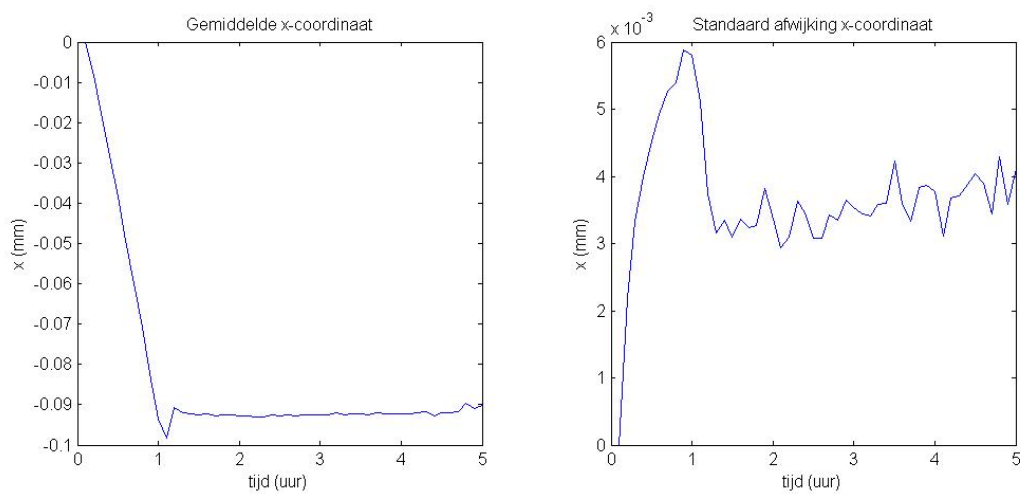
Figuur 5.15: Angiogenese met mechanotaxis en *random walk*, maar zonder chemotaxis met tumoren in (0.3, 0.3) (links) en (0.5, 0.5) (rechts)



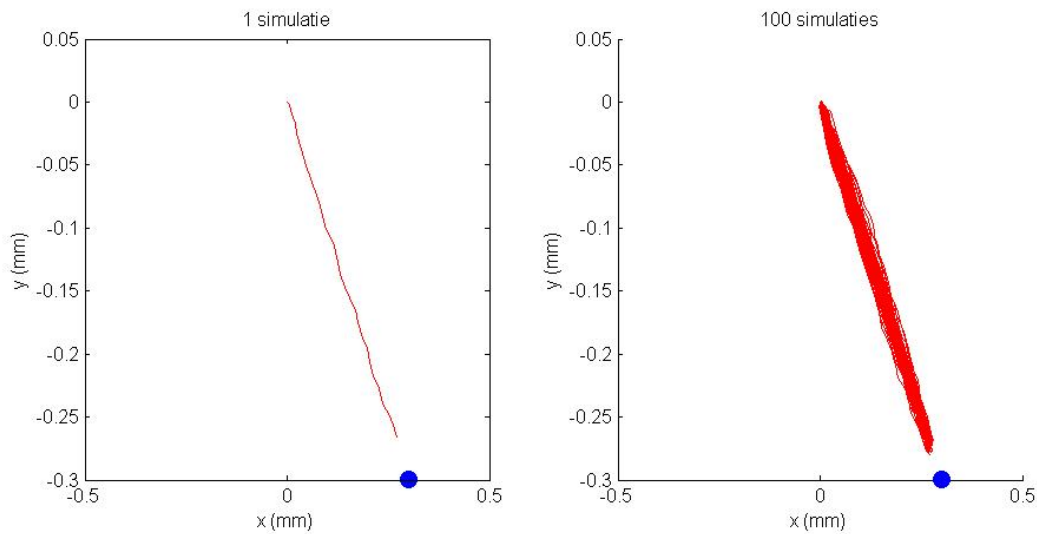
Figuur 5.16: Angiogenese met mechanotaxis en *random walk*, maar zonder chemotaxis met een tumor in $(0.4, 0.4)$



Figuur 5.17: Angiogenese met mechanotaxis, chemotaxis en *random walk* bij tumoren in $(-0.1, -0.1)$, $(0.2, 0.1)$ en $(0.8, -0.3)$



Figuur 5.18: Gemiddelde x -coördinaat en standaard afwijking van de positie van de toppen volgens model 3.18 bij tumoren in $(-0.1, -0.1)$, $(0.2, 0.1)$ en $(0.8, -0.3)$, gebaseerd op 100 simulaties.



Figuur 5.19: Simulaties angiogenese volgens model 3.18 met einde groei bloedvaten, $d_{stop} = 0.05$ mm

In figuur 5.22 is de zuurstofconcentratie te zien als $\gamma_L = 6 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur. De zuurstofconcentratie is berekend op basis van de simulatie te zien in figuur 5.23. In figuur 5.22 is te zien dat de zuurstofconcentratie eerst afneemt rond $(-0.3, -0.3)$ door zuurstofverbruik van de tumor. Op $t = 1$ uur is een kleine piek te zien in de oorsprong. Na langere tijd neemt de zuurstofconcentratie toe in de lijn tussen de tumor en de oorsprong en dus parallel aan het bloedvat. Op $t = 5$ uur is de zuurstofconcentratie in de tumor verhoogt naar 0.007 M. In de rechtergrafiek uit figuur 5.23 is te zien dat de zuurstofconcentratie in de tumor afneemt naar 0 M, maar vanaf $t = 4.5$ uur weer toeneemt. De zuurstofconcentratie in de oorsprong neemt eerst af tot ongeveer 0.006 M en neemt dan weer toe. De zuurstofconcentratie neemt minder en kortere tijd af dan in vergelijking met figuur 5.21 waarin de waarde voor γ_L twee keer zo klein is.

In figuur 5.24 is de zuurstofconcentratie te zien als $\gamma_L = 9 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur. Ditmaal is de zuurstofconcentratie is berekend op basis van de simulatie te zien in figuur 5.25. In figuur 5.24 is te zien dat de zuurstofconcentratie eerst afneemt rond de tumor en daarna weer toeneemt rond de bloedvaten. Op $t = 5$ uur is de zuurstofconcentratie in de tumor gelijk aan 0.03 M en dus hoger dan de beginconcentratie van 10^{-2} M. In de rechtergrafiek uit figuur 5.23 is de zuurstofconcentratie in de tumor en in de oorsprong weergegeven. De zuurstofconcentratie in de oorsprong neemt minder af dan bij $\gamma_L = 6 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur (figuur 5.23) en neemt na het minimum meer toe. De zuurstofconcentratie in de tumor gaat net zoals bij $\gamma_L = 3 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur en $\gamma_L = 6 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur meteen af tot 0. Bij $\gamma_L = 9 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur blijft de zuurstofconcentratie in de tumor minder lang gelijk aan 0 M. Daarna neemt de zuurstofconcentratie sneller toe in de tumor dan in de oorsprong.

5.3. TUMORGROOTTE

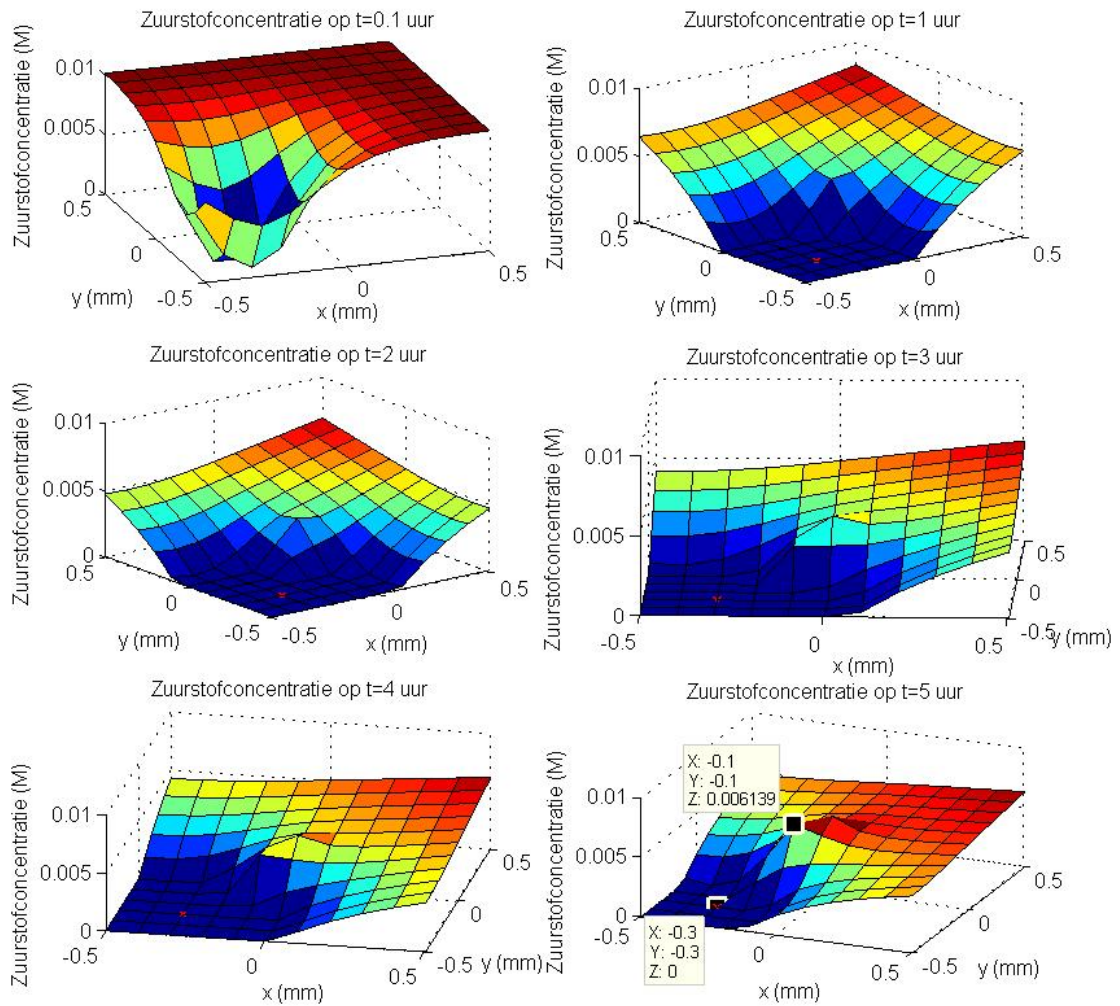
In deze paragraaf zullen de resultaten van de simulaties van de tumorgrootte gepresenteerd worden. De tumorgrootte is gemodelleerd in de vorm van een model voor de straal van de tumor. Er is aangenomen dat de tumor cirkelvormig is en blijft. In model 3.24 staat de sigmoïde functie f . Als sigmoïde functie is een functie van de volgende vorm gebruikt:

$$f(c_0) = \frac{1}{1 + e^{-c_0}}$$

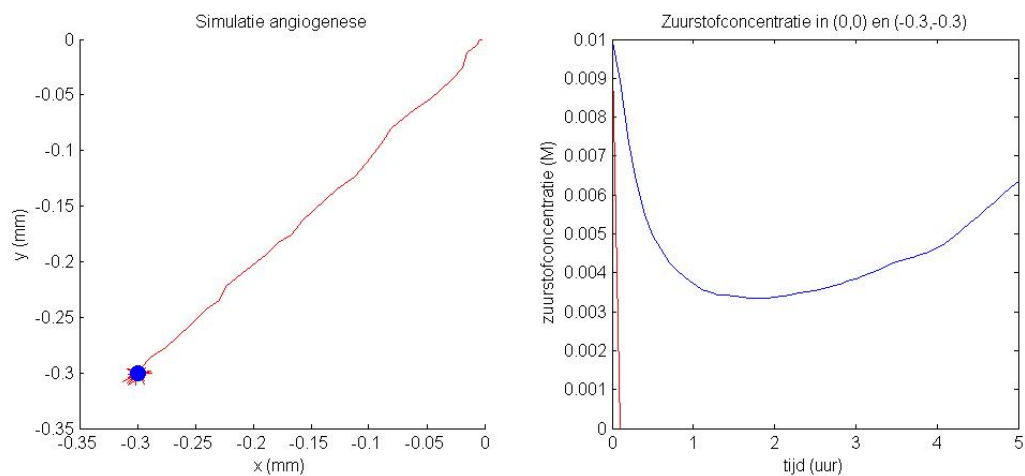
Deze functie is geschaald naar:

$$f(c_0) = \frac{1}{1 + e^{-(c_0 \cdot 5 \cdot 10^2 - 6)}} \quad (5.1)$$

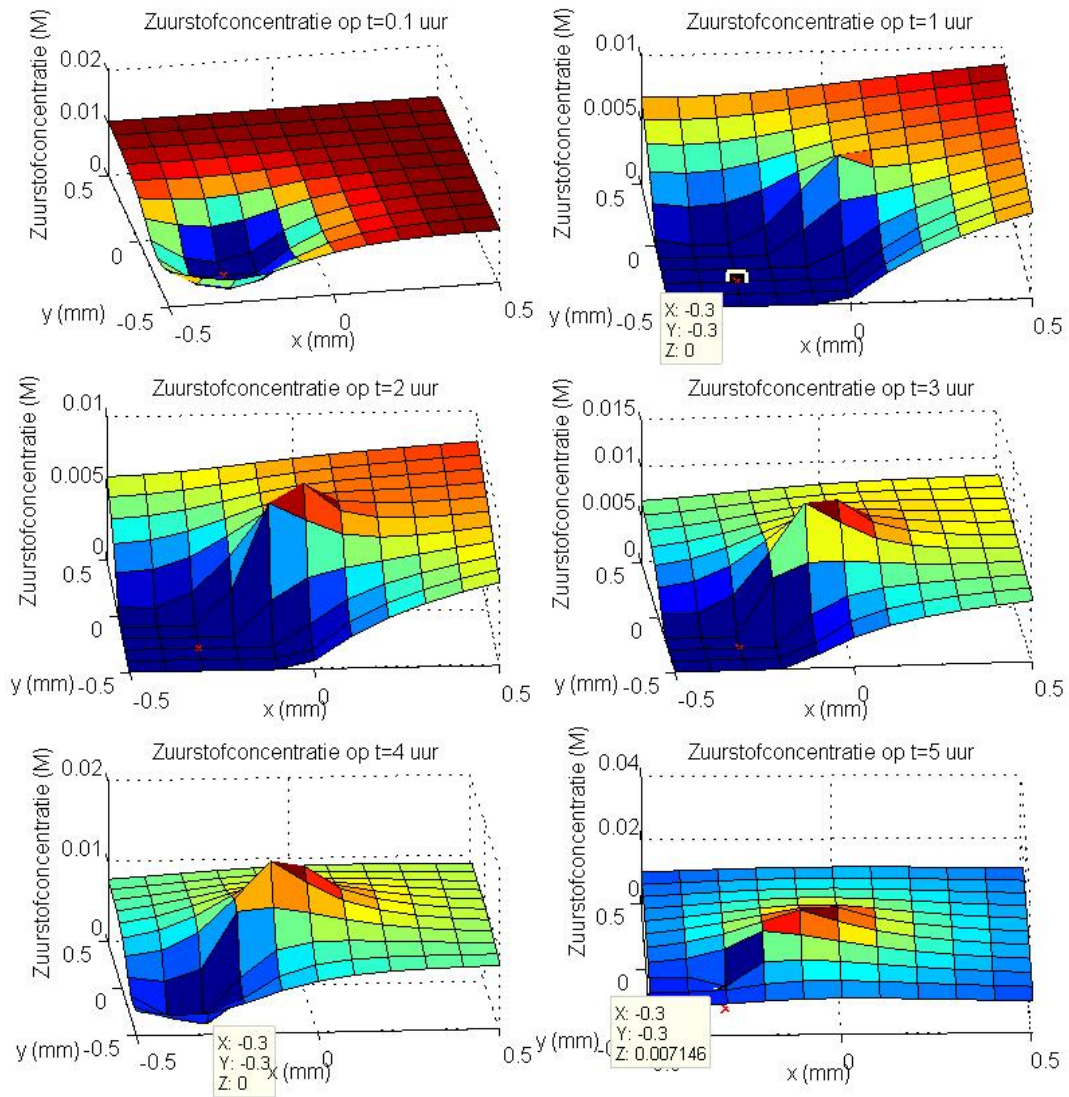
In figuur 5.26 is de grafiek van de functie weergegeven. Verder is $\beta = 2$ genomen. Met deze functie en parameterwaarden is de straal gesimuleerd, te zien in figuur 5.27 waarin $\gamma_L = 3 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur is genomen. In de grafiek linksonder is een deel van de angiogenese weergegeven. Hierin is te zien dat de bloedvaten de tumor hebben bereikt en gestopt zijn met groeien, omdat de afstand tussen de top van het bloedvat en het midden



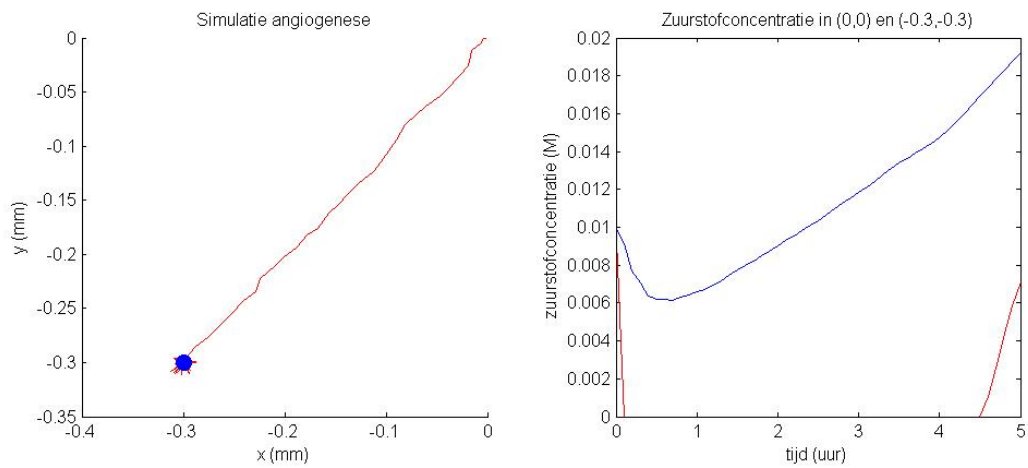
Figuur 5.20: Zuurstofconcentratie op verschillende tijden met $\gamma_L = 3 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur, gebaseerd op de simulatie angiogenese uit figuur 5.21



