

Finite Elemente Methoden mit Anwendung auf Probleme der Chemotaxis

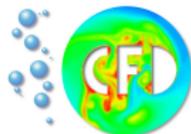
Präsentation der Diplomarbeit

Robert Strehl

Technische Universität Dortmund
Institut für Angewandte Mathematik

Betreuer: Prof. Dr. Stefan Turek

10. März, 2010



- 1 Kurzbeschreibung
- 2 Problematik
- 3 Numerik
- 4 Zusammenfassung

- 1 Kurzbeschreibung
- 2 Problematik
- 3 Numerik
- 4 Zusammenfassung

Thema: Finite Elemente Methoden mit Anwendung auf Probleme der Chemotaxis

Chemotaxis bezeichnet eine nach chemischen Stoffen gerichtete Bewegung und spielt, angefangen in der frühen Zelldifferenzierung, bis hin zur Reaktion ganzer Organismen, eine entscheidene Rolle.

Wir beschränken uns auf eine Modellierung der Chemotaxis mittels partiellen Differentialgleichungen.

$$\begin{array}{l}
 \text{Gleichung für die} \\
 \text{Zellkonzentration } u: \\
 \\
 \text{Gleichung für den} \\
 \text{Chemoattraktant } c:
 \end{array}
 \quad
 \begin{array}{l}
 \frac{\partial u}{\partial t} = \underbrace{\Delta u}_{\text{Diffusion}} - \underbrace{\nabla \cdot (\chi u \nabla c)}_{\text{Chemotaxis}} \\
 \\
 \frac{\partial c}{\partial t} = \underbrace{\Delta c}_{\text{Diffusion}} - \underbrace{c + u}_{\text{Reaktion}}
 \end{array}$$

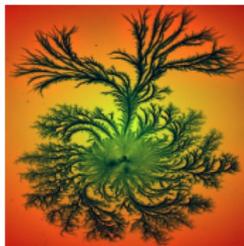
Das Ziel ist es, bestimmte chemotaktische DGLs zu analysieren und numerisch zu erfassen.

Herausforderungen:

- Modellierung komplexer chemotaktischer Phänomene
- Analyse, theoretischer Hintergrund
- Numerische Behandlung, Implementierung (2D)
- Hochinteressante Anwendungen

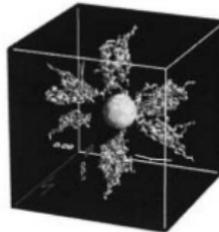
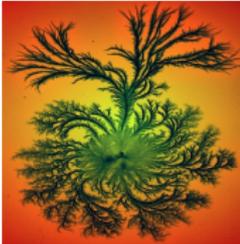
Eine numerische Behandlung chemotaktischer Modelle findet zahlreiche Anwendungen in der Praxis

- Wachstumsverhalten von Bakterien-/Pilzpopulationen
- Tumorentwicklungen
- Orientierung von Spermien
- Verhalten des Immunsystem



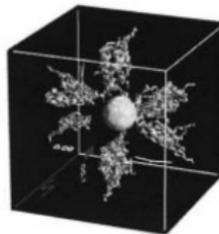
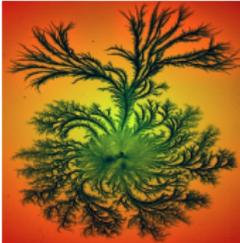
Eine numerische Behandlung chemotaktischer Modelle findet zahlreiche Anwendungen in der Praxis

- Wachstumsverhalten von Bakterien-/Pilzpopulationen
- Tumorentwicklungen
- Orientierung von Spermien
- Verhalten des Immunsystem



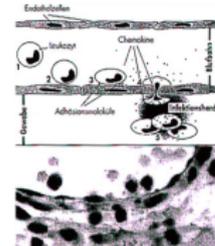
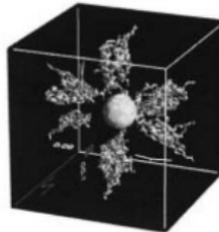
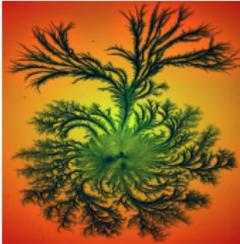
Eine numerische Behandlung chemotaktischer Modelle findet zahlreiche Anwendungen in der Praxis

