



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

**Numeriek modelleren van angiogenese tijdens
huidregeneratie**
(Engelse titel: Numerical modeling for angiogenesis
during epidermal regeneration)

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

van de graad van

BACHELOR OF SCIENCE
in
TECHNISCHE WISKUNDE

door

LAURENS JAN BORSJE

Delft, Nederland
17 augustus 2011

Copyright © 2011 door Laurens Jan Borsje. Alle rechten voorbehouden.



BSc verslag TECHNISCHE WISKUNDE

**“Numeriek modelleren van angiogenese tijdens huidregeneratie” (Engelse titel:
“Numerical modeling for angiogenesis during epidermal regeneration”)**

LAURENS JAN BORSJE

Technische Universiteit Delft

Begeleider

Dr.ir. F.J. Vermolen

Overige commissieleden

Dr. G.F. Ridderbos

Dr. H.M. Schuttelaars

Prof.dr.ir. C. Vuik

17 augustus 2011

Delft

Abstract

Veel bestaande wiskundige modellen voor angiogenese (in zacht weefsel/huid) zijn 1-dimensionaal. Angiogenese is een complex proces dat nauw samenhangt met de attractant concentration, bloedvessel density en number of tips. Een aantal biologische processen zijn sterk bepalend voor de angiogenese, de belangrijkste zijn:

1. De *chemotaxis* zorgt ervoor dat de nieuw gevormde bloedvaten in de richting van het beschadigde gebied groeien.
2. De *snail trail* staat voor de teruggroei(in de goede richting) van grotere bloedvaten uit deze kleine bloedvaten.

Deze zorgen ervoor dat er een front gevormd wordt dat door de wond trekt en zo het capillaire stelsel herstelt. Hierdoor kunnen alleen wonden met een geïdealiseerde symmetrie bekeken worden. Zoals een perfect ronde wond of een smalle lange snee.

Een bestaand model voor angiogenese ontwikkeld door: Pettet [1], zal beschouwd worden met een uitbreiding naar twee dimensies. De biologische achtergrond zal behandeld worden om een beter begrip van het model te verkrijgen. De numerieke methoden “Eindige Volume Methoden” (*Finite Volume Methods*) en “Picard iteratie” zullen worden toegepast om oplossingen te genereren.

Inhoud

1	Inleiding	8
1.1	Animaties	8
1.2	Angiogenese	8
2	Het Model	10
2.1	Modelvergelijkingen	10
2.2	Aannames en Vereenvoudigingen	10
2.3	Biologische Interpretatie	11
2.3.1	Attractant Concentration	11
2.3.2	Bloodvessel Density	11
2.3.3	Tip Density	12
2.4	Rand- en Begin Voorwaarden	12
2.4.1	Randvoorwaarden op $x = 1$	12
2.4.2	Randvoorwaarden op $x = 0$ en $x = 2$	12
2.4.3	Beginwaarden op $t = 0$	13
2.4.4	Biologische Interpretatie	13
2.5	Uitbreiding naar het 2-Dimensionale model	14
2.5.1	Beginvoorwaarden van het 2-Dimensionale Model	16
2.5.2	Randvoorwaarden van het 2-Dimensionale Model	16
3	Numerieke Methoden	18
3.1	Discretisatie 1-Dimensionale model	18
3.1.1	Chemotaxis Correctie	19
3.2	Randvoorwaarden	20
3.2.1	Randvoorwaarden op $x = 1$	20
3.2.2	Randvoorwaarden op $x = 0$	21
3.2.3	Randvoorwaarden op $x = 2$	22
3.3	Discretisatie 2-Dimensionale Model	23
3.3.1	Discretisatie van de Randvoorwaarden in het 2-Dimensionale model	26
3.4	Matrixnotatie	26
3.5	Tijdsintegratie	27
3.5.1	Euler Voorwaards	27
3.5.2	Modified Euler	28
3.5.3	Picard Iteratie	28
4	Resultaten	30
4.1	Het 1-Dimensionale Model	30
4.2	Het 2-Dimensionale model	31
5	Conclusie en Aanbevelingen	34
A	Animaties	36

1 Inleiding

Wanneer de huid van een mens of zoogdier beschadigd raakt duurt het enige tijd voordat deze weer hersteld is. Door modellering van de angiogenese, dit is het herstellen van het bloedvatensysteem, wordt inzicht gegeven in dit genezingsproces. In Sectie 1.2 wordt een meer uitgebreide beschrijving van de achterliggende biologie gegeven.

Het model dat als basis wordt genomen is het model van Pettet [1]. Omdat dit model, of een variatie hiervan, regelmatig gebruikt wordt om de angiogenese te beschrijven is ervoor gekozen om de *Engelse* termen binnen dit model aan te houden. Dit om een makkelijke koppeling mogelijk te maken naar andere literatuur over dit onderwerp.

De nadruk zal in deze scriptie liggen op de wiskundige aspecten en het modelleren van een oplossing. De resultaten zullen globaal vergeleken worden met het biologisch model om te controleren of een oplossing zich goed gedraagt. De gebruikte geschaalde constanten zullen voor het 1-dimensionale model overeenkomen met de werkelijkheid. In het 2-dimensionale model zal dit niet meer het geval zijn. Hierdoor zullen conclusies gebaseerd op de resultaten en oplossingen vooral kwalitatief van aard zijn.

De volgende onderzoeksvragen zullen centraal staan:

1. Welke factoren of processen spelen een belangrijke rol bij angiogenese?
2. Kan angiogenese gesimuleerd worden door middel van continue modellen?
3. Komt dit model (de resultaten) overeen met de biologie?
4. Zijn er meer toepassingen voor dit model?
5. Is dit model naar twee dimensies uit te breiden? zodat ook wonden zonder geïdelasiseerde symmetrie gemodelleerd kunnen worden.

In Sectie 2 zal het model van Pettet uitgebreid besproken worden evenals de belangrijke biologische processen waar het op gebaseerd is. In Sectie 3 zullen de numerieke methoden, die gebruikt worden om de analytische oplossing van het model te benaderen besproken worden. Vervolgens zullen de resultaten in Sectie 4 aan de orde komen.

1.1 Animaties

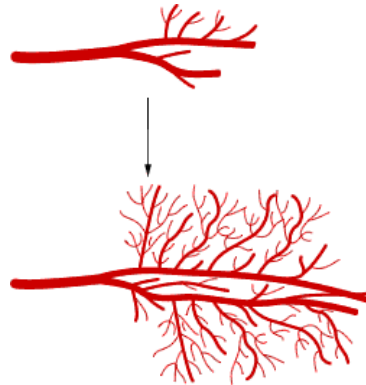
Een aantal figuren zijn animaties, die afgespeeld kunnen worden met knoppen voor afspelen, stoppen en volgende/vorige/eerste/laatste frame. Deze zullen alleen functioneren voor *Acroread*, *Acrobat Reader 6* of hoger of een vergelijkbare pdf-reader. Voor de papieren versie werken deze vanzelfsprekend niet. In Appendix A staan deze animaties afgebeeld op verschillende tijdstippen om een compleet te vormen.

1.2 Angiogenese

Wanneer de huid beschadigt raakt, zijn er een aantal fasen te onderscheiden tijdens het genezingsproces.

- I. Eerst wordt de wond afgedicht door trombi (bloedstolsels). De macrofagen trekken naar de wond toe om te beginnen met opruimen van verontreinigingen om infecties tegen te gaan en met het afgeven van hormonen.

- II. Door deze hormonen, de lage zuurstofconcentratie en andere sturende factoren start de angiogenese: het terug groeien van bloedvaten.



Figuur 1: Angiogenese

- III. Wanneer het capillaire stelsel hersteld is begint de daadwerkelijke regeneratie van de huid. Omdat er af- en aanvoer is van voedingsstoffen, zuurstof, afvalstoffen en koolstofdioxide kan dit proces zeer snel plaatsvinden.

Omdat de angiogenese (II) het meest bepalend is voor de wondgenezing zal alleen deze fase van het genezingsproces beschouwd worden.

2 Het Model

Het model waarmee angiogenese gemodelleerd wordt dat zoals opgesteld in het artikel van Pettet [1]. Het 1-dimensionale model is een stelsel van drie niet-lineair gekoppelde differentiaalvergelijkingen voor:

1. (a) Attractant concentration. Dit stelt een combinatie van sturende factoren voor.
2. (b) Bloodvessel density. Dit is een maat voor de hoeveelheid bloedvaten in het weefsel per volume eenheid.
3. (n) Number of tips. Het aantal uiteinden van kleinere bloedvaten die zich door het beschadigde weefsel begeven om vanuit de bestaande bloedvaten een nieuw capillair stelsel te vormen.

2.1 Modelvergelijkingen

De modelvergelijkingen zijn:

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} + \frac{\lambda_3}{2} \left(1 + \tanh \left(\frac{1-b}{\delta} \right) \right) - (\lambda_4 + \lambda_5 b) a, \quad (2.1)$$

$$\frac{\partial b}{\partial t} = \mu_b \frac{\partial}{\partial x} \left(n \frac{\partial b}{\partial x} \right) - \mu_n \frac{\partial n}{\partial x} + \chi n \frac{\partial a}{\partial x}, \quad (2.2)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \mu_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} - \chi \frac{\partial}{\partial x} \left(n \frac{\partial a}{\partial x} \right) + \lambda_1 a b - \lambda_2 n - \lambda_0 n^2. \quad (2.3)$$

Waarin de verschillende λ 's, μ 's en χ constanten zijn. Zie Sectie 2.3 voor een biologische verklaring van de modelvergelijkingen.

2.2 Aannames en Vereenvoudigingen

Binnen dit model voor huidregeneratie zitten een aantal aannames.

