

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

**Wiskundige modellering van de interactie tussen
tumorgroei en angiogenese.**
(Engelse titel: **Mathematical modelling of the interaction
between tumorgrowth and 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

ANOUK RENTIER

**Delft, Nederland
Augustus 2015**

BSc verslag TECHNISCHE WISKUNDE

“Wiskundige modellering van de interactie tussen tumorgroei en angiogenese.”

(Engelse titel: “ Mathematical modelling of the interaction between tumorgrowth and angiogenesis.”)

ANOUK RENTIER

Technische Universiteit Delft

Begeleider

Dr.ir. F.J. Vermolen

Overige commissieleden

Dr. C. Kraaikamp

Drs. E.M. van Elderen

Augustus, 2015

Delft

VOORWOORD

Allereerst wil ik u van harte bedanken voor de interesse in het verslag voor mijn bacheloreindproject. In de scriptie die voor u ligt vindt u een verslag van wat ik heb onderzocht in mijn project. Als student Technische Wiskunde aan de TU Delft mocht ik zelf kiezen bij welke vakgroep ik mijn bachelorproject wilde doen. Na zowel Numerieke Methoden 1 en 2 bij respectievelijk Meneer van Gijzen en Meneer Vermolen te hebben gevolgd besloot ik dat ik op deze afdeling een project wilde doen. Het leuke aan wiskunde is dat het in bijna alle gebieden van de wetenschap gebruikt wordt, ook bij onderwerpen waar dat voor de buitenwereld niet altijd voor de hand ligt.

Voor mij stond al snel ook het onderwerp vast. In mijn eerste jaar kreeg ik bij het vak Modelleren de opdracht onderzoek te doen naar de invloed van medicijngebruik van de moeder op de borstvoeding. Het toepassen van wiskunde op medische vraagstukken heeft sindsdien mijn interesse, temeer omdat het een maatschappelijk belang kan hebben en gekoppeld is aan de realiteit.

Ik wil graag mijn begeleider Fred Vermolen hartelijk bedanken voor alle ondersteuning gedurende mijn bachelorproject, en mijn ouders voor alle steun die zij mij altijd hebben gegeven.

*Anouk Rentier
Delft, augustus 2015*

ABSTRACT

Dit bacheloronderzoek doet onderzoek naar de invloed van zuurstof op tumorgroei en andersom. Voor de zuurstofvergelijking wordt een diffusievergelijking geïntroduceerd die gediscretiseerd wordt met behulp van de Finite Volume Method, en vervolgens met behulp van Euler Achterwaarts geïntegreerd. De tumorgroei wordt met behulp van een exponentiële functie bekeken die afhankelijk is van de zuurstofconcentratie. Vervolgens wordt ook deze vergelijking met Euler Achterwaarts bekeken. Nadat de tumorgroei is gemodelleerd kan er een terugkoppeling gemaakt worden naar de zuurstofdiffusie. Vervolgens wordt de afgifte van groeifactoren bestudeerd die afhankelijk wordt gemaakt van de zuurstofconcentratie. Ook deze vergelijking is een diffusievergelijking die met de Finite Volume method wordt gediscretiseerd. Deze groeifactoren zullen tumorangiogenese in gang zetten. Hoewel dit niet wordt bestudeerd in dit project, wordt wel een aanbeveling gegeven voor een uitbreiding van het model.

INHOUDSOPGAVE

1	Inleiding	11
1.1	Algemeen	11
1.2	Tumorangiogenese	11
1.3	Inleiding tot het model	13
1.4	Verslag	13
2	Wiskundig model	15
2.1	Zuurstofdiffusie	15
2.1.1	Rand- en Beginvoorwaarde	16
2.1.2	Analytische oplossing	16
2.2	Tumorgroei	17
2.3	Afgifte groeifactoren	17
2.3.1	Rand- en Beginvoorwaarde	17
2.4	Uitbreiding Model	18
3	Numerieke implementatie	19
3.1	Zuurstofdiffusie	19
3.1.1	Discretisatie interne punten	19
3.1.2	Discretisatie Randpunten	20
3.1.3	Method of lines	21
3.1.4	Tijdsintegratie	22
3.2	Tumorgroei	22
3.2.1	Tijdsintegratie	23
3.3	Afgifte groeifactoren	23
3.3.1	Discretisatie interne punten	23
3.3.2	Discretisatie randpunten	23
3.3.3	Method of lines	24
3.3.4	Tijdsintegratie	25
4	Resultaten	27
4.1	Parameters	27
4.2	Zuurstofdiffusie	27
4.2.1	Diffusiecoëfficiënt	28
4.2.2	Zuurstofconcentratie op een vaste plek	31
4.2.3	Zuurstofconcentratie op een vaste tijd	32
4.3	Tumorgroei	33
4.3.1	Terugkoppeling tumorgroei naar zuurstofdiffusie	36
4.4	Afgifte groeifactoren	38
5	Conclusie	41
6	Discussie en Aanbevelingen	43
6.1	Discussie	43
6.2	Aanbevelingen	43
	Bibliografie	45
A	Appendix	47
A.1	Zuurstofdiffusie	47
A.2	Tumorgroei	48
A.3	Afgifte groeifactor	50

1

INLEIDING

1.1. ALGEMEEN

In 2014 werden er bijna 104.000 nieuwe kankergevallen gemeld. Dit is 2000 meer dan het jaar ervoor. In datzelfde jaar, 2013, overleden circa 42.000 mensen aan de gevolgen van kanker¹. Kanker is een van de bekendste en meest mysterieuze ziektes van deze eeuw, en het zoeken naar een oplossing wordt bemoeilijkt door de vele variëteiten en gedaanten waarin deze ziekte zich voordoet.

Er is sprake van kanker als de patiënt een kwaadaardige tumor heeft. Een tumor hoeft dus niet altijd te betekenen dat de diagnose kanker gesteld wordt. Hoewel men bij een tumor al snel denkt aan kanker, zijn er verschillende benamingen voor verschillende soorten tumoren. Een neoplasma is een abnormale groei van cellen. Deze cellen groeien vaak sneller dan normale cellen en zullen blijven doorgroeien. Hierdoor kunnen ze schade toebrengen aan omliggend weefsel. Een neoplasma kan uitgroeien tot een goedaardige of kwaadaardige tumor. Een goedaardige tumor is vaak goed te behandelen, terwijl een kwaadaardige tumor lastiger te behandelen is en zich kan uitzaaien naar andere delen van het lichaam.

Na verloop van tijd zal de tumor groter gaan worden. De verdubbelingstijd van een tumor kan variëren van dagen tot jaren. Uiteraard is dit voor elke soort tumor anders: een zeer kwaadaardige tumor kan zich verdubbelen in dagen terwijl een goedaardige tumor zich veel langzamer vermenigvuldigt. Echter, het kan dus enkele maanden, dan wel jaren duren voordat een patiënt merkt dat hij een tumor heeft. Ter illustratie: bij een verdubbelingstijd van 100 dagen duurt het acht jaar voordat een tumor vanuit één cel uitgegroeid is tot een tumor met een doorsnede van 1 cm, een grootte waarbij deze opgemerkt zal worden. Voordat een tumor opgemerkt wordt is deze dus al jaren aanwezig.

In de afgelopen decennia is veel onderzoek verricht naar kanker en behandelingen daarvoor. Voorbeelden van behandelingen die nu uitgevoerd worden zijn chemotherapie, radiotherapie en hormoonbehandelingen. Echter zijn er nog steeds vormen van kanker die men niet goed kan behandelen. De zoektocht naar nieuwe therapieën blijft doorgaan.

1.2. TUMORANGIOGENESE

Al in 1971 kwam Dr. Judah Folkman met de theorie dat een tumor niet groter dan enkele millimeters kan worden zonder angiogenese te veroorzaken [13]. Volgens hem ging een tumor eerst door een stadium van '*avascular growth*', waarin de tumor niet groter werd dan 1 à 2 mm in diameter. Tot deze grootte kan de tumor nog genoeg zuurstof en voedingsstoffen uit de omgeving halen. Echter, op de een of andere manier kan een tumor angiogenese veroorzaken, en hierdoor groter worden. Zijn theorieën zijn het begin geweest van het onderzoek naar tumorangiogenese. Alhoewel er in het eerste decennium na zijn hypothesen er niet veel onderzoek naar wordt gedaan, is er op dit moment grote belangstelling naar tumorangiogenese en worden er verschillende medicijnen getest die op basis van deze hypothese mogelijk een remedie tegen kanker zouden kunnen zijn.

Angiogenese is een proces waarbij er vanuit bestaande bloed- of haarvaten nieuwe bloed- of haarvaten geproduceerd worden. Onder invloed van onder andere VEGF worden de cellen aan de binnenkant van de

¹ Integraal Kankercentrum Nederland: www.cijfersoverkanker.nl

haarvaten, de zogeheten endotheelcellen, gestimuleerd. Hierdoor zullen er nieuwe afsplitsingen worden gevormd en uiteindelijk nieuwe haarvaten groeien richting en in de tumor, zie figuur 1.1. De nieuwe haarvaten zorgen voor een grotere aanvoer van zuurstof, waardoor de tumor zich kan uitbreiden.



Figuur 1.1: Een schematische angiogenese

Nu, meer dan 40 jaar na de hypothese van Dr. Folkman, is er al heel wat meer bekend over hoe tumorangiogenese in zijn werk gaat. Net zoals alle normale cellen hebben ook kankercellen zuurstof nodig om te kunnen voorbestaan. Als een tumor aan het groeien is zullen op een gegeven moment de cellen in de kern van de tumor geen zuurstof meer krijgen omdat zij worden afgesloten van zuurstof door de omliggende cellen. Om dit op te lossen zal een vasculair netwerk moeten ontstaan om te tumor verder te voorzien van zuurstof en voedingsstoffen. Een tumor heeft zo een netwerk al nodig om groter te worden dan 2 à 3 mm³. [9]

Het ontstaan van een dergelijk vasculair netwerk, bijvoorbeeld een haarvatenstelsel in de tumor, wordt door de tumor zelf in gang gezet. Omdat de binnenste cellen in de tumor afgesloten worden van zuurstof en voedingsstoffen door de omliggende cellen kan een zogeheten necrotische kern ontstaan. De cellen die afgesloten zijn van zuurstof zullen de stof VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) gaan produceren en afgeven. VEGF is een zogeheten groeifactor. De VEGF familie bestaat uit VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E en PLGF (placental growth factor). Meestal wordt met VEGF de stof VEGF-A aangeduid, de groeifactor die in beeld komt bij angiogenese.

Door dit proces ontstaat een netwerk van kleine haarvaatjes in de tumor waardoor er meer zuurstof beschikbaar is en de tumor weer kan groeien. Het remmen van angiogenese zou dus de groei van een tumor kunnen remmen. Uit een onderzoek naar borst-tumoren bleek dat tumoren met een hoge concentratie VEGF een slechtere kans op herstel hadden.

Op dit moment zijn er al verschillende medicijnen die aangrijpen op het signaalpad van VEGF [12]. Enkele voorbeelden zijn bijvoorbeeld *Sorafenib* en *Sunitinib*, die tegen nierkanker kunnen worden ingezet. Er zijn echter nog vele onderzoeken aan de gang en medicijnen die getest worden die proberen uit te vinden of er een manier is om de angiogenese te remmen, waardoor mogelijk de tumorgroei afgeremd kan worden.

1.3. INLEIDING TOT HET MODEL

In het volgende model wordt eerst een differentiaalvergelijking gediscretiseerd en gemodelleerd die de zuurstofconcentratie weergeeft in een gebied in het lichaam waarin zich een tumor bevindt. Vervolgens wordt de groei van de tumor gemodelleerd, welke afhankelijk is van de zuurstofconcentratie. Zodra de tumor een bepaalde grootte heeft bereikt zullen er cellen in de tumor zijn die een dermate lage zuurstofconcentratie hebben dat zij VEGF gaan uitscheiden, waardoor angiogenese in zijn gang wordt gezet. Het modelleren van de angiogenese is in dit project nog niet gedaan, maar zou een mooie uitbreiding kunnen zijn. Een manier om dit verder te modelleren is door te kijken naar de haarvatendichtheid en hoe deze groter zal worden onder invloed van de uitscheiding van de groeifactoren.

1.4. VERSLAG

Het verslag is als volgt opgebouwd: eerst zal het wiskundige model worden gepresenteerd waarin de vergelijkingen en randvoorwaarden worden besproken. Daarna wordt de numerieke implementatie en discretisatie uitgewerkt waarna de resultaten, conclusie en discussie gepresenteerd zullen worden. In de Appendix is de Matlab code te vinden.

2

WISKUNDIG MODEL

2.1. ZUURSTOFDIFFUSIE

Het beginpunt van het model in dit project is de zuurstofdiffusievergelijking. De tumorgroei hangt af van de concentratie zuurstof, dus eerst zal er bekeken worden wat de invloed is van een tumor op de zuurstofconcentratie in het gebied rondom een tumor. Voor de zuurstofdiffusie wordt de volgende vergelijking gebruikt:

$$\frac{\partial c}{\partial t} - D_c \nabla^2 c = -\beta \cdot c \cdot \mathbb{1}(x, y, z), \quad (2.1)$$

Waarbij

$$\mathbb{1}(r) = \begin{cases} 1 & \text{in de tumor} \\ 0 & \text{anders} \end{cases}. \quad (2.2)$$

De zuurstofconcentratie c wordt beschouwd in een bepaald gebied in het lichaam. In het gebied bevindt zich een tumor, waarbij het gebied dus op te delen is in een gebied wat zich binnen de tumor bevindt en een gebied wat zich buiten de tumor bevindt. Hoewel er ook buiten de tumor zuurstof geconsumeerd zal worden door de cellen, zal die in verhouding veel kleiner zijn dan de consumptie in de tumor. Er is daarom gekozen voor een consumptie van 0 buiten de tumor.