- Wachstumsverhalten von Bakterien-/Pilzpopulationen
- Tumorentwicklungen
- Orientierung von Spermien
- Verhalten des Immunsystem



Eine numerische Behandlung chemotaktischer Modelle findet zahlreiche Anwendungen in der Praxis

- Wachstumsverhalten von Bakterien-/Pilzpopulationen
- Tumorentwicklungen
- Orientierung von Spermien
- Verhalten des Immunsystem



Thema der Diplomarbeit

Finite Elemente Methoden mit Anwendung auf Probleme der Chemotaxis (2D)

- Problematik eines einfachen Ansatzes
- Klassisches Modell (Blow-Up)
- Reguliertes Modell (Aggregation)
- Musterbildendes Modell

- 1 Kurzbeschreibung
- 2 Problematik**
- 3 Numerik
- 4 Zusammenfassung

Selbst für ein einfaches Modellproblem kommen wir mit numerischen Standardmethoden in Teufelsküche.

$$\begin{array}{l}
 \text{Gleichung für die} \\
 \text{Zellkonzentration } u: \\
 \\
 \text{Gleichung für den} \\
 \text{Chemoattraktant } c:
 \end{array}
 \quad
 \begin{array}{l}
 \frac{\partial u}{\partial t} = \underbrace{\Delta u}_{\text{Diffusion}} - \underbrace{\nabla \cdot (\chi u \nabla c)}_{\text{Chemotaxis}} \\
 \\
 \frac{\partial c}{\partial t} = \underbrace{\Delta c}_{\text{Diffusion}} - \underbrace{c + u}_{\text{Reaktion}}
 \end{array}$$

Hierbei ist $\nabla \cdot (\chi u \nabla c)$ gerade ein problematischer Teil, denn

Im Allgemeinen

Konvektiv-dominante (im Gegensatz zu diffusionsdominanten) pDGLs können zu numerischen Instabilitäten führen.

Idee: Relaxierte Mittelung der Schemata hoher und niedriger Ordnung.

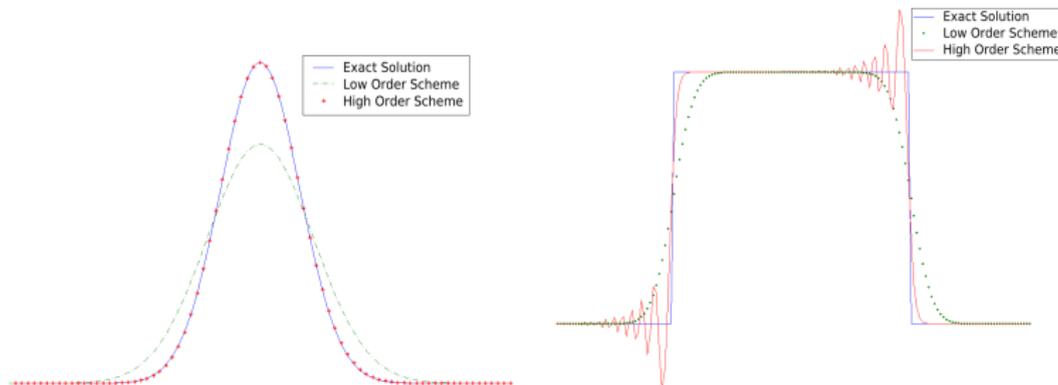


Abbildung: Vergleich der Lösungen hoher- und niedriger Ordnung

Idee: Relaxierte Mittelung der Schemata hoher und niedriger Ordnung.