- I. Het is een 1D-model, het kan alleen gebruikt worden om wonden te beschrijven die een geïdealiseerde symmetrie hebben. Zoals een lange smalle snee, of een (perfect) ronde wond (na omschrijving in poolcoördinaten).
- II. Verder wordt de huid als “genezen” beschouwd wanneer de bloodvessel concentration (b) van het weefsel weer op het normale niveau (dat van het omliggende gezonde weefsel) is. Er wordt aangenomen dat de huid zich dan volledig kan herstellen, omdat er voldoende af- en aanvoer is van voedingsstoffen, zuurstof, afvalstoffen en koolstofdioxide.
- III. De (chemo)attractant concentration (a) is een combinatie van sturende factoren, zoals de afgifte van hormonen door de macrofagen in de wond, reacties van het weefsel op een wond, zuurstofconcentratie en anderen biologische factoren.
- IV. Het model, inclusief de constanten, is op zo'n manier geschaald dat het beschouwde gebied lengte één(twee) heeft. Dit betekent dat het model zeer geschikt is om het genezingsproces

mathematisch te modelleren, maar dat er geen directe terugkoppeling is naar de werkelijkheid. Om toch de resultaten van het model te kunnen interpreteren volgen hier enige beschouwingen:

- i. De attractant concentration is genormaliseerd.
- ii. Na herschaling is de bloodvessel density van gezond weefsel ongeveer gelijk aan 1.4.
- iii. Het aantal tips is naar beneden geschaald, zodat alles in hetzelfde diagram geplotted kan worden. Hierdoor is de relatieve grootte informatief over het proces i.p.v. de daadwerkelijke waarde.

2.3 Biologische interpretatie van de modelvergelijkingen

Om het model beter te begrijpen is het van belang te weten waar de verschillende termen van de vergelijkingen vandaan komen. In de volgende sectie zullen de biologische achtergronden term voor term beschouwd worden.

2.3.1 Attractant Concentration

Beschouw de modelvergelijking voor de attractant concentration:

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \underbrace{\frac{\partial^2 a}{\partial x^2}}_{\text{Diffusion}} + \frac{\lambda_3}{2} \underbrace{\left(1 + \tanh\left(\frac{1-b}{\delta}\right) \right)}_{\text{Production}} - \underbrace{\lambda_4 a}_{\text{Decay}} - \underbrace{\lambda_5 ab}_{\text{Removal}}. \quad (2.4)$$

De *diffusion* term is een standaard diffusie term, de evenwichtssituatie is een rechte lijn afhankelijk van de randvoorwaarden. Deze zorgt ervoor dat attractant zich gelijkmatig verspreidt door het weefsel. De *production* neemt toe naarmate de bloodvessel density daalt. De *decay*-term staat voor de natuurlijke afbraak van de attractant, die stijgt wanneer de hoeveelheid attractant toeneemt. De *removal* representeert de hoeveelheid attractant die afgevoerd wordt door het bloedvatstelsel. Merk op dat deze toeneemt wanneer de attractant concentration en/of de bloodvessel density toeneemt.

2.3.2 Bloodvessel Density

Voor de bloodvessel density geldt:

$$\frac{\partial b}{\partial t} = \underbrace{\mu_b \frac{\partial}{\partial x} \left(n \frac{\partial b}{\partial x} \right)}_{\text{Random motion}} - \underbrace{\left(\mu_n \frac{\partial n}{\partial x} - \chi n \frac{\partial a}{\partial x} \right)}_{\text{Snail trail}}. \quad (2.5)$$

Hierin is de *random motion* een diffusie term, die voor verspreiding van bloedvaten zorgt. Zodat de bloodvessel density sneller naar de evenwicht situatie convergeert als er meer tips aanwezig zijn. De *snail trail* beschrijft hoe de bloedvaten achter de tips volgen. Later zal blijken dat deze term zorgt voor een probleem bij de uitbreiding naar het 2-dimensionale model. Dit komt omdat deze term al een richting bevat. Zie Sectie 2.5 voor een uitgebreide beschouwing.

2.3.3 Tip Density

Voor de tip density, het aantal kleine bloedvatuiteinden per volume, die zich door het weefsel vanuit de bestaande bloedvaten bewegen, geldt:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \underbrace{\mu_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2}}_{\text{Random motion}} - \underbrace{\chi \frac{\partial}{\partial x} \left(n \frac{\partial a}{\partial x} \right)}_{\text{Chemotaxis}} + \underbrace{\lambda_1 ab}_{\text{Budding}} - \underbrace{\lambda_2 n}_{\text{Decay}} - \underbrace{\lambda_0 n^2}_{\text{Anastomosis}}. \quad (2.6)$$

Wederom is er een diffusie term; *random motion*. De *chemotaxis* is één van de meest belangrijke processen. Merk op dat het een soort convectie term is waarin de snelheid bepaald wordt door de plaatsafgeleide van de attractant concentration. De tips trekken juist in de richting van de gradient van de attractant concentration. Waarbij deze beweging versterkt wordt wanneer het aantal tips stijgt. *Budding* is het ontstaan van nieuwe tips vanuit de bloedvaten. *Decay* is het verval/afsterven van de kleine bloedvaten. *Anastomosis* is een proces waarbij twee tips bij elkaar komen en samen een bloedvat vormen.

2.4 Rand- en Begin Voorwaarden

Zoals eerder vermeld, wordt het model op zo'n manier geschaald dat het beschouwde gebied lengte één heeft. Namelijk door de wond te schalen naar lengte twee en vervolgens de symmetrie te gebruiken om het te berekenen gebied te halveren. Zodat er een wondrand is op $x = 0$ en een (spiegel)symmetrie op $x = 1$. De wond zal in dit model van links naar rechts genezen. Het lijkt niet nodig om twee wondranden te beschouwen, omdat het proces zich hetzelfde zal gedragen aan beide kanten. Zoals eerder vermeld zit hier nog een adder onder het gras. Door randvoorwaarden op deze manier kiezen zijn er 50% minder berekeningen nodig, omdat de rechterhelft $(1, 2]$ niet meegenomen hoeft te worden in de berekeningen.

2.4.1 Randvoorwaarden op $x = 1$

Indien gebruik wordt gemaakt van de symmetrie zijn de randvoorwaarden op $x = 1$:

$$\frac{\partial a}{\partial x}(1, t) = \frac{\partial b}{\partial x}(1, t) = \frac{\partial n}{\partial x}(1, t) = 0. \quad (2.7)$$

2.4.2 Randvoorwaarden op $x = 0$ en $x = 2$

Op $x = 0$ zijn de randwaarden als volgt:

$$\begin{aligned} \frac{\partial a}{\partial x}(0, t) &= \lambda_7 a(0, t) \hat{b}, \\ b(0, t) &= \hat{b}, \\ n(0, t) &= \hat{n} e^{-\alpha t}. \end{aligned} \quad (2.8)$$

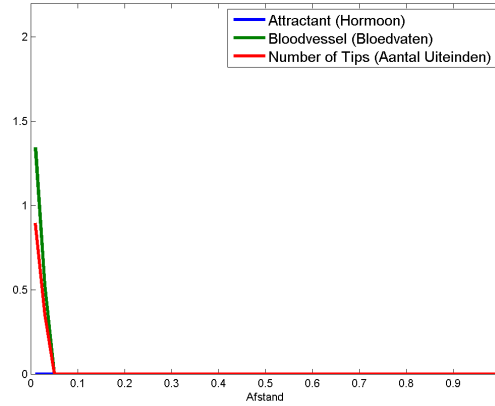
Voor $x = 2$ geldt:

$$\begin{aligned} -\frac{\partial a}{\partial x}(2, t) &= \lambda_7 a(2, t) \hat{b}, \\ b(2, t) &= \hat{b}, \\ n(2, t) &= \hat{n} e^{-\alpha t} \end{aligned} \quad (2.9)$$

Merk op dat de afgeleide van de attractant concentration van teken wisselt. De biologische verklaring van deze randvoorwaarden zal in Sectie 2.4.4 beschouwd worden.

2.4.3 Beginwaarden op $t = 0$

Voor het 1-dimensionale model met symmetrie, worden de beginwaarden op $t = 0$ in Figuur 2 afgebeeld. De wondrand (\tilde{x}) heeft een breedte 0.05. Wanneer het model zonder symmetrie beschouwd wordt, kunnen deze gespiegeld worden in de lijn $x = 1$ om zo de beginvoorwaarden voor het gebied $(1, 2]$ te verkrijgen.



Figuur 2: Beginwaarden

Bijhorende vergelijkingen zijn:

$$a(x, 0) = 0, \quad (2.10)$$

$$b(x, 0) = \begin{cases} \left(\frac{\hat{b}}{\tilde{x}^3}\right) (x - \tilde{x})(2x^2 - x\tilde{x} - \tilde{x}^2) & \text{als } x \in [0, \tilde{x}] \\ 0 & \text{als } x \in [\tilde{x}, 1], \end{cases} \quad (2.11)$$

$$n(x, 0) = \begin{cases} \left(\frac{\hat{n}}{\tilde{x}^3}\right) (x - \tilde{x})(2x^2 - x\tilde{x} - \tilde{x}^2) & \text{als } x \in [0, \tilde{x}] \\ 0 & \text{als } x \in [\tilde{x}, 1]. \end{cases} \quad (2.12)$$

2.4.4 Biologische interpretatie Rand/Begin Voorwaarden

De begintoestand op $t = 0$ komt overeen met een wondrand van dikte \tilde{x} , zie Figuur 2. In dit gebied nemen de bloodvessel density en tip density geleidelijk af tot nul. Net na het ontstaan van de wond zal er nog geen attractant zijn, deze is overal gelijk aan nul. Op $x = 0$ zijn de randvoorwaarden als volgt:

$$\begin{aligned} \frac{\partial a}{\partial x}(0, t) &= \lambda_7 a(0, t) \hat{b}, \\ b(0, t) &= \hat{b}, \\ n(0, t) &= \hat{n} e^{-\alpha t}. \end{aligned} \quad (2.13)$$

Voor $x = 2$ geldt:

$$\begin{aligned} -\frac{\partial a}{\partial x}(2, t) &= \lambda_7 a(2, t) \hat{b}, \\ b(2, t) &= \hat{b}, \\ n(2, t) &= \hat{n} e^{-\alpha t}. \end{aligned} \tag{2.14}$$

Voor de attractant geldt er een Robin randvoorwaarde. Deze representeert de hoeveelheid door het omliggende gezonde weefsel afgevoerde attractant. De bloedvessel density op de rand (Dirichlet) zal altijd gelijk blijven aan die van het omliggende gezonde weefsel. Voor de tip density wordt aangenomen dat er vanuit het bestaande capillaire stelsel van het omliggende gezonde weefsel tips het gebied in groeien. Dit proces neemt geleidelijk af terwijl de wond geneest. Merk op dat deze randvoorwaarde niet helemaal correct is in de zin dat de afname niet gestuurd wordt door het genezingsproces. Het is een wiskundige benadering gebaseerd op empirische data. De randvoorwaarden op $x = 1$ komen overeen met de eerder genoemde symmetrie.

