

Bachelor Wiskunde
Richting: Biomedische Wiskunde

Bachelorproject

Een wiskundig model voor tumorgroei

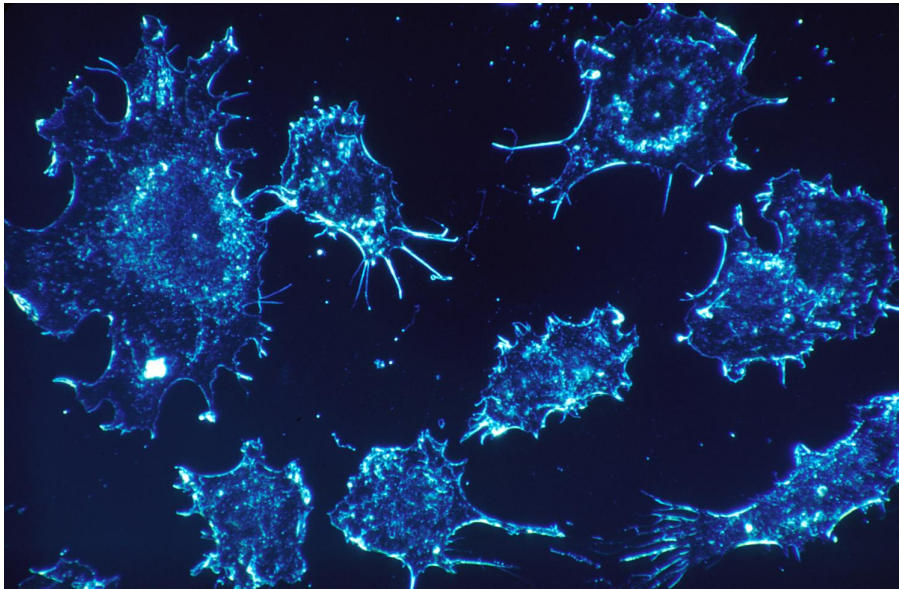
door

Christian Tsang

1 juli 2018

Begeleider: dr. Bob Planqué

Tweede beoordelaar: Prof. dr. Ronald Meester



Afdeling Wiskunde
Faculteit der Exacte Wetenschappen

Samenvatting

Wiskunde kan een bijdrage leveren aan het kankeronderzoek. In het verleden zijn er verschillende modellen opgesteld, waarvan de bekendste gebaseerd zijn op de Gompertz celtgroeiwet. Deze modellen hebben echter beperkingen. Gompertz celtgroeiwet neemt bijvoorbeeld belangrijke processen als celdelingen en de stochastiek in de groei niet mee in de analyse van tumorgroei. De Fokker-Planck vergelijking is een vergelijking waarbij dat wel meegenomen wordt. Lo (2007) heeft een dergelijke Fokker-Planck vergelijking opgesteld en opgelost. De vraag is dan onder andere of de Fokker-Planck vergelijking een goed model is voor het modelleren van tumorgroei. In dit project leiden wij de Fokker-Planck vergelijking af en analyseren we de vergelijking en de bijbehorende oplossing. We zien dat de oplossing te plotten is en dat het toepassen van therapie inderdaad de grootte van tumoren doet slinken. In een tijd waarin er veel ontwikkelingen zijn op het gebied van gepersonaliseerde behandelingstechnieken en medicijnen kan dit model zeker van waarde zijn in de strijd tegen kanker.

Titel: Een wiskundig model voor tumorgroei

Auteur: Christian Tsang, c.y.tsang@student.vu.nl, 2558897

Begeleider: dr. Bob Planqué

Tweede beoordelaar: Prof. dr. Ronald Meester

Einddatum: 1 juli 2018

Afdeling Wiskunde

Vrije Universiteit Amsterdam

de Boelelaan 1081, 1081 HV Amsterdam

<http://www.math.vu.nl/>

Inhoudsopgave

1	Introductie	4
2	Afleiding van de Fokker-Planck vergelijking	5
2.1	Afleiding van de behoudsvergelijking	5
2.2	Wat de flux in verschillende situaties voorstelt	6
2.3	De diffusievergelijking	7
2.4	De Fokker-Planck vergelijking	8
3	Model voor tumorgroei	11
3.1	Gompertz celgroeiwet	11
3.2	Een Fokker-Planck vergelijking voor groeiende en delende cellen zonder stochastiek in de groei	13
4	Analyse van de Fokker-Planck vergelijking	14
4.1	Een Fokker-Planck vergelijking met stochastiek in de groei	14
4.2	De oplossing van de Fokker-Planck vergelijking	15
5	Voorbeelden	21
5.1	Geen celdelingen	21
5.2	Geen geremde groei	22
5.3	Het effect van therapie op de tumorgroei	23
6	Discussie	25
	Appendix	26
	Dankwoord	27
	Bibliografie	28

1 Introductie

Kanker is één van de belangrijkste doodsoorzaken in onze moderne samenleving en daarom werken er in de wereld ontzettend veel mensen aan de strijd tegen deze ziekte. Hoewel in het verleden voornamelijk biologen en medici zich bezig hielden met deze vraagstukken, is het nu steeds meer de trend dat mensen van andere disciplines meedenken. Zo kan ook wiskunde ook een bijdrage leveren. Vele modellen die zijn ontwikkeld zijn gebaseerd op de Gompertz celtgroeiwet. Deze modellen zijn deterministisch en dus niet in staat om rekening te houden met onzekerheden en fluctuaties. In dit project willen we kijken naar de groei van tumoren door gebruik te maken van de Fokker-Planck vergelijking. Dit is een stochastisch model wat wel rekening houdt met onzekerheden en fluctuaties.

Voordat we de groei van tumoren modelleren, bekijken we allereerst een behoudsvergelijking in Hoofdstuk 2. Een behoudsvergelijking is in feite een partiële differentiaalvergelijking en deze vergelijking beschrijft veel processen die in de natuur voorkomen. Vanuit de behoudsvergelijking leiden we de diffusievergelijking af. Vervolgens bekijken we hoe we de diffusievergelijking ook op een andere manier kunnen afleiden, namelijk door te kijken naar de willekeurige bewegingen van deeltjes. Bij het modelleren van de groei van cellen zijn er vier soorten processen waarmee we rekening moeten houden. Dit zijn het groeien, het sterven, de celdelingen en de stochastiek in de groei van cellen. Het groeien en het sterven worden beschreven door de Gompertz celtgroeiwet en deze wet komt in Hoofdstuk 3 aan bod. De celdelingen en de stochastiek worden niet beschreven door de Gompertz celtgroeiwet, maar worden wel meegenomen in de Fokker-Planck vergelijking. Met de Fokker-Planck vergelijking willen we uiteindelijk de groei van tumoren modelleren. In Hoofdstuk 4 analyseren we een artikel geschreven door Lo (2007). Lo zet een model op voor de groei van tumoren door middel van een Fokker-Planck vergelijking. Hij lost deze vergelijking ook op, maar laat niet duidelijk zien hoe. In Hoofdstuk 4 leiden we die oplossing af en vervolgens kijken we in Hoofdstuk 5 naar de plots die gemaakt kunnen worden van die oplossing. Uiteindelijk willen we kijken of we wat over die plots kunnen zeggen en of het model beschreven door de Fokker-Planck vergelijking een geschikt model is voor het modelleren van de tumorgroei.

2 Afleiding van de Fokker-Planck vergelijking

Het doel van dit hoofdstuk is om een beschrijving te geven van de manier waarop de concentratie van deeltjes of populaties verandert in de tijd. Vaak is er een tweede component bij betrokken en dat kan een ruimtelijk aspect zijn, maar in ons geval worden cellen onderscheiden op basis van hun grootte in plaats van hun locatie. Dit geeft differentiaalvergelijkingen en het modelleren van dit systeem is eigenlijk niets anders dan boekhouden. Het is het bijhouden van de grootheden in kwestie die om wat voor redenen dan ook in locatie of in grootte veranderen. Onder geschikte aannames kunnen de bewegingen van groepen deeltjes (dat kunnen moleculen, cellen of organismen zijn) gerepresenteerd worden door behoudswetten (waaronder de wet van behoud van massa). Deze wetten worden ook wel behouds- of balansvergelijkingen genoemd (Edelstein-Keshet, 2005). We zullen in dit hoofdstuk een behoudsvergelijking afleiden. Hierbij maken we kennis met de term flux en bespreken we wat de flux in verschillende situaties voorstelt.

2.1 Afleiding van de behoudsvergelijking

We bekijken eerst de één-dimensionale behoudsvergelijking en we nemen aan dat de dwarsdoorsnede van het medium dat we bekijken constant blijft over de gehele lengte. Laat x de afstand zijn vanuit een willekeurig beginpunt van dit medium. We kijken naar het interval $x + \Delta x$ en wat het gevolg is van de in- en uitstroom van deeltjes op ditzelfde interval. Ook bekijken we wat het gevolg van processen is die deeltjes synthetiseren of juist verwijderen voor dit interval. Een bijbehorende vergelijking geschreven in woorden zal dan zijn:

(veranderingssnelheid van het aantal deeltjes per eenheid volume op het interval $x + \Delta x$ per tijdseenheid) = (snelheid instroom deeltjes in $x + \Delta x$ per tijdseenheid) - (snelheid uitstroom deeltjes uit $x + \Delta x$ per tijdseenheid) $\pm$ (snelheid lokale synthese of verwijdering per tijdseenheid).

Om bovenstaande in woorden beschreven vergelijking om te schrijven naar een wiskundige vergelijking, introduceert Edelstein-Keshet (2005) eerst de volgende termen voor hoeveelheden:

$c(x, t)$ De concentratie van deeltjes op plek x en op tijdstip t , genoteerd als (x, t) ,

$J(x, t)$ De flux van deeltjes op (x, t) . Dit is het aantal deeltjes dat een oppervlakte A passeert op (x, t) in de positieve richting (van links naar rechts).