Schema hoher Ordnung (impliziter Euler)

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial u}{\partial t} = \underbrace{\Delta u}_{\text{Diffusion}} - \underbrace{\nabla \cdot (\chi u \nabla c)}_{\text{Chemotaxis}} \\ \frac{\partial c}{\partial t} = \underbrace{\Delta c}_{\text{Diffusion}} - \underbrace{c + u}_{\text{Reaktion}} \end{array} \right.$$

$$\Leftrightarrow \left\{ \begin{array}{l} (M + \Delta t L - \Delta t K) u_{h,n+1} = M u_{h,n} \\ (M + \Delta t L + \Delta t M) c_{h,n+1} = \Delta t M u_{h,n} + M c_{h,n} \end{array} \right.$$

$$M = \{m_{ij}\} = \left\{ \int_{\Omega} \varphi_i \varphi_j dx \right\}$$

$$L = \{l_{ij}\} = \left\{ \int_{\Omega} \nabla \varphi_i \cdot \nabla \varphi_j dx \right\}$$

$$K = \{k_{ij}\} = \left\{ \int_{\Omega} \chi \varphi_i \nabla c_{h,n+1} \cdot \nabla \varphi_j dx \right\}$$

$$u_{h,n} = \begin{pmatrix} u_{h,n}^1 \\ \vdots \\ u_{h,n}^{n_k} \end{pmatrix}, \quad c_{h,n} = \begin{pmatrix} c_{h,n}^1 \\ \vdots \\ c_{h,n}^{n_k} \end{pmatrix}$$

Idee: Relaxierte Mittelung der Schemata hoher und niedriger Ordnung.

Schema niedriger Ordnung

Wir betrachten im folgenden stets eine Vereinfachung unserer pDGL

$$M_C \frac{du_h}{dt} = K u_h$$

Mit $D = \{d_{ij}\}$

$$\begin{cases} d_{ij} = \max\{-k_{ij}, 0, -k_{ji}\}, & \forall j \neq i \\ d_{ii} = -\sum_{j \neq i} d_{ij} \end{cases}$$

folgt ein Positivität erhaltendes **LED** Schema (M_L lumped Massematrix)

$$M_L \frac{du_h}{dt} = K^* u_h, \text{ mit } K^* = (K + D)$$

Local-Extremum-Diminishing (LED)

Ein Schema erfüllt die LED-Eigenschaft, falls im Lösungsverlauf lokale Maxima nicht wachsen und lokale Minima nicht kleiner werden können.

$$M_C \frac{du_h}{dt} = Ku_h$$

$$\Rightarrow m_L^i \frac{du_h^i}{dt} = \sum_{j \neq i} k_{ij} (u_h^j - u_h^i)$$

Sei dafür u_h^i ein lokales Maximum (resp. Minimum), d.h. $u_h^j - u_h^i \leq 0$ (resp. ≥ 0), für alle $j \neq i$.

$$k_{ij} \geq 0, \forall j \neq i \quad \Rightarrow \quad k_{ij} (u_h^j - u_h^i) \leq 0 \text{ (resp. } \geq 0) \text{ , } \forall j \neq i$$

$$\Rightarrow \quad \frac{du_h^i}{dt} \leq 0 \text{ (resp. } \geq 0)$$

Idee: Relaxierte Mittelung der Schemata hoher und niedriger Ordnung.
Jetzt kommt noch der nötige *Klebstoff*, um die Schemata zu verknüpfen
Algebraic-Flux-Correction (AFC) !

AFC liefert

- Herausfiltern überflüssiger Diffusion
- Beibehalten der hohen Auflösung
- Explizite Flusskontrolle (d.h. algebraischer Charakter)



$$f = (M_L - M_C) \frac{du_h}{dt} - Du$$

$$f_i = \sum_{j \neq i} f_{ij}, \quad f_{ij} = -f_{ji}$$

wobei f_{ij} für den antidiffusiven Fluss des Knotens j nach i steht, genauer

$$f_{ij} = \left(m_{ij} \frac{d}{dt} + d_{ij} \right) (u_h^i - u_h^j)$$

$$M_L \frac{du_h}{dt} = K^* u_h + \bar{f}, \quad \bar{f}_i = \sum_{j \neq i} \alpha_{ij} f_{ij}$$

Damit der Fluss eine echt antidiffusive Wirkung hat, setzen wir

$$f_{ij} := 0, \quad \text{falls} \quad f_{ij}(u_h^j - u_h^i) > 0$$

Alles klar? Nocheinmal im Detail...