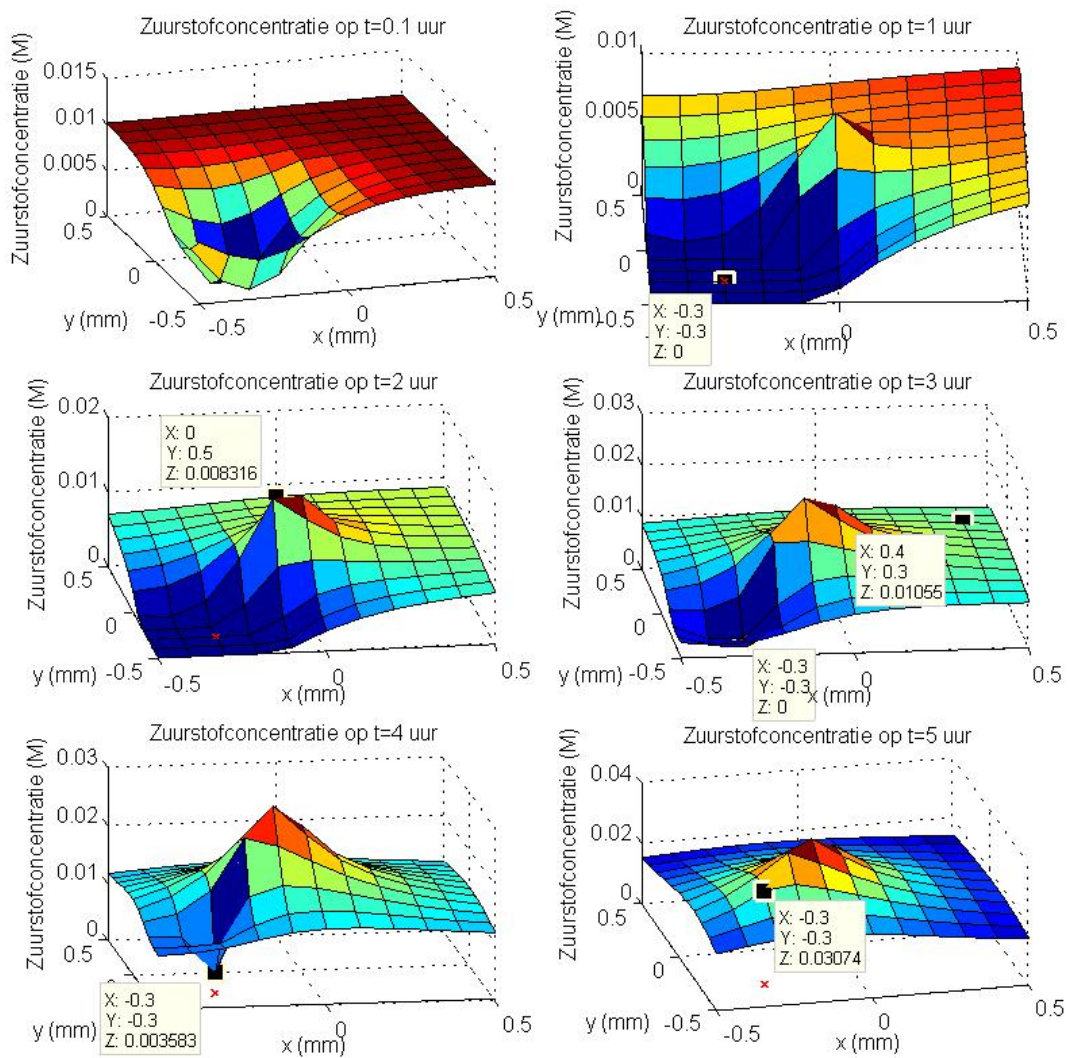
Figuur 5.21: Angiogenese (links) en ontstane zuurstofconcentratie in de punten (0,0) en (-0.3, -0.3) (rechts) met $\gamma_L = 3 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur



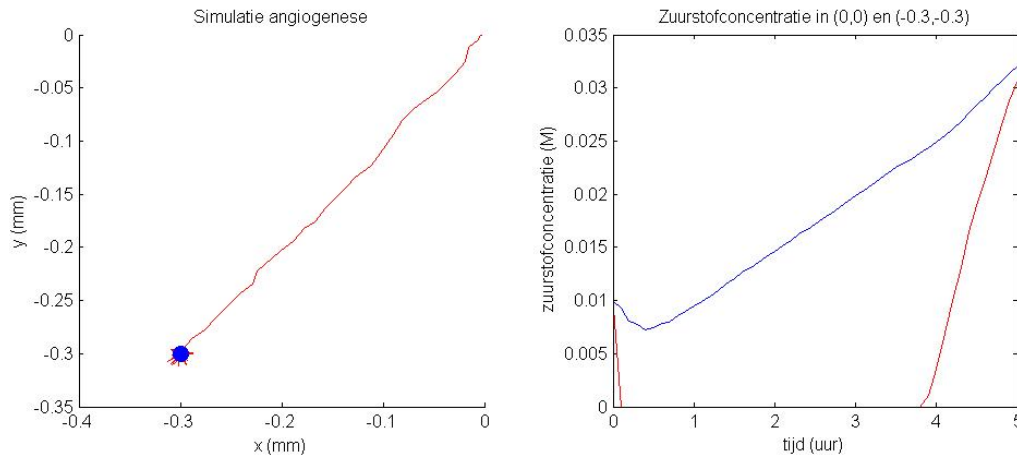
Figuur 5.22: Zuurstofconcentratie op verschillende tijden met $\gamma_L = 6 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur, gebaseerd op de simulatie angiogenese uit figuur 5.23



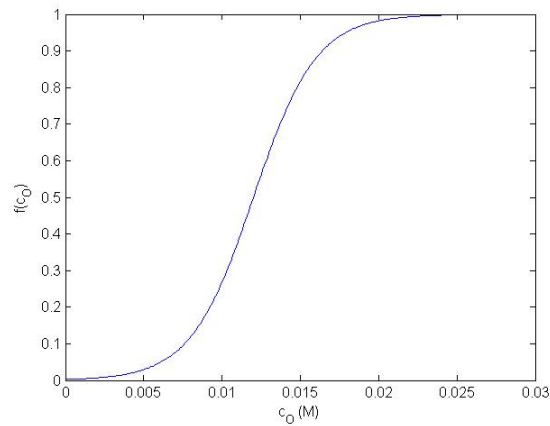
Figuur 5.23: Angiogenese (links) en ontstane zuurstofconcentratie in de punten (0,0) en (-0.3, -0.3) (rechts) met $\gamma_L = 6 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur



Figuur 5.24: Zuurstofconcentratie op verschillende tijden met $\gamma_L = 9 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur, gebaseerd op de simulatie angiogenese uit figuur 5.25



Figuur 5.25: Angiogenese (links) en ontstane zuurstofconcentratie in de punten (0,0) en (-0.3,-0.3) (rechts) met $\gamma_L = 9 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur



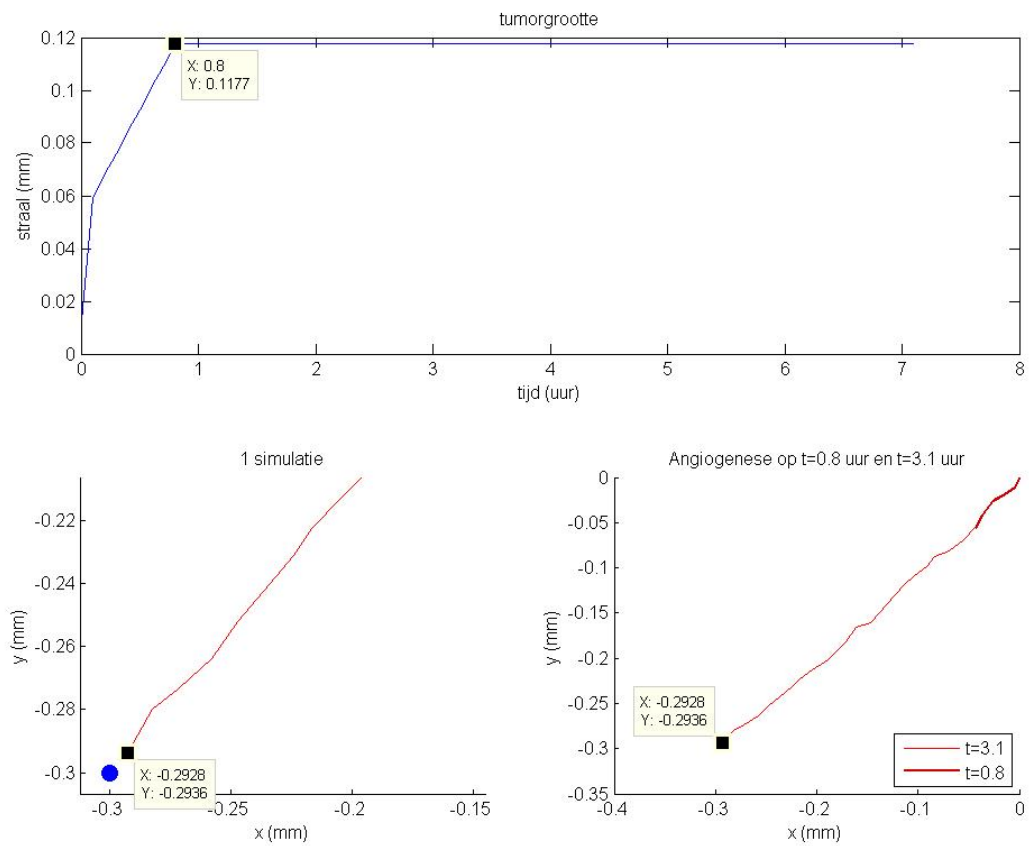
Figuur 5.26: Gevoeligheid van de tumorgroei snelheid afhankelijk van de zuurstofconcentratie

van de tumor kleiner dan d_{stop} is. In de bovenste grafiek is de straal van de tumor uitgezet tegen de tijd. Op $t = 0.8$ uur bereikt de straal een grootte van 0.1177 mm en blijft tot en met $t = 7$ uur hetzelfde. In de grafiek rechtsonder is te zien dat de bloedvaten al op $t = 3.1$ uur dichter dan de afstand d_{stop} bij de tumor waren. In figuur 5.28 zijn de tumor en bloedvaten weergegeven op verschillende tijdstippen. Hierin is ook te zien dat de bloedvaten de tumor al wel hebben bereikt, maar dat de straal van de tumor niet meer toeneemt. Daarom is in de volgende grafieken het einde van de angiogenese niet gemodelleerd, waardoor de bloedvaten door zullen groeien en de zuurstofconcentratie nog toeneemt als de bloedvaten de tumor hebben bereikt.

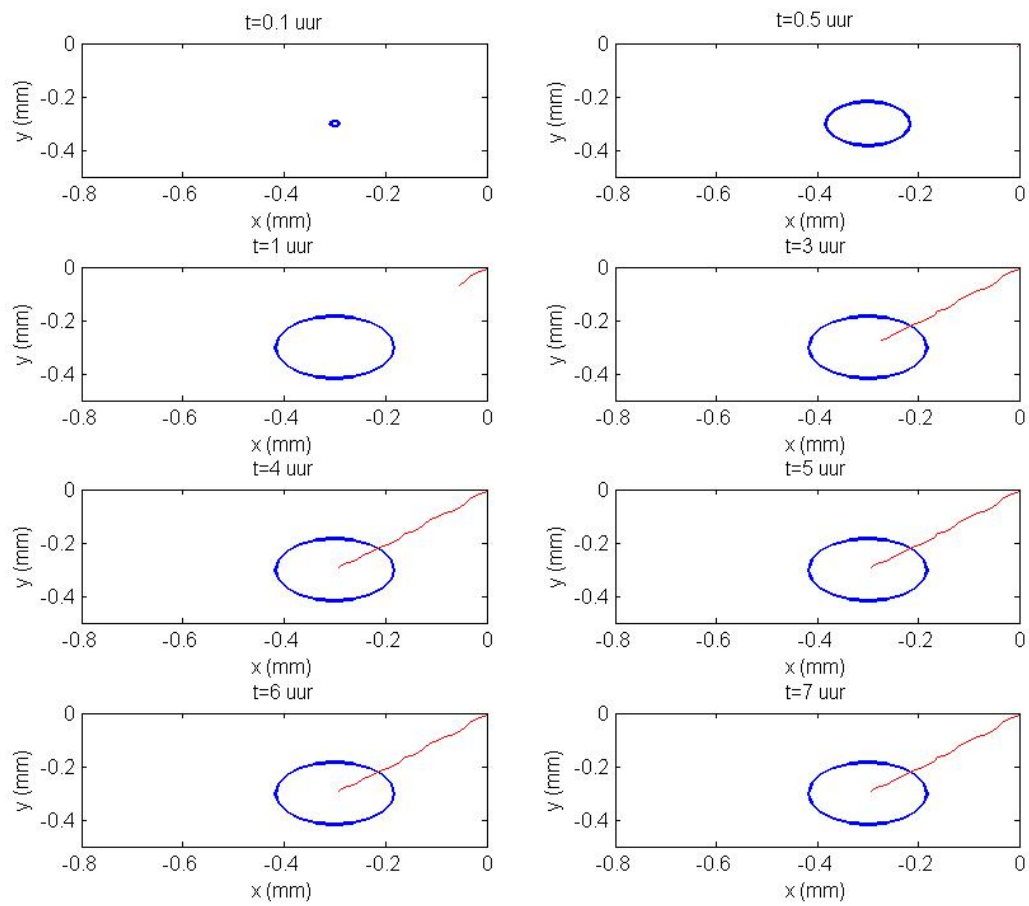
In figuur 5.29 is de straal en angiogenese weergegeven waarin $\gamma_L = 3 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur is genomen en de angiogenese niet stopt als de bloedvaten dichter dan d_{stop} bij de tumor zijn. In de grafiek linksonder is de simulatie van de angiogenese weergegeven waarop de berekening van de zuurstofconcentratie en straal is te zien. In de bovenste grafiek is de straal van de tumor tegen de tijd uitgezet. Tot $t = 0.8$ uur neemt de straal van de tumor toe en blijft daarna gelijk aan 0.1177 mm. Na $t = 4.6$ uur begint de straal weer toe te nemen. In de grafiek rechtsonder is de angiogenese weergegeven op $t = 0.8$ uur en $t = 4.6$ uur. In figuur 5.21 was te zien dat de zuurstofconcentratie in de tumor gelijk naar 0 gaat bij $\gamma_L = 3 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur. Hierdoor beginnen de bloedvaten vrijwel gelijk met groeien en zijn daarom al richting de tumor gegroeid op $t = 0.8$ uur. De straal blijft tussen $t = 0.8$ uur en $t = 4.6$ uur gelijk aan 0.1177 mm. Op $t = 4.6$ uur heeft het bloedvat het midden van de tumor bereikt en is rondom het midden verder gegroeid.

In figuur 5.30 is de ontwikkeling van de angiogenese en tumorgrootte op verschillende tijdstippen te zien. In de figuur is te zien dat de straal toeneemt, hetzelfde blijft en vervolgens verder groeit als de bloedvaten het midden van de tumor hebben bereikt.