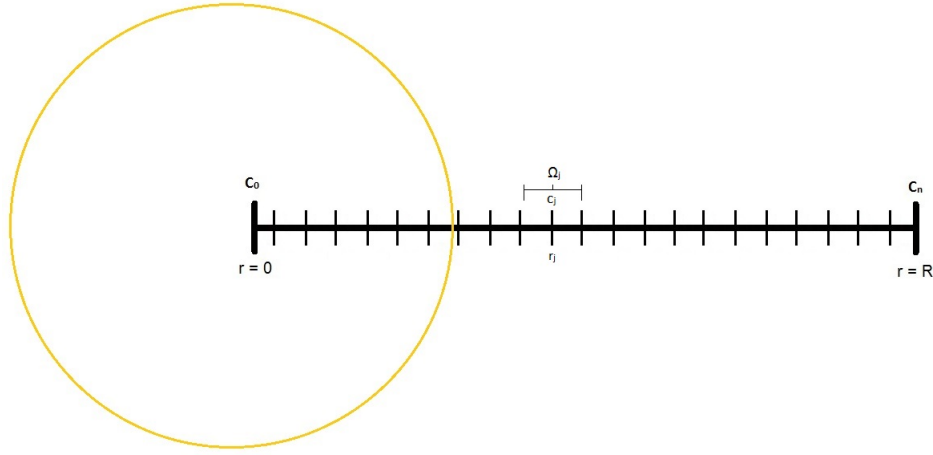
Vergelijking 2.1 geeft de verandering van de zuurstofconcentratie aan ten opzichte van de tijd. De coëfficiënt D_c is de diffusiecoëfficiënt van zuurstof in het lichaam, deze wordt constant genomen. Verder geeft de term $-\beta \cdot c \cdot \mathbb{1}(r)$ aan of er zuurstof geconsumeerd wordt. Dit is een Heaviside vergelijking omdat er in de tumor zelf veel meer zuurstof wordt geconsumeerd dan daarbuiten.

De tumor wordt als een bolvorm beschouwd en de vergelijking wordt daartoe omgezet in bolcoördinaten. Hierbij wordt gebruik gemaakt van radiale symmetrie. Er ontstaat een 1-dimensionaal probleem wat afhangt van r . Deze variabele r loopt van 0 tot R , waarbij 0 de kern van de tumor is en R de buitenrand van het meetgebied, zie figuur 2.1. Na het omschrijven van de vergelijking in bolcoördinaten en het meenemen van de symmetrie over θ en ϕ volgt:

$$\frac{\partial c}{\partial t} - D_c \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} [r^2 \frac{\partial c}{\partial r}] = -\beta \cdot c \cdot \mathbb{1}(r), \quad (2.3)$$

$$\mathbb{1}(r) = \begin{cases} 1 & \text{als } r \leq r_{tumor} \\ 0 & \text{anders} \end{cases}. \quad (2.4)$$

Om de vergelijking te discretiseren wordt gebruik gemaakt van de Finite Volume Method (FVM) en daarna zal met behulp van Euler Achterwaarts tijdsintegratie uitgevoerd worden.



Figuur 2.1: Een schematische weergave van het 1D probleem

2.1.1. RAND- EN BEGINVOORWAARDE

Vergelijking 2.1 voldoet verder aan de volgende randvoorwaarde:

$$D_c \frac{dc}{dr}(R, t) + \kappa(c(R, t) - c_\infty) = 0. \quad (2.5)$$

De randvoorwaarde, 2.5, is een Robin randvoorwaarde die aangeeft dat de concentratie zuurstof aan de rand van het meetgebied, afhangt van de concentratie zuurstof elders in het lichaam, c_∞ . Verder geldt op de tumorrant, R_t , dat de limiet vanaf de linkerkant en de limiet vanaf de rechterkant gelijk moeten zijn, zowel voor de concentratie als voor de afgeleide van de concentratie.

Als beginvoorwaarde wordt gesteld:

$$c(r, 1) = c_b, \quad \forall r \in [0, R]. \quad (2.6)$$

2.1.2. ANALYTISCHE OPLOSSING

Een analytische oplossing voor vergelijking 2.1 kan bekeken worden door $\frac{dc}{dt} = 0$ te stellen. Er volgt dan:

$$-D_c \bar{c} \nabla^2 \bar{c} = -\beta \cdot \bar{c} \cdot \mathbb{1}(r), \quad (2.7)$$

$$-D_c \frac{1}{r^2} \frac{d}{dr} [r^2 \frac{d\bar{c}}{dr}] = -\beta \cdot \bar{c} \cdot \mathbb{1}(r), \quad (2.8)$$

$$\bar{c}(r) = \begin{cases} \frac{k_1}{r} e^{-r\sqrt{\frac{\beta}{D}}} + \frac{k_2}{r\sqrt{\frac{\beta}{D}}} e^{r\sqrt{\frac{\beta}{D}}} & \text{als } r \leq r_{tumor} \\ \frac{k_3}{r} + k_4 & \text{als } r > r_{tumor} \end{cases}. \quad (2.9)$$

Met behulp van de randvoorwaarden kunnen de constanten k_1 , k_2 , k_3 en k_4 worden bepaald. Als de waarden van k_1 , k_2 , k_3 en k_4 gegeven worden kan $\bar{c}(R_t)$, de zuurstofconcentratie op de rand van de tumor, bepaald worden.

2.2. TUMORGROEI

Afhankelijk van de zuurstofconcentratie zal de tumor gaan groeien. Een universele formule voor de groei van een tumor is nog niet geaccepteerd. Dit heeft onder andere te maken met het feit dat er ontzettend veel verschillende soorten vormen tumoren zijn, waardoor het lastig wordt om deze allemaal te vangen in één vergelijking die voor alle tumoren een goede benadering dan wel voorspelling van de tumorgroei geeft.

Een formule die veel gebruikt wordt in modellen die tumorgroei beschrijven is onder andere de Gompertz-vergelijking, $X(t) = Ke^{\log(\frac{X_0}{K})e^{at}}$. Hierbij is X_0 de grootte van de tumor aan het begin van de observatie-tijd, en is K de maximale grootte die bereikt kan worden met de beschikbare voedingsstoffen.

Andere vaak gebruikte formules zijn het exponentiële groei model, $n(t) = N_0 e^{\lambda t}$ of een dynamic carrying capacity model, wat voor het volume van de tumor het volgende geeft: $\frac{dV}{dt} = a \cdot V \cdot \log(\frac{K}{V})$.

In dit model wordt een versie van het Gompertz-model gebruikt zoals beschreven in [14], alleen wordt dan niet het volume maar de straal van de tumor bekeken. Deze formule toegepast op de groei van de tumor is als volgt:

$$\frac{dR_t}{dt} = \frac{q}{R_t} \phi_{max} e^{-\alpha c(R_t)^2}. \quad (2.10)$$

Deze vergelijking weergeeft de groei van de straal van de tumor, R_t , ten opzichte van de tijd, in dit geval per dag. De formule hangt af van de huidige straal en van de zuurstofconcentratie op de rand van de tumor. De constante ϕ_{max} geeft een beperkende factor aan voor de groei, zodat er een maximum zit aan hoeveel de tumor kan groeien per dag.

2.3. AFGIFTE GROEIFACTOREN

Zodra de zuurstofconcentratie onder een bepaald niveau zakt, zullen er cellen afsterven en de stof VEGF afscheiden. Er kan een zogeheten necrotische kern ontstaan. Dit manifesteert zich als een kern van cellen die wegens een gebrek aan zuurstof en voedingsstoffen groeifactoren zullen gaan afscheiden als noodkreet. De verandering van de concentratie groeifactoren, waaronder VEGF, f , kan beschreven worden met een formule die veel gemeen heeft met de vergelijking van zuurstof [5].

$$\frac{\partial f}{\partial t} - D_f \nabla^2 f = -\gamma f + \lambda S(r), \quad (2.11)$$

Waarbij

$$S(r) = \begin{cases} 1 & \text{in de necrotische kern} \\ 0 & \text{anders} \end{cases}. \quad (2.12)$$

De coëfficiënt D_f is de diffusiecoëfficiënt van VEGF, γ is de vervalconstante en de term $\lambda S(r)$ geeft aan of er VEGF geproduceerd wordt of niet. In dit model wordt er vanuit gegaan dat cellen VEGF zullen afgeven als de zuurstofconcentratie c in deze cel onder een bepaalde kritieke waarden c_k komt. Voorwaarde 2.12 kan dus als volgt worden gegeven:

$$S(r) = \begin{cases} 1 & \text{als } c(r) < c_k \\ 0 & \text{anders} \end{cases}, \quad 0 \leq r \leq R. \quad (2.13)$$

Als er weer gebruik wordt gemaakt van de bolcoördinaten zoals beschreven bij de zuurstofvergelijking volgt:

$$\frac{\partial f}{\partial t} - \frac{D_f}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} [r^2 \frac{\partial f}{\partial r}] + \gamma f = \begin{cases} \lambda & \text{als } c(r) < c_k \\ 0 & \text{anders} \end{cases} \quad (2.14)$$

Ook deze vergelijking zal met de Finite Volume Methode worden gediscretiseerd en vervolgens met Euler Achterwaarts worden bekeken.

2.3.1. RAND- EN BEGINVOORWAARDE

Ook de vergelijking die de verandering van de concentratie groeifactoren weergeeft voldoet aan een randvoorwaarde. Deze zijn hetzelfde genomen als in het onderzoek van Chaplain [11]. Vergelijking 2.11 voldoet verder aan de volgende randvoorwaarde:

$$D_f \frac{df}{dt}(R) + \mu(f - f_\infty) = 0. \quad (2.15)$$

De randvoorwaarde werkt op de rechterrond van het meetgebied er is vergelijkbaar met randvoorwaarde 2.5 van de zuurstofdiffusie. In het geval van de groeifactor zal f_∞ zeer klein zijn. Als er wordt aangenomen dat deze concentratie zo laag is dat f_∞ verwaarloosbaar is, dan volgt:

$$D_f \frac{\partial f}{\partial t}(R, t) + \mu f(R, t) = 0. \quad (2.16)$$

Verder geldt dat de limiet vanaf de linkerkant en vanaf de rechterkant gelijk moet zijn op de rand van de necrotische kern, R_i , ook voor de afgeleide.

Als beginvoorwaarde wordt gesteld:

$$f(r, 0) = 0 \quad \forall r \in [0, R]. \quad (2.17)$$

2.4. UITBREIDING MODEL

Nadat er groeifactoren worden afgegeven, zal er angiogenese plaatvinden in de buurt van de tumor. Door de stoffen die afgegeven worden, worden de endotheelcellen aan de binnenkant van haar- en bloedvaten getriggerd om een nieuwe afsplitsing te maken. Door dit nieuw ontstane stelsel zal de tumor meer zuurstof krijgen waardoor deze beter kan groeien. Een uitbreiding van het bovenstaande model wordt onder andere gesuggereerd door Sophia Maggelakis [8]. Zij beschouwt de verandering in de dichtheid van de haarvaten met de volgende differentiaalvergelijking:

$$\frac{\partial n}{\partial t}(x, t) = \mu f(x) n(x, t) \left[1 - \frac{n(x, t)}{L} \right].$$

Hierbij is L de maximale haarvatdichtheid en μ is een proportionele constante die de groeisnelheid representeert, de parameter f de concentratie groeifactor. Een andere mogelijkheid om het model mee uit te breiden zoals M.A.J. Chaplain voorstelt [11]. Hij bekijkt de dichtheid en beweging van de endothele cellen middels de volgende vergelijking:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D_n \nabla^2 n - \nabla \cdot (\chi(c) n \nabla c) - \nabla \cdot (\rho_0 n \nabla l).$$

Hierbij is χ een chemotaxische functie, ρ_0 de haptotaxische flux en l de fibronectine concentratie.

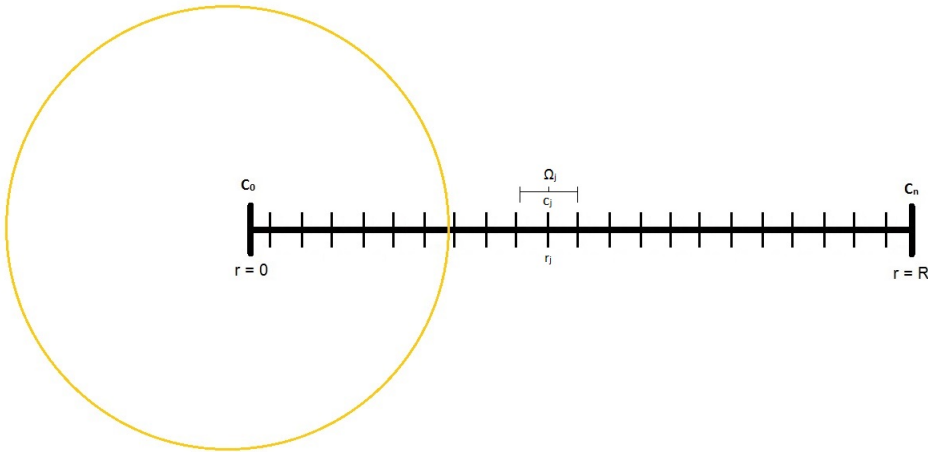
Als de aangroei van de nieuwe haarvaten in het model is geïmplementeerd, kan het effect op de zuurstofdiffusie worden bekeken. Er zal een extra bronterm komen in vergelijking 2.3. Voorts kan de tumorgroei weer bekeken worden, die als het goed is op een bepaald moment meer zuurstofaanvoer krijgt en daardoor harder zou kunnen gaan groeien.

3

NUMERIEKE IMPLEMENTATIE

3.1. ZUURSTOFDIFFUSIE

Vergelijking 2.3 wordt met behulp van de FVM gediscretiseerd. Daartoe wordt eerst het meetgebied opgedeeld in n delen. De afstand tussen twee punten, Δr , is $\frac{R}{n-\frac{1}{2}}$. Een schematische weergave is te vinden in figuur 3.1.



Figuur 3.1: Een schematische weergave van het 1D probleem

Zoals te zien is in figuur 2.1 liggen sommige punten in de tumor en anderen daarbuiten. De afstand van een punt r_j tot de kern van de tumor is $r_j = \Delta r(j - \frac{1}{2})$. Voor het eerste gridpunt, r_1 , geldt dus dat de afstand tot de tumorkern is $\frac{\Delta r}{2}$. Voor het laatste punt, r_n , geldt $r_n = \Delta r(n - \frac{1}{2}) = \frac{R}{n-\frac{1}{2}}(n - \frac{1}{2}) = R$. Nu wordt geïntegreerd over een gebied Ω_j , wat een interval met afstand Δr is, behalve Ω_n , deze heeft een grootte $\frac{\Delta r}{2}$. Voor elk gebied Ω_j geldt dus dat deze loopt van r_j tot r_{j+1} met c_j in het midden. Allereerst zullen de interne punten gediscretiseerd worden en daarna de randpunten.