$$f = (M_L - M_C) \frac{du_h}{dt} - Du$$

$$f_i = \sum_{j \neq i} f_{ij}, \quad f_{ij} = -f_{ji}$$

wobei f_{ij} für den antidiffusiven Fluss des Knotens j nach i steht, genauer

$$f_{ij} = \left(m_{ij} \frac{d}{dt} + d_{ij} \right) (u_h^i - u_h^j)$$

$$M_L \frac{du_h}{dt} = K^* u_h + \bar{f}, \quad \bar{f}_i = \sum_{j \neq i} \alpha_{ij} f_{ij}$$

Damit der Fluss eine echt antidiffusive Wirkung hat, setzen wir

$$f_{ij} := 0, \quad \text{falls} \quad f_{ij}(u_h^j - u_h^i) > 0$$

Alles klar? Nocheinmal im Detail...

$$f = (M_L - M_C) \frac{du_h}{dt} - Du$$

$$f_i = \sum_{j \neq i} f_{ij}, \quad f_{ij} = -f_{ji}$$

wobei f_{ij} für den antidiffusiven Fluss des Knotens j nach i steht, genauer

$$f_{ij} = \left(m_{ij} \frac{d}{dt} + d_{ij} \right) (u_h^i - u_h^j)$$

$$M_L \frac{du_h}{dt} = K^* u_h + \bar{f}, \quad \bar{f}_i = \sum_{j \neq i} \alpha_{ij} f_{ij}$$

Damit der Fluss eine echt antidiffusive Wirkung hat, setzen wir

$$f_{ij} := 0, \quad \text{falls} \quad f_{ij}(u_h^j - u_h^i) > 0$$

Alles klar? Nocheinmal im Detail...

$$f = (M_L - M_C) \frac{du_h}{dt} - Du$$

$$f_i = \sum_{j \neq i} f_{ij}, \quad f_{ij} = -f_{ji}$$

wobei f_{ij} für den antidiffusiven Fluss des Knotens j nach i steht, genauer

$$f_{ij} = \left(m_{ij} \frac{d}{dt} + d_{ij} \right) (u_h^i - u_h^j)$$

$$M_L \frac{du_h}{dt} = K^* u_h + \bar{f}, \quad \bar{f}_i = \sum_{j \neq i} \alpha_{ij} f_{ij}$$

Damit der Fluss eine echt antidiffusive Wirkung hat, setzen wir

$$f_{ij} := 0, \quad \text{falls} \quad f_{ij}(u_h^j - u_h^i) > 0$$

Alles klar? Nocheinmal im Detail...

- 1 Berechnung aller positiven / negativen anti-diffusiven Flüsse im Knoten i

$$P_i^+ = \sum_{j \neq i} \max\{0, f_{ij}\}, \quad P_i^- = \sum_{j \neq i} \min\{0, f_{ij}\}$$

- 2 Berechnung des Abstandes zum lokalen Extremum

$$Q_i^+ = \max\{0, \max_{j \neq i}(u_h^j - u_h^i)\}, \quad Q_i^- = \min\{0, \min_{j \neq i}(u_h^j - u_h^i)\}$$

- 3 Berechnung der knotenweisen Korrektur-Faktoren

$$R_i^+ = \min\left\{1, \frac{m_i Q_i^+}{\Delta t P_i^+}\right\}, \quad R_i^- = \min\left\{1, \frac{m_i Q_i^-}{\Delta t P_i^-}\right\}$$

- 4 Limitieren der anti-diffusiven Flüsse f_{ij} und f_{ji}

$$a_{ij} = \begin{cases} \min\{R_i^+, R_j^-\} & , \text{ falls } f_{ij} > 0 \\ \min\{R_i^-, R_j^+\} & , \text{ sonst} \end{cases}$$

So sieht unser semi-diskretisiertes Modellproblem aus

$$\begin{cases} M \frac{du_h}{dt} = Ku_h - Lu_h \\ M \frac{dc_h}{dt} = -Lc_h - Mc_h + Mu_h \end{cases}$$