2.5 Uitbreiding naar het 2-Dimensionale model

Om het model te kunnen gebruiken voor 2-dimensionale wondoppervlakken, zoals een vierkante wond met doorsnede 2, is het van belang dat de modelvergelijkingen aangepast worden:

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \Delta a + \frac{\lambda_3}{2} \left(1 + \tanh \left(\frac{1-b}{\delta} \right) \right) - (\lambda_4 + \lambda_5 b) a, \tag{2.15}$$

$$\frac{\partial b}{\partial t} = \mu_b \nabla \cdot (n \nabla b) - \mu_n \left(\frac{\partial n}{\partial x} + \frac{\partial n}{\partial y} \right) + \chi n \left(\frac{\partial a}{\partial x} + \frac{\partial a}{\partial y} \right), \tag{2.16}$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \mu_n \Delta n - \chi \nabla \cdot (n \nabla a) + \lambda_1 a b - \lambda_2 n - \lambda_0 n^2. \tag{2.17}$$

Wanneer bovenstaande model geïmplementeerd wordt doet zich echter een probleem voor. De wond geneest in één richting in plaats van dat er van alle wondranden naar het midden van de wond een front gaat bewegen. Ditzelfde verschijnsel treedt ook op wanneer in het 1-dimensionale model geen gebruik wordt gemaakt van de symmetrie. Er wordt dan een “volledige” wond van lengte twee gemodelleerd. Zie Figuur 3 voor een voorbeeld van deze incorrecte oplossing.

Figuur 3: Incorrect model (animatie)

Hier komt de adder onder het gras vandaan. De *snail trail* term geeft het genezingsproces een richting mee. In het tot nu toe bestudeerde 1-dimensionale model was dit altijd naar rechts, overeenkomstig met richting $+1$. Om het model te kunnen blijven gebruiken is het nodig deze term overal de “goede” richting mee te geven. Een logische keuze is de (genormaliseerde) gradiënt van de attractant concentration. Omdat deze altijd in de richting van de hoogste attractant concentration gericht staat wordt:

$$-\mu_n \left(\frac{\partial n}{\partial x} + \frac{\partial n}{\partial y} \right) + \chi n \left(\frac{\partial a}{\partial x} + \frac{\partial a}{\partial y} \right) \quad (2.18)$$

vervangen door:

$$-\frac{(\mu_n \nabla n - \chi n \nabla a) \cdot \nabla a}{\|\nabla a\|}. \quad (2.19)$$

De modelvergelijking (2.16) voor de bloedvessel density wordt dan:

$$\frac{\partial b}{\partial t} = \mu_b \nabla \cdot (n \nabla b) - \frac{(\mu_n \nabla n - \chi n \nabla a) \cdot \nabla a}{\|\nabla a\|}. \quad (2.20)$$

In het 1-dimensionale geval geeft dit:

$$\frac{\partial b}{\partial t} = \mu_b \frac{\partial}{\partial x} \left(n \frac{\partial b}{\partial x} \right) - \left(\mu_n \frac{\partial n}{\partial x} - \chi n \frac{\partial a}{\partial x} \right) \frac{\frac{\partial a}{\partial x}}{\left| \frac{\partial a}{\partial x} \right|}. \quad (2.21)$$

Merk op dat dit consistent is met het tot nu toe gebruikte 1-dimensionale model, omdat de genormaliseerde gradiënt van de attractant concentration overeenkomt met het teken van de afgeleide. Deze is bijna altijd positief op het interval $[0, 1)$. In het geval dat de afgeleide nul is, op $x = 1$, vervalt de rest van de term $-\left(\mu_n \frac{\partial n}{\partial x} + \chi n \frac{\partial a}{\partial x}\right)$, omdat beide afgeleiden daar gelijk zijn aan nul volgens de symmetrische randvoorwaarden op $x = 1$. Merk op dat dit op $t = 0$ niet helemaal goed gaat, omdat er dan nog nergens attractant is, echter het effect hiervan is verwaarloosbaar. Het bestaande model voor de 1-dimensionale wond met symmetrie randvoorwaarden van Pettet [1] blijft dus geldig en is consistent met toevoeging van de genormaliseerde gradiënt/afgeleide. Onderstaande figuur geeft een oplossing van het 1-dimensionale model zonder symmetrie waarbij de *snail trail* gecorrigeerd is.

Figuur 4: Correct model (animatie)

2.5.1 Beginvoorwaarden van het 2-Dimensionale Model

De beginvoorwaarden van het 2-dimensionale model worden beschreven door dezelfde vergelijkingen als de beginvoorwaarden van het 1-dimensionale model zoals in vergelijkingen (2.10), (2.11) en (2.12):

$$a(x, y, 0) = 0, \tag{2.22}$$

$$b(x, y, 0) = \begin{cases} \left(\frac{\hat{b}}{\tilde{x}^3}\right) (d(x, y) - \tilde{x})(2(d(x, y))^2 - d(x, y)\tilde{x} - \tilde{x}^2) & \text{als } d(x, y) \in [0, \tilde{x}) \\ 0 & \text{als } d(x, y) \in [\tilde{x}, 1], \end{cases} \tag{2.23}$$

$$n(x, y, 0) = \begin{cases} \left(\frac{\hat{n}}{\tilde{x}^3}\right) (d(x, y) - \tilde{x})(2(d(x, y))^2 - d(x, y)\tilde{x} - \tilde{x}^2) & \text{als } d(x, y) \in [0, \tilde{x}) \\ 0 & \text{als } d(x, y) \in [\tilde{x}, 1]. \end{cases} \tag{2.24}$$

Waarin $d(x, y)$ de afstand naar de dichtstbijzijnde wondrand is.

2.5.2 Randvoorwaarden van het 2-Dimensionale Model

De randvoorwaarden voor het 2-dimensionale model zijn gelijk aan die van het 1-dimensionale model, maar aangepast naar 2 dimensies: Op $x = 0$ geldt:

$$\frac{\partial a}{\partial x}(0, y, t) = \lambda_7 a(0, y, t) \hat{b}, \tag{2.25}$$

$$b(0, y, t) = \hat{b},$$

$$n(0, y, t) = \hat{n} e^{-\alpha t}.$$

Op $y = 0$:

$$\frac{\partial a}{\partial y}(x, 0, t) = \lambda_7 a(x, 0, t) \hat{b}, \tag{2.26}$$

$$b(x, 0, t) = \hat{b},$$

$$n(x, 0, t) = \hat{n} e^{-\alpha t}.$$

Op $x = 2$:

$$\begin{aligned} -\frac{\partial a}{\partial x}(2, y, t) &= \lambda_7 a(2, y, t) \hat{b}, \\ b(2, y, t) &= \hat{b}, \\ n(2, y, t) &= \hat{n} e^{-\alpha t}. \end{aligned} \tag{2.27}$$

Op $y = 2$:

$$\begin{aligned} -\frac{\partial a}{\partial y}(x, 2, t) &= \lambda_7 a(x, 2, t) \hat{b}, \\ b(x, 2, t) &= \hat{b}, \\ n(x, 2, t) &= \hat{n} e^{-\alpha t}. \end{aligned} \tag{2.28}$$

Merk op dat het de plaatsafgeleide van de attractant concentration van teken kan wisselen afhankelijk van welke wondrand beschreven wordt.

3 Numerieke Methoden

Omdat het model bestaat uit een stelsel niet-lineair gekoppelde differentiaalvergelijkingen is het niet mogelijk een analytische oplossing te vinden. Daarom wordt het gebied opgedeeld in punten (gediscretiseerd), waarna er met behulp van numerieke methoden een benadering te bepalen is voor de analytische oplossing van het model op deze discretisatiepunten.