3.1.1. DISCRETISATIE INTERNE PUNTEN

Voor een intern punt is de discretisatie over een gebied Ω_j voor de linkerkant van de vergelijking als volgt:

$$\int_{\Omega_j} r^2 \frac{\partial c}{\partial t} - D r^2 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} [r^2 \frac{\partial c}{\partial r}] d\Omega =$$

$$\int_{r_{j-\frac{1}{2}}}^{r_{j+\frac{1}{2}}} r^2 \frac{\partial c}{\partial t} dr - D \int_{r_{j-\frac{1}{2}}}^{r_{j+\frac{1}{2}}} \frac{\partial}{\partial r} [r^2 \frac{\partial c}{\partial r}] dr \approx$$

$$r_j^2 \frac{dc_j}{dt} \Delta r - D \left(r_{j+\frac{1}{2}}^2 \frac{c_{j+1} - c_j}{\Delta r} - r_{j-\frac{1}{2}}^2 \frac{c_j - c_{j-1}}{\Delta r} \right).$$

De discretisatie van de rechterkant van de vergelijking is:

$$- \int_{\Omega_j} r^2 \beta \cdot c \cdot \mathbb{I}(r) \, d\Omega = -r_j^2 \cdot \beta \cdot c_j \cdot \mathbb{I}(r) \cdot \Delta r. \quad (3.1)$$

Nu volgt dus

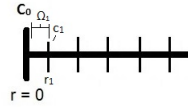
$$r_j^2 \frac{dc_j}{dt} \Delta r - D \left(r_{j+\frac{1}{2}}^2 \frac{c_{j+1} - c_j}{\Delta r} - r_{j-\frac{1}{2}}^2 \frac{c_j - c_{j-1}}{\Delta r} \right) = -r_j^2 \cdot \beta \cdot c_j \cdot \mathbb{I}(r) \cdot \Delta r. \quad (3.2)$$

3.1.2. DISCRETISATIE RANDPUNTEN

De randvoorwaarden moeten apart bekeken worden. Dat zijn de punten r_0 en r_n .

LINKERRAND

Aan de linkerkant wordt ingevuld $j = 1$. Het control-volume Ω_1 wordt bekeken. Dit loopt van $r_0 = 0$ tot $r = \Delta r$. Het midden van het control-volume is $r_1 = \frac{1}{2}$. In figuur 3.2 is Ω_1 afgebeeld.



Figuur 3.2: Linkerrand

$$\begin{aligned} \int_{\Omega_1} r^2 \frac{\partial c}{\partial t} - D r^2 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} [r^2 \frac{\partial c}{\partial r}] \, d\Omega &= \\ \int_0^{\Delta r} r^2 \frac{\partial c}{\partial t} - D \frac{\partial}{\partial r} [r^2 \frac{\partial c}{\partial r}] \, dr &= \\ \int_0^{\Delta r} r^2 \frac{\partial c}{\partial t} \, dr - D \int_0^{\Delta r} \frac{\partial}{\partial r} [r^2 \frac{\partial c}{\partial r}] \, dr &\approx \\ r_1^2 \frac{dc_1}{dt} \Delta r - D (\Delta r^2 \frac{c_2 - c_1}{\Delta r} - 0 \cdot \frac{c_1 - c_0}{\Delta r}) &\approx \\ r_1^2 \frac{dc_1}{dt} \Delta r - D \Delta r (c_2 - c_1) \end{aligned} \quad (3.3)$$

Voor de discretisatie van de rechterkant van de vergelijking geldt, omdat $j = 1$:

$$-r_1^2 \cdot \beta \cdot c_1 \cdot \mathbb{I}(r) \cdot \Delta r = -\left(\frac{1}{2}\right)^2 \cdot \beta \cdot c_1 \cdot \mathbb{I}\left(\frac{\Delta r}{2}\right) \cdot \Delta r = -\frac{\Delta r^3}{4} \cdot \beta \cdot c_1 \cdot \mathbb{I}\left(\frac{\Delta r}{2}\right) \quad (3.4)$$

RECHTERRAND

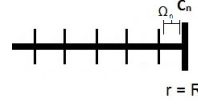
Op de rechterrand geldt er een randvoorwaarde, zie 3.5. Het integratie-oppervlak Ω_n loopt van $r_{n-1} = R - \frac{\Delta r}{2}$ tot $r_n = R$ en heeft dus een grootte van $\frac{\Delta r}{2}$. Een schematische weergave is te vinden in figuur 3.3.

Op de rechterrand geldt:

$$D \frac{dc}{dr} + \kappa(c - c_\infty) = 0 \quad (3.5)$$

De discretisatie voor de rechterrand is dan als volgt:

$$\int_{\Omega_n} r^2 \frac{\partial c}{\partial t} - D r^2 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} [r^2 \frac{\partial c}{\partial r}] \, d\Omega = \quad (3.6)$$



Figuur 3.3: Rechterraand

$$\begin{aligned}
 & \int_{r_{n-1}}^{r_n} r^2 \frac{\partial c}{\partial t} - D \frac{\partial}{\partial r} \left[r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right] dr = \\
 & \int_{r_{n-1}}^{r_n} r^2 \frac{\partial c}{\partial t} dr - D \int_{r_{n-1}}^{r_n} \frac{\partial}{\partial r} \left[r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right] dr \approx \\
 & r_{n-\frac{1}{2}}^2 \frac{dc_n}{dt} \frac{\Delta r}{2} - D \int_{r_{n-1}}^{r_n} \frac{\partial}{\partial r} \left[r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right] dr \approx \\
 & r_{n-\frac{1}{2}}^2 \frac{dc_n}{dt} \frac{\Delta r}{2} + r_n^2 \kappa (c_n - c_\infty) + D \cdot r_{n-1}^2 \frac{c_n - c_{n-1}}{\Delta r} = 0.
 \end{aligned}$$

Ofwel, er volgt:

$$R^2 \frac{dc_n}{dt} \frac{\Delta r}{2} + R^2 \kappa c_n + D \cdot \left(R - \left(\frac{\Delta r}{2} \right) \right)^2 \frac{c_n - c_{n-1}}{\Delta r} = \kappa c_\infty r_n^2.$$

De rechterkant van de vergelijking is:

$$\int_{\Omega_n} -r^2 \cdot \beta \cdot c \cdot \mathbb{1}(r) \cdot = -R^2 \cdot \beta \cdot c_n \cdot \mathbb{1}(r_n) \frac{\Delta r}{2}.$$

Echter, het meetgebied wordt zo gekozen dat deze altijd groter is dan de tumor zelf. Daarom zal op de rechterraand van het meetgebied $\mathbb{1}(R) = 0$ gelden.

3.1.3. METHOD OF LINES

Nu wordt de method of lines gebruikt, waarbij de formules in de volgende vorm geschreven moet worden:

$$M \frac{dc_h}{dt} = Sc_h + Zc_h + f. \quad (3.7)$$

INTERNE PUNTEN

Voor de interne punten zijn de matrix-coëfficiënten af te leiden uit bovenstaande discretisatie. Dit geeft de volgende matrix-coëfficiënten:

$$M_{jj} = r_j^2 \Delta r$$

$$M_{ij} = 0, \quad i \neq j$$

$$S_{jj} = \frac{D}{\Delta r} (r_{j+\frac{1}{2}}^2 + r_{j-\frac{1}{2}}^2)$$

$$S_{jj-1} = -\frac{D}{\Delta r} r_{j-\frac{1}{2}}^2$$

$$S_{jj+1} = -\frac{D}{\Delta r} r_{j+\frac{1}{2}}^2$$

$$Z_{jj} = -r_j^2 \cdot \beta \cdot \mathbb{1}(r) \cdot \Delta r$$

LINKERRAND

Dit geeft de volgende matrix coëfficiënten:

$$M_{11} = r_1^2 \Delta r = \frac{\Delta r^3}{4}$$

$$S_{11} = \frac{D}{\Delta r} r_1^2 = D \Delta r$$

$$S_{12} = -\frac{D}{\Delta r} r_1^2 = -D \Delta r$$

$$Z_{11} = -\frac{\Delta r^3}{4} \cdot \beta \cdot \mathbb{1}\left(\frac{\Delta r}{2}\right)$$

RECHTERRAND

Dit geeft de volgende matrix coëfficiënten:

$$M_{nn} = R^2 \cdot \frac{\Delta r}{2}$$

$$S_{nn} = R^2 \kappa + \frac{D}{\Delta r} \left(R - \frac{\Delta r}{2}\right)^2$$

$$S_{nn-1} = -\frac{D}{\Delta r} \left(R - \frac{\Delta r}{2}\right)^2$$

$$Z_{nn} = 0$$

$$f_n = \kappa c_\infty r_n^2$$

3.1.4. TIJDSINTEGRATIE

Nadat de matrices S en M gedefinieerd zijn wordt tijdsintegratie toegepast door middel van de methode van Euler Achterwaarts. De vergelijking wordt geschreven in de volgende vorm:

$$M \frac{dc_h}{dt} = Sc_h - Zc_h + f. \quad (3.8)$$

De standaardvorm van Euler Achterwaarts is:

$$y^{k+1} = y^k + \Delta t f(y^{k+1}, t^{k+1}) + \mathcal{O}(\Delta t^2). \quad (3.9)$$

Als de afbreekfout van $\mathcal{O}(\Delta t^2)$ wordt verwaarloosd en Euler Achterwaarts wordt toegepast volgt:

$$Mc^{k+1} = Mc^k - \Delta t Sc^{k+1} - \Delta t Zc^{k+1} + \Delta t f^{k+1},$$

$$c^{k+1} = [M + \Delta t S + \Delta t Z]^{-1} [Mc^k + \Delta t f^{k+1}]. \quad (3.10)$$

3.2. TUMORGROEI

De vergelijking die gebruikt wordt voor de tumorgroei is:

$$\frac{dR_t}{dt} = \frac{k}{R_t} \phi_{max} \left(e^{-\alpha c(R_t)^2} \right). \quad (3.11)$$

3.2.1. TIJDSINTEGRATIE

Om deze vergelijking in het model te implementeren wordt weer gebruikt gemaakt van Euler Achterwaarts, zie vergelijking 3.9. Er volgt:

$$R_t^{k+1} = R_t^k + \Delta t \frac{k}{R_t^k} \phi_{max} \left(e^{-\alpha c(R_t^k, t^k)^2} \right). \quad (3.12)$$

De rand van de tumor, R_t , zal zich op een tijdstip t niet altijd op een gridpunt bevinden. Om te zorgen dat er toch een waarde voor R_t^k bestaat, wordt er geïnterpoleerd tussen de zuurstofconcentratie van de twee dichtstbijzijnde gridpunten.

Hoewel elke tumor anders is, blijkt dat tumoren vaak een constante groeisnelheid is, die wordt uitgedrukt in termen van verdubbelingstijd. De verdubbelingstijd geeft de tijd aan waarin het volume van een tumor verdubbelt. Dit blijkt vaak rond de 100 dagen te liggen[15]. Echter, er vanuit gaande dat de tumor in dit model in de eerste 100 dagen onder voldoende beschikbaarheid van zuurstof in volume verdubbelt, dan betekent dat dat de straal R_t van 0.1 cm naar 0.13 cm groeit in 100 dagen. Met deze verdubbelingstijd kunnen de constanten λ en q bepaald worden.

3.3. AFGIFTE GROEIFACTOREN

Zoals beschreven in hoofdstuk 2, volgt voor de afgifte van groeifactoren de volgende vergelijking:

$$\frac{\partial f}{\partial t} - \frac{D_f}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[r^2 \frac{\partial f}{\partial r} \right] + \gamma f = \begin{cases} \lambda & \text{als } c(r) < c_k \\ 0 & \text{anders} \end{cases} \quad (3.13)$$

Deze vergelijking zal ook met behulp van de FVM worden gediscretiseerd. Zoals al eerder gezegd, lijkt deze vergelijking veel op de vergelijking van zuurstofdiffusie. De discretisatie van de eerste twee termen is hetzelfde.

3.3.1. DISCRETISATIE INTERNE PUNTEN

Voor interne punten is de discretisatie van de rechterkant van de vergelijking als volgt:

$$\begin{aligned} \int_{\Omega_j} r^2 \frac{\partial f}{\partial t} - D_f r^2 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[r^2 \frac{\partial f}{\partial r} \right] d\Omega + r^2 \gamma f = \\ \int_{r_{j-\frac{1}{2}}}^{r_{j+\frac{1}{2}}} r^2 \frac{\partial f}{\partial t} dr - D_f \int_{r_{j-\frac{1}{2}}}^{r_{j+\frac{1}{2}}} \frac{\partial}{\partial r} \left[r^2 \frac{\partial f}{\partial r} \right] dr + \int_{r_{j-\frac{1}{2}}}^{r_{j+\frac{1}{2}}} r^2 \gamma f dr \approx \\ r_j^2 \frac{df_j}{dt} \Delta r - D_f \left(r_{j+\frac{1}{2}}^2 \frac{f_{j+1} - f_j}{\Delta r} - r_{j-\frac{1}{2}}^2 \frac{f_j - f_{j-1}}{\Delta r} \right) + r_j^2 \gamma \Delta r f_j. \end{aligned}$$

De discretisatie van de rechterkant van de vergelijking is:

$$\int_{\Omega_j} r^2 \lambda dr = \int_{r_{j-\frac{1}{2}}}^{r_{j+\frac{1}{2}}} r^2 \lambda dr \approx r_j^2 \lambda \Delta r. \quad (3.14)$$

Nu volgt dus

$$r_j^2 \frac{df_j}{dt} \Delta r - D_f \left(r_{j+\frac{1}{2}}^2 \frac{f_{j+1} - f_j}{\Delta r} - r_{j-\frac{1}{2}}^2 \frac{f_j - f_{j-1}}{\Delta r} \right) + r_j^2 \gamma f_j = \begin{cases} -r_j^2 \lambda \Delta r & \text{als } c(r) < c_k \\ 0 & \text{anders} \end{cases}. \quad (3.15)$$