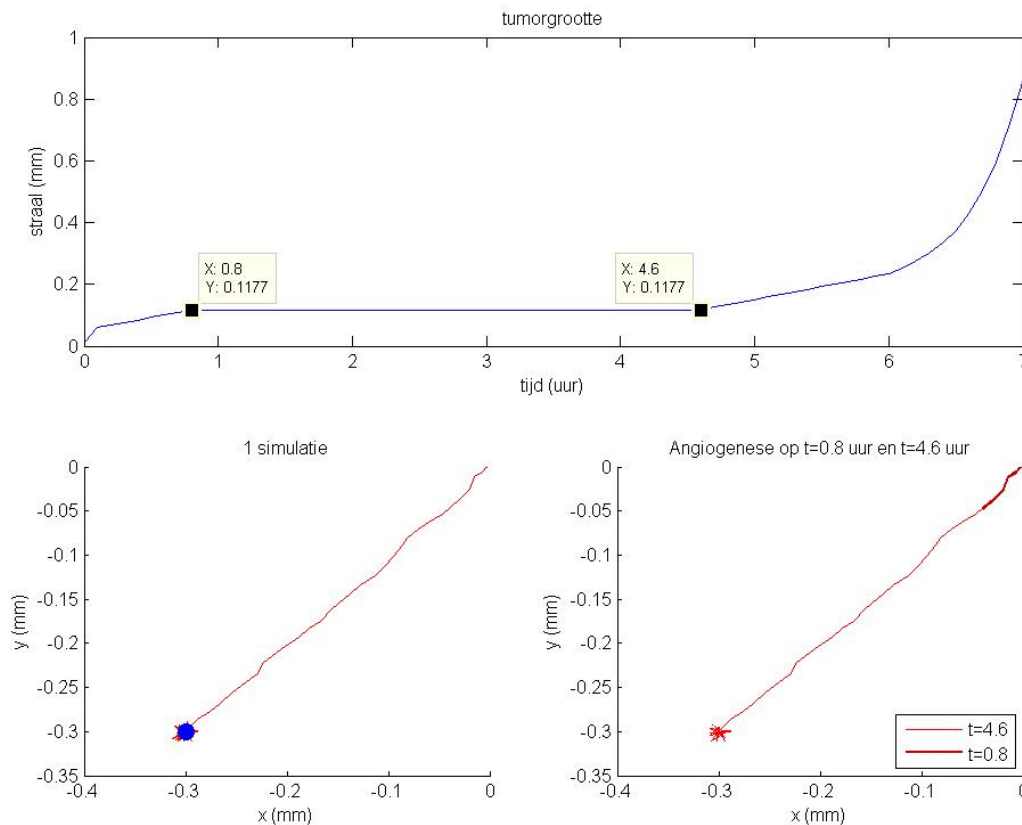
De tumor bereikt een grootte van straal 0.12 mm in fase 1 en 2 (zie hoofdstuk 2). Als de tumor volledig gevasculariseerd is, groeit de tumor verder tot een straal van ongeveer 0.85 mm en zal door blijven groeien als



Figuur 5.27: Tumorgrootte (boven) op basis van een simulatie van de angiogenese (linksonder) met angiogenese op $t = 0.8$ uur en $t = 3.1$ uur weergegeven (rechtsonder), met einde angiogenese, $\gamma_L = 3 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur



Figuur 5.28: Angiogenese en tumorgrootte op verschillende tijdstippen met einde angiogenese, $\gamma_L = 3 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur



Figuur 5.29: Tumorgrootte (boven) op basis van een simulatie van de angiogenese (linksonder) met angiogenese op $t = 0.8$ uur en $t = 4.6$ uur weergegeven (rechtsonder), $\gamma_L = 3 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur

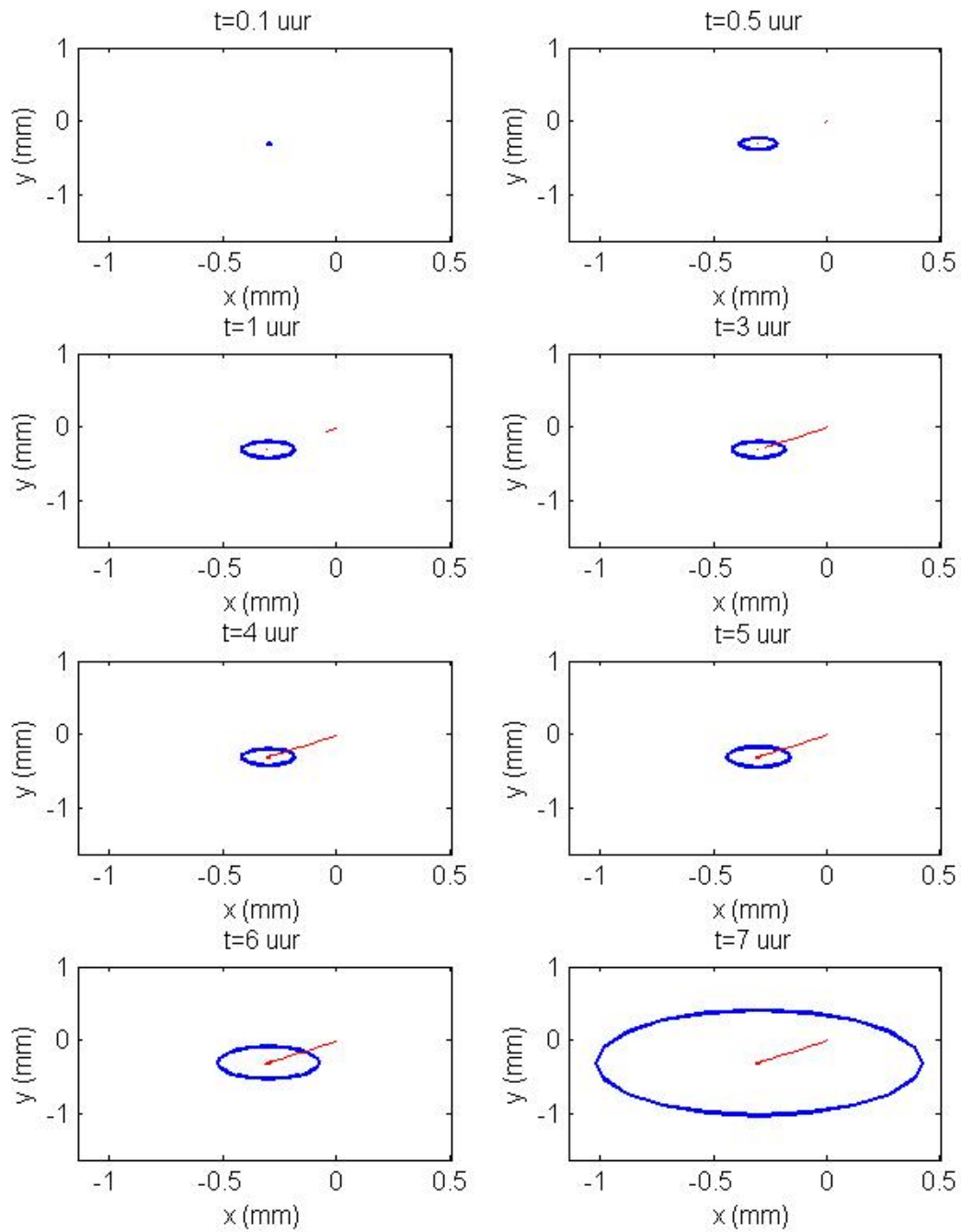
de groei enkel van de zuurstofconcentratie en straal afhankelijk is. De tumorgrootte van een straal van 0.12 in fase 1 en 2 en 0.85 mm in fase 3 komt overeen met de waarden die Boucher et al. vonden. De tumoren die zij onderzochten hadden een dikte (diameter) variërend van 0.16 – 0.45 mm in fase 1 en 2 en een dikte (diameter) variërend van 0.6 – 2.0 mm in fase 3. [4]

De rekentijd om het proces te simuleren was redelijk lang, 3.5 uur. Vandaar dat er voor gekozen is om bij het berekenen van het gemiddelde van de tumorgrootte $h_2 = 1$ te nemen. De nauwkeurigheid van de berekening zal zijn afgenomen, maar bij het nemen van $h_2 = 0.5$ verschilt de zuurstofconcentratie dat geproduceert wordt uit een lijnelementje slechts minder dan $6 \cdot 10^{-6}$ mol/mm/uur op $t = 1$ uur en $t = 7$ uur, te zien in figuur 5.31. In de figuur 5.32 is het gemiddelde en de standaard afwijking van de straal weergegeven. Hierin is te zien dat de straal nog steeds toeneemt op het begin, een bepaalde tijd gelijk blijft en dan weer toeneemt. Na $t = 5$ uur neemt de straal echter meer toe dan bij $h_2 = 0.04$ en de standaard afwijking neemt daarbij ook toe. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de stapgrootte te groot is genomen waardoor de berekeningen onnauwkeuriger zijn.

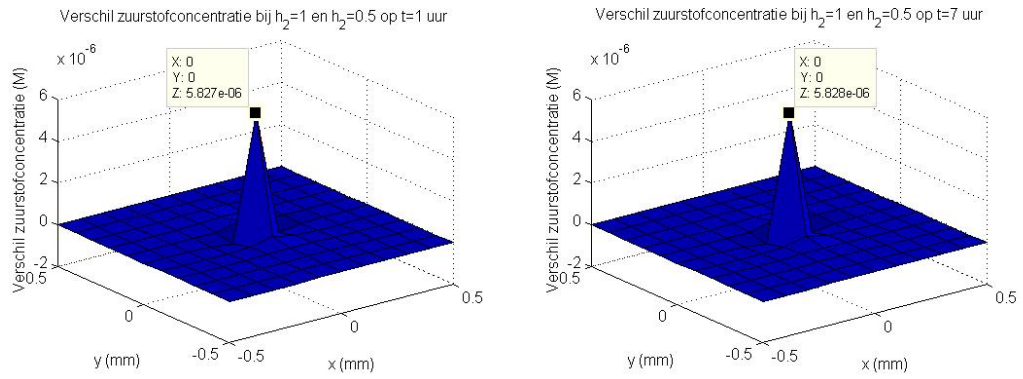
De straal van de tumor is ook berekend met als waarde $\gamma_L = 6 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur, te zien in figuur 5.33. De berekening van de straal is gebaseerd op de simulatie van de angiogenese uit de grafiek linksonder. In de figuur is te zien dat de straal eerst toeneemt tot een waarde van 0.126 mm en dan na $t = 1$ uur weer verder groeit. De tumor heeft dus eerder genoeg zuurstof om verder te groeien dan in figuur 5.29. De bloedvaten hebben op $t = 1.9$ uur nog niet de tumor bereikt.

5.4. MEERDERE BLOEDVATEN

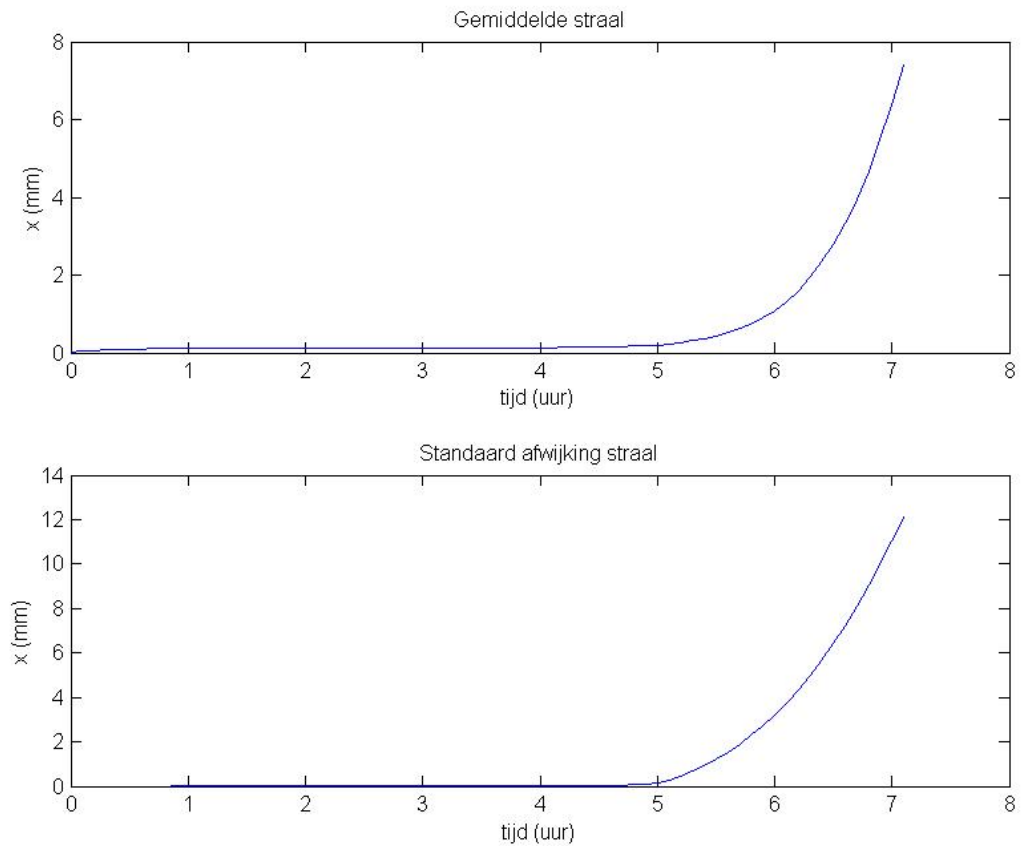
Ten slotte is de tumorgrootte bepaald wanneer er meerdere bloedvaten worden gesimuleerd. In figuur 5.34 is de tumorgrootte weergegeven, waarin in plaats van één, vier moederbloedvaten zijn, die richting de tumor groeien en zuurstof afgeven aan de omgeving. Als waarde voor γ_L is $\gamma_L = 1.5 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur genomen:



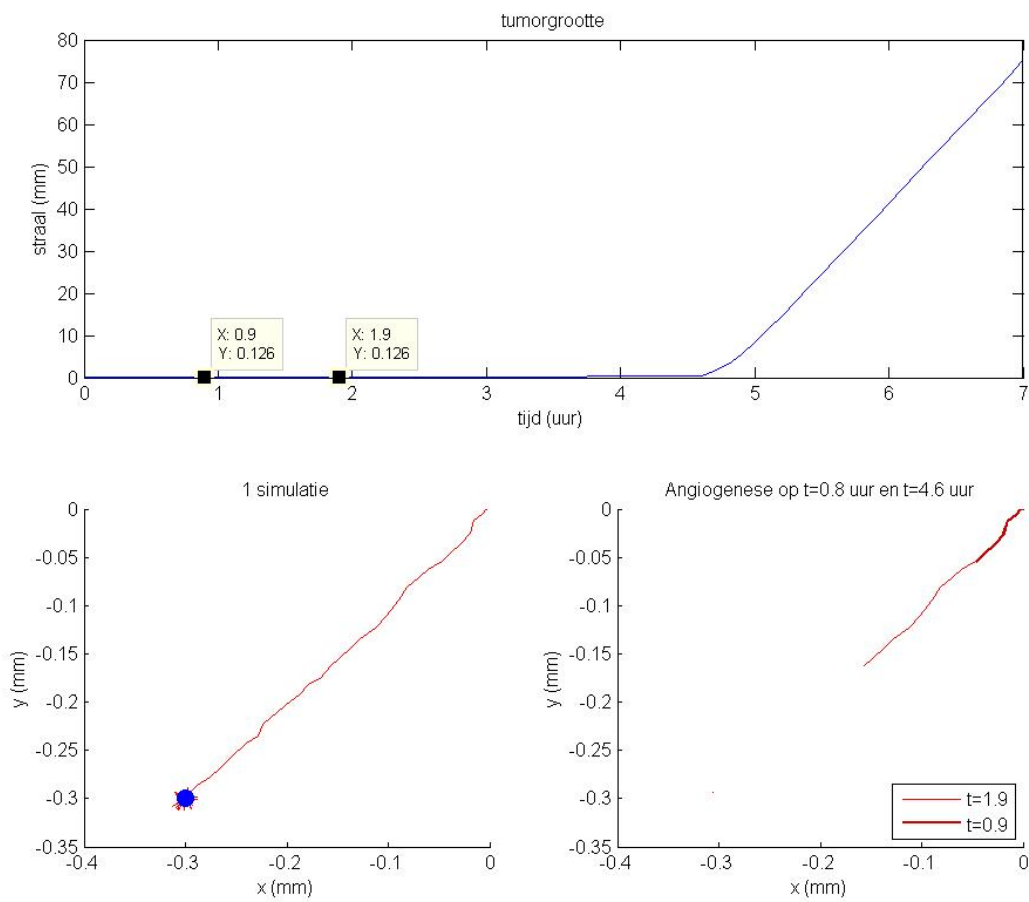
Figuur 5.30: Angiogenese en tumorgrootte op verschillende tijdstippen, $\gamma_L = 3 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur



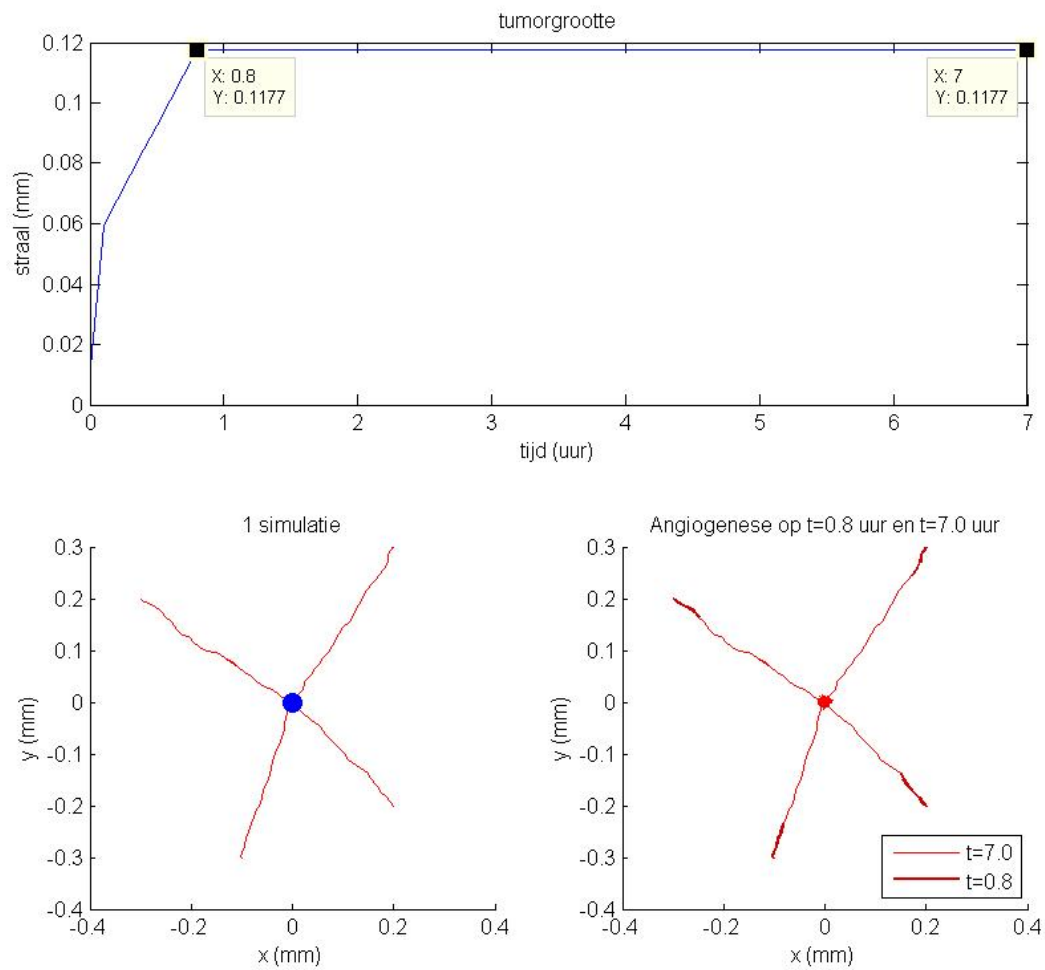
Figuur 5.31: Verschil in zuurstofconcentratie geproduceerd door één lijnelement met $h_2 = 1$ of $h_2 = 0.5$, voor $t = 1$ uur (links) en $t = 7$ uur (rechts)