$\sigma(x, t)$ De bronterm, de dichtheid op (x, t) . Dit is het aantal deeltjes dat gesynthetiseerd of juist verwijderd wordt.

Verder moeten de oppervlakte A van de dwarsdoorsnede van het medium en de volume $A\Delta x$ worden meegenomen in de vergelijking. De in woorden beschreven vergelijking wordt dan gegeven door:

$$\frac{\partial}{\partial t}(c(x, t)A\Delta x) = J(x, t)A - J(x + \Delta x)A \pm \sigma(x, t)A\Delta x.$$

De flux in $x + \Delta x$ is in de negatieve richting (rechts naar links), wat de verklaring is van het minteken. De gehele vergelijking delen we door de volume om het volgende te krijgen:

$$\frac{\partial}{\partial t}(c(x, t)) = \frac{J(x, t) - J(x + \Delta x)}{\Delta x} \pm \sigma(x, t).$$

In de limiet $\Delta x \rightarrow 0$ krijgen we de één-dimensionale behoudsvergelijking:

$$\frac{\partial}{\partial t}(c(x, t)) = -\frac{\partial J(x, t)}{\partial x} \pm \sigma(x, t). \quad (2.1)$$

Wanneer de dwarsdoorsnede van het medium varieert, wordt het aantal deeltjes tussen de punten x_1 en x_2 gegeven door de integraal $\int_{x_1}^{x_2} c(x, t)A(x, t)dx$. Dit is het totaal aantal deeltjes tussen punten x_1 en x_2 van het medium op tijdstip t . De afleiding van de behoudsvergelijking gaat dan op vergelijkbare manier (Edelstein-Keshet, 2005).

2.2 Wat de flux in verschillende situaties voorstelt

De invulling van de termen voor de flux J is afhankelijk van de situatie. In het geval van convectie wordt de flux van de deeltjes gegeven door $J = cv$. Hier is v de snelheid van het vloeistof waarin de deeltjes zich bevinden. Bij convectie bewegen deeltjes door de stroming van het vloeistof waarin ze bevinden. Een verandering van temperatuur kan bijvoorbeeld de snelheid en richting van de beweging van de deeltjes veranderen.

In het geval van attractie is er sprake van een bron die deeltjes aantrekt. Dit is voor organismen vaak een voedselbron, maar het kan ook een elektrostatisch veld zijn dat geladen deeltjes aantrekt. Laat de bron een functie zijn die wordt gegeven door ϕ . De omvang en de richting van de bewegingen van de deeltjes wordt dan gegeven door de gradiënt van de bron, $\nabla\phi$. De flux wordt dan gegeven door $J = \alpha\nabla\phi$, waarbij α een scalair is.

De meest belangrijke bron voor collectieve bewegingen van deeltjes is diffusie. Diffusie is een vorm van transport waarbij de richting en de snelheid van het transport afhankelijk zijn van de concentratieverschillen van de deeltjes tussen de ene plek en de andere plek. Transport van deeltjes zal dan plaatsvinden van een plek waar de concentratie van die deeltjes hoog is naar een plek waar de concentratie lager is. Dit wordt ook wel de wet van Fick genoemd. Met andere woorden, het netto effect is dat deeltjes van plekken met hoge concentratie naar plekken met lage concentratie langs een concentratiegradiënt

gaan. De flux wordt dan gegeven door $J = -D\nabla c$, waarbij D de diffusiecoëfficiënt is. Deze diffusiecoëfficiënt is afhankelijk van de grootte van de deeltjes, het type deeltje en de temperatuur van het medium waarin de deeltjes zich bevinden. In dimensie één wordt de flux gegeven door $J = -D\frac{\partial c}{\partial x}$.

Wanneer we de term voor de flux J invullen in de behoudsvergelijking (2.1), krijgen wij de volgende vergelijking:

$$\frac{\partial}{\partial t}(c(x, t)) = D\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \pm \sigma(x, t). \quad (2.2)$$

Deze vergelijking zonder de σ wordt ook wel de diffusievergelijking genoemd. In het volgende hoofdstuk leiden we deze vergelijking op een andere manier af. We gaan dan kijken naar de willekeurige wandelingen die deeltjes kunnen maken en hoe dat uiteindelijk ook leidt tot de diffusievergelijking.

2.3 De diffusievergelijking

Laat nu $p(x, t)$ de kans zijn dat een deeltje zich verplaatst vanaf een beginpunt op tijdstip $t = 0$ naar een punt x op tijdstip t . De kans dat een deeltje naar rechts beweegt met spronggrootte λ binnen een tijdsinterval τ noemen we α en de kans dat een deeltje naar links beweegt met spronggrootte λ noemen we β . Als we aannemen dat $\alpha + \beta = 1$, dan geldt $p(x, t) = \alpha p(x - \lambda, t - \tau) + \beta p(x + \lambda, t - \tau)$.

Okubo (1980) heeft onder andere beschreven hoe we uit $p(x, t)$ de diffusievergelijking verkrijgen. Deze vergelijking heeft echter nog wel wat beperkingen, die we na de afleiding van de vergelijking kort zullen bespreken. We nemen eerst aan dat zowel λ en τ klein zijn ten opzichte van x en t . Aangenomen dat $p(x, t)$ voldoende glad is, ontwikkelen we $p(x - \lambda, t - \tau)$ rond het punt (x, t) :

$$\begin{aligned} p(x - \lambda, t - \tau) &= p(x, t) - \lambda \frac{\partial p}{\partial x} - \tau \frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\lambda^2}{2} \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + \lambda \tau \frac{\partial^2 p}{\partial x \partial t} + \frac{\tau^2}{2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} + \dots \\ p(x + \lambda, t - \tau) &= p(x, t) + \lambda \frac{\partial p}{\partial x} - \tau \frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\lambda^2}{2} \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + \lambda \tau \frac{\partial^2 p}{\partial x \partial t} + \frac{\tau^2}{2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} + \dots \end{aligned}$$

Vervolgens gebruiken we dat $\alpha + \beta = 1$ en $\alpha - \beta =: \epsilon$ en substitueren we de machtreeks in $p(x, t) = \alpha p(x - \lambda, t - \tau) + \beta p(x + \lambda, t - \tau)$. We krijgen dan:

$$\frac{\partial p}{\partial t} = -\frac{\epsilon \lambda}{\tau} \frac{\partial p}{\partial x} + \frac{\lambda^2}{2\tau} \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + \lambda \epsilon \frac{\partial^2 p}{\partial x \partial t} + \frac{\tau}{2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} \dots \quad (2.3)$$

Onder aanname van de volgende limieten

$$\lim_{\lambda, \epsilon, \tau \rightarrow 0} \frac{\lambda \epsilon}{\tau} = u, \quad \lim_{\lambda, \tau \rightarrow 0} \frac{\lambda^2}{2\tau} = D$$

wordt (2.3) nu

$$\frac{\partial p}{\partial t} = -u \frac{\partial p}{\partial x} + D \frac{\partial^2 p}{\partial x^2}. \quad (2.4)$$

Hierbij is de diffusievergelijking afgeleid voor de willekeurige wandeling. De term D is de diffusiecoëfficiënt en de term u is de term voor de convectieve flux. Deze vergelijking is echter niet realistisch genoeg. Het houdt bijvoorbeeld geen rekening met interactie tussen individuele deeltjes onderling, prikkels en de reactie van deeltjes op de omgeving (Okubo 1980). De bewegingen van organismen zijn namelijk helemaal niet volledig onderling onafhankelijk van elkaar. Het organisme heeft de neiging om in dezelfde richting te bewegen als bij de vorige bewegingen. Als de eerste beweging in de richting is van een nieuwe voedselbron, dan is de stap die daarop volgt vaak ook in die richting. Een van de modellen die de onderlinge correlatie tussen stappen modelleert is de telegraafvergelijking door Goldstein (1951). Deze wordt gegeven door:

$$\frac{\partial^2 p}{\partial t^2} + \frac{2}{T} \frac{\partial p}{\partial t} = v^2 \frac{\partial^2 p}{\partial x^2},$$

waarbij v^2 hier de diffusiecoëfficiënt is en waarbij T een karakteristiek tijdseenheid is voor de onderlinge correlatie van de beweging van deeltjes. Een tweede aspect wat de vergelijking (2.4) niet realistisch genoeg maakt is de aanname dat parameters als λ en τ constant zijn. Het is beter deze parameters te beschouwen als willekeurige variabelen, omdat de waarden van deze parameters per individu kunnen verschillen. Elke cel kan zich bovendien anders gedragen en kan anders reageren op stimuli uit de omgeving. Bovendien moet er nog rekening gehouden worden met wat voor effecten niet-willekeurige krachten, zoals de zwaartekracht, hebben op een individueel deeltje.

Ten slotte zijn er beperkingen in ruimte en tijd. Een deeltje kan vanzelfsprekend niet overal terecht komen, omdat het onderhevig is aan externe krachten. Een deeltje hoeft ook niet altijd op elk moment te bewegen. Als dat deeltje een dier zal zijn, kan dat dier er voor kiezen om na een tijdje te rusten. Dus de aanname dat ruimte en tijd uniform zijn is niet realistisch.

2.4 De Fokker-Planck vergelijking

Een algemenere vorm van de diffusievergelijking is de Fokker-Planck vergelijking. Deze Fokker-Planck vergelijking zullen we ook gebruiken bij het modelleren van de tumorgroei. In dit hoofdstuk leiden we deze vergelijking af.