3.3.2. DISCRETISATIE RANDPUNTEN

LINKERRAND

Op de linkerrand wordt de discretisatie apart gekeken. Voor $j = 1$ geldt:

$$\begin{aligned} \int_{\Omega_1} r^2 \frac{\partial f}{\partial t} - D_f r^2 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[r^2 \frac{\partial f}{\partial r} \right] + r^2 \gamma f d\Omega = \\ \int_0^{\Delta r} r^2 \frac{\partial f}{\partial t} - D_f \frac{\partial}{\partial r} \left[r^2 \frac{\partial f}{\partial r} \right] + r^2 \gamma f dr = \end{aligned} \quad (3.16)$$

$$\begin{aligned}
& \int_0^{\Delta r} r^2 \frac{\partial f}{\partial t} dr - D_f \int_0^{\Delta r} \frac{\partial}{\partial r} [r^2 \frac{\partial f}{\partial r}] dr + \int_0^{\Delta r} r^2 \gamma f dr \approx \\
& r_1^2 \frac{df_1}{dt} \Delta r - D_f (\Delta r^2 \frac{f_2 - f_1}{\Delta r} - 0 \cdot \frac{f_1 - f_0}{\Delta r}) + r_1^2 \gamma f_1 \Delta r \approx \\
& r_1^2 \frac{df_1}{dt} \Delta r - D_f \Delta r (f_2 - f_1) + \frac{1}{4} \Delta r^3 \gamma f_1.
\end{aligned}$$

Voor de discretisatie van de rechterkant van de vergelijking geldt, als $c(r) < c_k$, voor $j = 1$:

$$\int_{\Omega_1} r^2 \lambda d\Omega = \int_0^{\Delta r} r^2 \lambda dr = \Delta r^2 \lambda \Delta r = \Delta r^3 \lambda. \quad (3.17)$$

RECHTERRAND

Op de rechterrand van het gebied geldt de randvoorwaarde

$$D_f \frac{\partial f}{\partial t}(R) + \mu(f - f_\infty) = 0.$$

De discretisatie op de rechterrand is als volgt:

$$\begin{aligned}
& \int_{\Omega_n} r^2 \frac{\partial f}{\partial t} - D \frac{\partial}{\partial r} [r^2 \frac{\partial f}{\partial r}] + r^2 \gamma f d\Omega \approx \\
& \int_{r_{n-1}}^{r_n} r^2 \frac{\partial f}{\partial t} dr - D_f \int_{r_{n-1}}^{r_n} \frac{\partial}{\partial r} [r^2 \frac{\partial f}{\partial r}] dr + \int_{r_{n-1}}^{r_n} r^2 \gamma f dr \approx \\
& r_n^2 \frac{df_n}{dt} \frac{\Delta r}{2} - D_f \int_{r_{n-1}}^{r_n} \frac{\partial}{\partial r} [r^2 \frac{\partial f}{\partial r}] dr + r_n^2 \gamma f_n \frac{\Delta r}{2} \approx \\
& r_n^2 \frac{df_n}{dt} \frac{\Delta r}{2} + \mu R^2 f_n \frac{\Delta r}{2} + D_f \cdot r_{n-1}^2 \frac{f_{n-1} - f_n}{\Delta r} + r_n^2 \gamma f_n \frac{\Delta r}{2} = 0.
\end{aligned}$$

Er volgt:

$$R^2 \frac{df_n}{dt} \frac{\Delta r}{2} + \mu R^2 f_n \frac{\Delta r}{2} + D_f \cdot (R - (\frac{\Delta r}{2}))^2 \frac{f_n - f_{n-1}}{\Delta r} + R^2 \gamma f_n \frac{\Delta r}{2} = 0. \quad (3.18)$$

De rechterkant van de vergelijking is:

$$\int_{\Omega_n} r^2 \lambda d\Omega = \int_{r_{n-1}}^{r_n} r^2 \lambda dr = R^2 \cdot \lambda \cdot \frac{\Delta r}{2}$$

Omdat de tumor als het goed is niet zo groot als het meetgebied zal worden, zal het niet waarschijnlijk dat er ooit groeifactor wordt afgescheiden op het punt $r_n = R$.

3.3.3. METHOD OF LINES

Ook bij de groeifactor wordt na de discretisatie de method of lines gebruikt om het tijds-afhankelijke probleem op te lossen. Om verwarring te voorkomen krijgen de matrices een andere letter dan bij de zuurstof-vergelijking:

$$N \frac{df_h}{dt} = T f_h + W f_h + g \quad (3.19)$$

De matrixcoëfficiënten zijn af te leiden uit de discretisatie:

INTERNE PUNTEN

$$N_{jj} = r_j^2 \Delta r$$

$$N_{ij} = 0, \quad i \neq j$$

$$T_{jj} = \frac{D}{\Delta r} (r_{j+\frac{1}{2}}^2 + r_{j-\frac{1}{2}}^2)$$

$$T_{jj-1} = -\frac{D}{\Delta r} r_{j-\frac{1}{2}}^2$$

$$T_{jj+1} = -\frac{D}{\Delta r} r_{j+\frac{1}{2}}^2$$

$$W_{jj} = -r_j^2 \gamma \Delta r$$

$$g_j = r_j^2 \lambda \Delta r$$

LINKERRAND

$$N_{11} = r_1^2 \Delta r = \frac{\Delta r^3}{4}$$

$$T_{11} = D \Delta r$$

$$T_{12} = -D \Delta r$$

$$W_{11} = -\frac{\Delta r^3}{4} \gamma$$

$$g_1 = \Delta r^3 \lambda$$

RECHTERRAND

$$N_{nn} = R^2 \frac{\Delta r}{2}$$

$$T_{nn} = \mu R^2 \frac{\Delta r}{2} - \frac{(R - (\frac{\Delta r}{2}))^2}{\Delta r}$$

$$T_{nn-1} = D \frac{(R - (\frac{\Delta r}{2}))^2}{\Delta}$$

$$W_{nn} = -R^2 \gamma \frac{\Delta r}{2}$$

$$g_n = R^2 \lambda \frac{\Delta r}{2}$$

3.3.4. TIJDSINTEGRATIE

Vervolgens wordt Euler Achterwaarts weer toegepast (zie 3.9). De afbreekfout wordt verwaarloosd. Hieruit ontstaat de volgende tijdsintegratie:

$$Nc^{k+1} = Nf^k - \Delta t T f^{k+1} - \Delta t W f^{k+1} + \Delta t g^{k+1}$$

Zodat:

$$f^{k+1} = [N + \Delta t T + \Delta t W]^{-1} [Nc^k + \Delta t g^{k+1}] \quad (3.20)$$

4

RESULTATEN

4.1. PARAMETERS

In de vergelijkingen die gebruikt worden bevinden zich een groot aantal constanten en parameters. In de tabel hieronder wordt een overzicht gegeven van alle betekenissen en waarden die gebruikt zijn.

Parameter	Waarde	Eenheid	Betekenis
R	2	cm	grootte van het meetgebied
rt	0.1	cm	grootte van de tumor
n	80	-	aantal gridpunten
h	0.0252	cm	afstand tussen twee gridpunten
D_c	$2 \cdot 10^{-5}$	$\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$	diffusiecoëfficiënt zuurstof
c_b	$3.34 \cdot 10^{-3}$	$\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$	beginconcentratie zuurstof
c_0	$3.34 \cdot 10^{-3}$	$\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$	concentratie zuurstof 'ver weg'
β	$5 \cdot 10^{-7}$	$\text{cm}^3 \text{g}^{-1} \text{s}^{-1}$	consumptiecoëfficiënt zuurstof
D_f	$5 \cdot 10^{-7}$	$\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$	diffusiecoëfficiënt groeifactor
λ	$5 \cdot 10^{-5}$	$\text{cm}^3 \text{g}^{-1} \text{s}^{-1}$	afgiftecoëfficiënt groeifactor
γ	$5 \cdot 10^{-5}$	$\text{cm}^3 \text{g}^{-1} \text{s}^{-1}$	consumptiecoëfficiënt groeifactor
c_k	$3.35995 \cdot 10^{-3}$	$\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$	kritieke zuurstofconcentratie
r_j	$(j - 0.5)\Delta r$	cm	afstand van kern tot punt r_j
κ	$100 \cdot D_c$	-	coëfficiënt randvoorwaarde
μ	$100 \cdot D_f$	-	coëfficiënt randvoorwaarde
q	$\frac{3 \cdot r t^2}{2 \cdot 100 \cdot 24 \cdot 3600}$	-	-
α	$\frac{-\log(c)}{c_b}$	-	-
ϕ_{max}	2.5	-	-
ϵ	10^{-12}	-	-

De diffusie van zuurstof hangt voor een groot gedeelte af van de diffusiecoëfficiënt D_c . Uit eerder onderzoek [10] blijkt dat deze coëfficiënt tussen de $1.1 \cdot 10^{-4} \text{cm}^2 \text{sec}^{-1}$ en $4 \cdot 10^{-8} \text{cm}^2 \text{sec}^{-1}$ kan liggen. In andere onderzoeken wordt $D_c = 2 \cdot 10^{-5}$ [7] en $D_c = 5 \cdot 10^{-7}$ [11] gebruikt.

Voor de waarden van λ , D_f en γ zijn de suggesties uit [11] gebruikt.

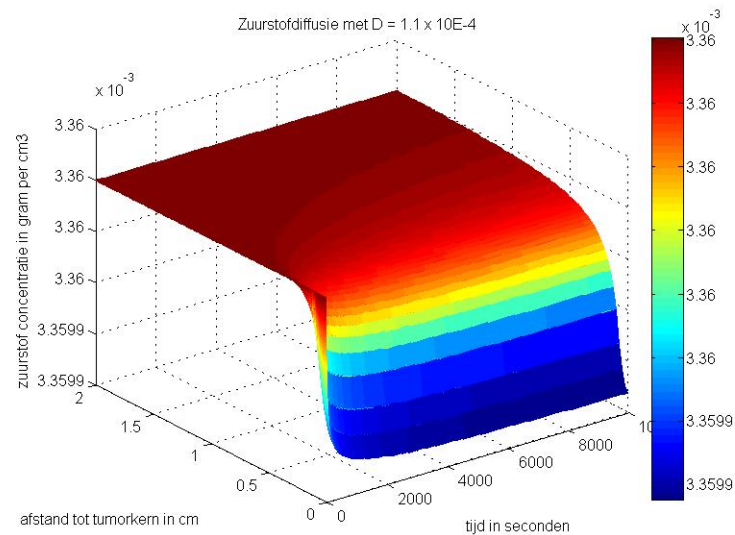
4.2. ZUURSTOFDIFFUSIE

In het eerste gedeelte van het model is de vergelijking van de zuurstofdiffusie gediscretiseerd en gemodelleerd. Op elk punt in het gebied wordt dezelfde beginvoorwaarde ingegeven. De volgende sectie behandelt de resultaten die het model geeft. De tumorgrootte is hier vast genomen, zijnde 0.1 cm, en het totale meetgebied heeft een grootte van 2 cm.

4.2.1. DIFFUSIECOËFFICIËNT

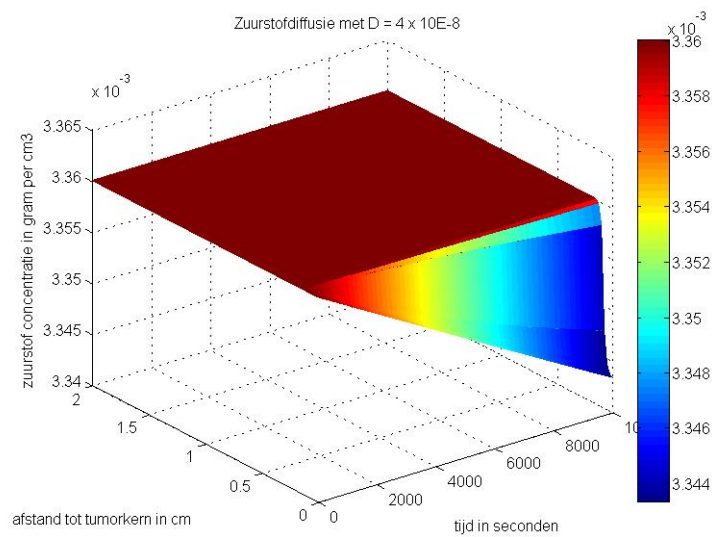
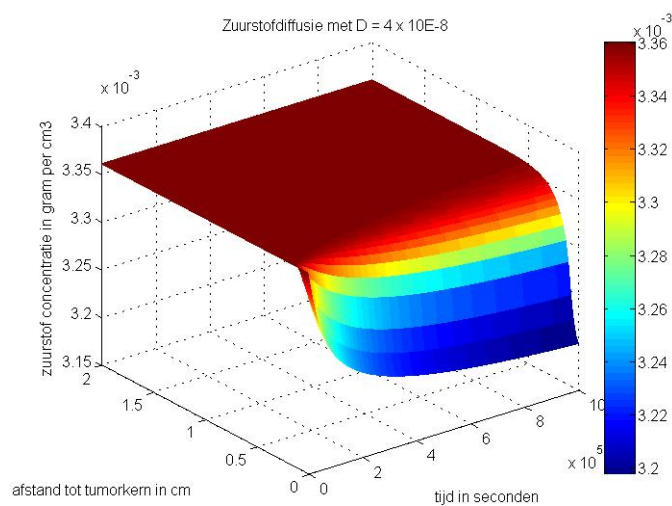
Zoals eerder gezegd zijn er uiteenlopende schattingen over wat de diffusiecoëfficiënt D_c van zuurstof zou moeten zijn. Daarom wordt in deze subsectie voor verschillende waarden van D_c een resultaat gegeven, waarna vervolgens met een vaste waarde voor D_c wordt verder gewerkt in het model.

In figuur 4.1 is een plot te zien waarin de zuurstofconcentratie is uitgezet tegen de plaats en tijd. De coëfficiënt D_c is $1,1 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$, wat dus de hoogste waarde is van de uit de literatuur gevonden waarden voor D_c . In de figuur is te zien dat na 10.000 seconden de zuurstofconcentratie aan de rand van het meetgebied haast gelijk is gebleven, terwijl deze in de tumor erg is afgenomen. Aan de buitenrand van het gebied geldt de randvoorwaarde 2.5, die er voor zorgt dat de concentratie zuurstof niet teveel afneemt. In de tumor daarentegen, was er een consumptieterm gedefinieerd, wat de afname van de zuurstofconcentratie verklaart in de tumor.