Figuur 5.32: Gemiddelde straal van de tumor (links) en standaard afwijking (rechts, gebaseerd op 100 simulaties, $\gamma_L = 3 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur en $h_2 = 1$)

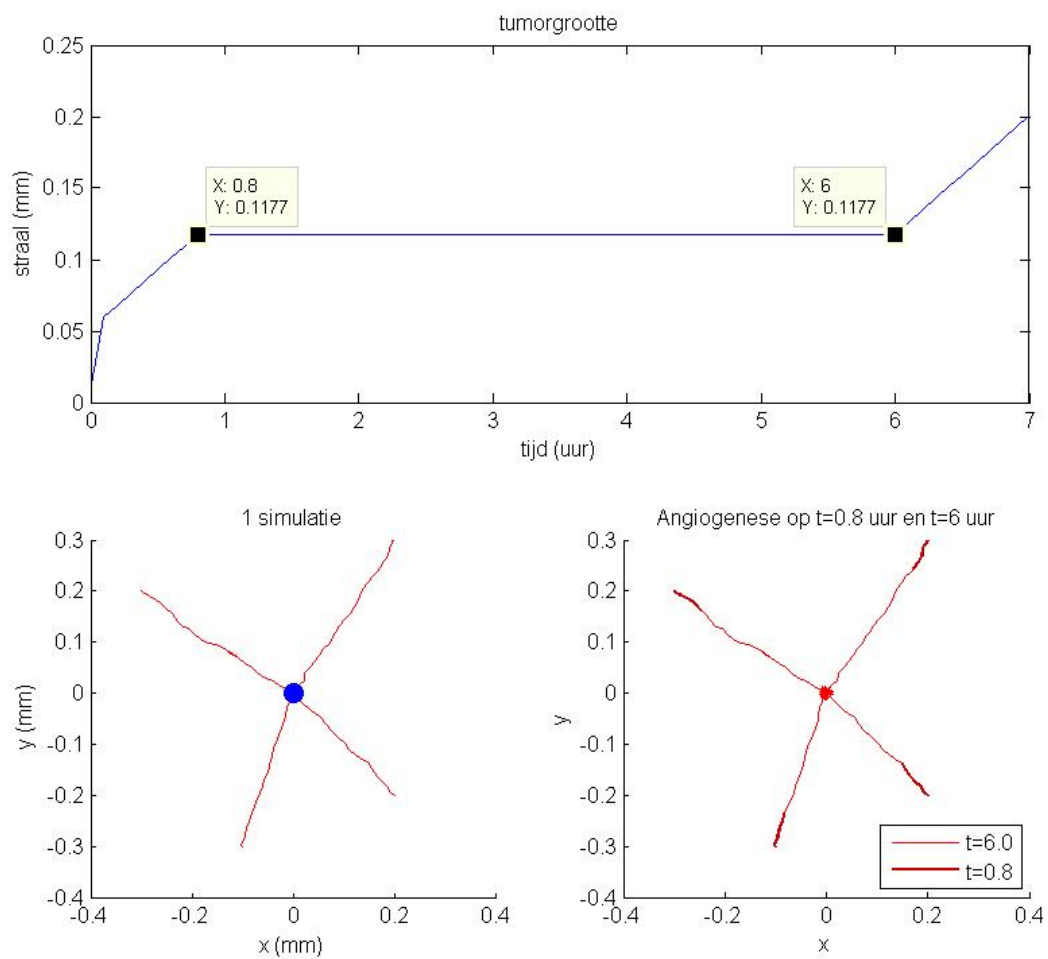


Figuur 5.33: Tumorgroote (boven) op basis van een simulatie van de angiogenese (linksonder) met angiogenese op $t = 0.8$ uur en $t = 4.6$ uur weergegeven (rechtsonder), $\gamma_L = 6 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur



Figuur 5.34: Tumorgrootte (rechts) op basis van een simulatie van de angiogenese (links) van vier verschillende bloedvaten

een kwart van de waarde voor γ_L die in de figuren 5.22 en 5.33 is gebruikt. In de figuur is te zien dat de straal toeneemt en tot $t = 7$ uur gelijk blijft aan 0.1177 mm. In de grafiek rechtsonderin de figuur is te zien dat de bloedvaten al wel het midden van de tumor hebben bereikt. In figuur 5.35 is de tumorgrootte weergegeven als $\gamma_L = 2.25 \cdot 10^{-2}$ mol/mm/uur wordt genomen, een kwart van de waarde voor γ_L uit figuur 5.24. Bij deze waarde voor γ_L neemt de straal weer toe tot 0.1177 mm, maar blijft tot $t = 6$ uur gelijk. Na $t = 6$ neemt de straal verder toe tot 0.2 mm op $t = 7$ uur.



Figuur 5.35: Tumorgroote (rechts) op basis van een simulatie van de angiogenese (links) van vier verschillende bloedvaten

6

CONCLUSIE

In dit verslag is een wiskundig model gepresenteerd voor de tumorangiogenese. In het model is de groei van bloedvaten op microschaal gemodelleerd door per tijdsstap de verplaatsing van de top van elk bloedvat te bepalen. Hierbij wordt er aangenomen dat de bloedvaten door *random walk*, chemotaxis en mechanotaxis groeien. Daarnaast is het splitsen en samenvoegen van bloedvaten gemodelleerd. De *random walk* is gemodelleerd met Brownse processen, de chemotaxis en mechanotaxis zijn continu gemodelleerd met diffusievergelijkingen en opgelost met Greense functies en het splitsen van bloedvaten is als stochastisch proces gemodelleerd. Met het model kan de angiogenese worden gevisualiseerd.

Daarnaast is een model voor de zuurstofconcentratie gepresenteerd. Hierbij wordt er aangenomen dat het weefsel een bepaalde beginconcentratie zuurstof heeft. Door zuurstofverbruik van de tumoren neemt deze zuurstofconcentratie af en door zuurstoftoevoer uit de bloedvaten neemt de zuurstofconcentratie toe. De zuurstofconcentratie is met een diffusievergelijking gemodelleerd, waarbij de tumoren als negatieve puntbronnen en de bloedvaten als een verzameling lijnelementen worden gemodelleerd.

Verder is een model voor de tumorgrootte gepresenteerd. Hiervoor is aangenomen dat de tumor cirkelvormig is, dat de groeisnelheid van de tumor alleen afhangt van de straal van de tumor en van de zuurstofconcentratie en dat de groeisnelheid van de tumor een maximum heeft.

Tenslotte zijn de drie modellen gecombineerd om de angiogenese, bijbehorende zuurstofconcentratie en tumorgroei te modelleren. Het model voldoet aan de klinische observatie dat de tumorgrootte toeneemt tot de zuurstofconcentratie te laag is, dat de tumor dan angiogene factoren uitscheidt waardoor de angiogenese start en dat de tumor pas verder groeit als de bloedvaten tot het midden van de tumor zijn gegroeid en de zuurstofconcentratie weer is toegenomen.

7

DISCUSSIE EN AANBEVELING

Het model kan de angiogenese visualiseren en het model voldoet aan de klinische observatie dat de tumorgrootte toeneemt tot de zuurstofconcentratie te laag is en dat de tumor pas verder groeit als de bloedvaten door tumorangiogenese de tumor hebben bereikt. De gesimuleerde straal van de tumor nam realistische waarden aan in de verschillende fases (zie hoofdstuk 2), maar verder onderzoek naar parameterwaarden, zoals de hoeveelheid zuurstof die een tumor verbruikt of een bloedvat toevoert, is nodig om de tumorgrootte ook kwantitatief juist te simuleren. Daarnaast zal γ_l nu nog groot zijn in verhouding met $\gamma_{c,j}$, maar door de uitbreiding dat er meerdere bloedvaten gemodelleerd kunnen worden, is het mogelijk om γ_l kleiner te kiezen.

Verder waren de rekentijden om de processen te simuleren vrij lang (ongeveer 15 uur om de bloedvaten, zuurstofconcentratie en tumorgrootte uit figuur 5.34 te berekenen). Door grotere stapgroottes h_1 en h_2 te nemen, zal de rekentijd afnemen, maar de nauwkeurigheid ook. Desondanks is het toch aan te raden de stapgroottes groter te nemen en te onderzoeken hoe veel groter de stapgroottes genomen kunnen worden om nog wel een aanvaardbare nauwkeurigheid te behouden. Er kan dan ook worden onderzocht of de grote waarden van het gemiddelde en de standaard afwijking van de straal in fig 5.32 een gevolg zijn van onnauwkeurigheden in de berekening. Daarnaast kan onderzocht worden of het gebruik van een adaptieve stapgrootte en andere integratieregels dan de midpuntregel (bijvoorbeeld de trapeziumregel) de rekentijd reduceert.

Tenslotte is er een aantal mogelijke uitbreidingen voor het model, dat niet binnen het tijdsbestek van dit project kon worden geïmplementeerd, maar dat nog wel kan worden gedaan in vervolgonderzoek:

- Het model kan naar drie dimensies worden uitgebreid.
- Een “moederbloedvat” kan wel samenvoegen met dochterbloedvaten, maar nog niet met andere bloedvaten. Door de *random walk* in verhouding met de chemotaxis en mechanotaxis groter te nemen, zullen er meer netwerken ontstaan tussen bloedvaten wat een realistischer beeld van de angiogenese geeft.
- De stijfheid is momenteel onder veel aannames gemodelleerd. Door de stijfheid ook van de tumorgrootte en het bloedvatoppervlakte/-volume bij de tumor af te laten hangen zal ook de invloed van een verhoogde druk in het interstitium worden gemodelleerd.
- Het einde van de angiogenese kan gemodelleerd worden als de zuurstofconcentratie hoog genoeg is in het gebied waar de top van het bloedvat zich bevindt.
- De tumor is nu gemodelleerd als cirkel. Andere vormen kunnen gemodelleerd worden, waarbij de groeisnelheid op de rand niet overal hetzelfde is, waardoor de vorm verandert gedurende de tijd.
- De tumorgrootte is nu alleen afhankelijk van de straal en van de zuurstofconcentratie en zal daardoor onrealistisch snel blijven toenemen. Er is nu aangenomen dat de groeisnelheid niet af zal nemen als de zuurstofconcentratie hoger wordt, maar een teveel aan zuurstof is nadelig voor de tumorgroei. Door dit te modelleren zal de tumorgroeisnelheid wel afnemen als de zuurstofconcentratie hoger dan een bepaalde waarde wordt. Daarnaast kunnen er verschillende weefsels worden gemodelleerd, zoals vet en bot, die invloed hebben op de groeisnelheid van de tumor.

BIBLIOGRAFIE

- [1] S. S. Verbridge, E. M. Chandler, and C. Fischbach, *Tissue-engineered three-dimensional tumor models to study tumor angiogenesis*, *Tissue Engineering Part A* **16**, 2147 (2010).
- [2] M. A. Konerding, E. Fait, C. Dimitropoulou, W. Malkusch, C. Ferri, R. Giavazzi, D. Coltrini, and M. Presta, *Impact of fibroblast growth factor-2 on tumor microvascular architecture. a tridimensional morphometric study*. *The American journal of pathology* **152**, 1607 (1998).
- [3] F. Mac Gabhann, J. W. Ji, and A. S. Popel, *Computational model of vascular endothelial growth factor spatial distribution in muscle and pro-angiogenic cell therapy*, *PLoS computational biology* **2**, e127 (2006).
- [4] Y. Boucher, M. Leunig, and R. K. Jain, *Tumor angiogenesis and interstitial hypertension*, *Cancer Research* **56**, 4264 (1996).
- [5] M. J. Paszek, N. Zahir, K. R. Johnson, J. N. Lakins, G. I. Rozenberg, A. Gefen, C. A. Reinhart-King, S. S. Margulies, M. Dembo, D. Boettiger, *et al.*, *Tensional homeostasis and the malignant phenotype*, *Cancer cell* **8**, 241 (2005).
- [6] M. R. Ng and J. S. Brugge, *A stiff blow from the stroma: collagen crosslinking drives tumor progression*, *Cancer cell* **16**, 455 (2009).
- [7] J. T. Erler and V. M. Weaver, *Three-dimensional context regulation of metastasis*, *Clinical & experimental metastasis* **26**, 35 (2009).
- [8] P.-F. Lee, Y. Bai, R. Smith, K. Bayless, and A. Yeh, *Angiogenic responses are enhanced in mechanically and microscopically characterized, microbial transglutaminase crosslinked collagen matrices with increased stiffness*, *Acta biomaterialia* **9**, 7178 (2013).
- [9] P. A. Netti, D. A. Berk, M. A. Swartz, A. J. Grodzinsky, and R. K. Jain, *Role of extracellular matrix assembly in interstitial transport in solid tumors*, *Cancer research* **60**, 2497 (2000).
- [10] A. Mammoto, K. M. Connor, T. Mammoto, C. W. Yung, D. Huh, C. M. Aderman, G. Mostoslavsky, L. E. Smith, and D. E. Ingber, *A mechanosensitive transcriptional mechanism that controls angiogenesis*, *Nature* **457**, 1103 (2009).
- [11] L. E. Dickinson, D. R. Rand, J. Tsao, W. Eberle, and S. Gerecht, *Endothelial cell responses to micropillar substrates of varying dimensions and stiffness*, *Journal of Biomedical Materials Research Part A* **100**, 1457 (2012).
- [12] B. N. Mason, J. P. Califano, and C. A. Reinhart-King, *Matrix stiffness: A regulator of cellular behavior and tissue formation*, in *Engineering Biomaterials for Regenerative Medicine* (Springer, 2012) pp. 19–37.
- [13] R. M. Merks, S. A. Newman, and J. A. Glazier, *Cell-oriented modeling of in vitro capillary development*, in *Cellular Automata* (Springer, 2004) pp. 425–434.
- [14] F. Graner and J. A. Glazier, *Simulation of biological cell sorting using a two-dimensional extended potts model*, *Physical review letters* **69**, 2013 (1992).
- [15] G. Pettet, H. Byrne, D. McElwain, and J. Norbury, *A model of wound-healing angiogenesis in soft tissue*, *Mathematical biosciences* **136**, 35 (1996).
- [16] S. Maggelakis, *The effects of tumor angiogenesis factor (taf) and tumor inhibitor factors (tifs) on tumor vascularization: A mathematical model*, *Mathematical and computer modelling* **23**, 121 (1996).
- [17] F. Vermolen, M. Mul, and A. Gefen, *Semi-stochastic cell-level computational modeling of the immune system response to bacterial infections and the effects of antibiotics*, *Biomechanics and modeling in mechanobiology* , 1 (2013).
- [18] J. M. Steele, *Stochastic calculus and financial applications*, Vol. 45 (Springer, 2001).
- [19] R. Haberman, *Stochastic calculus and financial applications*, 5th ed. (Springer, 2013).
- [20] H. Yamaura and T. Matsuzawa, *Decrease in capillary growth during aging*, *Experimental gerontology* **15**, 145 (1980).