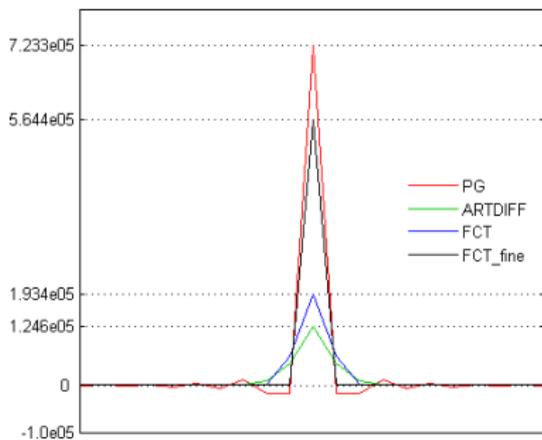
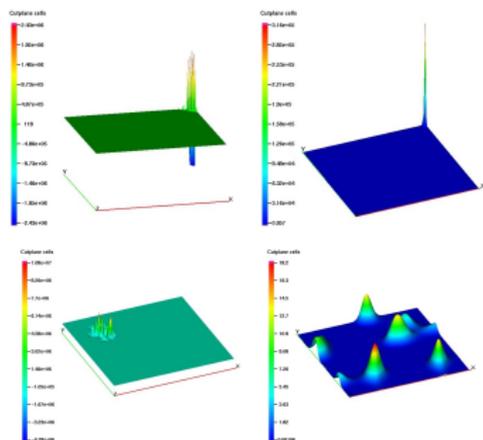
so sieht das Modellproblem unter Anwendung von AFC aus

$$\begin{cases} M_L \frac{du_h}{dt} = K^* u_h + \bar{f} - Lu_h \\ M_C \frac{dc_h}{dt} = -Lc_h - M_C c_h + M_C u_h \end{cases}$$

- 1 Kurzbeschreibung
- 2 Problematik
- 3 Numerik**
- 4 Zusammenfassung

Akkumulation von numerischen Fehlern führt zu unphysikalischen Oszillationen, sowie zu negativen Werten.

Durch AFC haben wir die Oszillationen in den Griff bekommen



Lösungsentwicklung ohne und mit AFC (links) sowie Vergleich der Schemata

Wir betrachten hier drei verschiedene chemotaktische Modelle

- **Klassisches Modell (Blow-Up)**
Blow-Up für gewisse Anfangswerte erwartet. Sehr instabil.
- **Aggregation**
Regulation der Botenstoffproduktion und Regulierung durch Rezeptorsättigung.
- **Pattern-formation**
Hinzunahme eines Quellterms (Zellwachstum) liefert erstaunliche Ergebnisse.

In einem gewissen Stadium im Lebenszyklus bilden Schleimpilze sogenannte Fruchtkörper, um ihre Verbreitung zu gewährleisten.

Wir betrachten folgendes System

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \frac{\partial u}{\partial t} = \underbrace{\Delta u}_{\text{Diffusion}} - \underbrace{\nabla \cdot (\chi u \nabla c)}_{\text{Chemotaxis}} \quad , \quad x \in \Omega \\
 \\
 \frac{\partial c}{\partial t} = \underbrace{\Delta c}_{\text{Diffusion}} - \underbrace{c + u}_{\text{Reaktion}} \quad , \quad x \in \Omega \\
 \\
 \nabla u \cdot \nu = \nabla c \cdot \nu = 0 \quad , \quad \text{auf } \partial\Omega \\
 u(0, x) = u_0(x) \quad , \quad c(0, x) = c_0(x) \quad , \quad x \in \Omega
 \end{array} \right.$$

In der Biomathematik finden sich zu diesem Phänomen (man spricht auch von einem sog. Blow-Up) schon einige Resultate. Auch der bereits entwickelte Algorithmus kann dies erfassen. Die Lösung konzentriert sich an ausgezeichneten Stellen (Mitte, Rand/Ecke eines Gebietes).

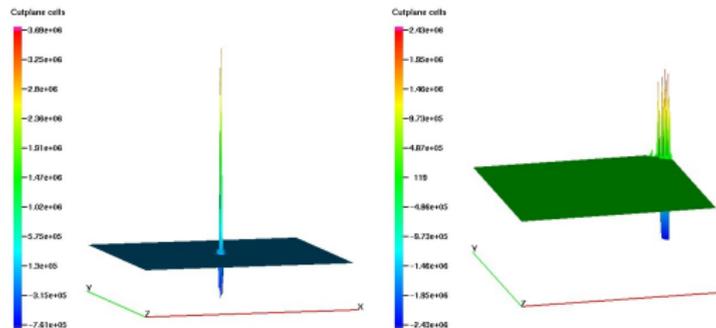


Abbildung: Lösungsverlauf ohne AFC

In der Biomathematik finden sich zu diesem Phänomen (man spricht auch von einem sog. Blow-Up) schon einige Resultate. Auch der bereits entwickelte Algorithmus kann dies erfassen. Die Lösung konzentriert sich an ausgezeichneten Stellen (Mitte, Rand/Ecke eines Gebietes).