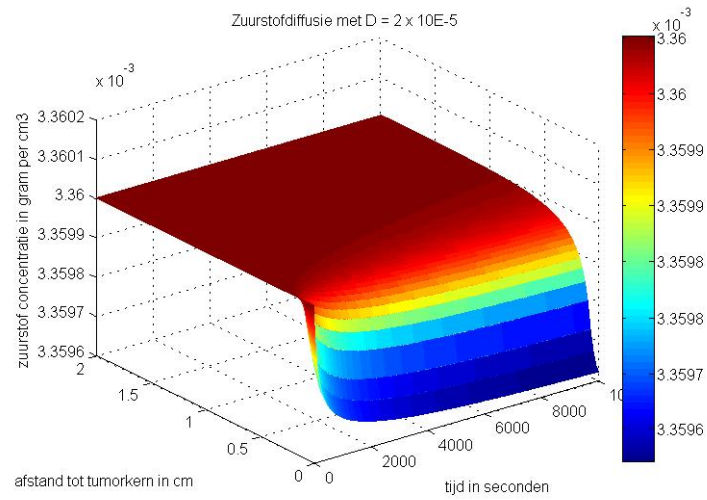
Figuur 4.1: Plot van de zuurstofdiffusie met D_c groot

Als deze plot wordt vergeleken met de resultaten die een coëfficiënt $D = 4 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ geeft, zie figuur 4.2, valt al meteen op dat het resultaat er erg anders uitziet: de zuurstofconcentratie is in de tumor wel gedaald, maar buiten de tumor is de zuurstofconcentratie amper gedaald. Ook is de verdeling minder glad dan bij de zeer grote D_c . Dit is logisch, omdat D_c meer dan een factor 10^{-4} kleiner is, en de zuurstof dus met dezelfde factor langzamer diffundeert.

Figuur 4.2: Plot van de zuurstofdiffusie met D_c zeer kleinFiguur 4.3: Plot van de zuurstofdiffusie met D zeer klein, t groot

Ter vergelijking is er nog een resultaat geplote met $D_c = 4 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$, maar dan over een groter tijdinterval. Zoals te zien in figuur 4.3 is na een langere tijd de verdeling een stuk gladder.

Bovenstaande plots gaven de resultaten voor de twee uiterste waarden van D . Voor $D_c = 2 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ en $t_{eind} = 10000$ is de verspreiding van zuurstof te zien in onderstaande figuur 4.4. Met deze waarde van D_c zal de rest van het model worden doorgewerkt.

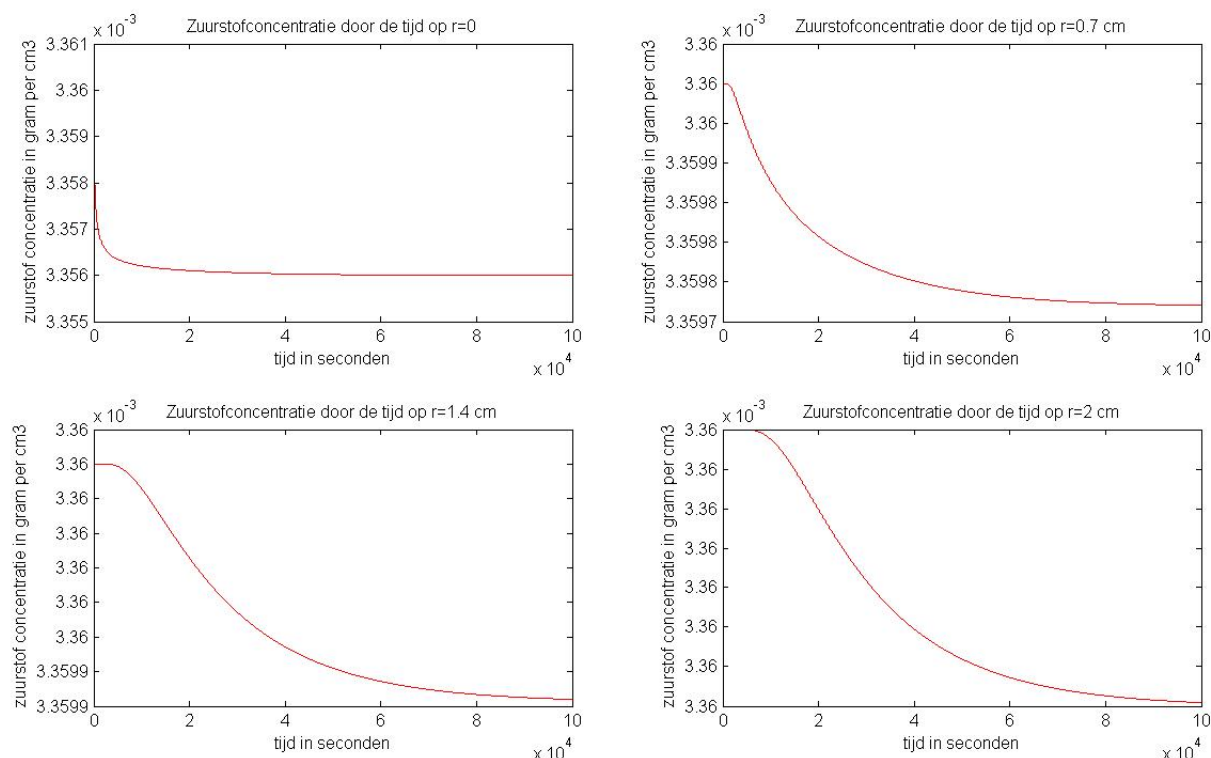


Figuur 4.4: Plot van de zuurstofdiffusie met $D = 2 \times 10^{-5}$

4.2.2. ZUURSTOFCONCENTRATIE OP EEN VASTE PLEK

In deze subsectie wordt de concentratie van zuurstof weergegeven door de tijd op verschillende plekken in het meetgebied. Zoals boven vermeld is D_c vast. De vier plots hieronder geven allen op een verschillende plek in het meetgebied aan wat de zuurstofconcentratie is door de tijd heen. In de kern van de tumor ($r = 0$) is te zien dat meteen nadat de tijd loopt de concentratie erg afneemt, en daarna ook niet meer stijgt.

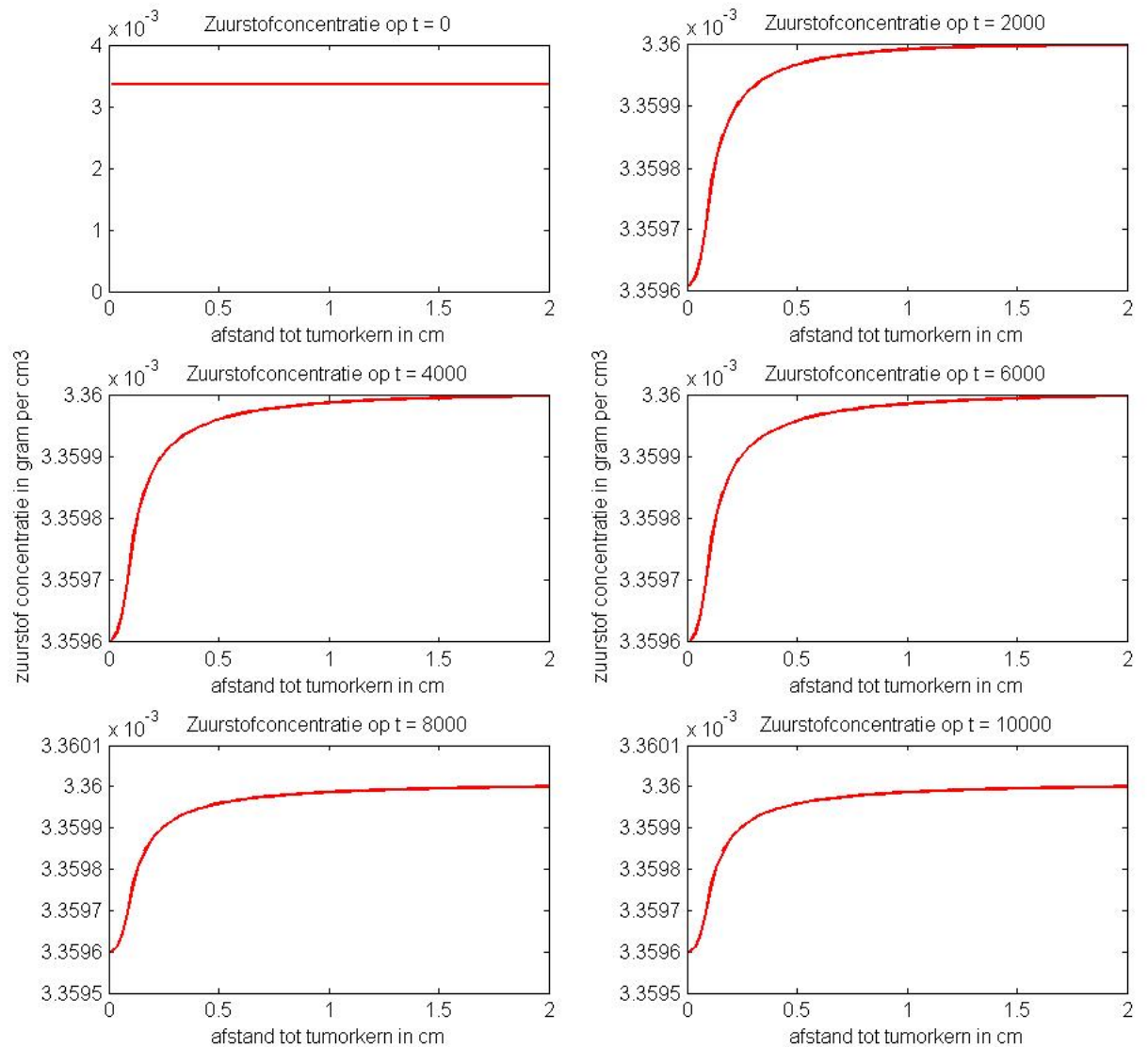
De zuurstofconcentratie in de tumor is erg laag in vergelijking tot buiten de tumor. De andere drie plots zijn allen punten die buiten de tumor liggen. Hoe verder van de tumor af, hoe minder hard de zuurstofconcentratie afneemt en hoe hoger de concentratie na 1000 seconden. De observatie dat op $r = R$ de concentratie het hoogst is ligt voor de hand, omdat die het verst weg is van de tumor. Ook het feit dat overal buiten de tumor een hogere concentratie is valt te verklaren. Buiten de tumor ligt een net van haarvaten waaruit aanvoer van nieuwe zuurstof komt, wat binnen in de tumor niet gebeurt.



Figuur 4.5: Plot van de zuurstofdiffusie op vaste plekken door de tijd, $D = 2 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$

4.2.3. ZUURSTOFCONCENTRATIE OP EEN VASTE TIJD

Als laatste wordt de zuurstofconcentratie bekeken op verschillende vaste tijden. In de eerste plot is duidelijk te zien hoe op elk punt in het meetgebied dezelfde beginvoorwaarde wordt ingegeven. Verder wordt de concentratie in de tumor zelf lager naarmate de tijd vordert, terwijl deze aan de rand van het meetgebied bijna gelijk blijft.



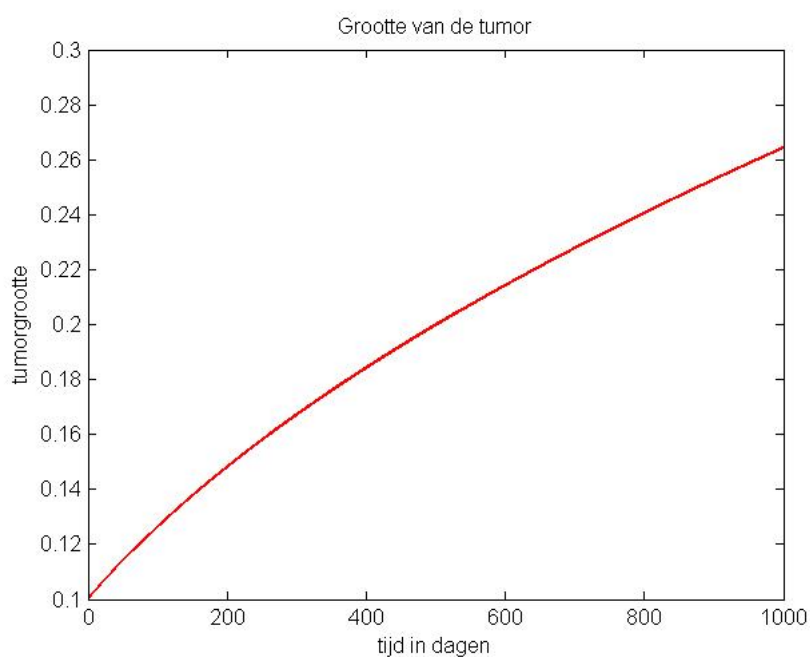
Figuur 4.6: Plot van de zuurstofdiffusie op vaste tijd, $D = 2 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$