Om te beginnen, laat $S(x, t)$ de concentratie deeltjes zijn op punt x en tijdstip t . De concentratie van een korte tijd Δt later, namelijk $S(x, t + \Delta t)$, kan bepaald worden door deze $S(x, t + \Delta t)$ te vermenigvuldigen met de transitiekans $\phi(x', t; x, t + \Delta t)$. Deze transitiekans is de kans dat een populatie cellen zich op tijdstip t vanuit punt x' zich zal verplaatsen naar een ander punt x op tijdstip $t + \Delta t$. De concentratie wordt dan gegeven door:

$$S(x, t + \Delta t) = \int_{-\infty}^{\infty} S(x', t) \phi(x', t; x, t + \Delta t) dx'. \quad (2.5)$$

Er geldt dat $\int_{-\infty}^{\infty} \phi(x', t; x, t + \Delta t) dx = 1$, omdat ϕ een kansdichtheidsfunctie is. De kans dat een cel zich verplaatst van zijn toestand op tijdstip t naar een andere toestand op tijdstip $t + \Delta t$ is onafhankelijk van de toestanden voor tijdstip t . Dit wordt ook wel

een Markov proces genoemd. De methode die wordt gebruikt voor de afleiding van de Fokker-Planck vergelijking is de methode van Srinivasan en Vasudevan (1971) en Skellam (1973). We definiëren nu Π en laat deze de Fouriertransformatie zijn van ϕ . Wij krijgen dan de volgende relaties:

$$\begin{aligned}\Pi(x', t; \theta, t + \Delta t) &\equiv \int_{-\infty}^{\infty} \phi(x', t; x, t + \Delta t) e^{i\theta(x-x')} dx, \\ \phi(x', t; t, t + \Delta t) &\equiv \frac{\pi}{2} \int_{-\infty}^{\infty} \Pi(x', t; \theta, t + \Delta t) e^{-i\theta(x-x')} d\theta.\end{aligned}\tag{2.6}$$

De volgende stap is de machtreeks van $e^{-i\theta(x-x')}$ te nemen rond het punt x' en deze te substitueren in (2.6). Dit geeft:

$$\begin{aligned}e^{-i\theta(x-x')} &= 1 + i\theta(x-x') + \frac{(i\theta)^2}{2!}(x-x')^2 + \dots \\ \Pi(x', t; \theta, t + \Delta t) &= \int_{-\infty}^{\infty} \phi(x', t; x, t + \Delta t) dx + i\theta \int_{-\infty}^{\infty} (x-x') \phi dx \\ &\quad + \frac{(i\theta)^2}{2!} \int_{-\infty}^{\infty} (x-x')^2 \phi dx + \dots\end{aligned}$$

Nu definiëren wij $m_j(x', t, \Delta t) \equiv \int_{-\infty}^{\infty} \phi(x-x')^j dx$, het j-de moment van ϕ en substitutie in (2.6) geeft:

$$\phi(x', t; t, t + \Delta t) \equiv \frac{\pi}{2} \int_{-\infty}^{\infty} (1 + i\theta m_1 + \frac{(i\theta)^2}{2!} m_2 + \dots) e^{-i\theta(x-x')} d\theta \tag{2.7}$$

We substitueren vervolgens (2.7) in de vergelijking van de concentratie (2.5) om het volgende te krijgen:

$$\begin{aligned}S(x, t + \Delta t) &= \frac{\pi}{2} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} S(x', t) (1 + i\theta m_1 + \frac{(i\theta)^2}{2!} m_2 + \dots) e^{-i\theta(x-x')} dx' d\theta. \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} S(x', t) \left(\frac{\pi}{2} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-i\theta(x-x')} d\theta + \frac{m_1 \pi}{2} \int_{-\infty}^{\infty} i\theta e^{-i\theta(x-x')} d\theta \right. \\ &\quad \left. + \frac{m_2 \pi}{2} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{(i\theta)^2}{2!} e^{-i\theta(x-x')} d\theta \right) dx'.\end{aligned}\tag{2.8}$$

Vervolgens gebruiken we de relatie $\frac{\pi}{2} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-i\theta(x-x')} (i\theta)^k d\theta = -(\frac{\partial^k}{\partial x^k}) \delta(x-x')$ (een korte toelichting voor deze relatie voor de eerste afgeleide is te lezen in de Appendix):

$$\begin{aligned}S(x, t + \Delta t) &= \int_{-\infty}^{\infty} S(x', t) \left(\delta(x-x') - \frac{\partial}{\partial x} m_1 + \frac{1}{2} \delta(x-x') - \frac{\partial^2}{\partial x^2} m_2 + \dots \right) dx' \\ &= S(x, t) - \frac{\partial}{\partial x} (m_1 S(x, t)) + \frac{\partial^2}{\partial x^2} \left(\frac{m_2}{2} S(x, t) \right) + \dots\end{aligned}$$

Tenslotte nemen we de machtreeks van $S(x, t + \Delta t) = S(x, t) + \Delta t \frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\Delta t^2}{2} \frac{\partial^2 S}{\partial t^2} + \dots$. Deze machtreeks substitueren wij in (2.8) aan de linkerzijde van de vergelijking en vervolgens nemen we de limiet $\Delta t \rightarrow 0$. De termen $S(x, t)$ aan beide zijden van de vergelijking vallen tegen elkaar weg. Hiermee is de Fokker-Planck vergelijking afgeleid en deze wordt gegeven door:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x}(M_1(x, t)S) + \frac{\partial^2}{\partial x^2}\left(\frac{1}{2}M_2(x, t)S\right), \quad (2.9)$$

waarbij $M_1(x, t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{m_1(x, t, \Delta t)}{\Delta t}$ en $M_2(x, t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{m_2(x, t, \Delta t)}{\Delta t}$. Dit zijn respectievelijk de verwachting en variantie van ϕ . De transitiekans ϕ bepaalt in feite alle bewegingen van de deeltjes en de vraag is nu eigenlijk hoe de concentratie S daarmee verandert. Dit is in feite het boekhouden van fluxen en dit geeft uiteindelijk ook de Fokker-Planck vergelijking. De transitiekans ϕ kunnen we vergelijken met de kansen α en β bij de afleiding van de diffusievergelijking in Hoofdstuk 2.3. Het enige verschil is dat de bewegingen naar rechts en links van een deeltje met vaste kansen een beperkt model is. Door ϕ te introduceren hebben we nu ook een algemeen bewegingsmodel. We kunnen de vergelijking (2.9) ook schrijven in de vorm:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x}\left(M_1(x, t)S + \frac{\partial}{\partial x}\left(\frac{1}{2}M_2(x, t)S\right)\right).$$

We kunnen hier de behoudsvergelijking (2.1) in terugzien. Hier is de eerste term aan de rechterkant van de vergelijking de drift-term en de tweede term is de diffusieterm met een (x, t) -afhankelijke diffusiecoëfficiënt. De bronterm is gelijk aan nul.

Met de Fokker-Planck vergelijking kunnen we nu de groei van cellen in tumoren modelleren. Voordat we verder gaan werken met de Fokker-Planck vergelijking, doen we eerst een stapje terug door een model te bekijken dat in het verleden veel gebruikt werd om tumorgroei te modelleren. We zullen zien dat dit model beperkingen heeft en vervolgens bekijken we uitgebreid een artikel van Lo (2007), die het model op een andere manier benadert.

3 Model voor tumorgroei

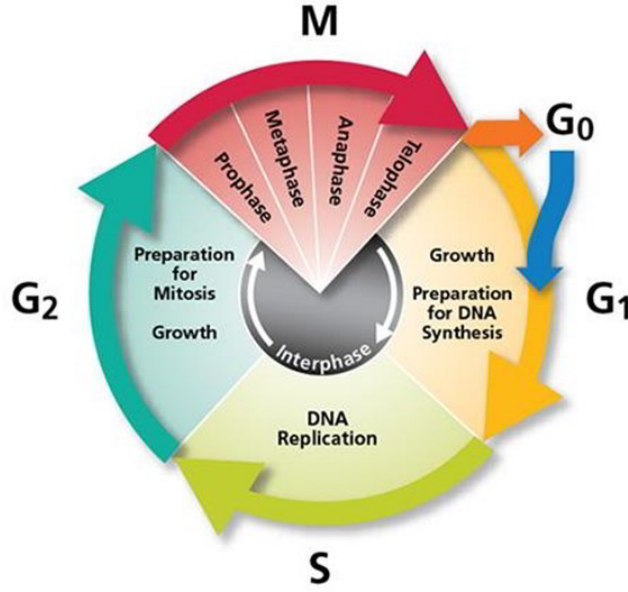
3.1 Gompertz celgroeiwet

Een veel gebruikte wet voor het modelleren van tumorgroei is de celgroeiwet van Gompertz, omdat deze goed in overeenstemming is met de data van tumorgroei (Albano et al., 2011). Deze wet neemt aan dat de celgroei langzaam afneemt, naarmate de massa van de cel toeneemt. Op deze manier worden problemen als de complexe structuur van een tumorcel en het feit dat cellen aan de binnenkant van de tumoren geen directe toegang hebben tot de bloedcirculatie voor zuurstof en andere substanties op een eenvoudige manier meegenomen (Edelstein-Keshet, 2005). Voor de groeisnelheid zijn er drie equivalente vergelijkingen:

$$\begin{aligned}\frac{dN}{dt} &= \lambda e^{-\alpha t} N, \\ \frac{dN}{dt} &= \gamma N, \quad \frac{d\gamma}{dt} = -\alpha\gamma, \\ \frac{dN}{dt} &= (g_0(t) - g_1(t)\ln(N))N,\end{aligned}$$

waarbij γ de groeisnelheid is en N de grootte van een tumorcel is. De beperking van deze Gompertz vergelijkingen is dat het sterven van cellen en het 'geboren' worden van nieuwe cellen (door middel van celdelingen) niet worden meegenomen. Het groeiproces van een cel begint op het moment dat het 'geboren' wordt tot het moment dat de cel zich deelt in twee dochtercellen. Dit proces wordt de celcyclus genoemd en deze kan onder verdeeld worden in vijf verschillende fasen (zie Figuur 3.1). De eerste fase wordt de G_1 -fase genoemd en deze fase staat vooral in het teken van de groei van de cel door middel van synthese van RNA en eiwitten. Sommige cellen kunnen niet delen, omdat ze het simpelweg niet kunnen. Andere mogen niet delen, omdat ze bijvoorbeeld beschadigd zijn. De cellen die niet mogen delen komen dan in de zogeheten G_0 -fase terecht. Deze cellen zullen in feite wachten op hun eigen dood. Hierna volgt de S-fase voor het aanmaken van DNA en deze gaat vervolgens over in de G_2 -fase voor wederom het aanmaken van meer RNA en eiwitten om de cel klaar te maken voor de celdeling. De celdeling gebeurt in de M-fase.