8

APPENDIX

8.1. RANDOM WALK

%Simulatie groei bloedvat 2D (random walk punt)

```
clear all
close all
%Variabelen
dt=0.001; %tijdsstapgrootte
sigma=7.5*10^(-3); %groeisnelheid van het haarvat, mm/h
N=20; %aantal tijdstappen

dW=struct(); %random walk
dW.x=sqrt(dt)*randn(1,N); dW.y=sqrt(dt)*randn(1,N);
X=struct();
X.dx=sigma*dW.x; X.dy=sigma*dW.y;
X.x=cumsum(X.dx); X.y=cumsum(X.dy); %positie van top bloedvat

ax(1)=subplot(1,2,1);
plot([0,X.x],[0,X.y],'r','LineWidth',1.5)
xlabel('x')
ylabel('y')
title('1_simulatie')

ax(2)=subplot(1,2,2);
plot([0,X.x],[0,X.y],'r','LineWidth',1.5)
hold on
for i=1:19
    dW=struct(); %random walk
    dW.x=sqrt(dt)*randn(1,N); dW.y=sqrt(dt)*randn(1,N);
    X=struct();
    X.dx=sigma*dW.x; X.dy=sigma*dW.y;
    X.x=cumsum(X.dx); X.y=cumsum(X.dy); %positie van top bloedvat
    plot([0,X.x],[0,X.y],'Color',[0.7 0 0])
end
xlabel('x')
ylabel('y')
title('20_simulaties')
linkaxes([ax(2),ax(1)], 'xy')
```

%Simulatie groei bloedvat 3D (random walk punt)

```
clear all
close all
%Variabelen
dt=0.001;
sigma=7.5*10^(-3);
N=20;

dW=struct();
dW.x=sqrt(dt)*randn(1,N); dW.y=sqrt(dt)*randn(1,N); dW.z=sqrt(dt)*randn(1,N);
X=struct();
X.dx=sigma*dW.x; X.dy=sigma*dW.y; X.dz=sigma*dW.z;
X.x=cumsum(X.dx); X.y=cumsum(X.dy); X.z=cumsum(X.dz);

ax(1)=subplot(1,2,1);
plot3([0,X.x],[0,X.y],[0,X.z],'r','LineWidth',1.5)
xlabel('x')
ylabel('y')
zlabel('z')
title('1_simulatie')
grid on

ax(2)=subplot(1,2,2);
plot3([0,X.x],[0,X.y],[0,X.z],'r','LineWidth',1.5)
hold on
for i=1:19
    dW=struct();
    dW.x=sqrt(dt)*randn(1,N); dW.y=sqrt(dt)*randn(1,N); dW.z=sqrt(dt)*randn(1,N);
    X=struct();
    X.dx=sigma*dW.x; X.dy=sigma*dW.y; X.dz=sigma*dW.z;
    X.x=cumsum(X.dx); X.y=cumsum(X.dy); X.z=cumsum(X.dz);
    plot3([0,X.x],[0,X.y],[0,X.z],'Color',[0.7 0 0])
end
xlabel('x')
ylabel('y')
```

```

xlabel('z')
title('20_simulaties')
grid on
linkaxes([ax(2), ax(1)], 'xy')

```

8.2. CHEMOTAXIS

```

%Simulatie groei bloedvat 2D
%random walk en gedetermineerde beweging door concentratie

clear all
close all
%Variabelen
dt=0.01;
N=200; %aantal tijdstappen
sigma=7.5*10^(-3); %snelheid van het punt
gamma=0.05; %sterkte van de puntbron van de stof
mu=10; %sterkte van afhankelijkheid gedetermineerde groei
D=0.372; %Diffusiecoefficient
Xt=0.5; Yt=-0.5;
%Random walk per tijd dt, in de x- en y-richting
dWx=sqrt(dt)*randn(1,N); dWy=sqrt(dt)*randn(1,N);
h=0.001;
M=2;
%Gedetermineerde beweging in x- en y-richting, afhankelijk van vorige
%plaats
ax(2)=subplot(1,2,2);
for j=1:M
    t=0;
    Xx(j,1)=0; Xy(j,1)=0;
    dWx=sqrt(dt)*randn(1,N); dWy=sqrt(dt)*randn(1,N);
    for i=1:N
        t=t+dt;
        n=t/h;
        Xdx(j,i)=sigma*dWx(i);
        Xdy(j,i)=sigma*dWy(i);
        for kk=1:n
            Xdx(j,i)=Xdx(j,i)-mu*dt+h*gamma*(Xx(j,i)-Xt)/(8*D^2*pi*(t-(kk*h-h/2))^2)*exp(-(Xx(j,i)-Xt)^2+(Xy(j,i)-Yt)^2)/(4*D*(t-(kk*h-h/2))));
            Xdy(j,i)=Xdy(j,i)-mu*dt+h*gamma*(Xy(j,i)-Yt)/(8*D^2*pi*(t-(kk*h-h/2))^2)*exp(-(Xx(j,i)-Xt)^2+(Xy(j,i)-Yt)^2)/(4*D*(t-(kk*h-h/2))));
        end
        Xx(j,i+1)=Xx(j,i)+Xdx(j,i);
        Xy(j,i+1)=Xy(j,i)+Xdy(j,i);
    end
    plot(Xx,Xy,'Color',[0.7 0 0])
end
hold on
plot(Xx(M,:),Xy(M:),'r','LineWidth',1)
plot(Xt,Yt,'o','LineWidth',5)
xlabel('x')
ylabel('y')
title('20_simulaties')

ax(1)=subplot(1,2,1);
plot(Xx(M,:),Xy(M:),'r','LineWidth',1)
hold on
plot(Xt,Yt,'o','LineWidth',5)
xlabel('x')
ylabel('y')
title('1_simulatie')
linkaxes([ax(2), ax(1)], 'xy')

for i=1:N
    meanx(i)=mean(Xx(:,i));
    sdx(i)=std(Xx(:,i));
end

figure()
t=0:dt:dt*N;
subplot(1,2,1)
plot(t,[0, meanx])
xlabel('tijd')
ylabel('x')
title('Gemiddelde_x-coordinaat')
subplot(1,2,2)
plot(t,[0, sdx])
xlabel('tijd')
ylabel('x')
title('Standaard_afwijking_x-coordinaat')

%concentratie stoffe plotten voor bepaald tijdstip t

function diffusie(t)

%Definieren van variabelen
h=0.001;
n=t/h;
gamma=1;
De=10^(-2); %0.372;
x=-1:0.1:1;
y=-1:0.1:1;
xt=0;
yt=0;
c=zeros(length(y),length(x));
h=t/n;

for i=1:length(x)
    for j=1:length(y)
        for l=1:length(xt)
            for k=1:n
                c(j,i)=c(j,i)-h*gamma*(x(i)-xt(l))/(8*pi*D^2*(t-(k*h-h/2))^2)*exp(-((x(i)-xt(l))^2+(y(j)-yt(l))^2)/(4*D*(t-(k*h-h/2))));
            end
        end
    end
end

surf(x,y,c)

```

8.3. SPLITSSEN EN SAMENVOEGEN BLOEDVATEN

```

%Simulatie groei bloedvat 2D
%Random walk en gedetermineerde beweging door concentratie
%Met kans op splitsen van bloedvaten

clear all
close all
%Variabelen
t=0;
dt=0.1;
h=0.001;
N=100; %aantal tijdstappen
m=1; %aantal bloedvaten
sigma=7.5*10^(-3); %snelheid van het punt
gamma=5*10^(-2); %sterkte van de puntbron van de stof
mu=10; %sterkte van afhankelijkheid gedetermineerde groei
D=0.372; %Diffusiecoefficient
Xt=-0.3; Yt=0.3;

%Random walk en gedetermineerde beweging in x- en y-richting, afhankelijk van vorige
%plaats
Xx(1)=0; Xy(1)=0;
for i=1:N
    for j=1:m %we beginnen met 1 bloedvat. Als deze splitst, ontstaat een nieuwe rij
        t=t+dt;
        n=t/h;
        dx_tum=0; dy_tum=0;
        for kk=1:n
            dx_tum = dx_tum - mu*dt+h*gamma*(Xx(j,i)-Xt)/(8*D^2*pi*(t-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt)^2+(Xy(j,i)-Yt)^2)/(4*D*(t-(kk*h-h/2))));
            dy_tum = dy_tum - mu*dt+h*gamma*(Xy(j,i)-Yt)/(8*D^2*pi*(t-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt)^2+(Xy(j,i)-Yt)^2)/(4*D*(t-(kk*h-h/2))));
        end
        Xdx=sigma*sqrt(dt)*randn + dx_tum; %randomwalk plus gedetermineerde groei in x-richting
        Xx(j,i+1)=Xx(j,i)+Xdx;
        Xdy=sigma*sqrt(dt)*randn + dy_tum; %randomwalk plus gedetermineerde groei in y-richting
        Xy(j,i+1)=Xy(j,i)+Xdy;
        if rand < 10^(-1)*dt && m>20 %kans dat bloedvat splitst, afhankelijk van dt
            m=m-1;
            Xx(m,1:i+1)=Xx(j,i+1); %nieuwe bloedvat begint waar oude bloedvat splitst
            Xy(m,1:i+1)=Xy(j,i+1); %nieuwe bloedvat begint waar oude bloedvat splitst
            begin(m,:)=i+1,j; %beginpunt nieuwe bloedvat, nummer bloedvat waaruit gesplitst
        end
    end
end

hold on
for i=1:m
    plot(Xx(i,:),Xy(i,:), 'color', rand(1,3))
end
plot(Xt,Yt,'rx')
hold off

%Simulatie groei bloedvat 2D
%Random walk en gedetermineerde beweging door concentratie
%Met kans op splitsen van bloedvaten
%Twee bloedvaten mergen als ze dicht genoeg bij elkaar zijn

close all
clear all

%Random walk en gedetermineerde beweging in x- en y-richting, afhankelijk van vorige
%plaats
meanx=zeros(1,50);
h=0.001;
subplot(1,2,2)
for ii=1:100
    begin=[];
    merged=[];
    mergestap=[];
    t=0;
    dt=0.1;
    N=50; %aantal tijdstappen
    m=1; %aantal bloedvaten op het begin
    sigma= 7.5*10^(-3); %groeisnelheid van het haarvat, mm/h
    d_max = 7.5*10^(-3); %maximum toename in x- en y-richting
    gamma=5*10^(-2); %sterkte van de puntbron van de stof
    D=0.372; %Diffusiecoefficient, mm/h
    mu=10; %sterkte van afhankelijkheid gedetermineerde groei
    begin(1,:)=1,0; %begintijd van eerste bloedvat
    Xt= -0.3;
    Yt= -0.3;
    Xx(:,1)=0; Xy(:,1)=0;

    for i=1:N-1
        for j=1:m %we beginnen met 1 bloedvat. Als deze splitst, ontstaat een nieuwe rij
            t=t+dt;
            n=t/h;
            dx_tum=0; dy_tum=0; %afstand dat het bloedvat aflegt gedetermineerd door de tumoren
            for kk=1:n
                dx_tum = dx_tum - mu*dt+h*gamma*(Xx(j,i)-Xt)/(8*D^2*pi*(t-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt)^2+(Xy(j,i)-Yt)^2)/(4*D*(t-(kk*h-h/2))));
                dy_tum = dy_tum - mu*dt+h*gamma*(Xy(j,i)-Yt)/(8*D^2*pi*(t-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt)^2+(Xy(j,i)-Yt)^2)/(4*D*(t-(kk*h-h/2))));
            end
            Xdx=sigma*sqrt(dt)*randn + dx_tum; %randomwalk plus gedetermineerde groei in x-richting
            Xx(j,i+1)=Xx(j,i)+Xdx;
            Xdy=sigma*sqrt(dt)*randn + dy_tum; %randomwalk plus gedetermineerde groei in y-richting
            Xy(j,i+1)=Xy(j,i)+Xdy;
            if rand < 10^(-1)*dt && m>20 %kans dat bloedvat splitst, afhankelijk van dt
                m=m-1;
                Xx(m,1:i+1)=Xx(j,i+1); %nieuwe bloedvat begint waar oude bloedvat splitst
                Xy(m,1:i+1)=Xy(j,i+1); %nieuwe bloedvat begint waar oude bloedvat splitst
                begin(m,:)=i+1,j; %beginpunt nieuwe bloedvat, nummer bloedvat waaruit gesplitst
            end
        end
    end

    merged=[]; %array met nummers van gemergde bloedvaten
    for i=1:m-1
        for j=i+1:m
            %als bloedvat j na het mergen van een bloedvat is ontstaan
            if ismember(begin(j,2),merged) && (begin(j,1) >= mergestap(begin(j,2)))

```

```

Xx(j,:)=zeros(1,N); %dan "verwijderen" we dit bloedvat
Xy(j,:)=zeros(1,N);
%bloedvaten die uit een verwijderd bloedvat zijn ontstaan
%moeten ook verwijderd worden. Daarom voegen we het nummer van
%verwijderde bloedvaten toe aan merged en zetten we het begin
%van de merging op 0.
merged=[merged,j];
mergestap(j)=0;
continue
end
for jj=begin(i,1):N
%xdicht en ydicht zijn 1 als een bloedvat te dicht bij een ander
%bloedvat ligt.
afstand=sqrt((Xx(j,begin(j,1)+1:N)-Xx(i,jj)).^2+(Xy(j,begin(j,1)+1:N)-Xy(i,jj)).^2);
%ind geeft aan op welke plek in de matrix de afstand te klein is.
%begin(j) wordt er bij opgeteld omdat we alleen de plaatsen van de
%bloedvaten bekeken nadat ze gemergd zijn en niet de hele rij.
ind=find(afstand<5*10^(-3))+begin(j,1);
if ~isempty(ind)
%mergen van de bloedvaten
Xx(j,ind(1):N)=Xx(i,jj)+ones(1,N-ind(1)+1);
Xy(j,ind(1):N)=Xy(i,jj)+ones(1,N-ind(1)+1);
merged=[merged,j]; %nummer bloedvaten die gemergd zijn
mergestap(j)=ind(1); %stap wanneer bloedvat samenkomt
break
end
end
end
end
end
for iii=1:m
plot(Xx(iii,:),Xy(iii,:), 'r')
hold on
end
end
end

```

end

8.4. MEERDERE TUMOREN

%Simulatie groei bloedvat 2D
 %random walk en gedetermineerde beweging door concentratie
 %Met kans op splitsen van bloedvaten
 %Twee bloedvaten mergen als ze dicht genoeg bij elkaar zijn

```

close all
clear all

%Random walk en gedetermineerde beweging in x- en y-richting, afhankelijk van vorige
%plaats
Xxoud=[];
meanx=zeros(1,50);
h=0.001;
subplot(1,2,2)
for ii=1:100
begin=[];
merged=[];
mergestap=[];
t=0;
dt=0.1;
N=50; %aantal tijdsstappen
m=1; %aantal bloedvaten op het begin
sigma= 7.5*10^(-3); %groeisnelheid van het haarvat, mm/h
d_max= 7.5*10^(-3); %maximum toename in x- en y-richting
gamma=[5*10^(-2),5*10^(-2),5*10^(-2)]; %sterkte van de puntbron van de stof
D=0.372; %Diffusiecoëfficiënt, mm/h
mu=10; %sterkte van afhankelijkheid gedetermineerde groei
begin(1,:)=1,0; %begintijd van eerste bloedvat
Xt=[-0.1,0.2,0.8];
Yt=[-0.1,0.1,-0.3];
Xx(:,1)=0; Xy(:,1)=0;

for i=1:N-1
for j=1:m %we beginnen met 1 bloedvat. Als deze splitst, ontstaat een nieuwe rij
t=t+dt;
n=t/h;
dx_tum=0; dy_tum=0; %afstand dat het bloedvat aflegt gedetermineerd door de tumoren
for k=1:length(Xt)
for kk=1:n
dx_tum = dx_tum - mu*dt*h*gamma(k)*(Xx(j,i)-Xt(k))/(8*D^2*pi*(t-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D*(t-(kk*h-h/2))));
dy_tum = dy_tum - mu*dt*h*gamma(k)*(Xy(j,i)-Yt(k))/(8*D^2*pi*(t-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D*(t-(kk*h-h/2))));
end
end
verplaatsing = sqrt(dx_tum^2+dy_tum^2);
if verplaatsing > d_max
dx_tum=d_max/verplaatsing*dx_tum;
dy_tum=d_max/verplaatsing*dy_tum;
end
Xdx=sigma*sqrt(dt)*randn + dx_tum; %randomwalk plus gedetermineerde groei in x-richting
Xx(j,i+1)=Xx(j,i)+Xdx;
Xdy=sigma*sqrt(dt)*randn + dy_tum; %randomwalk plus gedetermineerde groei in y-richting
Xy(j,i+1)=Xy(j,i)+Xdy;
if rand < 10^(-1)*dt && m<20 %kans dat bloedvat splitst, afhankelijk van dt
m=m+1;
Xx(m,1:i+1)=Xx(j,i+1); %nieuwe bloedvat begint waar oude bloedvat splitst
Xy(m,1:i+1)=Xy(j,i+1); %nieuwe bloedvat begint waar oude bloedvat splitst
begin(m,:)=1,i,j; %beginpunt nieuwe bloedvat, nummer bloedvat waaruit gesplitst
end
end
end
%Xxoud=Xx; Xyoud=Xy;

merged=[]; %array met nummers van gemergde bloedvaten
for i=1:m-1
for j=i+1:m
%als bloedvat j na het mergen van een bloedvat is ontstaan
if ismember(begin(j,2),merged) && (begin(j,1) >= mergestap(begin(j,2)))
Xx(j,:)=zeros(1,N); %dan "verwijderen" we dit bloedvat
Xy(j,:)=zeros(1,N);
%bloedvaten die uit een verwijderd bloedvat zijn ontstaan
%moeten ook verwijderd worden. Daarom voegen we het nummer van

```



```

%verwijderde bloedvaten toe aan merged en zetten we het begin
%aan de merging op 0.
merged=[merged,j];
mergestap(j)=0;
continue
end
for jj=begin(i,1):N
%xdicht en ydicht zijn 1 als een bloedvat te dicht bij een ander
%bloedvat ligt.
afstand=sqrt((Xx(j,begin(j,1)+1:N)-Xx(i,jj)).^2+(Xy(j,begin(j,1)+1:N)-Xy(i,jj)).^2);
%ind geeft aan op welke plek in de matrix de afstand te klein is.
%begin(j) wordt er bij opgeteld omdat we alleen de plaatsen van de
%bloedvaten bekeken nadat ze gemergd zijn en niet de hele rij.
ind=find(afstand<5*10^(-3))+begin(j,1);
if ~isempty(ind)
%mergen van de bloedvaten
Xx(j,ind(1):N)=Xx(i,jj)*ones(1,N-ind(1)+1);
Xy(j,ind(1):N)=Xy(i,jj)*ones(1,N-ind(1)+1);
merged=[merged,j]; %nummer bloedvaten die gemergd zijn
mergestap(j)=ind(1); %stap wanneer bloedvat samenkomt
break
end
end
end
end
end
for iii=1:m
plot(Xx(iii,:),Xy(iii,:), 'r')
hold on
end
Xxoud=[Xxoud;Xx(1,:)];
end