4.3. TUMORGROEI

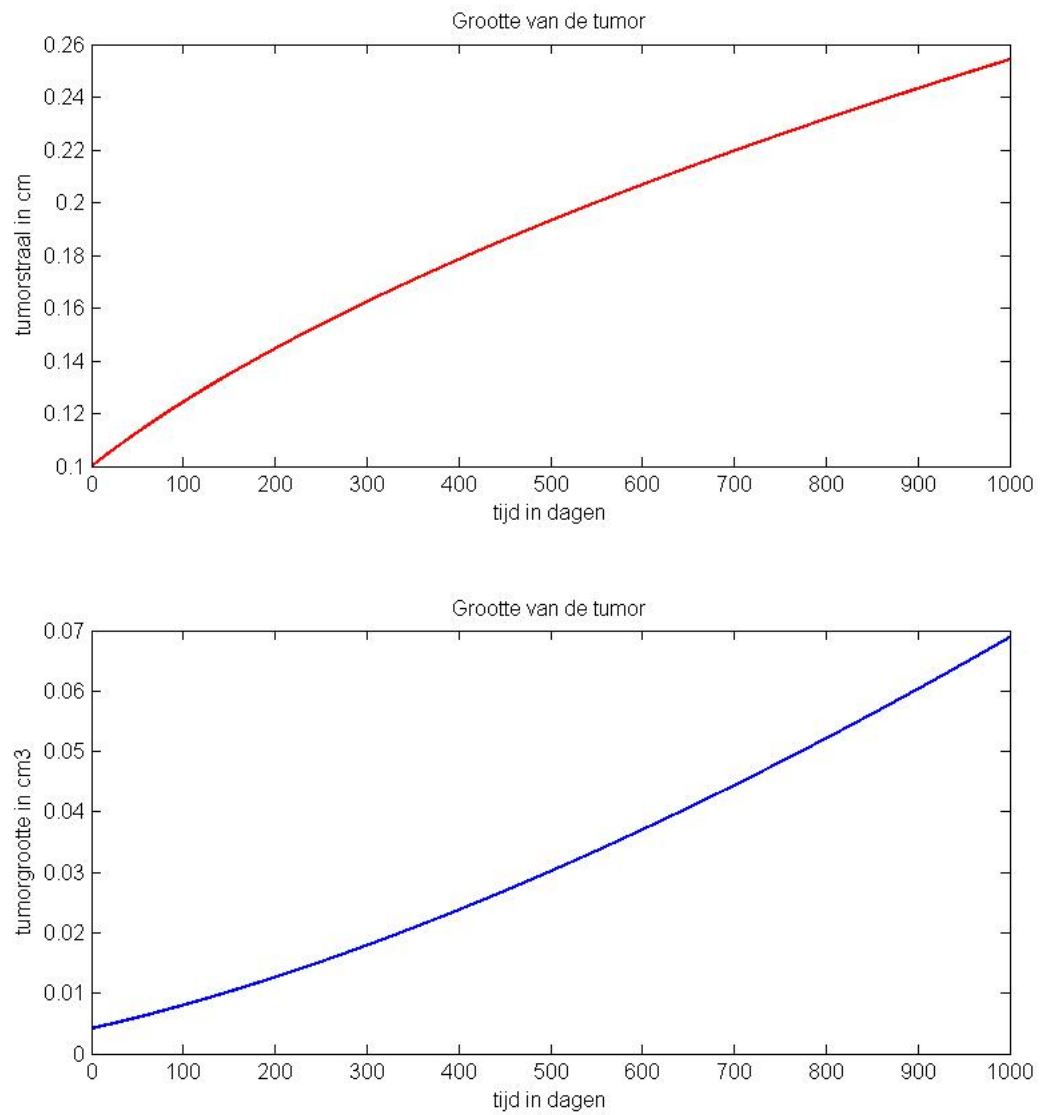
Nu er een verdeling van de zuurstofconcentratie is gemodelleerd, kan de tumorgroei worden bekeken. De tumorgroei hangt af van de concentratie zuurstof op de rand van de tumor. Echter, als de tumor groeit, zal het gebied waarin zuurstof geconsumeerd wordt groter worden, wat de zuurstofdiffusie weer beïnvloed.

Eerst zal gekeken naar de groei van tumor, waarna de terugkoppeling op de zuurstofconcentratie bestudeerd kan worden. Zoals al eerder besproken, verdubbelt het volume van een tumor in 100 'a 200 dagen, wat betekent dat de tijd waarover de grootte van de tumor wordt bekeken langer zal zijn dan in de vorige resultaten.

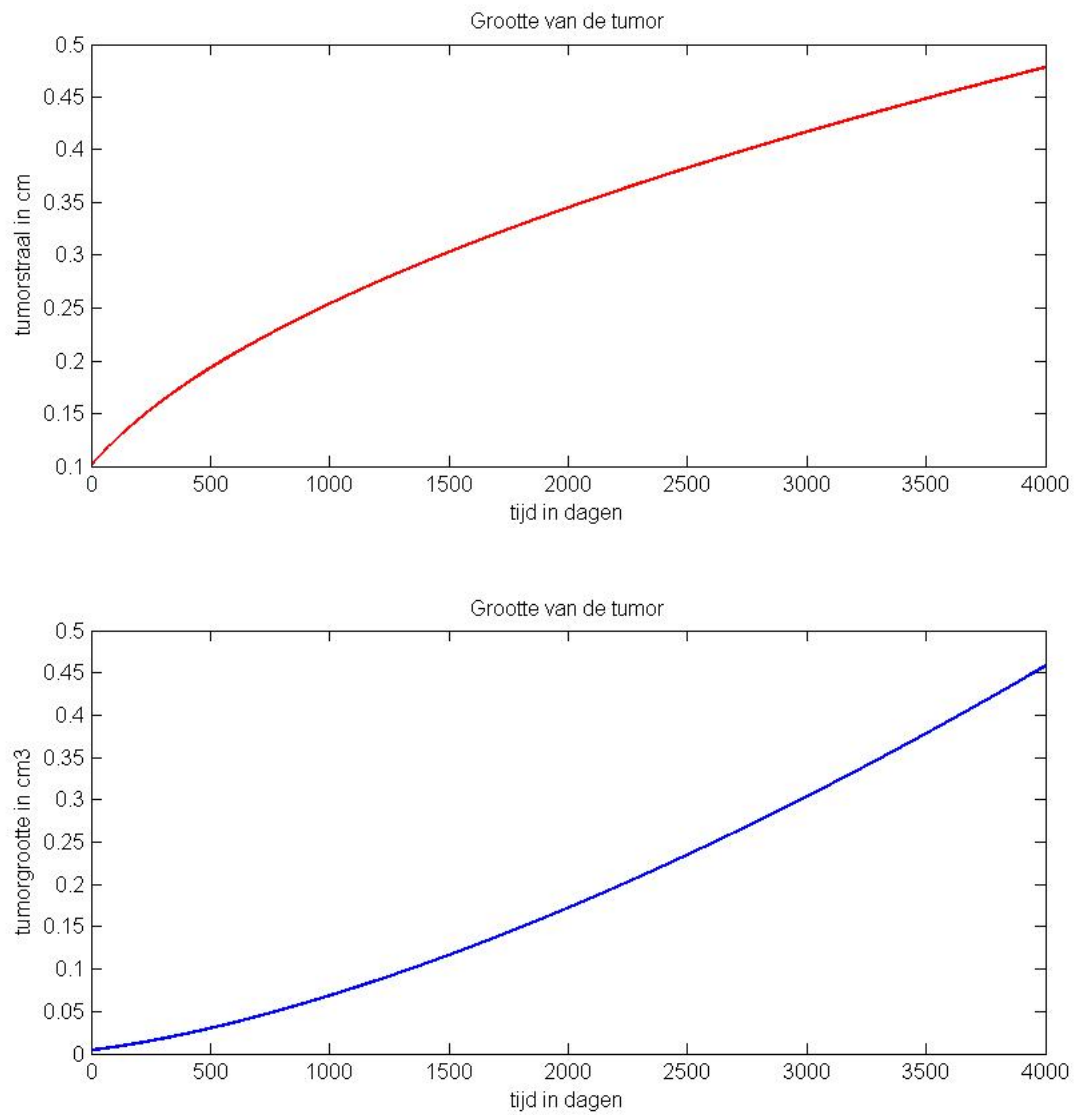
In de eerste plot wordt de straal van de tumor uitgezet tegen de tijd. De tijd is in dagen gegeven voor het overzicht, maar het programma loopt met stappen van 100 seconden, omdat alle parameters van de zuurstof per seconde gegeven zijn. Omdat het volume afhangt van de straal, is in de volgende plot, 4.8, ook het volume geplotted (blauwe lijn). Zoals te zien is klopt het resultaat wel ongeveer met het gegeven dat het volume ongeveer elke 100 dagen verdubbeld. In figuur 4.9 is nogmaals de straal en het volume van de tumor geplotted, maar dan over een lange tijd, namelijk 4000 dagen. Pas na meer dan 10 jaar heeft de tumor dus van een straal van 0.1 cm, en is deze zo groot geworden dat hij een volume van 0.5 cm^3 heeft.



Figuur 4.7: Plot van de tumorstraal door de tijd



Figuur 4.8: Plot van de tumorstraal en tumorvolume door de tijd

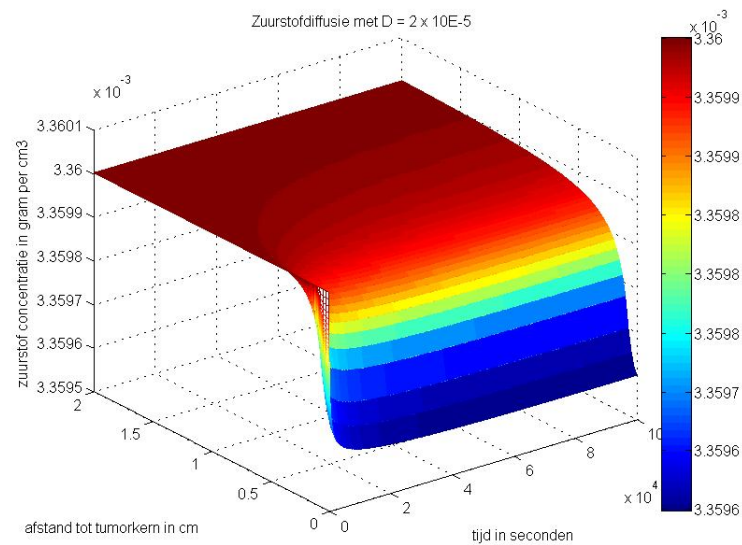


Figuur 4.9: Plot van de tumorstraal en tumorvolume door de tijd

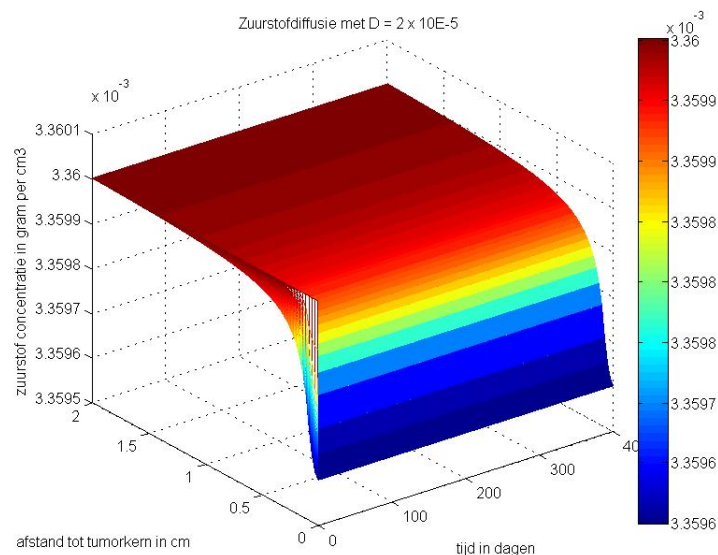
4.3.1. TERUGKOPPELING TUMORGROEI NAAR ZUURSTOFDIFFUSIE

Omdat de tumor nu groeit met elke tijdstap kan er gekeken worden of dit effect heeft op de zuurstofverdeling. Bij elke tijdstap wordt de nieuwe grootte van de tumor gebruikt om te bepalen waar er zuurstofconsumptie plaatsvindt.

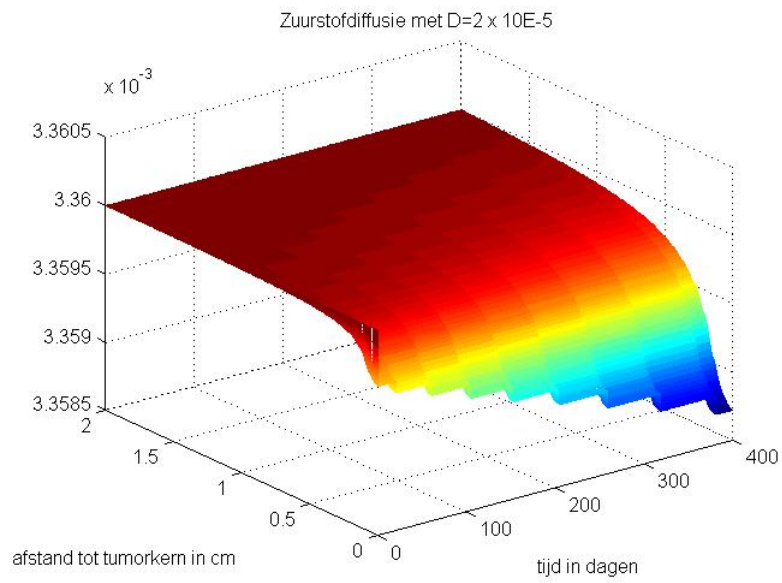
In figuur 4.10 is de zuurstofdiffusie te zien gedurende 100.000 seconden, net zoals in de eerdere resultaten. Er is weinig tot geen verschil te zien tussen de resultaten met groeiende tumor en zonder groeiende tumor, maar dit ligt in de lijn der verwachting omdat de tumor na 100.000 seconden maar een heel klein beetje is gegroeid. Daarom wordt de zuurstofdiffusie nog eens bekeken na 400 dagen, iets langer dan een jaar. Er is dan een duidelijk verschil te zien tussen figuur 4.11 (de zuurstofdiffusie uit het eerste model), en figuur 4.12 (zuurstofdiffusie met groeiende tumor). De scherpe hoeken in figuur 4.12 komen mogelijk door het feit dat de tumor op een bepaald tijdstip een 'heel' gridpunt groter wordt in het numerieke model.



Figuur 4.10: Plot van de zuurstofdiffusie met tumorgroei



Figuur 4.11: Plot van de zuurstofdiffusie zonder tumorgroei



Figuur 4.12: Plot van de zuurstofdiffusie met tumorgroei

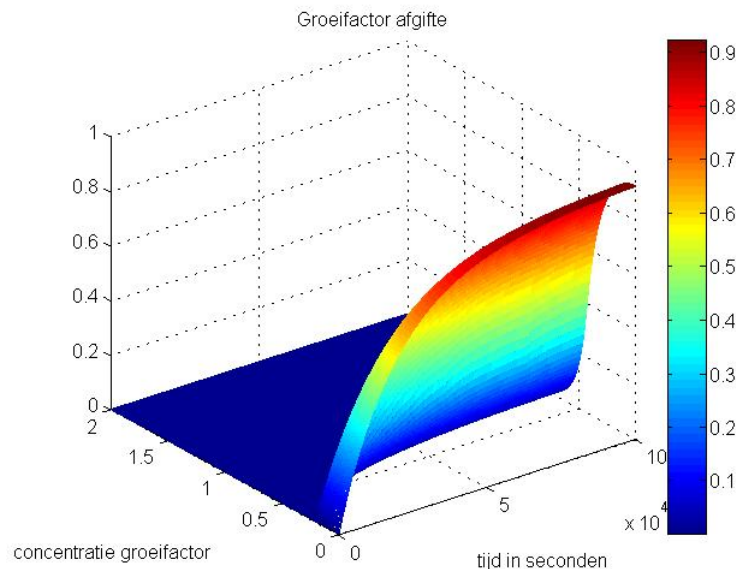
4.4. AFGIFTE GROEIFACTOREN

Op het moment dat de zuurstofconcentratie onder een bepaald niveau komt, zullen cellen een groeifactor gaan afgeven die de angiogenese zal triggeren. Hoe hoger het zuurstofniveau waaronder cellen groeifactor zullen afscheiden, hoe hoger de concentratie groeifactor zal zijn.