3.1 Discretisatie 1-Dimensionale model

De modelvergelijkingen van het 1-dimensionale worden met behulp van Eindige Volumens Methode (EVM) gediscretiseerd, zoals beschreven in [2]. De modelvergelijking voor de number of tips zal hieronder volledig uitgewerkt worden. De vergelijkingen voor de attractant concentration en bloodvessel density worden analoog behandeld. Hiervan zal alleen het resultaat gegeven worden. Beschouw een discretisatie om een punt x_i met stapgrootte h en aantal discretisatie punten m . De EVM wordt toegepast met controle volume Ω_i gelijk aan het interval $[x_i - \frac{h}{2}, x_i + \frac{h}{2}]$, waarin $a_i = a(x_i)$ en $a_{i+1/2} = a(x_i + \frac{h}{2})$:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \mu_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} - \chi \frac{\partial}{\partial x} \left(n \frac{\partial a}{\partial x} \right) + \lambda_1 a b - \lambda_2 n - \lambda_0 n^2. \quad (3.1)$$

De integratie over Ω_i op deze vergelijking geeft:

$$\int_{\Omega_i} \frac{\partial n}{\partial t} dx = \mu_n \int_{\Omega_i} \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} dx - \chi \oint_{\Omega_i} \frac{\partial}{\partial x} \cdot \left(n \frac{\partial a}{\partial x} \right) d\Gamma_i + \int_{\Omega_i} \lambda_1 a b - \lambda_2 n - \lambda_0 n^2 dx. \quad (3.2)$$

De integraal over de tijdsafgeleiden en de integraal over de *budding*, *decay* en *anastomosis* worden benaderd door het product van de lengte (h) van het gebied Ω_i en de functiewaarde in het midden van ditzelfde gebied Ω_i . De integraal van de tweede afgeleide van n_i (de diffusie term) over Ω_i is het verschil tussen de eerste afgeleiden op de twee randen van Ω_i . Op de *chemotaxis* term wordt de divergentie theorie van Gauss toegepast. Bovenstaande toegepast geeft:

$$h \frac{\partial n_i}{\partial t} = \mu_n \left(\frac{\partial n_{i+1/2}}{\partial x} - \frac{\partial n_{i-1/2}}{\partial x} \right) - \chi \left(n_{i+1/2} \frac{\partial a_{i+1/2}}{\partial x} - n_{i-1/2} \frac{\partial a_{i-1/2}}{\partial x} \right) + \quad (3.3)$$

$$h (\lambda_1 a_i b_i - \lambda_2 n_i - \lambda_0 n_i^2).$$

De eerste afgeleiden worden benaderd met behulp van eindige differentie:

$$h \frac{\partial n_i}{\partial t} = \mu_n \left(\frac{n_{i+1} - 2n_i + n_{i-1}}{h} \right) - \chi \left(n_{i+1/2} \frac{a_{i+1} - a_i}{h} - n_{i-1/2} \frac{a_i - a_{i-1}}{h} \right) + \quad (3.4)$$

$$h (\lambda_1 a_i b_i - \lambda_2 n_i - \lambda_0 n_i^2).$$

Daarna worden beide kanten met $\frac{1}{h}$ vermenigvuldigd:

$$\frac{\partial n_i}{\partial t} = \mu_n \left(\frac{n_{i+1} - 2n_i + n_{i-1}}{h^2} \right) - \chi \left(n_{i+1/2} \frac{a_{i+1} - a_i}{h^2} - n_{i-1/2} \frac{a_i - a_{i-1}}{h^2} \right) + \quad (3.5)$$

$$\lambda_1 a_i b_i - \lambda_2 n_i - \lambda_0 n_i^2.$$

De laatste stap is slechts een herschrijving van de termen:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial n_i}{\partial t} = & n_i \left(-\frac{2\mu_n}{h^2} - \chi \left(\frac{a_{i+1} - 2a_i + a_{i-1}}{2h^2} \right) - \lambda_2 - \lambda_0 n_i \right) + \\
& n_{i+1} \left(\frac{\mu_n}{h^2} - \chi \left(\frac{a_{i+1} - a_i}{2h^2} \right) \right) + \\
& n_{i-1} \left(\frac{\mu_n}{h^2} - \chi \left(\frac{a_{i-1} - a_i}{2h^2} \right) \right) + \\
& \lambda_1 a_i b_i.
\end{aligned} \tag{3.6}$$

Deze herschrijving maakt het mogelijk de vergelijkingen voor alle discretisatie volumes in een matrixvorm te schrijven. In Sectie 3.4 wordt een motivatie van deze notatie gegeven. De attractant concentration wordt analoog aan de tip density gediscrètiseerd:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial a}{\partial t} = & \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} + \frac{\lambda_3}{2} \left(1 + \tanh \left(\frac{1-b}{\delta} \right) \right) - (\lambda_4 + \lambda_5 b) a, \\
\frac{\partial a_i}{\partial t} = & a_i \left(\frac{-2}{h^2} - (\lambda_4 + \lambda_5 b_i) \right) + \\
& a_{i+1} \left(\frac{1}{h^2} \right) + \\
& a_{i-1} \left(\frac{1}{h^2} \right) + \\
& \frac{\lambda_3}{2} \left(1 + \tanh \left(\frac{1-b_i}{\delta} \right) \right).
\end{aligned} \tag{3.7}$$

De discretisatie van de bloedvessel density wordt:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial b}{\partial t} = & \mu_b \frac{\partial}{\partial x} \left(n \frac{\partial b}{\partial x} \right) - \left(\mu_n \frac{\partial n}{\partial x} - \chi n \frac{\partial a}{\partial x} \right) \text{sign} \left(\frac{\partial a}{\partial x} \right), \\
\frac{\partial b_i}{\partial t} = & b_i \left(-\mu_b \left(\frac{n_{i+1} + 2n_i + n_{i-1}}{2h^2} \right) \right) + \\
& b_{i+1} \left(\mu_b \frac{n_{i+1} + n_i}{2h^2} \right) + \\
& b_{i-1} \left(\mu_b \frac{n_i + n_{i-1}}{2h^2} \right) + \\
& - \left(\mu_n \left(\frac{n_{i+1} - n_{i-1}}{2h} \right) - \chi n_i \left(\frac{a_{i+1} - a_{i-1}}{2h} \right) \right) \text{sign} \left(\frac{a_{i+1} - a_{i-1}}{2h} \right).
\end{aligned} \tag{3.8}$$

Waarin “sign” het teken geeft van de afgeleide: (1, -1 of 0).

3.1.1 Chemotaxis Correctie

Wanneer de discretisaties voor het 1-dimensionale model worden geïmplementeerd blijkt dat er een fout ontstaat welke omgekeerd evenredig samenhangt met de stapgrootte h . Dit wordt opgelost door een correctie aan te brengen in de modelvergelijking voor de number of tips.:

$$\chi_c = h\chi. \tag{3.9}$$

Hierin is χ_c de voor de fout gecorrigeerde constante voor de *chemotaxis*. De discretisatie voor de tip density wordt nu:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n_i}{\partial t} = & n_i \left(-\frac{2\mu_n}{h^2} - \chi_c \left(\frac{a_{i+1} - 2a_i + a_{i-1}}{2h^2} \right) - \lambda_2 - \lambda_0 n_i \right) + \\ & n_{i+1} \left(\frac{\mu_n}{h^2} - \chi_c \left(\frac{a_{i+1} - a_i}{2h^2} \right) \right) + \\ & n_{i-1} \left(\frac{\mu_n}{h^2} - \chi_c \left(\frac{a_{i-1} - a_i}{2h^2} \right) \right) + \\ & \lambda_1 a_i b_i. \end{aligned} \quad (3.10)$$

Waar deze fout vandaan komt is niet helemaal duidelijk. Wanneer het model met deze correctie wordt gebruikt komen de resultaten overeen met die van [1]. Ondanks meerdere niet succesvolle pogingen de fout te vinden, wordt er aangenomen dat het een fout binnen de discretisatie betreft en niet één van het model. Het feit dat deze fout niet voorkomt in het 2-dimensionale model ondersteunt dit vermoeden.

3.2 Randvoorwaarden

Wanneer een discretisatiepunt zich aan de rand van het gebied bevindt (id est x_1 en x_m) zal bovenstaande discretisatie niet gelden, omdat er zich geen punten links, respectievelijk rechts, van het discretisatie punt bevinden. Om dit op te lossen worden er, met behulp van de randvoorwaarden, virtuele punten geconstrueerd, die zich buiten het beschouwde gebied bevinden:

3.2.1 Randvoorwaarden op $x = 1$

Wanneer er gebruik wordt gemaakt van de symmetrie zijn de randvoorwaarden op $x = 1$:

$$\frac{\partial a}{\partial x}(1, t) \equiv \frac{\partial b}{\partial x}(1, t) \equiv \frac{\partial n}{\partial x}(1, t) \equiv 0. \quad (3.11)$$

Door deze randvoorwaarden met behulp van eindige differentie te benaderen kan er een virtueel punt geïntroduceerd worden. Dit punt zal dezelfde waarde hebben als het meest rechter punt, de afgeleide is immers gelijk aan nul. Wanneer het gebied gediscrètiseerd wordt in m horizontaal genummerde punten geeft dat de volgende vergelijking voor de attractant concentration:

$$\begin{aligned} \frac{\partial a_m}{\partial t} = & a_m \left(\frac{-2}{h^2} - (\lambda_4 + \lambda_5 b_m) \right) + \\ & a_{virtueel} \left(\frac{1}{h^2} \right) + \\ & a_{m-1} \left(\frac{1}{h^2} \right) + \\ & \frac{\lambda_3}{2} \left(1 + \tanh \left(\frac{1 - b_m}{\delta} \right) \right). \end{aligned} \quad (3.12)$$

Omdat $a_{virtueel} = a_m$ vereenvoudigd bovenstaande tot:

$$\begin{aligned} \frac{\partial a_m}{\partial t} = & a_m \left(\frac{-1}{h^2} - (\lambda_4 + \lambda_5 b_m) \right) + \\ & a_{m-1} \left(\frac{1}{h^2} \right) + \\ & \frac{\lambda_3}{2} \left(1 + \tanh \left(\frac{1 - b_m}{\delta} \right) \right). \end{aligned} \quad (3.13)$$

Analoog wordt b_m aangepast:

$$\begin{aligned} \frac{\partial b_m}{\partial t} = & b_m \left(-\mu_b \left(\frac{n_m + n_{m-1}}{2h^2} \right) \right) + \\ & b_{m-1} \left(\mu_b \frac{n_m + n_{m-1}}{2h^2} \right) + \\ & - \mu_n \left(\frac{n_m - n_{m-1}}{2h} \right) + \chi n_m \left(\frac{a_m - a_{m-1}}{2h} \right). \end{aligned} \quad (3.14)$$

Zo ook n_m :

$$\begin{aligned} \frac{\partial n_m}{\partial t} = & n_m \left(-\frac{\mu_n}{h^2} - \chi_c \left(\frac{a_{m-1} - a_m}{2h^2} \right) - \lambda_2 - \lambda_0 n_m \right) + \\ & n_{m-1} \left(\frac{\mu_n}{h^2} - \chi_c \left(\frac{a_{m-1} - a_m}{2h^2} \right) \right) + \\ & \lambda_1 a_m b_m. \end{aligned} \quad (3.15)$$

Merk hierbij op dat hetzelfde resultaat verkregen had kunnen worden door de randvoorwaarden direct in de modelvergelijkingen in te vullen en daarna EVM toe te passen.