We hebben in het vorige hoofdstuk de Fokker-Planck vergelijking afgeleid en daarbij ook gekeken naar de diffusievergelijking voor de beweging van deeltjes. In plaats van naar de concentraties van deeltjes in de ruimte te kijken, kunnen we ook kijken naar de verdeling van cellen met verschillende groottes in de tijd. Cellen veranderen dan niet van locatie, maar van grootte, door middel van de groei, de celdelingen en door de stochastiek in de groei.



Figuur 3.1: De celcyclus

Stel dat we de celcyclus in k verschillende fases zouden kunnen verdelen en dat N_j het aantal cellen is in fase j . De transitiekans van een cel om van fase j naar $j + 1$ te gaan, noemen we λ . Deze kans is vergelijkbaar met de transitiekans van een deeltje van de ene naar de volgende plek zoals belicht in Hoofdstuk 2.4. We noemen tenslotte de kans op doodgaan in fase j van een cel μ_j . Wanneer we nu een tijdsinterval Δt bekijken, zien we dat het totaal aantal cellen die fase j ingaan gelijk is aan $\lambda_{j-1}N_{j-1}(t)\Delta t$ en het aantal cellen die deze fase verlaat, is gelijk aan $\lambda_j N_j(t)\Delta t$. Verder nemen we aan dat de cel zichzelf gaat delen in twee dochtercellen in fase k . De celcyclus kan dan beschreven worden met de volgende vergelijking:

$$\begin{aligned}\frac{\Delta N_j}{\Delta t} &= \lambda_{j-1}N_{j-1} - \lambda_j N_j - \mu_j N_j, \\ \frac{\Delta N_1}{\Delta t} &= 2\lambda_k N_k - \lambda_1 N_1 - \mu_1 N_1,\end{aligned}$$

waarbij de tweede vergelijking de randconditie is voor dit model. Immers, het aantal cellen dat in de eerste fase zit, zijn natuurlijk de cellen die net uit de celdeling komen. Deze dochtercellen kwamen van dezelfde moedercel uit fase k .

Ondanks dat we de celcyclus kunnen onderverdelen in verschillende fasen, is het totale proces van celgroei een continu proces. Laat x een continue variabele zijn, die een waarde heeft tussen 0 en 1. In plaats van te kijken naar het aantal cellen in een bepaalde fase, kijken we nu naar de celdichtheid op een willekeurig punt op het interval $[0, 1]$ van x . De verdeling van de grootte van de cel wordt dan gegeven door $N_j(t) = n(\alpha_j, t)\Delta x$.

Wanneer we dezelfde vergelijkbare stappen uitvoeren als bij de afleiding van de diffusievergelijking krijgen wij uiteindelijk de volgende vergelijking:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + v_0 \frac{\partial n}{\partial \alpha} = d_0 \frac{\partial^2 n}{\partial \alpha^2}.$$

Het is niet moeilijk te zien dat deze vergelijking eigenlijk hetzelfde is als vergelijking (2.4), waarbij d_0 de diffusiecoëfficiënt is (zoals de D in (2.4)) en v_0 de term voor de convectieve flux is (zoals de u in (2.4)).

Traditioneel gezien zijn Gompertz modellen oplossingen voor gewone differentiaalvergelijkingen. Zo een model is deterministisch, omdat er geen rekening gehouden wordt met fluctuaties en/of verstoringen die je wel hebt door de dynamica van biologische systemen (Albano, 2012). Om wel rekening te kunnen houden met fluctuaties en/of verstoringen moeten groeimodellen beschreven worden met stochastische differentiaalvergelijkingen (SDV). We gaan niet kijken naar deze SDV, omdat dit voor een bachelorscriptie een te lastig onderwerp is. Lo (2007) heeft echter het model van SDV voor tumorgroei gegeneraliseerd en beschreven door middel van de Fokker-Planck vergelijking. Op deze manier kon hij de gebeurtenissen celdeling, celsterfte en de stochastiek in de groei toevoegen aan het model.

3.2 Een Fokker-Planck vergelijking voor groeiende en delende cellen zonder stochastiek in de groei

Diekmann (1984) bekijkt de volgende Fokker-Planck vergelijking die heel erg lijkt op die van Lo (2007). Deze vergelijking wordt gegeven door:

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}(g(x)P(x, t)) = -\mu(x)P(x, t) - b(x)P(x, t) + 4b(2x)P(2x, t).$$

Hier is $P(x, t)$ de dichtheidsfunctie die het aantal cellen aangeeft met groottes tussen x_1 en x_2 op tijdstip t . Verder is μ de sterftesnelheid, b de snelheid waarbij cellen zichzelf kunnen delen en g de groeisnelheid. Er is in dit geval geen diffusie-term in de vergelijking, dus de stochastiek in de groei wordt niet meegenomen.

De laatste term beschrijft het reproductieproces van cellen. De factor 4 moet gezien worden als het product van 2 met 2, waarbij de eerste twee staat voor de verdubbeling van het aantal cellen door middel van celdelingen en waarbij de tweede twee staat voor de verdubbeling van het aantal intervallen. Volgens de wet van behoud van massa zullen na de celdeling, beide dochtercellen samen een even grote massa moeten hebben als de oorspronkelijke moeder cel (ofwel beide dochtercellen hebben allebei de helft van de massa van de moeder cel). Deze dochtercellen kunnen dus weer groeien totdat zij groot genoeg zijn en een sein krijgen van het lichaam om zichzelf ook te delen.

4 Analyse van de Fokker-Planck vergelijking

4.1 Een Fokker-Planck vergelijking met stochastiek in de groei

Lo (2007) bekijkt de volgende Fokker-Planck vergelijking van Basse (2004) voor de celgroei in menselijke tumoren, waarbij zowel de groei als de sterfte, celdeling en stochastiek in de groei mee worden genomen. Dit is een uitbreiding van het Gompertz model, waar de celdeling en celsterfte niet werden betrokken. De Fokker-Planck vergelijking wordt gegeven door:

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = \frac{\partial^2}{\partial x^2}(D(x, t)P(x, t)) - \frac{\partial}{\partial x}(g(x, t)P(x, t)) + \alpha^2 B(\alpha x, t)P(\alpha x, t) - (B(x, t) + \mu(x, t))P(x, t). \quad (4.1)$$

Hier is $P(x, t)$ de dichtheidsfunctie van cellen met een grootte x op tijdstip $t \geq 0$, $D(x, t)$ is de dispersiecoëfficiënt (de mate van de spreiding van de groottes van de cellen), $g(x, t)$ is groeisnelheid, $\mu(x, t)$ is de sterftesnelheid en $B(x, t)$ is de snelheid waarbij cellen zichzelf kunnen delen in twee gelijke dochtercellen met grootte α . De functies $D(x, t)$, $g(x, t)$, $\mu(x, t)$ en $B(x, t)$ zijn allen niet-negatieve functies. We kunnen (4.1) ook schrijven in de volgende vorm:

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial}{\partial x}(D(x, t)P(x, t)) - (g(x, t)P(x, t)) \right) + \alpha^2 B(\alpha x, t)P(\alpha x, t) - (B(x, t) + \mu(x, t))P(x, t). \quad (4.2)$$

We kunnen nu weer de fluxterm en de bronterm terugzien in de Fokker-Planck vergelijking, waarbij de bronterm gelijk is aan $\alpha^2 B(\alpha x, t)P(\alpha x, t) - (B(x, t) + \mu(x, t))P(x, t)$. De Fokker-Planck vergelijking heeft de volgende randcondities:

$$\begin{aligned} \lim_{x \rightarrow \infty} P(x, t) &= 0, \\ \lim_{x \rightarrow \infty} \frac{\partial P(x, t)}{\partial x} &= 0, \\ \frac{\partial}{\partial x}(D(0, t)P(0, t)) - g(0, t)P(0, t) &= 0. \end{aligned}$$

De eerste twee randcondities zijn geldig omdat een cel niet oneindig kan groeien. Het zal zichzelf gaan delen in twee dochtercellen of uiteindelijk afsterven. De derde randconditie

is een no flux randconditie en is geldig omdat cellen niet zomaar uit het niets kunnen ontstaan. Lo bekijkt de Fokker-Planck vergelijking met de volgende gekozen specificaties van de variabele coëfficiënten: $D(x, t) = D_0(t)x^2$, $g(x, t) = [g_0(t) - g_1(t)\ln(x)]x$, $B(x, t) = B_0(t)$ en $\mu(x, t) = \mu_0(t)$. De keuze voor $g(x, t)$ is gebaseerd op de Gompertz wet van celtgroei. De andere keuzes zijn feitelijk arbitrair, maar maken een analytische aanpak mogelijk. De Fokker-Planck vergelijking (4.1) wordt dan gegeven door:

$$\begin{aligned} \frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = & \frac{\partial^2}{\partial x^2}(D_0(t)x^2 P(x, t)) - \frac{\partial}{\partial x}([g_0(t) - g_1(t)\ln(x)]x P(x, t)) \\ & + \alpha^2 B_0(t)P(\alpha x, t) - (B_0(t) + \mu_0(t))P(x, t). \end{aligned} \quad (4.3)$$

4.2 De oplossing van de Fokker-Planck vergelijking

Om de exacte oplossing van (4.3) te bepalen wordt allereerst een substitutie toegepast. Dit heeft tot gevolg dat we uiteindelijk een lineaire partiële differentiaalvergelijking krijgen. Dit zal de analyse een stuk makkelijker maken, want we kunnen nu als het ware de vergelijking in stukken hakken in losse partiële differentiaalvergelijkingen, waarvan de oplossingsmethoden en oplossing bekend zijn. Zo hoeft de vergelijking niet in één keer opgelost te worden.