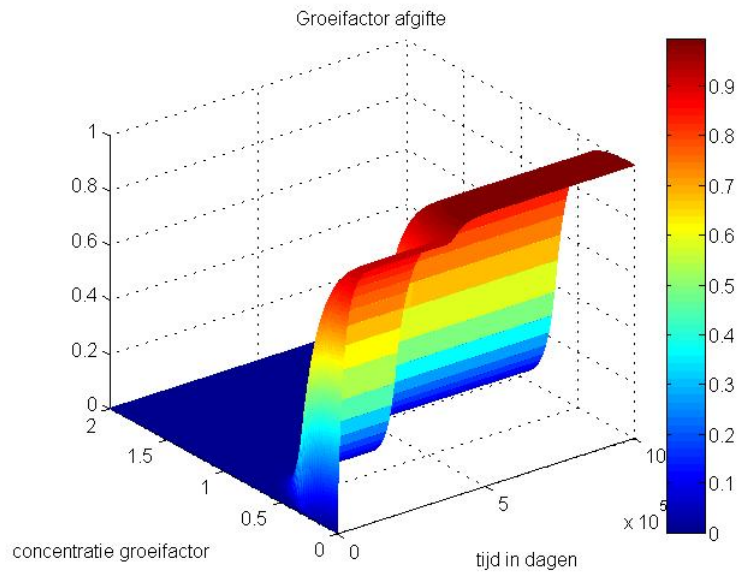
In figuur 4.13 is de concentratie groeifactor te zien na 100.000 seconden. Zoals te verwachten is er in de tumor zelf een hoge concentratie groeifactor en verspreidt dit zich langzaam door het meetgebied. In figuur 4.14 is te zien dat bij een langere tijd de tumorgroei ook een rol begint te spelen. Doordat tumor straal groter wordt, is er een groter gebied waar groeifactor wordt afgegeven. De sprongen in figuur 4.14 kunnen verklaard worden door het feit dat op een bepaald moment de tumor zo groot is gegroeid dat deze een extra controle-volume bevat waar ook groeifactor zal vrijkomen. In werkelijkheid zal het natuurlijk niet met sprongen gaan.

Zoals te zien is, is de concentratie groeifactor nog erg laag buiten de tumor. Dit kan onder andere komen door de waarde van de diffusiecoëfficiënt van de groeifactor. In figuur 4.15 is een hogere waarde voor deze diffusiecoëfficiënt gebruikt. De concentratie in de tumor verspreidt zich nu sneller naar het gebied daarbuiten.

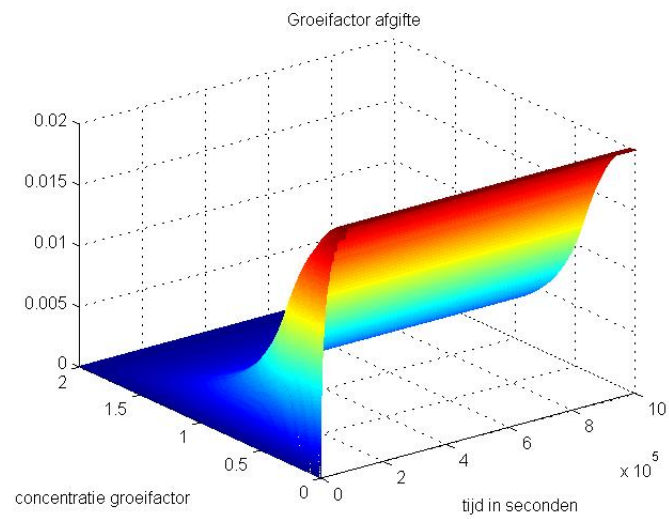
De laatste figuur, 4.16, weergeeft de concentratie zuurstof en groeifactor door de tijd op verschillende plekken: de kern van de tumor ($r = 0$), halverwege het meetgebied ($r = 1$) en op de rand van het meetgebied ($r = R$). Er is duidelijk te zien dat de concentratie zuurstof daalt en de concentratie groeifactor stijgt. Beide effecten zijn het duidelijkst te zien in de tumorkern, wat ook logisch is omdat daar groeifactor geproduceerd zal worden.

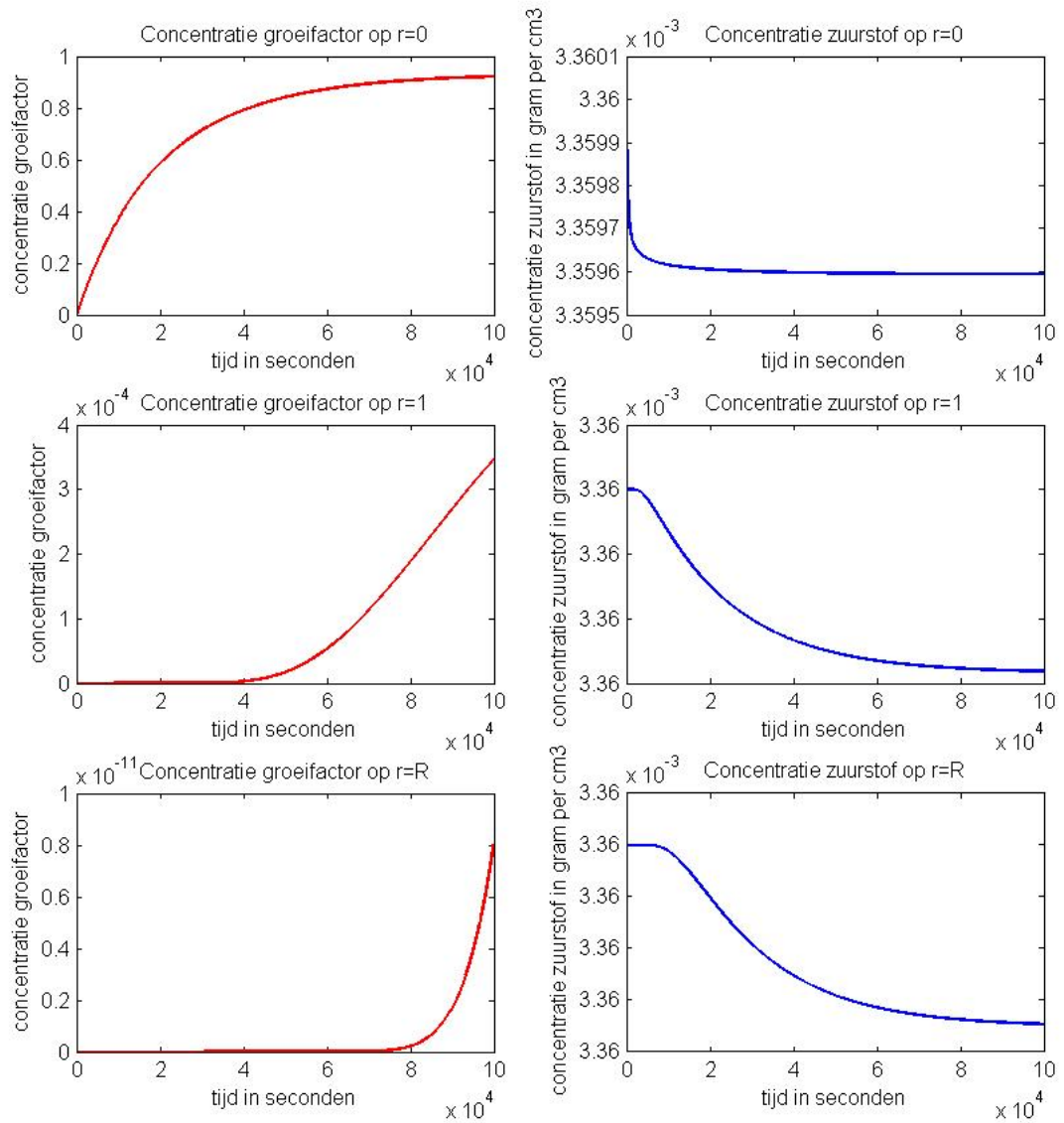


Figuur 4.13: Concentratie groeifactor



Figuur 4.14: Concentratie groeifactor

Figuur 4.15: Concentratie groeifactor, $D_f = 2 \cdot 10^{-4}$



Figuur 4.16: Concentratie groeifactor en zuurstof op vaste plekken

5

CONCLUSIE

Het model dat beschreven wordt in dit verslag, geeft de eerste aanzet richting een model dat tumorangiogenese zou kunnen voorspellen. Deze informatie zou kunnen helpen bij de ontwikkeling van een medicijn dat aangrijpt op deze tumorangiogenese, en mogelijk door deze te beïnvloeden tumorgroei zou kunnen afremmen. In dit project is allereerst gekeken naar de zuurstofdiffusie in en rondom een kleine tumor. De zuurstofconcentratie in de tumor zal lager worden, omdat de tumor de zuurstof consumeert. Tegelijkertijd worden de cellen in het binnenste van de tumor afgesloten van zuurstof.

Aan de hand van de zuurstofconcentratie is de tumorgroei gemodelleerd, waarbij rekening is gehouden met een verdubbelingstijd van het volume van ongeveer 100 dagen. De groei van de tumor is teruggekoppeld naar het model van de zuurstofdiffusie. In een klein tijdsinterval heeft dit nauwelijks effect, maar over een langere tijd beïnvloedt dit de zuurstofdiffusie wel, omdat er een groter gebied ontstaat waarin in dit model zuurstof wordt geconsumeerd.

Zoals boven al gezegd werd, zullen de binnenste cellen van de tumor worden afgesloten van zuurstof. Hierdoor zullen cellen afsterven en zullen groeifactoren worden afgescheiden. Deze groeifactoren komen vooral vrij in de tumor, omdat de zuurstofconcentratie hier het laagst is, en die een voorwaarde is voor de cellen om de groeifactoren af te scheiden.

De groeifactoren die afgescheiden worden zijn een signaal voor de endotheelcellen van de haarvaten om nieuwe afsplitsingen te vormen, en zo vindt angiogenese plaats. In conclusie volgt uit dit model, dat binnen (een kleine) tumor, al vrij snel een lage zuurstofconcentratie zal ontstaan, waardoor de groei wordt beperkt en groeifactoren vrij komen. Dit zal angiogenese veroorzaken.

6

DISCUSSIE EN AANBEVELINGEN

Het model dat in dit verslag is gepresenteerd geeft een vereenvoudigde weergave van de effecten die een tumor kan hebben op de zuurstofdiffusie en afscheiding van groeifactoren in en rondom een tumor. Ook is de groei van de tumor zelf bekeken. Hoewel getracht is het model zo natuurgetrouw te maken, blijven er altijd discussiepunten. Enkele van deze discussiepunten zullen hieronder worden besproken worden, en indien mogelijk zal een aanbeveling worden gegeven.

6.1. DISCUSSIE

Het allergrootste probleem wat het modelleren van tumoren met zich meebrengt is de grote variëteit aan soorten tumoren die er bestaat. Dit resulteert in een ontzettend groot aantal onderzoeken. Er blijkt namelijk wel al heel veel onderzoek gedaan te zijn naar kanker, maar om een goed en accuraat model te presenteren is het eigenlijk noodzakelijk om op één soort te concentreren. Dit kan er namelijk voor zorgen dat de parameters met meer zekerheid kunnen worden vastgesteld, en dat gericht in de literatuur naar relevante informatie gezocht kan worden.

Ook is het model dat gebruikt is niet getest door middel van experimenten. Hoewel er veel literatuur is geraadpleegd, is geen onderzoek verricht door de auteur zelf. Dit resulteert in een groot aantal aannames, vooral wat betreft de parameters. Zo blijkt alleen al de diffusiecoëfficiënt van zuurstof in het lichaam een groot aantal verschillende waarden te kunnen aannemen (zie hoofdstuk 1). Het totale effect - namelijk dat de zuurstofconcentratie daalt in de tumor zelf - is bij alle diffusiecoëfficiënten gelijk, maar de snelheid waarmee de zuurstofconcentratie daalt is anders. Dit heeft ook weer effect op hoe snel de tumor groeit.

In de zuurstofvergelijking en in de groeifactorvergelijking worden Heaviside-termen gebruikt. Deze gaat er in het geval van de zuurstofvergelijking vanuit dat er geen zuurstof geconsumeerd wordt in de tumor, of dat deze te verwaarlozen is. Het zou waarschijnlijk nauwkeuriger zijn om er rekening mee te houden dat ook buiten de tumor zuurstof wordt geconsumeerd of verval. In het geval van de groeifactor wordt er vanuit gegaan dat er alleen groeifactor wordt afgescheiden binnenin de tumor als de zuurstofconcentratie laag genoeg is. Er zou onderzocht kunnen worden of er niet altijd een bepaalde concentratie groeifactor in het lichaam is. In de vergelijking die de tumorgroei benadert is het op dit moment zo dat hoe hoger de zuurstofconcentratie is, hoe lager de tumor groeit. Dit heeft echter weinig effect, omdat de afhankelijkheid van de zuurstof klein is.

6.2. AANBEVELINGEN

Het model heeft de eerste stappen van tumorangiogenese gemodelleerd, maar dit model kan nog uitgebreid worden naar een model waarin de haarvaten naar de tumor zullen groeien, waardoor de tumor mogelijk weer harder gaat groeien. Een bronterm zou kunnen toegevoegd worden aan de zuurstofvergelijking.

In het gehele model is een één-dimensionaal probleem gesteld, terwijl een tumor waarschijnlijk in een 3D-vorm zal voorkomen. Het model zou naar drie dimensies kunnen worden uitgebreid, en zou de aanname dat de tumor een bolsymmetrische vorm heeft kunnen laten vallen.

De vergelijkingen die in het model gepresenteerd zijn, zouden nog nauwkeuriger gebruikt kunnen worden als bovenstaande discussiepunten verwerkt zouden worden in de vergelijkingen. Zo hangt de tumorgroei nu

alleen af van de zuurstofconcentratie, terwijl er ook gedacht kan worden aan het modelleren van de medicijnen die een patiënt gebruikt, of een chemokuur die de patiënt ondergaat. De vergelijking van de tumorgroei zou veranderd kunnen worden naar bijvoorbeeld de Gompertz-vergelijking. Dit houdt echter wel in dat de tumorgrootte gemodelleerd moet worden in plaats van de tumorstraal, wat één op één een relatie met elkaar houdt.