3.2.2 Randvoorwaarden op $x = 0$

Op $x = 0$ worden de afgeleiden met behulp van eindige differenties benaderd en worden de waarden op de rand van het gebied gelijkgesteld aan het gemiddelde van het eerste discretisatie punt en het virtuele punt net buiten het gebied gelegen op $x = -\frac{1}{2}h$:

$$\begin{aligned} \frac{\partial a}{\partial x}(0, t) &= \lambda_7 a(0, t) \hat{b}, \\ b(0, t) &= \hat{b}, \\ n(0, t) &= \hat{n} e^{-\alpha t}. \end{aligned} \quad (3.16)$$

In dit geval wordt het virtuele punt $a_{virtueel}$, welke zich links van a_1 bevindt, als volgt bepaald:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial a}{\partial x}(0, t) &= \lambda_7 a(0, t) \hat{b}, \\
\frac{a_1 - a_{virtueel}}{h} &= \lambda_7 \frac{a_1 + a_{virtueel}}{2} \hat{b}, \\
a_{virtueel} \left(-\frac{1}{h} - \frac{\lambda_7 \hat{b}}{2} \right) &= a_1 \left(-\frac{1}{h} + \frac{\lambda_7 \hat{b}}{2} \right), \\
a_{virtueel} &= a_1 \frac{\left(-\frac{1}{h} + \frac{\lambda_7 \hat{b}}{2} \right)}{\left(-\frac{1}{h} - \frac{\lambda_7 \hat{b}}{2} \right)}.
\end{aligned} \tag{3.17}$$

Voor $b_{virtueel}$:

$$\begin{aligned}
\frac{b_{virtueel} + b_1}{2} &= \hat{b}, \\
b_{virtueel} &= 2\hat{b} - b_1.
\end{aligned} \tag{3.18}$$

$n_{virtueel}$:

$$\begin{aligned}
\frac{n_{virtueel} + n_1}{2} &= \hat{n} e^{-\alpha t}, \\
n_{virtueel} &= 2\hat{n} e^{-\alpha t} - n_1.
\end{aligned} \tag{3.19}$$

Deze virtuele punten worden ingevuld in de gediscretiseerde vergelijkingen voor $\frac{\partial a_1}{\partial t}$, $\frac{\partial b_1}{\partial t}$ en $\frac{\partial n_1}{\partial t}$ op een analoge manier aan de virtuele punten voor de randvoorwaarden op $x = 1$.

3.2.3 Randvoorwaarden op $x = 2$

Op $x = 2$ worden de afgeleiden wederom met behulp van eindige differenties benaderd en de waarden op de rand van het gebied worden gelijk gesteld aan het gemiddelde van het eerste discretisatie punt en het virtuele punt net buiten het gebied:

$$\begin{aligned}
-\frac{\partial a}{\partial x}(2, t) &= \lambda_7 a(2, t) \hat{b}, \\
b(2, t) &= \hat{b}, \\
n(2, t) &= \hat{n} e^{-\alpha t}.
\end{aligned} \tag{3.20}$$

In dit geval wordt het virtuele punt $a_{virtueel}$, rechts van a_m op $x = 2 + \frac{1}{2}h$ gelegen, als volgt:

$$\begin{aligned}
-\frac{\partial a}{\partial x}(2, t) &= \lambda_7 a(2, t) \hat{b}, \\
-\frac{a_{virtueel} - a_m}{h} &= \lambda_7 \frac{a_m + a_{virtueel}}{2} \hat{b}, \\
a_{virtueel} \left(-\frac{1}{h} - \frac{\lambda_7 \hat{b}}{2} \right) &= a_m \left(-\frac{1}{h} + \frac{\lambda_7 \hat{b}}{2} \right), \\
a_{virtueel} &= a_m \frac{\left(-\frac{1}{h} + \frac{\lambda_7 \hat{b}}{2} \right)}{\left(-\frac{1}{h} - \frac{\lambda_7 \hat{b}}{2} \right)}.
\end{aligned} \tag{3.21}$$

Voor $b_{virtueel}$:

$$\begin{aligned}\frac{b_{virtueel} + b_m}{2} &= \hat{b}, \\ b_{virtueel} &= 2\hat{b} - b_m.\end{aligned}\tag{3.22}$$

$n_{virtueel}$:

$$\begin{aligned}\frac{n_{virtueel} + n_m}{2} &= \hat{n}e^{-\alpha t}, \\ n_{virtueel} &= 2\hat{n}e^{-\alpha t} - n_m.\end{aligned}\tag{3.23}$$

Deze virtuele punten worden ingevuld in de gediscretiseerde vergelijkingen voor $\frac{\partial a_1}{\partial t}$, $\frac{\partial b_1}{\partial t}$ en $\frac{\partial n_1}{\partial t}$ op een analoge manier aan de virtuele punten voor de randvoorwaarden op $x = 1$. Merk op dat deze virtuele punten op dezelfde manier afhangen van de discretisatiepunten aan de rand van het gebied, als de virtuele punten geconstrueerd voor $x = 0$, maar dat het resultaat, met name de attractant concentration, op een iets andere manier is verkregen.

3.3 Discretisatie 2-Dimensionale Model

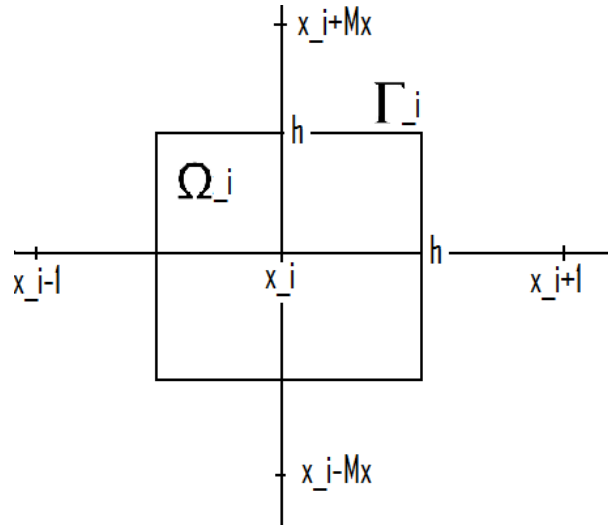
Voor het 2-dimensionale model gelden de volgende vergelijkingen voor de attractant concentration, bloodvessel density en number of tips:

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \Delta a + \frac{\lambda_3}{2} \left(1 + \tanh \left(\frac{1-b}{\delta} \right) \right) - (\lambda_4 + \lambda_5 b) a \tag{3.24}$$

$$\frac{\partial b}{\partial t} = \mu_b \nabla \cdot (n \nabla b) - \frac{(\mu_n \nabla n - \chi n \nabla a) \cdot \nabla a}{\|\nabla a\|}, \tag{3.25}$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \mu_n \Delta n - \chi \nabla \cdot (n \nabla a) + \lambda_1 a b - \lambda_2 n - \lambda_0 n^2. \tag{3.26}$$

De bloodvessel density zal hieronder volledig uitgewerkt worden, omdat hier de *snail trail* term is aangepast. De vergelijkingen voor de number of tips en bloodvessel density worden analoog behandeld. Hiervan zal alleen het resultaat gegeven worden.



Figuur 5: EVM in 2 dimensies

Beschouw een discretisatie om een punt x_i (zie Figuur 5) met stapgrootte h in x - en y -richting met het totale aantal discretisatie punten $M = M_x * M_y$. EVM wordt toegepast over het controlevolume Ω_i met rand Γ_i . Waarbij de discretisatiepunten horizontaal genummerd zijn:

$$\frac{\partial b_i}{\partial t} = \mu_b \nabla \cdot (n_i \nabla b_i) - \frac{(\mu_n \nabla n_i - \chi n_i \nabla a_i) \cdot \nabla a_i}{\|\nabla a_i\|}. \quad (3.27)$$

Beide kanten integreren over het controlevolume Ω_i en Gauss toepassen geeft:

$$\iint_{\Omega_i} \frac{\partial b_i}{\partial t} dx dy = \mu_b \oint_{\Omega_i} \vec{n} \cdot (n_i \nabla b_i) d\Gamma - \iint_{\Omega_i} \frac{(\mu_n \nabla n_i - \chi n_i \nabla a_i) \cdot \nabla a_i}{\|\nabla a_i\|} dx dy. \quad (3.28)$$

Vervolgens worden de integralen benaderd door het product van het zwaartepunt en het oppervlak van het gebied Ω_i . De afgeleiden worden benaderd met behulp van eindige differenties. Daarna worden beide kanten met $\frac{1}{h^2}$ vermenigvuldigt:

$$\begin{aligned} \frac{\partial b_i}{\partial t} = & \mu_b \left(\frac{n_i + n_{i+1}}{2} \frac{b_{i+1} - b_i}{h^2} + \frac{n_i + n_{i+M_x}}{2} \frac{b_{i+M_x} - b_i}{h^2} \right) + \\ & \mu_b \left(\frac{n_i + n_{i-1}}{2} \frac{b_{i-1} - b_i}{h^2} + \frac{n_i + n_{i-M_x}}{2} \frac{b_{i-M_x} - b_i}{h^2} \right) - \\ & \frac{\left(\mu_n \left(\frac{n_{i+1} - n_{i-1}}{2h} \right) - \chi n_i \left(\frac{a_{i+1} - a_{i-1}}{2h} \right) \left(\frac{a_{i+1} - a_{i-1}}{2h} \right) \right)}{\sqrt{\left(\frac{a_{i+1} - a_{i-1}}{2h} \right)^2 + \left(\frac{a_{i+M_x} - a_{i-M_x}}{2h} \right)^2}} - \\ & \frac{\left(\mu_n \left(\frac{n_{i+M_x} - n_{i-M_x}}{2h} \right) - \chi n_i \left(\frac{a_{i+M_x} - a_{i-M_x}}{2h} \right) \left(\frac{a_{M_x+1} - a_{M_x-1}}{2h} \right) \right)}{\sqrt{\left(\frac{a_{i+1} - a_{i-1}}{2h} \right)^2 + \left(\frac{a_{i+M_x} - a_{i-M_x}}{2h} \right)^2}}. \end{aligned} \quad (3.29)$$