De substitutie die we toepassen is $x = e^z$ en dit impliceert dat $x^2 = e^{2z}$. Deze substitutie levert ook op dat $z = \ln(x)$. De tweede afgeleide van z naar x wordt dan $\frac{\partial^2 z}{\partial x^2} = -\frac{1}{x^2} = e^{-2z}$. De volgende stap is op te merken dat $\frac{\partial^2 P(z, t)}{\partial z^2} = \frac{\partial^2 P(z, t)}{\partial x^2} \frac{\partial^2 x}{\partial z^2}$. Omschrijven geeft dan vervolgens

$$\frac{\partial^2 P(z, t)}{\partial x^2} = \frac{\partial^2 P(z, t)}{\partial z^2} \frac{\partial^2 z}{\partial x^2} = e^{-2z} \frac{\partial^2 P(z, t)}{\partial z^2}.$$

Voor de eerste term aan de rechterkant van (4.3) krijgen we dan:

$$\begin{aligned} D_0(t) \frac{\partial^2}{\partial x^2}(x^2 P(x, t)) &= D_0(t) \left(e^{-2z} \left(\frac{\partial^2}{\partial z^2} (e^{2z} P(z, t)) \right) \right) \\ &= D_0(t) \left(4P(z, t) + 4 \frac{\partial P(z, t)}{\partial z} + \frac{\partial^2 P(z, t)}{\partial z^2} \right). \end{aligned}$$

Voor de tweede term aan de rechterkant van de vergelijking (4.1) constateren we eerst dat $\frac{\partial P(z, t)}{\partial x} = \frac{\partial P(z, t)}{\partial z} \frac{\partial z}{\partial x}$, dus $\frac{\partial P(z, t)}{\partial x} = \frac{1}{x} \frac{\partial P(z, t)}{\partial z}$. Dit substitueren we in de tweede term:

$$\begin{aligned} -\frac{\partial}{\partial x}[g_0(t) - g_1(t)\ln(x)]x P(x, t) &= -\frac{1}{e^z} \frac{\partial}{\partial z}((g_0(t) - g_1(t)z)e^z P(z, t)) \\ &= g_1(t)P(z, t) - (g_0(t) - g_1(t)z)P(z, t) \\ &\quad - (g_0(t) - g_1(t)z) \frac{\partial}{\partial z} P(z, t). \end{aligned}$$

Voor het omschrijven van $P(\alpha x, t)$ gebruiken we dat $\alpha x = \alpha e^z$ en dus geeft dit $\ln(\alpha x) = \ln(\alpha) + z$. Dus $P(\alpha x, t) = P(z + \ln(\alpha), t)$. Wanneer we alle haakjes uitwerken en de berekeningen

van de eerste en de tweede term samen samenvoegen met de derde en vierde term, komen we uit op de volgende Fokker-Planck vergelijking:

$$\begin{aligned} \frac{\partial P(z, t)}{\partial t} = & D_0(t) \frac{\partial^2 P(z, t)}{\partial z^2} + (4D_0(t) - g_0(t) + g_1(t)z) \frac{\partial P(z, t)}{\partial z} \\ & + (4D_0(t) - g_0(t) + g_1(t) - B_0(t) - \mu_0(t))P(z, t) \\ & + g_1(t)zP(z, t) + \alpha^2 B_0(t)P(z + \ln(\alpha), t) \end{aligned} \quad (4.4)$$

voor $-\infty < z < \infty$. Overigens hebben de waarden van de scalaires voor beide $D_0(t)$ in Lo's artikel de waarden drie en twee, in plaats van vier. Dit verschilt met mijn berekeningen. Wellicht heeft hij een foutje gemaakt.

Om de oplossing van deze vergelijking te bekijken en te analyseren moet het één en ander worden omgeschreven. Lo introduceert een formele notatie:

$$P(z, t) = e^{C_6(t)z \frac{\partial}{\partial z}} e^{C_5(t)z} \tilde{P}(z, t)$$

waarbij $\tilde{P}(z, t)$ voldoet aan de vergelijking:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tilde{P}(z, t)}{\partial t} = & D_0(t) e^{2C_6(t)} \frac{\partial^2 \tilde{P}(z, t)}{\partial z^2} + F_1(t) \frac{\partial \tilde{P}(z, t)}{\partial z} + F_2(t) \tilde{P}(z, t) \\ & + C_4(t) \tilde{P}(z + \ln(\alpha) e^{C_6(t)}, t), \end{aligned} \quad (4.5)$$

waarbij

$$\begin{aligned} C_6(t) &= \int_0^t g_1(t') dt', \\ C_5(t) &= \int_0^t g_1(t') e^{-C_6(t')} dt', \\ C_4(t) &= \alpha^2 B_0(t) e^{C_5(t) e^{C_6(t)} \ln \alpha} \end{aligned}$$

en waarbij

$$\begin{aligned} F_1(t) &= 2C_5(t)D_0(t)e^{2C_6(t)} + (4D_0(t) - g_0(t))e^{C_6(t)}, \\ F_2(t) &= C_5(t)^2 D_0(t) e^{2C_6(t)} + (4D_0(t) - g_0(t))C_5(t) e^{C_6(t)} + 4D_0(t) - g_0(t) + g_1(t) - B_0(t) \\ &\quad - \mu_0(t). \end{aligned}$$

Vergelijking (4.5) is dus nu een lineaire partiële differentiaalvergelijking, zoals we wilden. Door de substitutie aan het begin van de analyse zijn onder andere de twee termen van ' $g_1(t)z$ ' van (4.4) weggevallen. Het wegvallen van deze termen maakt de vergelijking (4.5) dus lineair. Nu kunnen we de vergelijking in kleinere stappen oplossen.

Voor de differentiaalvergelijking $\frac{du}{dt} = Au(t)$ met beginconditie $u(0) = u_0$ is de oplossing $u(t) = \sum_{i=1}^n c_i v_i e^{\lambda_i t}$ ook wel te schrijven als een matrix exponential $u(t) = e^{At} u_0$. Lo zal alles in deze formele matrix exponential notatie schrijven. Wij zullen voor de analyse de gebruikelijke partiële differentiaalvergelijking technieken gebruiken. Toch zullen we

ook gebruik maken van deze formele notatie, omdat het wel voordelen geeft. Allereerst bekijken we de vergelijking (4.5) zonder de laatste term $C_4(t)\tilde{P}(z + \ln(\alpha)e^{C_6(t)}, t)$:

$$\frac{\partial \tilde{P}(z, t)}{\partial t} = D_1(t) \frac{\partial^2 \tilde{P}(z, t)}{\partial z^2} + F_1(t) \frac{\partial \tilde{P}(z, t)}{\partial z} + F_2(t) \tilde{P}(z, t) \quad (4.6)$$

waarbij $D_1(t) = D_0(t)e^{2C_6(t)}$. Door het scheiden van variabelen en beide kanten van de vergelijking te integreren krijgen we uit het laatste gedeelte van (4.6) de oplossing $\tilde{P}(z, t) = e^{\int_0^t F_2(t')dt'} \tilde{P}_0(z)$. Dit is ook wel de oplossing van het volgende stelsel differentiaalvergelijking met bijbehorende beginconditie:

$$\begin{cases} \frac{\partial P(z, t)}{\partial t} = F_2(t)P(z, t), \\ P(z, 0) = P_0(z). \end{cases}$$

De oplossing $\tilde{P}(z, t) = e^{\int_0^t F_2(t')dt'} \tilde{P}_0(z)$ is zoals we kunnen zien geschreven in de notatie van een matrix exponential. Op vergelijkbare manier krijgen we uit het tweede gedeelte het volgende stelsel met bijbehorende beginconditie:

$$\begin{cases} \frac{\partial P(z, t)}{\partial t} = F_1(t) \frac{\partial P(z, t)}{\partial z}, \\ P(z, 0) = P_0(z). \end{cases} \quad (4.7)$$

Om deze vergelijking op te lossen bekijken we $P(z, t) = g(\xi)$, met $\xi = z + \int_0^t F_1(t')dt'$. De functie g wordt dus gegeven door $\tilde{P}(z, 0) = P_0(z) = g(\xi) = g(z)$. We schrijven nu de beide kanten van (4.7) uit:

$$\begin{cases} \frac{\partial P(z, t)}{\partial t} = \frac{\partial g}{\partial \xi} \frac{\partial \xi}{\partial t} = \frac{\partial g}{\partial \xi} F_1(t), \\ F_1(t) \frac{\partial P}{\partial z} = F_1(t) \frac{\partial g}{\partial \xi} \frac{\partial \xi}{\partial z} = \frac{\partial g}{\partial \xi} F_1(t). \end{cases}$$

Dus $P(z, t) = g(\xi)$ voldoet aan deze vergelijking en bovendien is deze oplossing dus ook formeel te schrijven als $P(z, t) = e^{\int_0^t F_1(t')dt'} \frac{\partial}{\partial z} P_0(z)$. Tot slot verkrijgen we op dezelfde wijze uit het eerste gedeelte van (4.6) het volgende stelsel met bijbehorende beginconditie:

$$\begin{cases} \frac{\partial P(z, t)}{\partial t} = D_1(t) \frac{\partial^2 P(z, t)}{\partial z^2} \\ P(z, 0) = P_0(z). \end{cases}$$

waarbij de oplossing voor de hele reële lijn gegeven wordt door:

$$P(z, t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi t D_1(t)}} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{(z-z')^2}{4D_1(t)}} P(z', t) dz'. \quad (4.8)$$

De afleiding van deze oplossing is terug te vinden in het boek van Strauss (1992). De oplossing is bovendien formeel te schrijven als $P(z, t) = e^{\int_0^t D_1(t')dt'} \frac{\partial^2}{\partial z^2} P_0(z)$.