```

8.5. MECHANOTAXIS

```

%Simulatie groei bloedvat 2D
%Random walk, chemotaxis en mechanotaxis
%Met kans op splitsen van bloedvaten
%Twee bloedvaten mergen als ze dicht genoeg bij elkaar zijn

clear all
close all

%Random walk en gedetermineerde beweging in x- en y-richting, afhankelijk van vorige
%plaats
h=0.001;
figure()
ax(2)=subplot(1,2,2);
Xxoud=[];
for jj=1:100
begin=[];
merged=[];
mergestap=[];
t=0;
dt=0.1;
N=50; %aantal tijdstappen
m=1; %aantal bloedvaten op het begin
sigma= 7.5*10^(-3); %groeisnelheid van het haarvat, mm/h
d_max = 7.5*10^(-3); %maximum toename in x- en y-richting in mm/h
gamma_c=[5*10^(-2),5*10^(-2),5*10^(-2)]; %sterkte van de puntbron van de stof
D_C=0.372; %Diffusiecoefficient concentratie angiogene factoren, mm^2/h
D_S= 10^(-2); %Diffusiecoefficient stijfheid weefsel, mm^2/h
mu_c= 10; %sterkte van afhankelijkheid gedetermineerde groei
mu_s= [5*10^(-3),5*10^(-3),5*10^(-3)];
begin(1,:)=1,0; %begintijd van eerste bloedvat
Xt= [-0.1,0.2,0.8];
Yt= [-0.1,0.1,-0.3];

Xx(:,1)=0; Xy(:,1)=0;
for i=1:N-1
for j=1:m %we beginnen met 1 bloedvat. Als deze splitst, ontstaat een nieuwe ij
t=t+dt;
n=t/h;
dx_c=0; dy_c=0;
dx_s=0; dy_s=0;
for k=1:length(Xt)
for kk=1:n
dx_c = dx_c - mu_c*dt+h*gamma_C(k)*(Xx(j,i)-Xt(k))/(8*D_C^2*pi*(t-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_C*(t-(kk*h-h/2))));
dy_c = dy_c - mu_c*dt+h*gamma_C(k)*(Xy(j,i)-Yt(k))/(8*D_C^2*pi*(t-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_C*(t-(kk*h-h/2))));
if t<1 %normale diffusievergelijking voor stijfheid weefsel
dx_s = dx_s - mu_s(k)*dt+(Xx(j,i)-Xt(k))/(8*D_S^2*pi*(t-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_S*(t-(kk*h-h/2))));
dy_s = dy_s - mu_s(k)*dt+(Xy(j,i)-Yt(k))/(8*D_S^2*pi*(t-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_S*(t-(kk*h-h/2))));
else %na t=1 wordt omringende weefsel niet stijver
if kk>10
continue
end
dx_s = dx_s - mu_s(k)*dt+(Xx(j,i)-Xt(k))/(8*D_S^2*pi*(1-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_S*(1-(kk*h-h/2))));
dy_s = dy_s - mu_s(k)*dt+(Xy(j,i)-Yt(k))/(8*D_S^2*pi*(1-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_S*(1-(kk*h-h/2))));
end
end
verplaatsing = sqrt(dx_c^2+dy_c^2);
if verplaatsing > d_max
dx_c=d_max/verplaatsing*dx_c;
dy_c=d_max/verplaatsing*dy_c;
end
verplaatsing = sqrt(dx_s^2+dy_s^2);
if verplaatsing > d_max
dx_s=d_max/verplaatsing*dx_s;
dy_s=d_max/verplaatsing*dy_s;
end
dx_tum = dx_c + dx_s;
dy_tum = dy_c + dy_s;
Xdx=sigma*sqrt(dt)*randn + dx_tum; %randomwalk plus gedetermineerde groei in x-richting
Xx(j,i+1)=Xx(j,i)+Xdx;
Ydy=sigma*sqrt(dt)*randn + dy_tum; %randomwalk plus gedetermineerde groei in y-richting
Xy(j,i+1)=Xy(j,i)+Ydy;
if rand < 10^(-1) * dt && m<20 %kans dat bloedvat splitst, afhankelijk van dt
m=m+1;

```

```

Xx(m,1:i+1)=Xx(j,i+1); %nieuwe bloedvat begint waar oude bloedvat splitst
Xy(m,1:i+1)=Xy(j,i+1); %nieuwe bloedvat begint waar oude bloedvat splitst
begin(m,:)=i+1,j; %beginpunt nieuwe bloedvat, nummer bloedvat waaruit gesplitst
end
end
end
merged=[]; %array met nummers van gemergde bloedvaten
for i=1:m-1
for j=i+1:m
%als bloedvat j na het mergen van een bloedvat is ontstaan
if ismember(begin(j,2),merged) && (begin(j,1) >= mergestap(begin(j,2)))
Xx(j,:)=zeros(1,N); %dan "verwijderen" we dit bloedvat
Xy(j,:)=zeros(1,N);
%bloedvaten die uit een verwijderd bloedvat zijn ontstaan
%moeten ook verwijderd worden. Daarom voegen we het nummer van
%verwijderde bloedvaten toe aan merged en zetten we het begin
%van de merging op 0.
merged=[merged,j];
mergestap(j)=0;
continue
end
for jj=begin(i,1):N
%xdicht en ydicht zijn 1 als een bloedvat te dicht bij een ander
%bloedvat ligt.
afstand=sqrt((Xx(j,begin(j,1)+1:N)-Xx(i,jj)).^2+(Xy(j,begin(j,1)+1:N)-Xy(i,jj)).^2);
%ind geeft aan op welke plek in de matrix de afstand te klein is,
%begin(j) wordt er bij opgeteld omdat we alleen de plaatsen van de
%bloedvaten bekeken nadat ze gemergd zijn en niet de hele rij.
ind=find(afstand<5*10^(-3))+begin(j,1);
if ~isempty(ind)
%mergen van de bloedvaten
Xx(j,ind(1):N)=Xx(i,jj)*ones(1,N-ind(1)+1);
Xy(j,ind(1):N)=Xy(i,jj)*ones(1,N-ind(1)+1);
merged=[merged,j]; %nummer bloedvaten die gemergd zijn
mergestap(j)=ind(1); %stap wanneer bloedvat samenkomt
break
end
end
end
end
%plotten bloedvaten met merging
hold on
for i=1:m
plot(Xx(i,:),Xy(i,:), 'r')
end
Xxoud=[Xxoud;Xx(1,:)];
end

```

8.6. EINDE ANGIOGENESE

```

%Simulatie groei bloedvat 2D
%random walk, chemotaxis en mechanotaxis
%Met kans op splitsen van bloedvaten
%Twee bloedvaten voegen samen als ze dicht genoeg bij elkaar zijn
%meerdere tumoren mogelijk
%bloedvaten stoppen met groeien wanneer de afstand tussen top van het
%bloedvat en middelpunt van de tumor kleiner wordt dan een bepaalde waarde
%ed_stop

clear all
close all
h=0.001;
ax(2)=subplot(1,2,2);
for jj=1:100
begin=[];
merged=[];
mergestap=[];
t=0;
dt=0.1;
N=100; %aantal tijdstappen
m=1; %aantal bloedvaten op het begin
sigma= 7.5*10^(-3); %groeisnelheid van het haarvat, mm/h
d_max = 7.5*10^(-3); %maximum toename in x- en y-richting
gamma_C=5*10^(-2); %sterkte van de puntbron van de stof
D_C=0.372; %Diffusiecoefficient concentratie angiogene factoren, mm^2/h
D_S= 10^(-2); %Diffusiecoefficient stijfheid weefsel, mm^2/h
mu_c= 10; %sterkte van afhankelijkheid gedetermineerde groei
mu_s= 5*10^(-3);
begin(1,:)=1,0; %begintijd van eerste bloedvat
Xt=0.3;
Yt=-0.3;
d_stop=0.05; %afstand tussen punt bloedvat en tumor wanneer bloedvat stopt met groeien

%Random walk en gedetermineerde beweging in x- en y-richting, afhankelijk van vorige
%plaats
Xx(:,1)=0; Xy(:,1)=0;
klaar=[]; %array met bloedvaten die klaar zijn met groeien
for i=1:N-1
for j=1:m %we beginnen met 1 bloedvat. Als deze splitst, ontstaat een nieuwe rij
if ismember(j,klaar)
Xx(j,i+1)=Xx(j,i);
Xy(j,i+1)=Xy(j,i);
continue
end

t=t+dt;
n=t/h;
dx_c=0; dy_c=0;
dx_s=0; dy_s=0;
for k=1:length(Xt)
for kk=1:n
dx_c = dx_c - mu_c*dt+h*gamma_C(k)*(Xx(j,i)-Xt(k))/(8*D_C^2*pi*(t-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_C*(t-(kk*h-h/2))));
dy_c = dy_c - mu_c*dt+h*gamma_C(k)*(Xy(j,i)-Yt(k))/(8*D_C^2*pi*(t-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_C*(t-(kk*h-h/2))));
if t<1 %normale diffusievergelijking voor stijfheid weefsel
dx_s = dx_s - mu_s(k)*dt*(Xx(j,i)-Xt(k))/(8*D_S^2*pi*(t-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_S*(t-(kk*h-h/2))));

```

```

dy_s = dy_s- mu_s(k)*dt*(Xy(j, i)-Yt(k))/(8*D_S^2*pi*(t-(kk+h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j, i)-Xt(k))^2+(Xy(j, i)-Yt(k))^2)/(4*D_S*(t-(kk+h-h/2))));
else %na t=1 wordt omringende weefsel niet stijver
if kk>10
continue
end
dx_s = dx_s- mu_s(k)*dt*(Xx(j, i)-Xt(k))/(8*D_S^2*pi*(1-(kk+h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j, i)-Xt(k))^2+(Xy(j, i)-Yt(k))^2)/(4*D_S*(1-(kk+h-h/2))));
dy_s = dy_s- mu_s(k)*dt*(Xy(j, i)-Yt(k))/(8*D_S^2*pi*(1-(kk+h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j, i)-Xt(k))^2+(Xy(j, i)-Yt(k))^2)/(4*D_S*(1-(kk+h-h/2))));
end
end
verplaatsing = sqrt(dx_c^2+dy_c^2);
if verplaatsing > d_max
dx_c=d_max/verplaatsing*dx_c;
dy_c=d_max/verplaatsing*dy_c;
end
verplaatsing = sqrt(dx_s^2+dy_s^2);
if verplaatsing > d_max
dx_s=d_max/verplaatsing*dx_s;
dy_s=d_max/verplaatsing*dy_s;
end
dx_tum = dx_c + dx_s;
dy_tum = dy_c + dy_s;
Xdx=sigma*sqrt(dt)*randn + dx_tum; %randomwalk plus gedetermineerde groei in x-richting
Xx(j, i+1)=Xx(j, i)+Xdx;
Xdy=sigma*sqrt(dt)*randn + dy_tum; %randomwalk plus gedetermineerde groei in y-richting
Xy(j, i+1)=Xy(j, i)+Xdy;

%Bloedvat moet stoppen met groeien als het binnen een bepaalde
%afstand van een tumor is
afstandTotTumor=zeros(1,length(Xt));
for k=1:length(Xt)
afstandTotTumor(k)=sqrt((Xx(j, i+1)-Xt(k))^2+(Xy(j, i+1)-Yt(k))^2);
end
if (afstandTotTumor < d_stop)==zeros(1,length(Xt))
klaar = [klaar, j];
continue
end

if rand < 10^(-1) * dt %kans dat bloedvat splitst , afhankelijk van dt
m=m+1;
Xx(m,1:i+1)=Xx(j, i+1); %nieuwe bloedvat begint waar oude bloedvat splitst
Xy(m,1:i+1)=Xy(j, i+1); %nieuwe bloedvat begint waar oude bloedvat splitst
begin(m,:)= [i+1, j]; %beginpunt nieuwe bloedvat, nummer bloedvat waaruit gesplitst
end

end
end

merged=[]; %array met nummers van gemergde bloedvaten
for i=1:m-1
for j=i+1:m
%als bloedvat j na het mergen van een bloedvat is ontstaan
if ismember(begin(j,2),merged) && (begin(j,1) >= mergestap(begin(j,2)))
Xx(j,:)=zeros(1,N); %dan "verwijderen" we dit bloedvat
Xy(j,:)=zeros(1,N);
%bloedvaten die uit een verwijderd bloedvat zijn ontstaan
%moeten ook verwijderd worden. Daarom voegen we het nummer van
%verwijderde bloedvaten toe aan merged en zetten we het begin
%van de merging op 0.
merged=[merged, j];
mergestap(j)=0;
continue
end
for jj=begin(i,1):N
%xdicht en ydicht zijn 1 als een bloedvat te dicht bij een ander
%bloedvat ligt.
afstand=sqrt((Xx(j, begin(j,1)+1:N)-Xx(i, jj))^2+(Xy(j, begin(j,1)+1:N)-Xy(i, jj))^2);
%ind geeft aan op welke plek in de matrix de afstand te klein is,
%begin(j) wordt er bij opgeteld omdat we alleen de plaatsen van de
%bloedvaten bekeken nadat ze gemergd zijn en niet de hele rij.
ind=find(afstand<5*10^(-3))+begin(j,1);
if ~isempty(ind)
%mergen van de bloedvaten
Xx(j, ind(1):N)=Xx(i, jj)+ones(1,N-ind(1)+1);
Xy(j, ind(1):N)=Xy(i, jj)+ones(1,N-ind(1)+1);
merged=[merged, j]; %nummer bloedvaten die gemergd zijn
mergestap(j)=ind(1); %stap wanneer bloedvat samenkomt
break
end
end
end

%plotten bloedvaten met merging
hold on
for i=1:m
plot(Xx(i,:), Xy(i,:), 'r')
end
end
end

```

8.7. ZUURSTOFCONCENTRATIE

```

%Simulatie groei bloedvat 2D
%random walk, chemotaxis en mechanotaxis
%Met kans op splitsen van bloedvaten
%Twee bloedvaten mergen als ze dicht genoeg bij elkaar zijn
%meerdere tumoren mogelijk
%bloedvaten stoppen met groeien wanneer de afstand tussen top van het
%bloedvat en middelpunt van de tumor kleiner wordt dan een bepaalde waarde
%d_stop
%Met concentratie zuurstof bepaald.

clear all
close all
%Variabelen
t=0;
dt=0.1;
N=100; %aantal tijdstappen

```

```

m=1; %aantal bloedvaten op het begin
sigma= 7.5*10^(-3); %groeiensnelheid van het haarvat, mm/h
d_max = 7.5*10^(-3); %maximum toename in x- en y-richting in mm/h
gamma_C=5*10^(-2); %sterkte van de puntbron van de stof
gamma_L = 1.5*10^(-2); %hoeveelheid zuurstof dat een lijnelementje produceert
gamma_T = 3*10^(-2); %hoeveelheid zuurstof dat een tumor verbruikt
D_C = 0.372; %Diffusiecoefficient concentratie angiogene factoren, mm^2/h
D_S = 10^(-2); %Diffusiecoefficient stijfheid weefsel, mm^2/h
D_O = 0.5;
mu_c = 10; %sterkte van afhankelijkheid gedetermineerde groei
mu_s = 1;
Xt=-0.3;
Yt=-0.3;
d_stop=0.01; %afstand tussen punt bloedvat en tumor wanneer bloedvat stopt met groeien
x=-0.5:0.1:0.5;
y=-0.5:0.1:0.5;
begin(1,:)= [1,0]; %begintijd van eerste bloedvat
c00=10^(-2)*ones(2,N);

%Random walk en gedetermineerde beweging in x- en y-richting, afhankelijk van vorige
%plaats
h=0.001;
Xx(:,1)=0; Xy(:,1)=0;
klaar=[]; %array met bloedvaten die klaar zijn met groeien
for i=1:N-1
    for j=1:m %we beginnen met 1 bloedvat. Als deze splitst, ontstaat een nieuwe rij
        if ismember(j,klaar)
            Xx(j,i+1)=Xx(j,i);
            Xy(j,i+1)=Xy(j,i);
            continue
        end
        t=t+dt;
        n=t/h;
        dx_c=0; dy_c=0;
        dx_s=0; dy_s=0;
        for k=1:length(Xt)
            for kk=1:n
                dx_c = dx_c - mu_c*dt+h*gamma_C(k)*(Xx(j,i)-Xt(k))/(8*D_C^2*pi*(1-(kk*h-h/2))^2)*exp(-(Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_C*(1-(kk*h-h/2)))));
                dy_c = dy_c - mu_c*dt+h*gamma_C(k)*(Xy(j,i)-Yt(k))/(8*D_C^2*pi*(1-(kk*h-h/2))^2)*exp(-(Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_C*(1-(kk*h-h/2)))));
                if t<1 %normale diffusievergelijking voor stijfheid weefsel
                    dx_s = dx_s - mu_s(k)*dt*(Xx(j,i)-Xt(k))/(8*D_S^2*pi*(1-(kk*h-h/2))^2)*exp(-(Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_S*(1-(kk*h-h/2)))));
                    dy_s = dy_s - mu_s(k)*dt*(Xy(j,i)-Yt(k))/(8*D_S^2*pi*(1-(kk*h-h/2))^2)*exp(-(Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_S*(1-(kk*h-h/2)))));
                else %na t=1 wordt omringende weefsel niet stijver
                    if kk>10
                        continue
                    end
                    dx_s = dx_s - mu_s(k)*dt*(Xx(j,i)-Xt(k))/(8*D_S^2*pi*(1-(kk*h-h/2))^2)*exp(-(Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_S*(1-(kk*h-h/2)))));
                    dy_s = dy_s - mu_s(k)*dt*(Xy(j,i)-Yt(k))/(8*D_S^2*pi*(1-(kk*h-h/2))^2)*exp(-(Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_S*(1-(kk*h-h/2)))));
                end
            end
        end
        verplaatsing = sqrt(dx_c^2+dy_c^2);
        if verplaatsing > d_max
            dx_c=d_max/verplaatsing*dx_c;
            dy_c=d_max/verplaatsing*dy_c;
        end
        verplaatsing = sqrt(dx_s^2+dy_s^2);
        if verplaatsing > d_max
            dx_s=d_max/verplaatsing*dx_s;
            dy_s=d_max/verplaatsing*dy_s;
        end
        dx_tum = dx_c + dx_s;
        dy_tum = dy_c + dy_s;
        Xdx=sigma*sqrt(dt)*randn + dx_tum; %randomwalk plus gedetermineerde groei in x-richting
        Xx(j,i+1)=Xx(j,i)+Xdx;
        Xdy=sigma*sqrt(dt)*randn + dy_tum; %randomwalk plus gedetermineerde groei in y-richting
        Xy(j,i+1)=Xy(j,i)+Xdy;

        %Bloedvat moet stoppen met groeien als het binnen een bepaalde
        %afstand van een tumor is
        afstandTotTumor=zeros(1,length(Xt));
        for k=1:length(Xt)
            afstandTotTumor(k)=sqrt((Xx(j,i+1)-Xt(k))^2+(Xy(j,i+1)-Yt(k))^2);
        end
        if (afstandTotTumor < d_stop)==zeros(1,length(Xt))
            klaar = [klaar,j];
            continue
        end
        if rand < 2*10^(-1) * dt %kans dat bloedvat splitst, afhankelijk van dt
            m=m+1;
            Xx(m,i+1)=Xx(j,i+1); %nieuwe bloedvat begint waar oude bloedvat splitst
            Xy(m,i+1)=Xy(j,i+1); %nieuwe bloedvat begint waar oude bloedvat splitst
            begin(m,:)= [i+1,j]; %beginpunt nieuwe bloedvat, nummer bloedvat waaruit gesplitst
        end
    end
end
mergestap(1)=99999;
merged=[]; %array met nummers van gemerge bloedvaten
verwijderd=[]; %array met nummers van verwijderde bloedvaten

for i=1:m-1
    for j=i+1:m
        %als bloedvat j na het mergen van een bloedvat is ontstaan
        if ismember(begin(j,2),merged) && (begin(j,1) >= mergestap(begin(j,2)))
            Xx(j,:)=zeros(1,N); %dan "verwijderen" we dit bloedvat
            Xy(j,:)=zeros(1,N);
            %bloedvaten die uit een verwijderd bloedvat zijn ontstaan
            %moeten ook verwijderd worden. Daarom voegen we het nummer van
            %verwijderde bloedvaten toe aan merged en zetten we het begin
            %van de merging op 0.
            merged=[merged,j];
            mergestap(j)=0;
            verwijderd=[verwijderd,j];
            continue
        end
        for jj=begin(i,1):N
            %dicht en ydicht zijn 1 als een bloedvat te dicht bij een ander
            %bloedvat ligt.