Om ervoor te zorgen dat het 2-dimensionale model ook in matrixvorm geschreven kan worden is het nodig de termen als volgt te herschrijven:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial b_i}{\partial t} = & b_i \left(-\mu_b \frac{n_{i+1} + n_{i+Mx} + 4n_i + n_{i-1} + n_{i-Mx}}{2h^2} \right) + \\
& b_{i+1} \left(\mu_b \frac{n_i + n_{i+1}}{2h^2} \right) + \\
& b_{i+Mx} \left(\mu_b \frac{n_i + n_{i+Mx}}{2h^2} \right) + \\
& b_{i-1} \left(\mu_b \frac{n_i + n_{i-1}}{2h^2} \right) + \\
& b_{i-Mx} \left(\mu_b \frac{n_i + n_{i-Mx}}{2h^2} \right) - \\
& \frac{\left(\mu_n \left(\frac{n_{i+1}-n_{i-1}}{2h} \right) - \chi n_i \left(\frac{a_{i+1}-a_{i-1}}{2h} \right) \right) \left(\frac{a_{i+1}-a_{i-1}}{2h} \right)}{\sqrt{\left(\frac{a_{i+1}-a_{i-1}}{2h} \right)^2 + \left(\frac{a_{i+Mx}-a_{i-Mx}}{2h} \right)^2}} - \\
& \frac{\left(\mu_n \left(\frac{n_{i+Mx}-n_{i-Mx}}{2h} \right) - \chi n_i \left(\frac{a_{i+Mx}-a_{i-Mx}}{2h} \right) \right) \left(\frac{a_{i+Mx}-a_{i-Mx}}{2h} \right)}{\sqrt{\left(\frac{a_{i+1}-a_{i-1}}{2h} \right)^2 + \left(\frac{a_{i+Mx}-a_{i-Mx}}{2h} \right)^2}}.
\end{aligned} \tag{3.31}$$

De attractant concentration wordt als volgt gediscrètiseerd:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial a_i}{\partial t} = & \Delta a + \frac{\lambda_3}{2} \left(1 + \tanh \left(\frac{1-b_i}{\delta} \right) \right) - (\lambda_4 + \lambda_5 b_i) a_i, \\
\frac{\partial a_i}{\partial t} = & a_i \left(-\frac{4}{h^2} - (\lambda_4 + \lambda_5 b_i) \right) + \\
& a_{i+1} \left(\frac{1}{h^2} \right) + \\
& a_{i+Mx} \left(\frac{1}{h^2} \right) + \\
& a_{i-1} \left(\frac{1}{h^2} \right) + \\
& a_{i-Mx} \left(\frac{1}{h^2} \right) + \\
& \frac{\lambda_3}{2} \left(1 + \tanh \left(\frac{1-b_i}{\delta} \right) \right).
\end{aligned} \tag{3.32}$$

Voor de number of tips geldt:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial n_i}{\partial t} &= \mu_n \Delta n_i - \chi \nabla \cdot (n_i \nabla a_i) + \lambda_1 a_i b_i - \lambda_2 n_i - \lambda_0 n_i^2, \\
\frac{\partial n_i}{\partial t} &= n_i \left(-\frac{4\mu_n}{h^2} - \chi \frac{a_{i+1} + a_{i+Mx} - 4a_i + a_{i-1} + a_{i-Mx}}{2h^2} - \lambda_2 - \lambda_0 n_i \right) + \\
&\quad n_{i+1} \left(\frac{\mu_n}{h^2} - \chi \frac{a_{i+1} - a_i}{2h^2} \right) + \\
&\quad n_{i+Mx} \left(\frac{\mu_n}{h^2} - \chi \frac{a_{i+Mx} - a_i}{2h^2} \right) + \\
&\quad n_{i-1} \left(\frac{\mu_n}{h^2} - \chi \frac{a_{i-1} - a_i}{2h^2} \right) + \\
&\quad n_{i-Mx} \left(\frac{\mu_n}{h^2} - \chi \frac{a_{i-Mx} - a_i}{2h^2} \right) + \\
&\quad \lambda_1 a_i b_i.
\end{aligned} \tag{3.33}$$

3.3.1 Discretisatie van de Randvoorwaarden in het 2-Dimensionale model

In de discretisatie van het 2-dimensionale model worden virtuele punten geïntroduceerd om de randvoorwaarden te verwerken. Omdat de randvoorwaarden van het 2-dimensionale model sterk lijken op die van het 1-dimensionale model, kunnen deze voor alle randvoorwaarden als volgt bepaald worden:

$$a_{virtueel} = a_{rand} \frac{\left(-\frac{1}{h} + \frac{\lambda_7 \hat{b}}{2}\right)}{\left(-\frac{1}{h} - \frac{\lambda_7 \hat{b}}{2}\right)}, \tag{3.34}$$

$$b_{virtueel} = 2\hat{b} - b_{rand}, \tag{3.35}$$

$$n_{virtueel} = 2\hat{n}e^{-\alpha t} - n_{rand}. \tag{3.36}$$

Waarin a_{rand} , b_{rand} of n_{rand} het punt binnen het beschouwde gebied is tegenover het virtuele punt buiten het beschouwde gebied. Merk op dat er voor de discretisatie punten in de hoeken van het beschouwde gebied twee virtuele punten geïntroduceerd moeten worden, namelijk één per rand. Wanneer deze twee virtuele punten beiden worden omgeschreven volgens de vergelijkingen (3.34), (3.34) en (3.34) resulteert dat in de correcte gediscretiseerde vergelijking voor het discretisatiepunt in de hoek van het beschouwde gebied.

3.4 Matrixnotatie

Door de discretisaties om te schrijven naar de vorm van vergelijkingen (3.6), (3.7), (3.8), (3.31), (3.32) en (3.33) is het mogelijk de vergelijkingen voor de verschillende discretisatie punten in één matrixvorm weer te geven:

$$\frac{\partial \mathbf{a}}{\partial t} = \mathbf{A} \mathbf{a} + \mathbf{F}_a. \tag{3.37}$$

Waarin $\frac{\partial \mathbf{a}}{\partial t}$ een kolomvector is met daarin alle tijdsafgeleiden van de attractant concentration op de discretisatie punten. De vector \mathbf{a} is een kolomvector met daarin alle waarden van de attractant concentration. De bijna nulmatrix A heeft alleen op de diagonaal en de eerste onder

en boven diagonalen termen ongelijk nul. Vector \mathbf{F}_a is een kolomvector met daarin termen niet (direct) afhankelijk van de attractant concentration. De termen van de diagonalen van A en de kolomvector \mathbf{F}_a worden bepaald door vergelijking (3.7). Voor $A, \mathbf{a}, \frac{\partial \mathbf{a}}{\partial t}$ en \mathbf{F}_a geldt:

$$\begin{aligned} A(i, i) &= \left(\frac{-2}{h^2} - (\lambda_4 + \lambda_5 b_i) \right), \\ A(i, i+1) &= \left(\frac{1}{h^2} \right), \\ A(i, i-1) &= \left(\frac{1}{h^2} \right), \\ \mathbf{a}(i) &= a_i, \\ \frac{\partial \mathbf{a}}{\partial t}(i) &= \frac{\partial a_i}{\partial t} \\ \mathbf{F}_a(i) &= \frac{\lambda_3}{2} \left(1 + \tanh \left(\frac{1 - b_i}{\delta} \right) \right). \end{aligned} \tag{3.38}$$

De vergelijkingen voor de bloedvessel density en de tip density kunnen op analoge manier weergegeven worden:

$$\frac{\partial \mathbf{b}}{\partial t} = B\mathbf{b} + \mathbf{F}_b, \tag{3.39}$$

$$\frac{\partial \mathbf{n}}{\partial t} = N\mathbf{n} + \mathbf{F}_n. \tag{3.40}$$

3.5 Tijdsintegratie

Nu de modelvergelijkingen gediscrètiseerd zijn en in matrixvorm zijn herschreven is het mogelijk om verschillende tijdsintegratie technieken toe te passen. Als de oplossing op tijdstip t bekend is dan geldt er voor tijdstip $t + \delta_t$:

$$a_{t+\delta_t} = a_t + \int_t^{t+\delta_t} \frac{\partial a}{\partial t} dt, \tag{3.41}$$

$$b_{t+\delta_t} = b_t + \int_t^{t+\delta_t} \frac{\partial b}{\partial t} dt, \tag{3.42}$$

$$n_{t+\delta_t} = n_t + \int_t^{t+\delta_t} \frac{\partial n}{\partial t} dt. \tag{3.43}$$

De integraal over dt kan op verschillende manieren benaderd worden. In de volgende secties zullen een aantal gebruikte technieken behandeld worden. Omdat deze methoden hetzelfde zijn voor de attractant concentration, bloedvessel density en tip density zullen de tijdsintegratiemethoden behandeld worden aan de hand van de attractant concentration.