Het laatste gedeelte van (4.5) geeft tot slot de vergelijking:

$$\frac{\partial \tilde{P}(z, t)}{\partial t} = C_4(t) \tilde{P}(z + \ln(\alpha)e^{C_6(t)}, t).$$

We zien dat de argumenten van $\tilde{P}$ aan de linkerkant en rechterkant van de vergelijking van elkaar verschillen. Daarom wordt deze vergelijking ook een functionale differentiaal vergelijking genoemd. Om de oplossing van deze vergelijking net zoals de andere oplossingen te kunnen schrijven als een matrix exponential, moeten we eerst even teruggaan naar de tweede vergelijking (4.7) waarvan de oplossing gegeven wordt door:

$$\begin{aligned} P(z, t) &= e^{\int_0^t F_1(t') dt' \frac{\partial}{\partial z}} P_0(z), \\ g(z + \int_0^t F_1(t') dt') &= e^{\int_0^t F_1(t') dt' \frac{\partial}{\partial z}} g(z), \\ g(z + \eta) &= e^{\eta \frac{\partial}{\partial z}} g(z). \end{aligned}$$

Deze laatste regel wordt door Lo geïntroduceerd als de eerste van de drie identiteiten die gebruikt worden om de uiteindelijk oplossing van de Fokker-Planck vergelijking te vinden. Met behulp van deze identiteit bekijken we het laatste gedeelte van (4.5) en dit geeft ons:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tilde{P}(z, t)}{\partial t} &= C_4(t) \tilde{P}(z + \ln(\alpha) e^{C_6(t)}, t), \\ &= C_4(t) e^{\ln(\alpha) e^{C_6(t)} \frac{\partial}{\partial z}} P(z, t), \\ P(z, t) &= e^{\int_0^t C_4(t') e^{\ln(\alpha) e^{C_6(t')}} \frac{\partial}{\partial z} dt'} P_0(z). \end{aligned}$$

We hebben dus de Fokker-Planck vergelijking in delen opgelost. De oplossingen voegen we nu samen en dit geeft ons uiteindelijk de volgende formele schrijfwijze van de oplossing (zoals gegeven in Lo (2007)):

$$P(z, t) = e^{C_6(t) z \frac{\partial}{\partial z}} e^{C_5(t) z} e^{\int_0^t dt' (C_4(t') e^{\ln(\alpha) e^{C_6(t')}} \frac{\partial}{\partial z})} e^{C_1(t) \frac{\partial^2}{\partial z^2} + C_2(t) \frac{\partial}{\partial z} + C_3(t)} P(z, 0). \quad (4.9)$$

De tweede identiteit die geïntroduceerd wordt is $e^{\eta z \frac{\partial}{\partial z}} g(z) = g(ze^\eta)$. Laat $\tilde{P}(z, t) = g(ze^{f(t)})$ zijn. We nemen nu beide partiële afgeleiden van $\tilde{P}(z, t)$:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tilde{P}(z, t)}{\partial t} &= \frac{\partial g}{\partial \xi} \frac{\partial \xi}{\partial t} = \frac{\partial g}{\partial \xi} z f'(t) e^{f(t)}, \\ \frac{\partial \tilde{P}(z, t)}{\partial z} &= \frac{\partial g}{\partial \xi} \frac{\partial \xi}{\partial z} = \frac{\partial g}{\partial \xi} e^{f(t)}. \end{aligned}$$

Omschrijven geeft dat $\tilde{P}(z, t)$ voldoet aan de differentiaalvergelijking:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tilde{P}(z, t)}{\partial t} &= f'(t) z \frac{\partial \tilde{P}(z, t)}{\partial z}, \\ \frac{\partial \tilde{P}(z, t)}{\partial z} &= \eta z \frac{\partial \tilde{P}(z, t)}{\partial z}. \end{aligned}$$

Deze vergelijking komt in deze analyse niet expliciet voor, maar we maken wel gebruik van deze identiteit. De derde en laatste identiteit worden gegeven door (4.8) en deze

oplossing voldoet aan de vergelijking:

$$\frac{\partial \tilde{P}(z, t)}{\partial t} = D_1(t) \frac{\partial^2 \tilde{P}(z, t)}{\partial z^2},$$

$$\frac{\partial \tilde{P}(z, t)}{\partial t} = \eta \frac{\partial^2 \tilde{P}(z, t)}{\partial z^2}.$$

Lo gebruikt dus opgesomd de volgende identiteiten voor het oplossen van de Fokker-Planck vergelijking:

$$e^{\eta \frac{\partial}{\partial z}} g(z) = g(z + \eta), \quad (4.10)$$

$$e^{\eta z \frac{\partial}{\partial z}} g(z) = g(ze^\eta), \quad (4.11)$$

$$e^{\eta \frac{\partial^2}{\partial z^2}} g(z) = \frac{1}{\sqrt{4\pi\eta}} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{(z-z')^2}{4\eta}} g(z') dz'. \quad (4.12)$$

Door gebruik te maken van deze identiteiten (4.10), (4.11) en (4.12) kan de vergelijking (4.9) worden geschreven naar:

$$P(z, t) = e^{C_3(t)} e^{z C_5(t) e^{C_6(t)}} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} \int_0^t dt_1 \int_0^{t_1} dt_2 \dots \int_0^{t_{n-1}} dt_n \prod_{k=1}^n C_4(t_k) \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{4\pi C_1(t)}} e^{-\frac{(ze^{C_6(t)} + C_2(t) + \ln(\alpha) \sum_{m=1}^n e^{C_6(t_m)})^2}{4C_1(t)}} P(z', 0) dz', \quad (4.13)$$

waarbij

$$C_1(t) = \int_0^t D_0(t') e^{2C_6(t')} dt',$$

$$C_2(t) = \int_0^t F_1(t') dt',$$

$$C_3(t) = \int_0^t F_2(t') dt'.$$

Voor het eerste gedeelte van deze omschrijving bekijken we het laatste gedeelte van (4.9). Om aan te geven bij elke stap welke identiteit gebruikt wordt, gebruiken we (1), (2) of (3) voor respectievelijk de identiteiten (4.10), (4.11) en (4.12):

$$\begin{aligned} e^{C_1(t) \frac{\partial^2}{\partial z^2} + C_2(t) \frac{\partial}{\partial z} + C_3(t)} P(z, 0) &= e^{C_3(t)} \left(e^{C_2(t) \frac{\partial}{\partial z}} e^{C_1(t) \frac{\partial^2}{\partial z^2}} P(z, 0) \right) \\ &\stackrel{(3)}{=} e^{C_3(t)} \left(e^{C_2(t) \frac{\partial}{\partial z}} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{4\pi C_1(t)}} e^{-\frac{(z-z')^2}{4C_1(t)}} P(z', 0) dz' \right) \\ &\stackrel{(1)}{=} e^{C_3(t)} \left(\int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{4\pi C_1(t)}} e^{-\frac{(z+C_2(t)-z')^2}{4C_1(t)}} P(z', 0) dz' \right) \\ &=: e^{C_3(t)} Q(z, t). \end{aligned}$$

Hier boven is $Q(z, t)$ een verkorte versie van die resterende integraal tussen haakjes.

Voor het tweede gedeelte bekijken we nu het middelste gedeelte van de oplossing (4.9) samen met het eerste gedeelte van de omschrijving:

$$\begin{aligned}
e^{C_3(t)} \left(e^{\int_0^t C_4(t') e^{ln(\alpha) e^{C_6(t')} \frac{\partial}{\partial z} dt'} \right) Q(z, t) &= e^{C_3(t)} \left(\sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} \left(\int_0^t C_4(t') e^{ln(\alpha) e^{C_6(t')} \frac{\partial}{\partial z} dt'} \right)^n \right) Q(z, t) \\
&= e^{C_3(t)} \left(\sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} \int_0^t \int_0^t dt_1 dt_2 \dots \int_0^t dt_n \left(\prod_{k=1}^n C_4(t_k) \right) \right. \\
&\quad \left. e^{ln(\alpha) \sum_{m=1}^n e^{C_6(t_m)} \frac{\partial}{\partial z}} \right) Q(z, t) \\
&\stackrel{(1)}{=} e^{C_3(t)} \left(\sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} \int_0^t \int_0^t dt_1 dt_2 \dots \int_0^t dt_n \left(\prod_{k=1}^n C_4(t_k) \right) \right. \\
&\quad \left. Q(z + ln(\alpha) \sum_{m=1}^n e^{C_6(t_m)}, t) \right)
\end{aligned}$$

Bij de eerste stap hier nemen we de machtreeks van de e-macht. Wanneer we $Q(z + ln(\alpha) \sum_{m=1}^n e^{C_6(t_m)}, t)$ volledig uitschrijven, krijgen we:

$$\begin{aligned}
&e^{C_3(t)} \left(\sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} \int_0^t dt_1 \int_0^t dt_2 \dots \int_0^t dt_n \left(\prod_{k=1}^n C_4(t_k) \right) \right. \\
&\quad \left. \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{4\pi C_1(t)}} e^{-\frac{(z + C_2(t) - z' + ln(\alpha) \sum_{m=1}^n e^{C_6(t_m)})^2}{4C_1(t)}} P(z', 0) dz' \right)
\end{aligned}$$

Voeg dit tenslotte samen met het eerste gedeelte van (4.9) en laat $R = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} \int_0^t dt_1 \int_0^t dt_2 \dots \int_0^t dt_n \prod_{k=1}^n C_4(t_k)$:

$$\begin{aligned}
&e^{C_3(t)} \left(e^{C_6(t)z \frac{\partial}{\partial z}} e^{C_5(t)z} Q \left(z + ln(\alpha) \sum_{m=1}^n e^{C_6(t_m)}, t \right) R \right) \\
&\stackrel{(1)}{=} e^{C_3(t)} \left(e^{zC_5(t)e^{C_6(t)}} Q \left(ze^{C_6(t)} + z + ln(\alpha) \sum_{m=1}^n e^{C_6(t_m)}, t \right) R \right)
\end{aligned}$$

Hier is de eerste identiteit toegepast, waarbij $f(z) = e^{C_5(t)z} Q(z + ln(\alpha) \sum_{m=1}^n e^{C_6(t_m)}, t)$. Uitschrijven van de termen Q en R geven uiteindelijk de oplossing (4.13).