BIBLIOGRAFIE

- [1] Leon Glass, *Instability and Mitotic Patterns in Tissue Growth* , Journal of Dynamic Systems, Measurement, and Control, 1973
- [2] John A. Adam, *A Simplified Mathematical Model of Tumor Growth*, Mathematical Biosciences 81:229-244, 1986
- [3] John A. Adam, *A Mathematical Model of Tumor Growth. II: Effects of Geometry and Spatial Nonuniformity on Stability* Mathematical Biosciences 86: 183-211, 1987
- [4] John A. Adam, *A Mathematical Model of Tumor Growth. III: Comparison with Experiment*, Mathematical Biosciences 86: 213-277, 1987
- [5] John A. Adam, *Mathematical Models of Tumor Growth. IV: Effects of a Necrotic Core*, Mathematical Biosciences 97:121-136, 1989
- [6] John A. Adam, *A Mathematical Model of Tumor Growth by Diffusion*, Mathl Compt. Modelling, Vol 11, pp 455-456, 1988
- [7] David Robert Grimes, Alexander G. Fletcher and Mike Partridge, *Oxygen consumption dynamics in steady-state tumour models*, Royal Society Open Science, DOI: 10.1098/rsos.140080, 24 september 2014
- [8] Sophia A. Maggelakis, *Modeling the Role of Angiogenesis in Epidermal Wound Healing*, Discrete and Continuous Dynamical Systems-Series B, Vol 4, No 1, februari 2004
- [9] Anne Marie Byrne, D.J. Bouchier-Hayes and J.H. Harmey, *Angiogenic and cell survival functions of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*, Journal of Cellular and Molecular Medicine, October 2005
- [10] J.D.B. MacDougall and M. McCabe, *Diffusion Coefficient of Oxygen through Tissues*, Nature 215, 1173 - 1174, 09 September 1967
- [11] M.A.J. Chaplain, *Avascular Growth, Angiogenesis and Vascular Growth in Solid Tumours: The Mathematical Modelling of the Stages of Tumour Development* , Mathl. Comput. Modelling Vol. 23, No. 6, pp. 47-87, 1996
- [12] E.J.M Huijbers, *De ontwikkeling van een vaccin dat aangrijpt op de tumorangiogenese*, 2012
- [13] Robert S. Kerbel, *Tumor angiogenesis: past, present and the near future*, Carcinogenesis, Vol. 21, No. 3, p. 505-515, 2000 <http://www.columbia.edu/itc/gsas/g9600/2002/misc/TumorAngiogenesis.pdf>
- [14] Sebastien Benzekry, Clare Lamont, Afshin Beheshti, Amanda Tracz, John M. L. Ebos, Lynn Hlatky, Philip Hahnfeldt², *Classical Mathematical Models for Description and Prediction of Experimental Tumor Growth*, PLOS Computational Biology, Volume 10, Issue 8, August 2014
- [15] F.T. Bosman, J.H.J.M. van Krieken, *Fundamentele aspecten van kanker*

A

APPENDIX

A.1. ZUURSTOFDIFFUSIE

%ALLEEN ZUURSTOF

```
R = 2;           %grootte van het meetgebied in cm
rt= 0.1;         %grootte tumor
n = 80;          %aantal punten
h = R/(n-0.5);   %afstand tussen twee punten
nr = rt/h+1;     %aantal punten in tumor

D = 2*10^(-5);   %diffusiecoefficient
k = D*100;

cb = 3.36*10^(-3); %beginconcentratie in gram per cm3
c0 = cb;          %concentratie 'ver weg'
b = 5*10^(-7);    %cm3/gs, parameter consumptie

M = zeros(n,n);
S = zeros(n,n);
f = zeros([n 1]);
f(n,1)= k*c0*R^2;

rr=zeros(n,1);
for i=1:n
    rr(i)=h*(i-0.5);
end

dt = 10;          %grootte van een tijdstap
t_b = 0;          %begintijd
t_e = 100000;     %eindtijd
tijd =round((t_e-t_b)/dt); %aantal tijdstappen bepalen
t = zeros(tijd+1,1); %vector van grootte aantal tijdstappen
c = zeros(n,tijd+1); %matrix om zuurstofwaarden in op de slaan
t(1) = 0;         %begintijd

tt=zeros(tijd+1,1);
for i=0:tijd
    tt(i+1)=dt*i;
end

%Aanpassen van M
for j = 1:n
    M(j,j) = rr(j)^2*h;
end
M(n,n)= R^2*h/2;
```

```

M(1,1)= h^3/4;

%Aanpassen van S
for j = 2:n-1
    S(j,j-1) = -1*D/h*(rr(j)-h/2)^2;
    S(j,j+1) = -1*D/h*(rr(j)+h/2)^2;
    S(j,j) = D/h*((rr(j)-h/2)^2 + (rr(j)+h/2)^2);
end;
S(1,1) = D*h;
S(1,2) = -D*h;
S(n,n-1) = -D/h*(rr(n)-h/2)^2;
S(n,n) = D/h*(rr(n)-h/2)^2 + R^2*k;

for i = 1:n-1
    if (rr(i) < rt)
        S(i,i) = S(i,i) + b*rr(i)^2*h;
    end;
end;

if (R <= rt)
    S(n,n) = S(n,n) + 1/2*b*R^2*h;
end;

%beginvoorwaarde
for i = 1:n
    c(i,1) = cb; %overal dezelfde beginconcentratie
end
%tijdsintegratie
for t = 1 : tijd
    A=M+dt*S;
    B=M*c(:,t)+dt*f;
    c(:,t+1)= A\B;
end

```

A.2. TUMORGROEI

```

%ZUURSTOF EN TUMORGROEI
R = 2; %grootte van het meetgebied in cm
rt= 0.1; %grootte tumor
n = 80; % aantal punten
h = R/(n-0.5);
nr = rt/h+1; % aantal punten in tumor

D = 2*10^(-5); %diffusiecoefficient
k = D*100;
cb = 3.36*10^(-3); %beginconcentratie in gram per cm3
c0 = cb; %concentratie 'ver weg'
b = 5*10^(-7); %cm3/g/s, parameter consumptie

q = 3*rt^2/(2*100*24*3600);
phi_max = 0.2;
epsilon= 10^(-12);
lambda = -log(epsilon)/cb;

M = zeros(n,n);
S = zeros(n,n);
f = zeros([n 1]);
f(n,1)= k*c0*R^2;

rr=zeros(n,1);
for i=1:n
    rr(i)=h*(i-0.5);
end

dt = 100; %grootte van een tijdstap
t_b = 0; %begintijd

```

```

t_e = 400*24*3600; %eindtijd
tijd = round((t_e-t_b)/dt); %aantal tijdstappen bepalen
t = zeros(tijd+1,1); %vector van grootte aantal tijdstappen
c = zeros(n,tijd+1); %onze kleine c
t(1) = 0; %begintijd

R_t = zeros(tijd+1,1); % een vector om tumorgrootte in op te slaan
R_t(1)= rt; %de begingrootte van de tumor

tt=zeros(tijd+1,1);
for i=0:tijd
    tt(i+1)= dt*i/(24*3600);
end

%Aanpassen van M
for j = 1:n
    M(j,j) = rr(j)^2*h;
end
M(n,n)= R^2*h/2;
M(1,1)= h^3/4;

%Aanpassen van S
for j = 2:n-1
    S(j,j-1) = -1*D/h*(rr(j)-h/2)^2;
    S(j,j+1) = -1*D/h*(rr(j)+h/2)^2;
    S(j,j) = D/h*((rr(j)-h/2)^2 + (rr(j)+h/2)^2);
end;
S(1,1) = D*h;
S(1,2) = -D*h;
S(n,n-1) = -D/h*(rr(n)-h/2)^2;
S(n,n) = D/h*(rr(n)-h/2)^2 + R^2*k;

%beginvoorwaarde
for i = 1:n
    c(i,1) = cb;
end

for t = 1 : tijd
    if (rr(1) < R_t(t)) %S aanpassen omdat de tumorgrootte veranderd
        S(1,1) = D*h + b*rr(1)^2*h;
    end

    for i = 1:n-1
        if (rr(i) < R_t(t))
            S(i,i) = D/h*((rr(i)-h/2)^2 + (rr(i)+h/2)^2) + b*rr(i)^2*h;
        end;
    end;

    if (R <= R_t(t))
        S(n,n) = D/h*(rr(n)-h/2)^2 + R^2*k + 1/2*b*R^2*h;
    end;

    A=M+dt*S;
    B=M*c(:,t)+dt*f;
    c(:,t+1)= A\B;

    %interpoleer R
    a = floor(R_t(t)/h);
    aa = ceil(R_t(t)/h);
    d = (c(a,t) + c(aa,t))/2;
    %groei van de tumor
    R_t(t+1) = R_t(t) + q/(R_t(t))*phi_max*dt*(exp(-lambda*d^2));

end

V = zeros(tijd+1,1); %volume van de tumor
for t = 1: tijd+1
    V(t) = R_t(t)^3*pi*4/3;
end

```

A.3. AFGIFTE GROEIFACTOR

```

%Zuurstofdiffusie en Groeifactordiffusie
%tijdsintegratie met vergelijking is 0
dt = 100;           %grootte van een tijdstap
t_b = 0;            %begintijd
t_e = 1000000;      %eindtijd
tijd = round((t_e-t_b)/dt); %aantal tijdstappen bepalen
t = zeros(tijd+1,1); %vector van grootte aantal tijdstappen
t(1) = 0;           %begintijd

%parameters

R = 2;              %grootte van het meetgebied in cm
rt= 0.1;            %grootte tumor
n = 80;             %aantal punten
h = R/(n-0.5);
nr = rt/h+1;        %aantal punten in tumor

D = 2*10^(-5);      %diffusiecoefficient
k = D*100;

cb = 3.36*10^(-3);  %beginconcentratie in gram per cm3
c0 = cb;            %concentratie 'ver weg'
b = 5*10^(-7);      %cm3/gs

q = 3*rt^2/(2*100*24*3600);
phi_max = 2.5;
epsilon= 10^(-12);
lambda = -log(epsilon)/cb;

l = 5*10^(-5);      %Adam
Df = 5*10^(-7);
gamma = 5*10^(-5);
mu = 100*Df;
cc = 3.35995*10^(-3); %kritieke waarde waaronder cellen doodgaan en stofje afgeven

%matrices en vectoren
M = zeros(n,n);
S = zeros(n,n);
f = zeros([n 1]);
f(n,1)= k*c0*R^2;
c = zeros(n,tijd+1); %hier worden de zuurstofwaarden in opgeslagen
N = zeros(n,n);
T = zeros(n,n);
W = zeros(n,n);
g = zeros([n 1]); %rechterkant vgl groeifactor
ff=zeros(n,tijd+1); %onze kleine f, concentratie groeiFactor
R_t = zeros(tijd+1,1); %een vector om tumorgrootte in op te slaan
R_t(1)= rt;         %de begingrootte van de tumor

rr=zeros(n,1);
for i=1:n
    rr(i)=h*(i-0.5);
end

tt=zeros(tijd+1,1);
for i=0:tijd
    tt(i+1)=dt*i;
end

%Aanpassen van M
for j = 1:n
    M(j,j) = rr(j)^2*h;

```

```

end
M(n,n)= R^2*h/2;
M(1,1)= h^3/4;

%Aanpassen van S
for j = 2:n-1
    S(j,j-1) = -1*D/h*(rr(j)-h/2)^2;
    S(j,j+1) = -1*D/h*(rr(j)+h/2)^2;
    S(j,j) = D/h*((rr(j)-h/2)^2 + (rr(j)+h/2)^2);
end;
S(1,1) = D*h;
S(1,2) = -D*h;
S(n,n-1) = -D/h*(rr(n)-h/2)^2;
S(n,n) = D/h*(rr(n)-h/2)^2 + R^2*k;

%beginvoorwaarde
for i = 1:n
    c(i,1) = cb;
end

%Matlabcode Groeifactor
%Aanpassen van N
for j = 1:n
    N(j,j)= rr(j)^2*h;
end
N(n,n)= R^2*h/2;
N(1,1)= h^3/4;

%Aanpassen van T
%hoofddiagonaal
for j = 2:n-1
    T(j,j-1)= -1*Df/h*(rr(j)-h/2)^2;
    T(j,j) = Df/h*((rr(j)-h/2)^2 + (rr(j)+h/2)^2);
    T(j,j+1) = -1*Df/h*(rr(j)+h/2)^2;
end
%Linkerkant
T(1,1) = Df*h;
T(1,2) = -Df*h;
%Rechterkant
T(n,n)= R^2*mu + Df/h*(rr(n)-h/2)^2;
T(n,n-1) = -Df/h*(rr(n)-h/2)^2;

%Aanpassen matrix W
for i = 1:n
    W(i,i) = -gamma*h*rr(i)^2;
end
W(n,n) = -1*R^2*gamma*h/2;

for t = 1 : tijd
    if (rr(1) < R_t(t)) %S aanpassen omdat de tumorgrootte veranderd
        S(1,1) = D*h + b*rr(1)^2*h;
    end

    for i = 1:n-1
        if (rr(i) < R_t(t))
            S(i,i) = D/h*((rr(i)-h/2)^2 + (rr(i)+h/2)^2) + b*rr(i)^2*h;
        end;
    end;

    if (R <= R_t(t))
        S(n,n) = D/h*(rr(n)-h/2)^2 + R^2*k + 1/2*b*R^2*h;
    end;

    A=M+dt*S;

```

```

B=M*c(:,t)+dt*f;
c(:,t+1)= A\B;

%interpoleer R
a = floor(R_t(t)/h);
aa = ceil(R_t(t)/h);
d = (c(a,t) + c(aa,t))/2;
R_t(t+1) = R_t(t) + q/(R_t(t))*phi_max*dt*(exp(-lambda*d^2));

%groeifactor
for i = 1:n-1
    if c(i,t) <= cc
        g(i,1)= h*l*rr(i)^2;
    end
end

if (c(n,t) <= cc)
    g(n,1) = h/2*R^2*l;
end

E=N+dt*(T-W);
F=N*ff(:,t)+dt*g;
ff(:,t+1)= E\F;
end

```