3.5.1 Euler Voorwaards

De Euler Voorwaarts(EV) is de meest eenvoudige, maar wel een zeer intuïtieve manier om de oplossing op een volgende tijdstap te bepalen:

$$a_{t+\delta_t} = a_t + \int_t^{t+\delta_t} \frac{\partial a}{\partial t} dt, \quad (3.44)$$

$$a_{t+\delta_t} = a_t + \delta_t \left(\frac{\partial a}{\partial t} \right),$$

$$\mathbf{a}_{t+\delta_t} = \mathbf{a}_t + \delta_t (A_{a(t)} \mathbf{a}_t + \mathbf{F}_{a(t)}).$$

De waarde op tijdstip $t + \delta_t$ is de waarde op tijdstip t plus de tijdstap (δ_t) maal de benadering voor de tijdsafgeleide op tijdstip t .

3.5.2 Modified Euler

De Modified Euler (ME) methode is een minder makkelijke methode, maar nog steeds zeer intuïtief.

$$a_{t+\delta_t} = a_t + \int_t^{t+\delta_t} \frac{\partial a}{\partial t} dt, \quad (3.45)$$

$$a_{t+\delta_t} = a_t + \frac{\delta_t}{2} \left(\frac{\partial a}{\partial t}(t) + \frac{\partial a}{\partial t}(t + \delta_t) \right),$$

$$\mathbf{a}_{t+\delta_t} = \mathbf{a}_t + \frac{\delta_t}{2} \left((A_{a(t)} \mathbf{a}_t + \mathbf{F}_{a(t)}) + (A_{a(t+\delta_t)} \mathbf{a}_{t+\delta_t} + \mathbf{F}_{a(t+\delta_t)}) \right).$$

De waarde op tijdstip $t + \delta_t$ is de waarde op tijdstip t plus de tijdstap (δ_t) maal de het gemiddelde van de benadering voor de tijdsafgeleide op tijdstip t en op tijdstip $t + \delta_t$. De tijdsafgeleide op $t + \delta_t$ is echter niet bekend. Door EV toe te passen is het wel mogelijk deze te benaderen. De EV voorspelling wordt gebruikt om de afgeleiden op tijdstip $t + \delta_t$ te benaderen. Dit geeft een predictor en een corrector stap:

$$\text{predictor: } \overline{\mathbf{a}_{t+\delta_t}} = \mathbf{a}_t + \delta_t (A_{a(t)} \mathbf{a}_t + \mathbf{F}_{a(t)}). \quad (3.46)$$

$$\text{corrector: } \mathbf{a}_{t+\delta_t} = \mathbf{a}_t + \frac{\delta_t}{2} \left((A_{a(t)} \mathbf{a}_t + \mathbf{F}_{a(t)}) + (\overline{A_{a(t+\delta_t)}} \overline{\mathbf{a}_{t+\delta_t}} + \overline{\mathbf{F}_{a(t+\delta_t)}}) \right).$$

3.5.3 Picard Iteratie

Wanneer de trapeziumregel wordt gebruikt voor de numerieke tijdsintegratie is het niet mogelijk deze expliciet op te lossen. Hiervoor wordt een Picard iteratie methode gebruikt om de waarden op tijdstip $t + \delta_t$ te bepalen:

$$\begin{aligned} \mathbf{a}_{t+\delta_t} &= \mathbf{a}_t + \delta_t (A_{t+\delta_t} \mathbf{a}_{t+\delta_t} + \mathbf{F}_{a(t+\delta_t)}), \\ (I - \delta_t A_{t+\delta_t}) \mathbf{a}_{t+\delta_t} &= \mathbf{a}_t + \delta_t \mathbf{F}_{a(t+\delta_t)}, \\ \mathbf{a}_{t+\delta_t}^{p+1} &= \left(I - \delta_t A_{a(t+\delta_t)}^p \right)^{-1} \left(\mathbf{a}_t + \delta_t \mathbf{F}_{a(t+\delta_t)}^p \right). \end{aligned} \quad (3.47)$$

Waar $\mathbf{a}_{t+\delta_t}^p$ de p^e iteratie is. De toestand op tijdstip t wordt als startwaarde gebruikt ($p = 0$). Merk op dat de eerste iteratie ($p = 1$) overeen komt met EV. Ondanks dat Picard iteratie een iets minder intuïeve methode is, geeft deze wel de beste resultaten. Wanneer Picard iteratie wordt toegepast is het mogelijk een veel grotere tijdstap (δ_t) te gebruiken vergeleken met EV

en ME gegeven een bepaalde stapgrootte (h). Door gebruik te maken van deze methode kan het model sneller doorgerekend worden en/of kunnen er een groter aantal discretisatiepunten gebruikt worden, zodat de nauwkeurigheid van de benaderingen toeneemt. Om bovenstaande redenen is Picard iteratie geïmplementeerd.

4 Resultaten

De gediscretiseerde modellen zijn in Matlab geïmplementeerd en doorgerekend. Alle plots zijn van deze numerieke resultaten, met de volgende waarden voor de verschillende constanten:

$$\begin{aligned} \mu_n &= 0.001, & \lambda_0 &= 100, \\ \mu_b &= 0.001, & \lambda_1 &= 100, \\ \chi &= 0.1, & \lambda_2 &= 10, \\ \hat{n} &= 1, & \lambda_3 &= 100, \\ \alpha &= 2.5, & \lambda_4 &= 100, \\ \delta &= 0.01, & \lambda_5 &= 10, \\ \tilde{x} &= 0.05, & \lambda_7 &= 10. \end{aligned} \tag{4.1}$$

4.1 Het 1-Dimensionale Model

In Figuur 6 zijn de resultaten afgebeeld van het 1-dimensionale model, waarbij in de bovenste plot van de symmetrie gebruik gemaakt is. In de onderste plot is de hele wond gemodelleerd zonder gebruik te maken van de symmetrie, maar wel met de aangepaste *snail trail*.

Figuur 6: 1-Dimensionaal model (animatie)

Wat meteen opvalt is het geringe (geen) verschil tussen de beide modellen. Er ontstaat vanuit de wondrand een front dat zich door de wond heen beweegt. Dit front bestaat uit een lokaal hoog number of tips, gevolgd door een gezonde bloedvessel density en een lage attractant concentration. Merk op dat deze resultaten overeenkomen met de resultaten in [1] en de biologische verwachting dat een wond van buiten naar binnen geneest. Wat niet overeenkomt met de biologie is de lokaal lagere bloedvessel density in het midden van wond nadat de twee fronten bij

elkaar gekomen zijn. Deze komt niet op het gewenste niveau omdat de *random motion* en de *snail trail* heel snel naar nul gaan in het midden van de wond zodra deze bijna genezen is. Dit gebeurt omdat de number of tips in dit gebied heel snel daalt en omdat, vanwege de symmetrie van de naderende fronten, de plaatsafgeleide van de attractant concentration gelijk is aan nul op de plek waar deze elkaar tegenkomen. Een lokaal hogere dichtheid van discretisatiepunten in de omgeving van het front zou dit misschien op kunnen lossen. Wat verder opvalt is dat de bloodvessel density binnen de genezen wond (afgezien van het midden) iets hoger is dan van het omliggende weefsel (1.4), zoals normaal is bij een huidwond. Dit zal zich in een veel grotere tijdspanne corrigeren dan de angiogenese. Het model is nu gebruikt om angiogenese te modelleren binnen een huidwond. Dit is echter niet de enige toepassing van het model. Het kan gemakkelijk aangepast worden om bijvoorbeeld tumorgroei te modelleren. De kern van het model is namelijk de vorming van een capillair stelsel gestuurd door een *chemo attractant*. Deze *chemo attractant* kan ook een combinatie van hormonen zijn, afgegeven door een tumor om zo bloedvaten naar de tumor toe te laten groeien zodat deze tumor meer voedingsstoffen krijgt.

4.2 Het 2-Dimensionale model

In Figuur 7 zijn de resultaten afgebeeld van het 2-dimensionale model, waarbij in de plot rechtsonder een doorsnede van het gebied is afgebeeld op $x = 1$. Merk op dat er bij de implementatie van de *snail trail*-term een minimumwaarde is gesteld voor $\|\nabla a_i\|$ om fouten ten gevolge van delingen door nul te voorkomen.

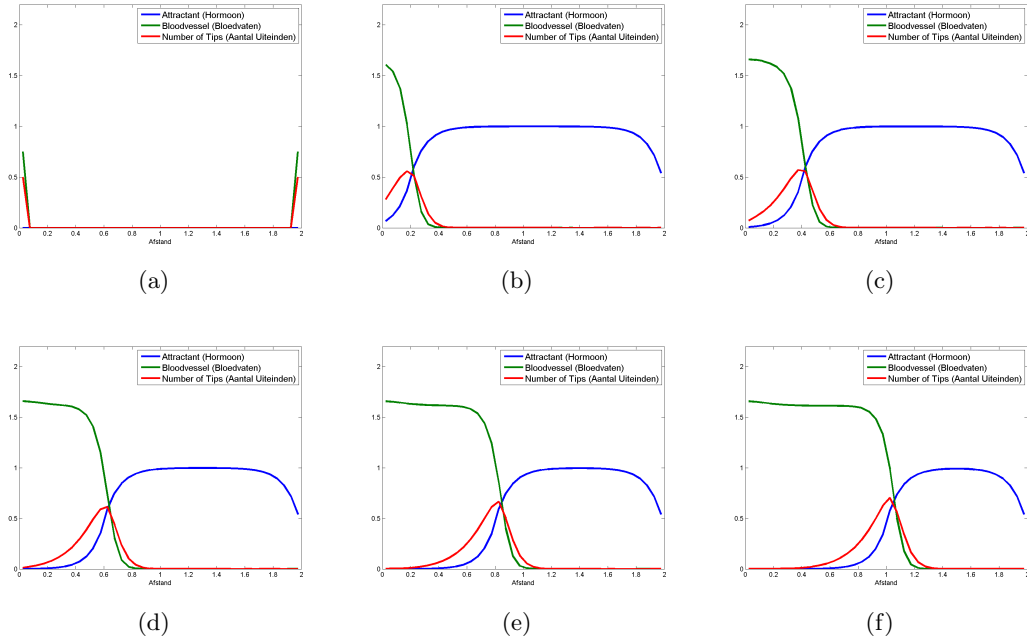
Figuur 7: 2-Dimensionaal model (animatie)

Merk op hoe de doorsnede-plot zeer sterk overeenkomt met het de resultaten van het 1-dimensionale model. Ook is goed te zien hoe de fronten, die vanaf de wondranden naar het midden van de wond toe bewegen, qua vorm overeenkomen met die van het 1-dimensionale model. Verder is er, consistent met het 1-dimensionale model, op de plaats waar twee of meer fronten elkaar tegenkomen een lokaal lagere bloedvessel density in de uiteindelijke “genezen” toestand. Dit is te zien op de diagonalen van het gebied en in een nog sterkere mate in het midden van de wond. De bloedvessel density in de “genezen” wond is wederom hoger dan van het omliggende weefsel.