In het volgende hoofdstuk bekijken we een aantal voorbeelden, waarin bepaalde keuzes worden gemaakt voor de parameters. Hoewel de oplossing (4.13) er niet zo vriendelijk uitziet, is het wel mogelijk om voor specifieke keuzes voor de parameters deze oplossing te plotten. Op deze manier kan er enig inzicht verkregen worden.

5 Voorbeelden

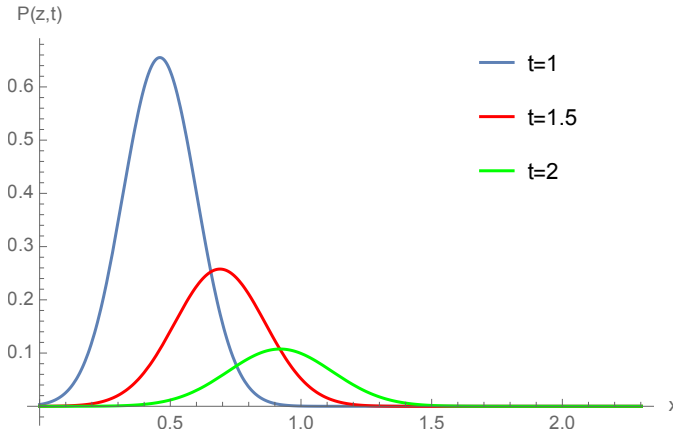
Nu de oplossing van de Fokker-Planck vergelijking volledig is afgeleid, kunnen we kijken naar wat de oplossing precies voorstelt. Wat zeggen de plots ons? We bekijken verschillende situaties en geven daarbij andere waarden aan bepaalde parameters. In alle situaties neemt Lo voor de beginconditie $P(z, 0) = \delta(z)$, de Dirac-Delta functie. Een aantal waarden die gebruikt worden door Lo in alle situaties zijn: $\alpha = 2$, $D_0(t) = 0.01$, $\mu_0(t) = 1$ en $g_0(t) = 0.5$. In de plots wordt de dichtheid cellen $P(z, t)$ uitgezet tegen de grootte x , waarbij $x = e^z$.

5.1 Geen celdelingen

We bekijken allereerst de situatie waarin er geen sprake is van celdelingen, dus $B_0(t) = 0$. Zenuwcellen zijn een voorbeeld van cellen waarbij geen celdelingen plaatsvinden (Edelstein-Keshet, 2005). We hebben in Hoofdstuk 3.1 gelezen dat ook cellen die beschadigd zijn, niet aan celdeling kunnen doen. De oplossing van de Fokker-Planck vergelijking afgeleid in het vorige hoofdstuk wordt dan een stuk simpeler:

$$P(z, t) = e^{C_3(t)} e^{zC_5(t)e^{C_6(t)}} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{4\pi C_1(t)}} e^{-\frac{(ze^{C_6(t)} - z' + C_2(t))^2}{4C_1(t)}} P(z', 0) dz'.$$

De plot die hierbij hoort is Figuur 5.1. De bijbehorende Fokker-Planck vergelijking die



Figuur 5.1: De plot van de dichtheid cellen $P(z, t)$ tegen de grootte x voor $B_0(t) = 0$.

bij oplossing (5.1) hoort, kan in verband worden gebracht met het bekende Ornstein-Uhlenbeck proces (Lo, 2007). Wat we in Figuur 5.1 kunnen zien is dat het aantal cellen

daalt, naarmate de grootte van de cellen toeneemt over de tijd. We zitten in een situatie waarin er geen celdelingen plaatsvinden. Wat overblijft is dat cellen die er zijn, kunnen groeien (toename grootte) en verder alleen nog kunnen doodgaan (afname aantal cellen).

5.2 Geen geremde groei

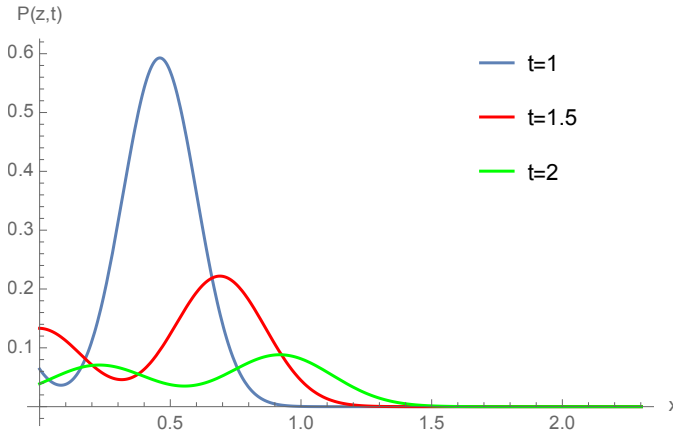
In het geval van $g_1(t) = 0$ is er geen sprake meer van een afnemende groei. In deze situatie geldt de celgroeiwet van Gompertz dus ook niet. De term $g_1(t)\ln(x)$ zal dan wegvallen en we krijgen voor de groeifactor de term $g(x, t) = g_0(t)x$. Het groeimodel dat we dan verkrijgen, noemen we ook wel de exponentiële groeimodel. De oplossing $P(z, t)$ wordt dan van de volgende vorm:

$$P(z, t) = e^{\bar{C}_3(t)} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{[\lambda(t)]^n}{n!} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{4\pi C_1(t)}} e^{-\frac{(z-z' + \bar{C}_2(t) + n\ln(\alpha))^2}{4C_1(t)}} P(z', 0) dz',$$

waarbij

$$\begin{aligned} \lambda(t) &= \alpha^2 \int_0^t B_0(t') dt', \\ \bar{C}_2(t) &= \int_0^t 4D_0(t') - g_0(t') dt', \\ \bar{C}_3(t) &= \int_0^t 4D_0(t') - g_0(t') - B_0(t') - \mu_0(t') dt'. \end{aligned}$$

De plot die hierbij hoort is Figuur 5.2. De grafieken van de plot (5.2) laten nu



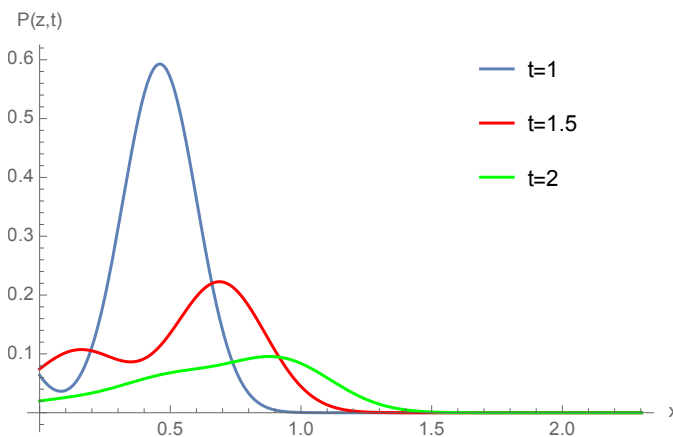
Figuur 5.2: De plot van de dichtheid cellen $P(z, t)$ tegen de grootte x voor $g_1(t) = 0$.

golfbewegingen zien. Er is nu wel sprake van celdelingen. Wanneer een cel zichzelf deelt, zal het aantal kleinere cellen weer toenemen. Het aantal grote cellen zal dan afnemen. Dit zal voor meerdere pieken moeten zorgen. Helaas zijn die pieken in deze plot niet goed te zien, maar ze zijn wel goed waarneembaar in de plots die Lo heeft gemaakt.

5.3 Het effect van therapie op de tumorgroei

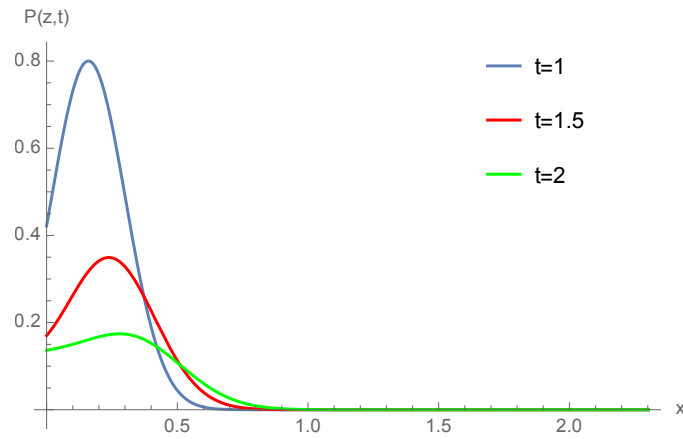
Tot slot willen we kijken wat voor effecten therapieën hebben op de tumorgroei. Hiervoor wordt de term $g_0(t)$ vervangen voor $g_0(t) - W(t)$, waarbij $W(t)$ niet-negatief is. Dit is omdat we de eliminatie van (delen van) tumoren willen modelleren. Bij deze term kunnen we denken aan de werking van verschillende soorten medicijnen bij verschillende hoeveelheden. Het ene medicijn zal wellicht meer aanslaan bij sommige patiënten dan bij andere en de hoeveelheden kunnen natuurlijk ook invloed hebben op het wel of niet effectief slinken van een tumor. De term $W(t)$ is ook tijdsafhankelijk, omdat medicijnen een bepaalde tijdsduur hebben waarin ze effectief zijn. Een andere mogelijkheid is dat de effecten pas na een bepaalde tijdsduur te zien zijn. Voor deze $W(t)$ kunnen we dus verschillende waarden geven, maar de waarde is vaak op voorhand onbekend. Dit komt omdat we simpelweg niet exact kunnen voorspellen wat voor invloed een medicijn heeft op een tumor. Albano (2012) beschrijft in zijn artikel wel hoe hij de term $W(t)$ zal kunnen benaderen. Kennis wat $W(t)$ allemaal doet is immers essentieel, omdat het dan mogelijk is om van buiten het lichaam invloed uit te oefenen op de groei van tumoren en omdat het ook meer duidelijkheid kan geven hoe een therapie werkt.