```

```

afstand=sqrt((Xx(j,begin(j,1)+1:N)-Xx(i,jj)).^2+(Xy(j,begin(j,1)+1:N)-Xy(i,jj)).^2);
%ind geeft aan op welke plek in de matrix de afstand te klein is,
%begin(j) wordt er bij opgeteld omdat we alleen de plaatsen van de
%bloedvaten bekeken nadat ze gemergd zijn en niet de hele rij.
ind=find(afstand<5*10^(-3))+begin(j,1);
if ~isempty(ind)
    %mergen van de bloedvaten
    Xx(j,ind(1):N)=Xx(i,jj)+ones(1,N-ind(1)+1);
    Xy(j,ind(1):N)=Xy(i,jj)+ones(1,N-ind(1)+1);
    merged=[merged,j]; %nummer bloedvaten die gemergd zijn
    mergestap(j)=ind(1); %stap wanneer bloedvat samenkomt
    break
end
end
end
end

%%%
%%% Concentratie zuurstof bepalen
%%%
ii=1;
for i=1:N-1
    c_O=10^(-2)*ones(length(y),length(x)); %zuurstofconcentratie op het begin
    for k1=1:length(y) %voor elke (x,y) wordt de concentratie zuurstof bepaald
        for k2=1:length(x)
            for j=1:size(Xx,1) %voor alle bloedvaten
                %als bloedvat j verwijderd is, verder gaan met volgende
                %bloedvat
                if ismember(j,verwijderd)
                    continue
                end
                %Als bloedvat na tijdstip i is ontstaan, de bloedvaten erna
                %ook, dus leveren nog geen zuurstof
                if begin(j,1)>i
                    break
                end
                %anders toevoer zuurstof bepalen
                for k=begin(j,1):i %aanvoer van zuurstof door alle lijnelementjes
                    %als lijnelementje na het mergen is ontstaan levert het
                    %geen bijdrage aan de zuurstoftoevoer, dus vanaf dan
                    %worden alle lijnelementjes van dit bloedvat
                    %overgeslagen.
                    if ismember(j,merged) && k==mergestap(j)
                        break;
                    else
                        t_1=(i-k+1)*dt; %tijd dat huidige lijnelementje bestaat
                        n=t_1/h;
                        nn=25;
                        hh=1/nn;
                        %begin- en eindcoördinaten lijnelementje
                        x_11=Xx(j,k); x_12=Xx(j,k+1);
                        y_11=Xx(j,k); y_12=Xx(j,k+1);
                        %lengte lijnelementje
                        lengte_1=sqrt((x_11-x_12)^2+(y_11-y_12)^2);
                        %toevoer zuurstof vanuit lijnelementje
                        for kk=1:n
                            for ll=1:nn
                                c_O(k1,k2)=c_O(k1,k2)+ h*hh*gamma_L*lengte_1/(4*pi*D_O*(t_1-(h*kk-h/2)))*exp(-((x(k2)-x_11+(hh*ll-hh/2)*(x_12-x_11))^2+(y(k1)-y_11+(hh*ll-hh/2)*(y_12-y_11))^2)/
                                (4*D_O*(t_1-(h*kk-h/2)))));
                            end
                        end
                    end
                end
            end
        end
    end
    for k=1:length(Xt) %verbruik van zuurstof door alle tumoren
        t=i*dt;
        n=t/h;
        for kk=1:n
            c_O(k1,k2)=c_O(k1,k2)- h*gamma_T/(4*pi*D_O*(t-(h*kk-h/2)))*exp(-((x(k2)-Xt(k))^2+(y(k1)-Yt(k))^2)/(4*D_O*(t-(h*kk-h/2)))));
        end
    end
    %zuurstofconcentratie kan niet kleiner dan 0 worden
    c_O(k1,k2)=max(c_O(k1,k2),0);
end
end
c00(1,i+1)=c_O(6,6);
c00(2,i+1)=c_O(3,3);
end

```

8.8. TUMORGROOTTE

```

%Simulatie groei bloedvat 2D
%random walk, chemotaxis en mechanotaxis
%Met kans op splitsen van bloedvaten
%Twee bloedvaten mergen als ze dicht genoeg bij elkaar zijn
%meerdere tumoren mogelijk
%bloedvaten stoppen met groeien wanneer de afstand tussen top van het
%bloedvat en middelpunt van de tumor kleiner wordt dan een bepaalde waarde
%d_stop
%Met concentratie zuurstof bepaald.
%met straal van de tumor bepaald.

clear all
close all
wijziging =0;

for aantalstralen=1:10
    Xx=[];
    Xy=[];

    %Variabelen
    t=0;
    dt=0.1;
    h=0.001;
    N=2; %aantal tijdstappen
    m=1; %aantal bloedvaten op het begin
    sigma= 7.5*10^(-3); %groeisnelheid van het haarvat, mm/h
    d_max = 7.5*10^(-3); %maximum toename in x- en y-richting in mm/h

```

```

gamma_C=5*10^(-2); %sterkte van de puntbron van de stof
gamma_L = 1.5*10^(-2); %hoeveelheid zuurstof dat een lijnelementje produceert
gamma_T = 3*10^(-2); %hoeveelheid zuurstof dat een tumor verbruikt
D_C = 0.372; %Diffusiecoefficient concentratie angiogene factoren, mm^2/h
D_S = 10^(-2); %Diffusiecoefficient stijfheid weefsel, mm^2/h
D_O = 0.5;
mu_c = 10; %sterkte van afhankelijkheid gedetermineerde groei
mu_s = 1;
beta = 2;
Xt=-0.3;
Yt=-0.3;
d_stop=10^(-3)+0.01; %afstand tussen punt bloedvat en tumor wanneer bloedvat stopt met groeien
x=-1:0.1:1;
y=-1:0.1:1;

R=zeros(length(Xt),N); %straal van de tumor
R(:,1)=0.01; %straal van de tumoren op begintijdstip
g_groei=10^(-3); %minimum zuurstof benodigd voor tumor om te groeien
splits = 2*10^(-1);
begin=[];
mergestap=[];
verwijderd=[];
begin(1,:)=1,0; %begintijd van eerste bloedvat

%Random walk en gedetermineerde beweging in x- en y-richting, afhankelijk van vorige
%plaats
Xx(:,1)=0; Xy(:,1)=0;
klaar=[]; %array met bloedvaten die klaar zijn met groeien
for i=1:N-1
    for j=1:m %we beginnen met 1 bloedvat. Als deze splitst, ontstaat een nieuwe rij
        if ismember(j,klaar)
            Xx(j,i+1)=Xx(j,i);
            Xy(j,i+1)=Xy(j,i);
            continue
        end
        t=t+dt;
        n=t/h;
        dx_c=0; dy_c=0;
        dx_s=0; dy_s=0;
        for k=1:length(Xt)
            for kk=1:n
                dx_c = dx_c - mu_c*dt*h*gamma_C(k)*(Xx(j,i)-Xt(k))/(8*D_C^2*pi*(t-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_C*(t-(kk*h-h/2))));
                dy_c = dy_c - mu_c*dt*h*gamma_C(k)*(Xy(j,i)-Yt(k))/(8*D_C^2*pi*(t-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_C*(t-(kk*h-h/2))));
                if t<1 %normale diffusievergelijking voor stijfheid weefsel
                    dx_s = dx_s - mu_s(k)*dt*(Xx(j,i)-Xt(k))/(8*D_S^2*pi*(t-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_S*(t-(kk*h-h/2))));
                    dy_s = dy_s - mu_s(k)*dt*(Xy(j,i)-Yt(k))/(8*D_S^2*pi*(t-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_S*(t-(kk*h-h/2))));
                else %na t=1 wordt omringende weefsel niet stijver
                    if kk>10
                        continue
                    end
                    dx_s = dx_s - mu_s(k)*dt*(Xx(j,i)-Xt(k))/(8*D_S^2*pi*(1-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_S*(1-(kk*h-h/2))));
                    dy_s = dy_s - mu_s(k)*dt*(Xy(j,i)-Yt(k))/(8*D_S^2*pi*(1-(kk*h-h/2))^2)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(4*D_S*(1-(kk*h-h/2))));
                end
            end
        end
        verplaatsing = sqrt(dx_c^2+dy_c^2);
        if verplaatsing > d_max
            dx_c=d_max/verplaatsing*dx_c;
            dy_c=d_max/verplaatsing*dy_c;
        end
        verplaatsing = sqrt(dx_s^2+dy_s^2);
        if verplaatsing > d_max
            dx_s=d_max/verplaatsing*dx_s;
            dy_s=d_max/verplaatsing*dy_s;
        end
        dx_tum = dx_c + dx_s;
        dy_tum = dy_c + dy_s;
        Xdx=sigma*sqrt(dt)*randn + dx_tum; %randomwalk plus gedetermineerde groei in x-richting
        Xx(j,i+1)=Xx(j,i)+Xdx;
        Xdy=sigma*sqrt(dt)*randn + dy_tum; %randomwalk plus gedetermineerde groei in y-richting
        Xy(j,i+1)=Xy(j,i)+Xdy;

        %Bloedvat moet stoppen met groeien als het binnen een bepaalde
        %afstand van een tumor is
        afstandTotTumor=zeros(1,length(Xt));
        for k=1:length(Xt)
            afstandTotTumor(k)=sqrt((Xx(j,i+1)-Xt(k))^2+(Xy(j,i+1)-Yt(k))^2);
        end
        if (afstandTotTumor < d_stop)-=zeros(1,length(Xt))
            klaar = [klaar,j];
            continue
        end

        if rand < splits * dt && m>20 %kans dat bloedvat splitst, afhankelijk van dt
            m=m+1;
            Xx(m,1:i+1)=Xx(j,i+1); %nieuwe bloedvat begint waar oude bloedvat splitst
            Xy(m,1:i+1)=Xy(j,i+1); %nieuwe bloedvat begint waar oude bloedvat splitst
            begin(m,:)=1,i+1,j; %beginpunt nieuwe bloedvat, nummer bloedvat waaruit gesplitst
        end
    end
end
end

Xxoud=Xx; Xyoud=Xy;

mergestap(1)=99999;
merged=[]; %array met nummers van gemergde bloedvaten
verwijderd=[]; %array met nummers van verwijderde bloedvaten

for i=1:m-1
    for j=i+1:m
        %als bloedvat j na het mergen van een bloedvat is ontstaan
        if ismember(begin(j,2),merged) && (begin(j,1) >= mergestap(begin(j,2)))
            Xx(j,:)=zeros(1,N); %dan "verwijderen" we dit bloedvat
            Xy(j,:)=zeros(1,N);
            %bloedvaten die uit een verwijderd bloedvat zijn ontstaan
            %moeten ook verwijderd worden. Daarom voegen we het nummer van
            %verwijderde bloedvaten toe aan merged en zetten we het begin
            %van de merging op 0.
            merged=[merged,j];
        end
    end
end

```

```

mergestap(j)=0;
verwijderd=[verwijderd,j];
continue
end
for jj=begin(i,1):N
    %dicht en ydicht zijn 1 als een bloedvat te dicht bij een ander
    %bloedvat ligt.
    afstand=sqrt((Xx(jj,begin(j,1)+1:N)-Xx(i,jj)).^2+(Xy(jj,begin(j,1)+1:N)-Xy(i,jj)).^2);
    %ind geeft aan op welke plek in de matrix de afstand te klein is.
    %begin(j) wordt er bij opgeteld omdat we alleen de plaatsen van de
    %bloedvaten bekeken nadat ze gemergd zijn en niet de hele rij.
    ind=find(afstand<5*10^(-3))+begin(j,1);
    if ~isempty(ind)
        %mergen van de bloedvaten
        Xx(j,ind(1):N)=Xx(i,jj)+ones(1,N-ind(1)+1);
        Xy(j,ind(1):N)=Xy(i,jj)+ones(1,N-ind(1)+1);
        merged=[merged,j]; %nummer bloedvaten die gemergd zijn
        mergestap(j)=ind(1); %stap wanneer bloedvat samenkomt
        break
    end
end
end
end

%%
%% Concentratie zuurstof bepalen
%%

%Eerst verbruikt de tumor de aanwezige zuurstof. Er zijn nog geen
%bloedvaten.
t=0; %tijd
o=1; %dummyvariabele
c_begin=10^(-2); %zuurstofconcentratie op het begin
c_O=c_begin+ones(length(y),length(x));
zuurstoftekort = 0;

while o<20 && ~ismember(1,c_O<10^(-6))
    t=t+dt;
    n=t/h;
    c_O=c_begin+ones(length(y),length(x));
    for k1=1:length(y) %voor elke (x,y) wordt de concentratie zuurstof bepaald
        for k2=1:length(x)
            for k=1:length(Xt) %verbruik van zuurstof door alle tumoren
                for kk=1:n
                    c_O(k1,k2)=c_O(k1,k2) - h*gamma_T/(4*pi*D_O*(t-(h*kk-h/2)))*exp(-(x(k2)-Xt(k))^2+(y(k1)-Yt(k))^2)/(4*D_O*(t-(h*kk-h/2)));
                end
            end
            %zuurstofconcentratie kan niet kleiner dan 0 worden
            c_O(k1,k2)=max(c_O(k1,k2),0);
        end
    end

    %%
    %% Straal tumor bepalen, afhankelijk van hoeveelheid zuurstof
    %%
    for k=1:length(Xt)
        yO=find(abs(y-Yt(k))<0.0001,1);
        xO=find(abs(x-Xt(k))<0.0001,1);
        zuurstofx = c_O(yO,xO-6*xO+6);
        zuurstofy = c_O(yO-6*yO+6,xO);
        if sum(zuurstofx< g_groei)>7 && sum(zuurstofy< g_groei)>7
            R(k,o+1)=R(k,o);
            zuurstoftekort = 1;
        else
            R(k,o+1)=R(k,o)+dt*beta/R(k,o)/(1+exp(-(c_O(yO,xO)+0.5*10^(3)-6)));
        end
    end
    o=o+1;
    if zuurstoftekort==1
        break
    end
end

tic
%Als de zuurstof een grenswaarde bereikt, wordt het stoffe uitgezonden en
%begint het omringende weefsel stijver te worden. De bloedvaten beginnen
%met groeien en er komt zuurstof vrij.
for i=1:N-1
    c_O=c_begin+ones(length(y),length(x)); %zuurstofconcentratie op het begin
    t=t+dt;
    for k1=1:length(y) %voor elke (x,y) wordt de concentratie zuurstof bepaald
        for k2=1:length(x)
            for j=1:size(Xx,1) %voor alle bloedvaten
                %als bloedvat j verwijderd is, verder gaan met volgende
                %bloedvat
                if ismember(j,verwijderd)
                    continue
                end
                %Als bloedvat na tijdstip i is ontstaan, de bloedvaten erna
                %ook, dus leveren nog geen zuurstof
                if begin(j,1)>i
                    break
                end
                %anderes toevoer zuurstof bepalen
                for k=begin(j,1):i %aanvoer van zuurstof door alle lijnelementjes
                    %als lijnelementje na het mergen is ontstaan levert het
                    %geen bijdrage aan de zuurstoftoevoer, dus vanaf dan
                    %worden alle lijnelementjes van dit bloedvat
                    %overgeslagen.
                    if ismember(j,merged) && k>=mergestap(j)
                        break;
                    else
                        t_1=(i-k+1)*dt; %tijd dat huidige lijnelementje bestaat
                        n=t_1/h;
                        nn=50;
                        hh=1/nn;
                        %begin- en eindcoördinaten lijnelementje