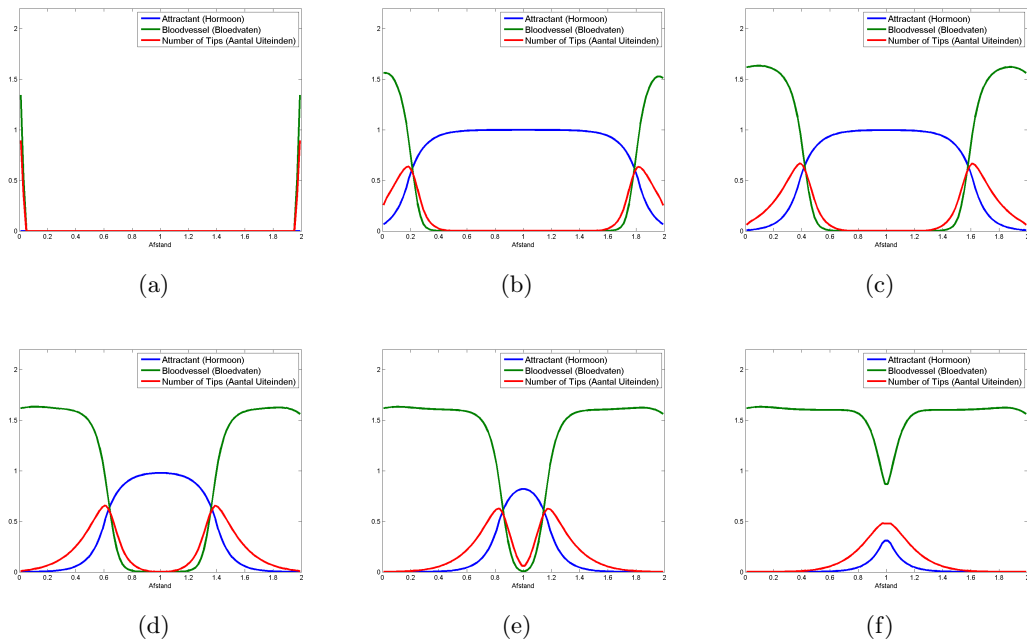
5 Conclusie en Aanbevelingen

Het bewegende front laat zich goed modelleren in een 1-dimensionaal en 2-dimensionaal model. De resultaten van het model komen zeer sterk overeen met de biologie. Wel zit er in het huidige model met de uitbreiding van de *snail trail* nog een beperking. Wanneer twee fronten elkaar tegenkomen ontstaat er een lokaal lagere bloodvessel density. Het vereist nader onderzoek om het model zodanig uit te breiden dat dit niet langer het geval is. Een hogere lokale dichtheid van discretisatiepunten in de omgeving van het front zou dit effect kunnen verminderen. Vervolg onderzoek zou zich ook kunnen richten op minder regelmatige wonden dan de nu beschouwde vierkante wond om zo de validatie van het model te verhogen. De waarden van de constanten van het 2-dimensionale model kunnen ook geïjkt worden op empirische data. Zodat er ook kwantitatieve resultaten verkregen kunnen worden. Verder is het van belang een impliciete methode in combinatie met bijvoorbeeld Picard iteratie te gebruiken om het gediscrètiseerde model in de tijd te integreren, omdat de rekentijd anders zeer snel toeneemt.

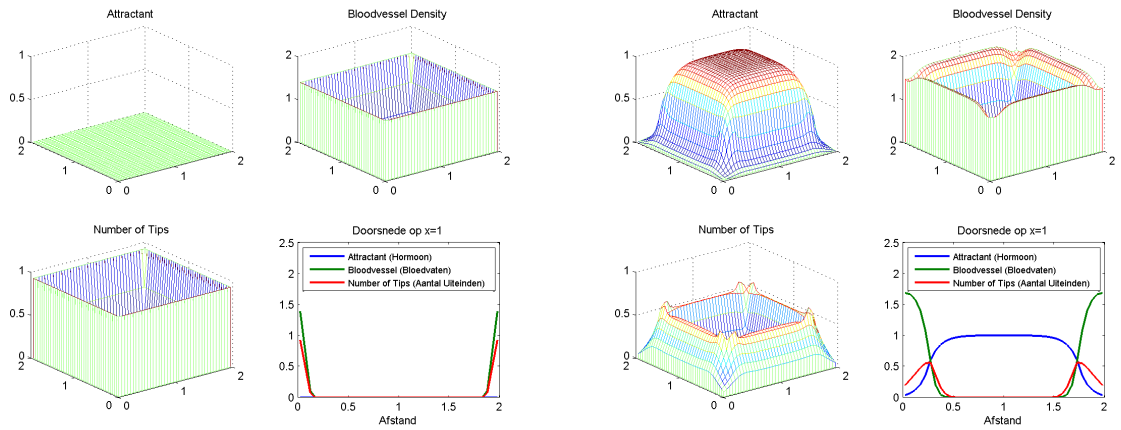
A Animaties



Figuur 8: Incorrect model

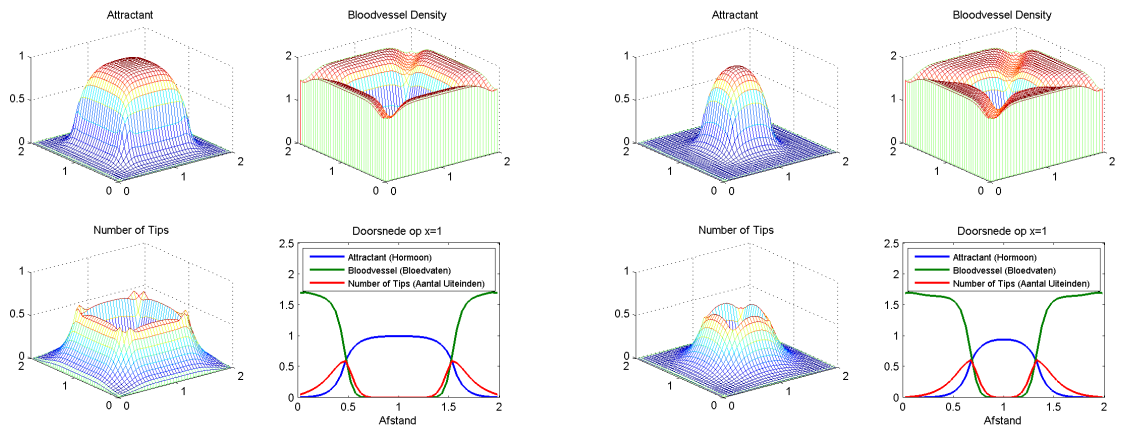


Figuur 9: Correct model



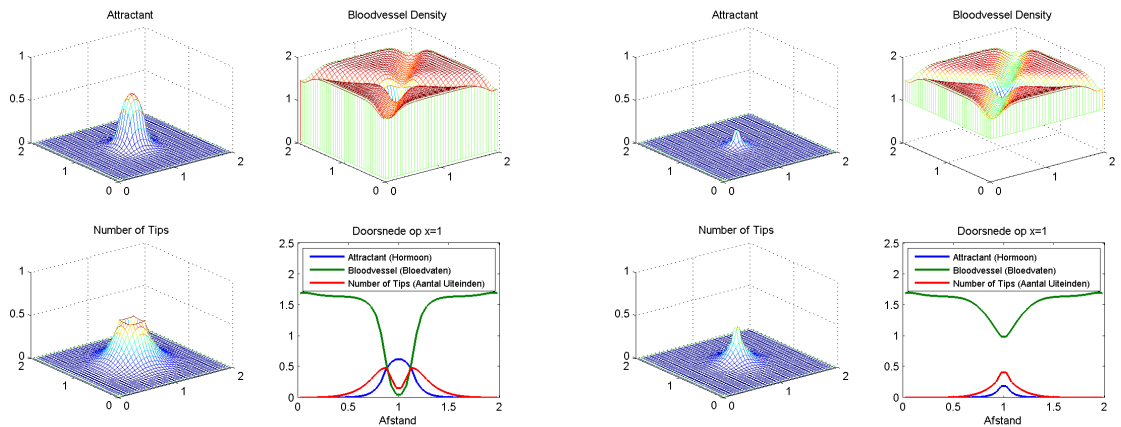
(a)

(b)



(c)

(d)



(e)

(f)

Figuur 11: 2-Dimensionaal model

Referenties

- [1] G. J. Pettet, H. M. Byrne, D. L. S. McElwain and J. Norbury *A Model of Wound-Healing Angiogenesis in Soft Tissue*. School of Mathematics, Queensland University of Technology, Brisbane QLD 4001, Australia 1995.
- [2] J. van Kan, A. Segal, F Vermolen *Numerical Methods in Scientific Computing* VSSD Netherlands 2008.