We nemen de volgende waarden voor de parameters $B_0(t) = 0.1$, $g_1(t) = 0.5$. We plotten voor de tijdseenheden $t = 1, t = 1.5$ en $t = 2$. De plot die hierbij hoort is Figuur 5.3. De grafieken schuiven op naar rechts, maar nemen wel kleinere waarden aan. Wat



Figuur 5.3: De plot van de dichtheid cellen $P(z, t)$ tegen de grootte x voor $g_1(t) = 0.5$.

opvalt is dat de grootte van de cellen toeneemt, maar het aantal cellen met die grootte afneemt, naarmate de tijd vordert. Cellen groeien, maar zullen op een gegeven moment zichzelf delen in twee dochtercellen. Het aantal grote cellen zal dan vervangen worden door het aantal net nieuw-geboren cellen. Ook cellen zullen op een gegeven moment kunnen sterven. De plot met $W(t) = 0.3$ wordt gegeven door Figuur (5.4). Lo kiest voor $W(t)$ de waarde 1, maar dit geeft geen duidelijke plot. De keuze voor de waarde 0.3 is mogelijk, omdat $W(t)$ niet negatief is. Het is dan goed om te zien dat ook voor kleinere waarden voor $W(t)$ de grootte van de cellen slinkt. De pieken zijn wel hoger, maar dat zijn de cellen die niet meer groter worden. Stel dat we aannemen dat cellen



Figuur 5.4: De plot van de dichtheid cellen $P(z,t)$ tegen de grootte x voor $g_1(t) = 0.5$ en $W(t) = 0.3$.

zichzelf pas gaan delen wanneer ze een bepaalde grootte door groei bereiken. Als men vervolgens in staat zal zijn om een bepaalde therapie toe te kunnen passen zodat cellen die grootte niet zouden bereiken, dan voorkom je verdere celdelingen van kankercellen. Dit is natuurlijk winst.

6 Discussie

We hebben bij deze bachelorscriptie gekeken naar een model voor de groei van cellen in tumoren. Hierbij hebben we voornamelijk gekeken naar een artikel dat geschreven is door Lo in 2007. Lo heeft gekeken naar de tumorgroei door gebruik te maken van de Fokker-Planck vergelijking. Deze Fokker-Planck vergelijking hebben we afgeleid en we hebben gezien waar deze vergelijking vandaan komt. Het is opvallend dat we een biologisch proces als het groeien van cellen kunnen koppelen aan een proces als diffusie, waar we als wiskundigen meer van af weten.

Op het eerste gezicht lijkt wat Lo allemaal gedaan heeft heel omslachtig, overbodig en onnodig ingewikkeld. Hij heeft alles zo kort opgeschreven, dat het niet makkelijk was om te achterhalen wat hij allemaal doet en waarom hij bepaalde keuzes maakt. Sterker nog, het is ook niet gelukt om voor alles een uitleg te geven en volgens mij heb ik ook wat fouten in het artikel gevonden. Toch heeft het werk wat Lo heeft gedaan wel nut gehad, want drie jaar later in 2010 heeft Lo een uitbreiding op dit model voor tumorgroei beschreven. In dat artikel claimt hij dat de grootte van cellen een limiet heeft. Cellen kunnen dus niet oneindig blijven groeien. Ook Albano et al. (2012) gebruikt bij het modelleren van tumorgroei hetgeen Lo in 2007 en 2010 heeft gedaan. Albano et al. gebruikt zelfs echte data om de term $W(t)$ uit Hoofdstuk 5.3 te benaderen. Dit zegt dus dat wat Lo gedaan heeft niet op zichzelf staat, maar dat in de praktijk er wat mee gedaan kan worden. Ondanks dat de oplossing er niet zo vriendelijk uit ziet, is het wel een expliciete oplossing die geplot kan worden en over die plots kunnen we het één en ander concluderen.

Het doel van deze bachelorscriptie was niet het bedenken van iets nieuws, maar meer het proberen te begrijpen wat andere mensen hebben gedaan. Dat begrijpen is op zekere hoogte wel gelukt, maar er is ook heel veel nog niet duidelijk geworden. Waarom hebben we niet precies dezelfde plots kunnen krijgen als Lo? Waarom neemt hij bepaalde waarden voor de verschillende parameters?

Tot slot is er de vraag of iemand uit de kliniek iets aan dit onderzoek zal kunnen hebben? Ik denk niet dat de wiskundige analyse heel veel nut heeft voor iemand die geen tot weinig kennis heeft van wiskunde. Het kan wel waarde hebben, op het moment dat we in staat zijn kwantitatieve waarden te geven aan verschillende soorten behandelingsmethoden en medicijnen (en dus dat we kunnen afwegen welke methode of welk medicijn beter werkt dan de andere). Men zou dan met $W(t)$ meer simulaties kunnen maken en kunnen controleren wat er met de groei van tumoren gebeurt. Er is tegenwoordig veel te lezen over kankeronderzoek waarin medicijnen en behandelingsmethoden op maat gemaakt worden voor elk individueel patiënt. Simulaties die gemaakt worden, hoeven dus niet alleen algemene simulaties te zijn, maar kunnen zeker ook gepersonaliseerd zijn. Daar zal dit onderzoek zeker van waarde kunnen zijn.

Appendix

Per definitie is

$$\int_{-\infty}^{\infty} f(x)\delta(x)dx = f(0).$$

Dan geldt voor de Fouriertransformatie:

$$\begin{aligned} F(\delta(x)) &= \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \delta(x)e^{i\omega x} dx \\ &= \frac{1}{2\pi} e^{i0} \\ &= \frac{1}{2\pi} \\ &=: F(\omega). \end{aligned}$$

Dan wordt de inverse Fouriertransformatie gegeven door:

$$f(x) = \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega)e^{-i\omega x} d\omega.$$

Dus voor $F(\omega) = \frac{1}{2\pi}$ hebben we de integraal representatie van $\delta(x)$:

$$\delta(x) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-i\omega x} d\omega.$$

We nemen nu de afgeleide van $\delta(x)$ en substitueren dit in de Fouriertransformatie en dit geeft ons:

$$\begin{aligned} F(\delta'(x)) &= \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \delta'(x)e^{i\omega x} dx \\ &= -\frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \delta(x)(e^{i\omega x})' dx \\ &= -\frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \delta(x)(i\omega)e^{i\omega x} dx \\ &= -\frac{1}{2\pi}(i\omega) \\ &=: F(\omega). \end{aligned}$$

Dit geeft ons tot slot:

$$\begin{aligned} \delta'(x) &= \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega)e^{-i\omega x} d\omega \\ &= -\frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} (i\omega)e^{-i\omega x} d\omega. \end{aligned}$$

Dankwoord

Via deze weg wil ik graag een aantal mensen bedanken die mij in mijn bachelorstudie Biomedische Wiskunde aan de Vrije Universiteit Amsterdam gesteund en geholpen hebben. Uiteraard ben ik de docenten dankbaar voor hun geduld, tijd en kennisoverdracht, waaronder mijn begeleider Dr. Robert Planqué, mijn medestudenten en goede vrienden. Tot slot wil ik deze bachelorscriptie (hoewel het geen meesterstuk is) opdragen aan mijn vader, die spijtig genoeg vlak voor mijn studie is overleden als gevolg van uitgezaaide darmkanker. Hij was mijn mentor en studeerde als eerste van de familie af aan een universiteit. Zijn voorbeeld heeft mij altijd gemotiveerd om hetzelfde te bereiken als hij.

Bibliografie

- [1] Edelstein-Keshet, L. (2005). *Mathematical Models in Biology*. Philadelphia, PA: Society for Industrial and Applied Mathematics.
- [2] Okubo, A. (1980). *Diffusion and Ecological Problems: Mathematical Models*. New York, NY: Springer-Verlag.
- [3] Diekmann, O., Heijmans, H.J.A.M., Thieme, H.R. (1984). On the stability of the cell size distribution. *Journal of Mathematical Biology*, 19(2), 227-248.
- [4] Lo, C.F. (2007). Stochastic Gompertz model of tumour cell growth. *Journal of Theoretical Biology*, 248(2), 317-321.
- [5] Lo, C.F. (2010). A Modified stochastic Gompertz model of tumour cell growth. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 11(1), 3-11.
- [6] Albano, G., Giorno, V., Román-Román, P., Torres-Ruiz F. (2011). Inferring the effect of therapy on tumors showing stochastic Gompertzian growth. *Journal of Theoretical Biology*, 267(1), 67.
- [7] Strauss, W.A. (1992). *Partial Differential Equations: An Introduction*. (n.p.):John Wiley and Sons, Inc.
- [8] Olver, P.J. (2014). *Introduction to Partial Differential Equations*. New York, NY: Springer-Verlag.