```

```

x_11=Xx(j,k); x_12=Xx(j,k+1);
y_11=Xx(j,k); y_12=Xx(j,k+1);
%lengte lijnelementje
lengte_l=sqrt((x_11-x_12)^2+(y_11-y_12)^2);
%toevoer zuurstof vanuit lijnelementje
for kk=1:n
    for ll=1:nn
        c_O(k1,k2)=c_O(k1,k2)+ h*hh*gamma_L*lengte_l/(4*pi*D_O*(t_1-(h*kk-h/2)))*exp(-((x(k2)-(x_11+(hh*ll-hh/2)*(x_12-x_11)))^2+(y(k1)-(y_11+(hh*ll-hh/2)*(y_12-y_11)))^2)/(4*D_O*(t-(h*kk-h/2)))));
    end
end
end
end
end
n=t/h;
for k=1:length(Xt) %verbruik van zuurstof door alle tumoren
    for kk=1:n
        c_O(k1,k2)=c_O(k1,k2) - h*gamma_T/(4*pi*D_O*(t-(h*kk-h/2)))*exp(-((x(k2)-Xt(k))^2+(y(k1)-Yt(k))^2)/(4*D_O*(t-(h*kk-h/2)))));
    end
    %zuurstofconcentratie kan niet kleiner dan 0 worden
    c_O(k1,k2)=max(c_O(k1,k2),0);
end
end

%%
%% Straal tumor bepalen, afhankelijk van hoeveelheid zuurstof
%%
for k=1:length(Xt)
    yO=find(abs(y-Yt(k))<0.0001,1);
    xO=find(abs(x-Xt(k))<0.0001,1);
    zuurstofx = c_O(yO,xO-6*xO+6);
    zuurstofy = c_O(yO-6*yO+6,xO);
    if sum(zuurstofx< g_groei)>7 && sum(zuurstofy< g_groei)>7
        R(k,o+i)=R(k,o+i-1);
    else
        R(k,o+i)=R(k,o+i-1)+dt*beta/R(k,o)/(1+exp(-(c_O(yO,xO)+0.5*10^(3)-6)));
    end
end
end
if aantalstralen==1
    RR(aantalstralen,:)=R;
else if length(R)<size(RR,2)
    RR=RR(:,length(R));
    RR(aantalstralen,:)=R;
    wijziging=wijziging+1;
    tt=t;
else
    RR(aantalstralen,:)=R(1:size(RR,2));
    tt=t;
end
end
end

t=0:dt:t+dt;

save v10 t Xx Xy Xt Yt R m RR tt

%Functie gebruikt als gevoeligheid groeiselnelheid tumor op de
%zuurstofconcentratie

function sigmoid(beta)
close all
beta=10^(0);
x=0:10^(-4):3*10^(-2);
y=beta./(ones(1,length(x))+exp(-(x+0.5*10^(3)-6)));
plot(x,y)

```

8.9. MEERDERE BLOEDVATEN

```

%Simulatie groei bloedvat 2D
%random walk, chemotaxis en mechanotaxis
%Met kans op splitsen van bloedvaten
%Twee bloedvaten mergen als ze dicht genoeg bij elkaar zijn
%meerdere tumoren mogelijk
%bloedvaten stoppen met groeien wanneer de afstand tussen top van het
%bloedvat en middelpunt van de tumor kleiner wordt dan een bepaalde waarde
%d_stop
%Met concentratie zuurstof bepaald.
%Met straal van de tumor bepaald.
%Meerdere moederbloedvaten mogelijk.

clear all
close all
%Variabelen
dt=0.1;
h=0.001;
N=120; %aantal tijdsstappen
m=1; %aantal bloedvaten op het begin
sigma= 7.5*10^(-3); %groeisnelheid van het haarvat, mm/h
d_max = 7.5*10^(-3); %maximum toename in x- en y-richting in mm/h
gamma_C=5*10^(-2); %sterkte van de puntbron van de stof
gamma_L = 1.5*10^(-2)/4; %hoeveelheid zuurstof dat een lijnelementje produceert
gamma_T = 3*10^(-2); %hoeveelheid zuurstof dat een tumor verbruikt
D_C = 0.372; %Diffusiecoëfficiënt concentratie angiogene factoren, mm^2/h
D_S = 10^(-2); %Diffusiecoëfficiënt stijfheid weefsel, mm^2/h
D_O = 0.5;
mu_c = 10; %sterkte van afhankelijkheid gedetermineerde groei
mu_s = 1;
beta = 2;
Xt=0;
Yt=0;
d_stop=0.01; %afstand tussen punt bloedvat en tumor wanneer bloedvat stopt met groeien
x=-1:0.1:1;
y=-1:0.1:1;
R=zeros(length(Xt),N); %straal van de tumor
R(:,1)=0.01; %straal van de tumoren op begintijdstip
g_groei=10^(-3); %minimum zuurstof benodigd voor tumor om te groeien

```



```

aantalbloedvaten=4;
CX(1)=zeros(1,N); CX(1)(1)=0.2;
CY(1)=zeros(1,N); CY(1)(1)=0.3;
CX(2)=zeros(1,N); CX(2)(1)=0.2;
CY(2)=zeros(1,N); CY(2)(1)=-0.2;
CX(3)=zeros(1,N); CX(3)(1)=-0.1;
CY(3)=zeros(1,N); CY(3)(1)=-0.3;
CX(4)=zeros(1,N); CX(4)(1)=-0.3;
CY(4)=zeros(1,N); CY(4)(1)=0.2;

for i=1:aantalbloedvaten
    [CX{i},CY{i}],begin{i},merged{i},mergestap{i},verwijderd{i}]=bloedvaten(N,CX{i},CY{i},Xt,Yt);
end

%%%
%%% Concentratie zuurstof bepalen
%%%

%Eerst verbruikt de tumor de aanwezige zuurstof. Er zijn nog geen
%bloedvaten.
t=0; %tijd
o=1; %dummyvariabele
c_begin=10^(-2); %zuurstofconcentratie op het begin
c_O=c_begin*ones(length(y),length(x));
zuurstoftekort = 0;

while o<20 && ~ismember(1,c_O<10^(-6))
    t=t+dt;
    n=t/h;
    c_O=c_begin*ones(length(y),length(x));
    for k1=1:length(y) %voor elke (x,y) wordt de concentratie zuurstof bepaald
        for k2=1:length(x)
            for k=1:length(Xt) %verbruik van zuurstof door alle tumoren
                for kk=1:n
                    c_O(k1,k2)=c_O(k1,k2) - h*gamma_T/(4*pi*D_O*(t-(h*kk-h/2)))*exp(-((x(k2)-Xt(k))^2+(y(k1)-Yt(k))^2)/(4*D_O*(t-(h*kk-h/2))));
                end
                %zuurstofconcentratie kan niet kleiner dan 0 worden
                c_O(k1,k2)=max(c_O(k1,k2),0);
            end
        end
        %%%%
        %%%% Straal tumor bepalen, afhankelijk van hoeveelheid zuurstof
        %%%%
        for k=1:length(Xt)
            yO=find(abs(y-Yt(k))<0.0001,1);
            xO=find(abs(x-Xt(k))<0.0001,1);
            zuurstofx = c_O(yO,xO-6*xO+6);
            zuurstofy = c_O(yO-6*yO+6,xO);
            if sum(zuurstofx<g_groei)>7 && sum(zuurstofy<g_groei)>7
                R(k,o+1)=R(k,o);
                zuurstoftekort = 1;
            else
                R(k,o+1)=R(k,o)+dt*beta/R(k,o)/(1+exp(-c_O(yO,xO)*0.5*10^(3-6)));
            end
        end
        o=o+1;
        if zuurstoftekort==1
            break
        end
    end
end

%Als de zuurstof een grenswaarde bereikt, wordt het stoffe uitgezonden en
%begint het omringende weefsel stijver te worden. De bloedvaten beginnen
%met groeien en er komt zuurstof vrij.
for i=1:N-1
    t=t+dt;
    for ii=1:aantalbloedvaten
        c_O=c_begin*ones(length(y),length(x)); %zuurstofconcentratie op het begin

        for k1=1:length(y) %voor elke (x,y) wordt de concentratie zuurstof bepaald
            for k2=1:length(x)
                for j=1:size(CX{ii},1) %voor alle bloedvaten
                    %als bloedvat j verwijderd is, verder gaan met volgende
                    %bloedvat
                    if ismember(j,verwijderd{ii})
                        continue
                    end
                    %anderes toevoer zuurstof bepalen
                    for k=begin{ii}(j,1):i %aanvoer van zuurstof door alle lijnelementjes
                        %als lijnelementje na het mergen is ontstaan levert het
                        %geen bijdrage aan de zuurstoftoevoer, dus vanaf dan
                        %worden alle lijnelementjes van dit bloedvat
                        %overgeslagen.
                        if ismember(j,merged{ii}) && k>mergestap{ii}(j)
                            break;
                        else
                            t_1=(i-k+1)*dt; %tijd dat huidige lijnelementje bestaat
                            n=t_1/h;
                            mn=25;
                            hh=1/mn;
                            %begin- en eindcoördinaten lijnelementje
                            x_11=Xx(j,k); x_12=Xx(j,k+1);
                            y_11=Xx(j,k); y_12=Xx(j,k+1);
                            %lengte lijnelementje
                            lengte_1=sqrt((x_11-x_12)^2+(y_11-y_12)^2);
                            %toevoer zuurstof vanuit lijnelementje
                            for kk=1:mn
                                for ll=1:mn
                                    c_O(k1,k2)=c_O(k1,k2)+ h*hh*gamma_L*lengte_1/(4*pi*D_O*(t_1-(h*kk-h/2)))*exp(-((x(k2)-(x_11+(hh*ll-hh/2)*(x_12-x_11)))^2+(y(k1)-(y_11+(hh*ll-hh/2)*(y_12-y_11)))^2));
                                end
                            end
                        end
                    end
                end
            end
        end
    end
end

```

```

n=t/h;
for k=1:length(Xt) %verbruik van zuurstof door alle tumoren
    for kk=1:n
        c_O(k1,k2)=c_O(k1,k2) - h*gamma_T/(4*pi*D_O*(t-(h*kk-h/2)))*exp(-((x(k2)-Xt(k))^2+(y(k1)-Yt(k))^2)/(4*D_O*(t-(h*kk-h/2))));
    end
    %zuurstofconcentratie kan niet kleiner dan 0 worden
    c_O(k1,k2)=max(c_O(k1,k2),0);
end
end

%%%
%%% Straal tumor bepalen, afhankelijk van hoeveelheid zuurstof
%%%
for k=1:length(Xt)
    yO=find(abs(y-Yt(k))<0.0001,1);
    xO=find(abs(x-Xt(k))<0.0001,1);
    zuurstofx = c_O(yO,xO-6*xO+6);
    zuurstofy = c_O(yO-6*yO+6,xO);
    if sum(zuurstofx<g_groei)>7 && sum(zuurstofy<g_groei)>7
        R(k,o+i)=R(k,o+i-1);
    else
        R(k,o+i)=R(k,o+i-1)+dt*beta/R(k,o)/(1+exp(-(c_O(yO,xO)+0.5*10^(-3)-6)));
    end
end
end
end

t=0:dt:t+dt;

save v11 t CX CY aantalbloedvaten R

%functie om bloedvaten met splitsen en samenvoegen te simuleren
function [Xx,Xy,begin,merged,mergestap,verwijderd]=bloedvaten(N,Xx,Xy,Xt,Yt)

t=0;
dt=0.1;
m=1;
sigma= 7.5*10^(-3); %groeisnelheid van het haarvat, mm/h
d_max = 7.5*10^(-3); %maximum toename in x- en y-richting in mm/h
gamma_C=5*10^(-2); %sterkte van de puntbron van de stof
D_C = 0.372; %Diffusiecoefficient concentratie angiogene factoren, mm^2/h
D_S = 10^(-2); %Diffusiecoefficient stijfheid weefsel, mm^2/h
mu_c = 10; %sterkte van afhankelijkheid gedetermineerde groei
mu_s = 5*10^(-3);
d_stop=0.01; %afstand tussen punt bloedvat en tumor wanneer bloedvat stopt met groeien
begin(1,:)= [1,0]; %begintijd van eerste bloedvat
splits = 2*10^(-1);

klaar=[]; %array met bloedvaten die klaar zijn met groeien
for i=1:N-1
    for j=1:m %we beginnen met 1 bloedvat. Als deze splits, ontstaat een nieuwe rij
        if ismember(j,klaar)
            Xx(j,i+1)=Xx(j,i);
            Xy(j,i+1)=Xy(j,i);
            continue
        end

        t=t+dt;
        dx_tum=0; dy_tum=0; %afstand dat het bloedvat aflegt gedetermineerd door de tumoren
        for k=1:length(Xt)
            dx_c = -mu_c(k)*dt*gamma_C*(Xx(j,i)-Xt(k))/(2*D_C^2*pi*t)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(2*D_C*t));
            dy_c = -mu_c(k)*dt*gamma_C*(Xy(j,i)-Yt(k))/(2*D_C^2*pi*t)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(2*D_C*t));
            verplaatsing = sqrt(dx_c^2+dy_c^2);
            if verplaatsing > d_max
                dx_c=d_max/verplaatsing*dx_c;
                dy_c=d_max/verplaatsing*dy_c;
            end
            %normale diffusievergelijking voor stijfheid weefsel
            dx_s = -mu_s(k)*dt*(Xx(j,i)-Xt(k))/(2*D_S*pi*t)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(2*D_S*t));
            dy_s = -mu_s(k)*dt*(Xy(j,i)-Yt(k))/(2*D_S*pi*t)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(2*D_S*t));
            %na t=1 wordt omringende weefsel niet stijver
            dx_s = -mu_s(k)*dt*(Xx(j,i)-Xt(k))/(2*D_S*pi)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(2*D_S));
            dy_s = -mu_s(k)*dt*(Xy(j,i)-Yt(k))/(2*D_S*pi)*exp(-((Xx(j,i)-Xt(k))^2+(Xy(j,i)-Yt(k))^2)/(2*D_S));
            end
            verplaatsing = sqrt(dx_s^2+dy_s^2);
            if verplaatsing > d_max
                dx_s=d_max/verplaatsing*dx_s;
                dy_s=d_max/verplaatsing*dy_s;
            end
            dx_tum = dx_tum + dx_c + dx_s;
            dy_tum = dy_tum + dy_c + dy_s;
        end
        Xdx=sigma*sqrt(dt)*randn + dx_tum; %randomwalk plus gedetermineerde groei in x-richting
        Xx(j,i+1)=Xx(j,i)+Xdx;
        Xdy=sigma*sqrt(dt)*randn + dy_tum; %randomwalk plus gedetermineerde groei in y-richting
        Xy(j,i+1)=Xy(j,i)+Xdy;

        %Bloedvat moet stoppen met groeien als het binnen een bepaalde
        %afstand van een tumor is
        afstandTotTumor=zeros(1,length(Xt));
        for k=1:length(Xt)
            afstandTotTumor(k)=sqrt((Xx(j,i+1)-Xt(k))^2+(Xy(j,i+1)-Yt(k))^2);
        end
        if (afstandTotTumor < d_stop)-=zeros(1,length(Xt))
            klaar = [klaar,j];
            continue
        end
        end

        if rand < splits * dt && m<50 %kans dat bloedvat splitst, afhankelijk van dt
            m=m+1;
            Xx(m,1:i+1)=Xx(j,i+1); %nieuwe bloedvat begint waar oude bloedvat splitst
            Xy(m,1:i+1)=Xy(j,i+1); %nieuwe bloedvat begint waar oude bloedvat splitst
            begin(m,:)= [i+1,j]; %beginpunt nieuwe bloedvat, nummer bloedvat waaruit gesplitst
        end
    end
end
end

%Xoud=Xx; Youd=Xy;

```

```

mergestap(1)=99999;
merged=[]; %array met nummers van gemergde bloedvaten
verwijderd=[]; %array met nummers van verwijderde bloedvaten

for i=1:m-1
    for j=i+1:m
        %als bloedvat j na het mergen van een bloedvat is ontstaan
        if ismember(begin(j,2),merged) && (begin(j,1) > mergestap(begin(j,2)))
            Xx(j,:)=zeros(1,N); %dan "verwijderen" we dit bloedvat
            Yy(j,:)=zeros(1,N);
            %bloedvaten die uit een verwijderd bloedvat zijn ontstaan
            %moeten ook verwijderd worden. Daarom voegen we het nummer van
            %verwijderde bloedvaten toe aan merged en zetten we het begin
            %van de merging op 0.
            merged=[merged,j];
            mergestap(j)=0;
            verwijderd=[verwijderd,j];
            continue
        end
        for jj=begin(i,1):N
            %dicht en ydicht zijn 1 als een bloedvat te dicht bij een ander
            %bloedvat ligt.
            afstand=sqrt((Xx(j,begin(j,1)+1:N)-Xx(i,jj)).^2+(Yy(j,begin(j,1)+1:N)-Yy(i,jj)).^2);
            %ind geeft aan op welke plek in de matrix de afstand te klein is,
            %begin(j) wordt er bij opgeteld omdat we alleen de plaatsen van de
            %bloedvaten bekeken nadat ze gemergd zijn en niet de hele rij.
            ind=find(afstand<=4*10^(-3))+begin(j);
            if ~isempty(ind)
                %mergen van de bloedvaten
                Xx(j,ind(1):N)=Xx(i,jj)+ones(1,N-ind(1)+1);
                Yy(j,ind(1):N)=Yy(i,jj)+ones(1,N-ind(1)+1);
                merged=[merged,j]; %nummer bloedvaten die gemergd zijn
                mergestap(j)=ind(1); %stap wanneer bloedvat samenkomt
                break
            end
        end
    end
end
end
end

```