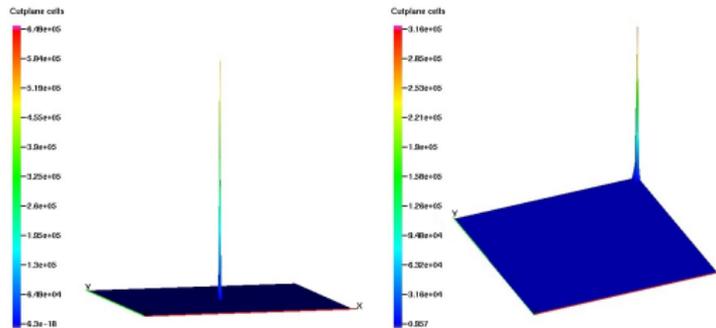


Abbildung: Lösungsverlauf mit AFC

Schleimpilze tendieren dazu, Aggregate zu bilden, um beispielsweise dem Nahrungsengpass durch minimalen energetischen Aufwand entgegenzutreten. Tatsächlich kann man diese sog. Aggregationsphase sehr schön beobachten.

Nun betrachten wir folgendes System

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \frac{\partial u}{\partial t} = \underbrace{D_1 \Delta u}_{\text{Diffusion}} - \underbrace{\alpha \nabla \cdot \left(\frac{u}{(1+c)^2} \nabla c \right)}_{\text{Chemotaxis}} \quad , \quad x \in \Omega \\
 \\
 \frac{\partial c}{\partial t} = \underbrace{D_2 \Delta c}_{\text{Diffusion}} + \underbrace{\beta \frac{wu^2}{\sigma + u^2}}_{\text{Reaktion}} \quad , \quad x \in \Omega \\
 \\
 \nabla u \cdot \nu = \nabla c \cdot \nu = 0 \quad , \quad \text{auf } \partial\Omega \\
 u(0, x) = u_0(x) \quad , \quad c(0, x) = c_0(x) \quad , \quad x \in \Omega
 \end{array} \right.$$

Numerische Auswertung dieses Systems liefert uns zutreffende Ergebnisse. Hier sehen wir, wie separate Teilkonzentrationen Aggregate bilden.

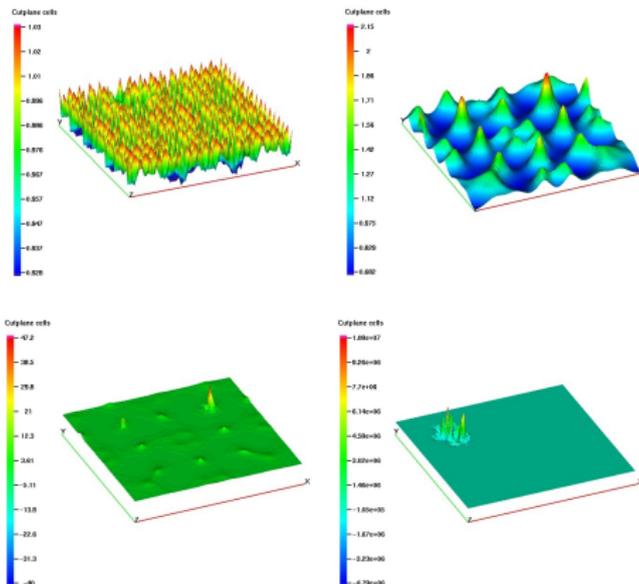


Abbildung: Lösungsverlauf ohne AFC

Numerische Auswertung dieses Systems liefert uns zutreffende Ergebnisse. Hier sehen wir, wie separate Teilkonzentrationen Aggregate bilden.

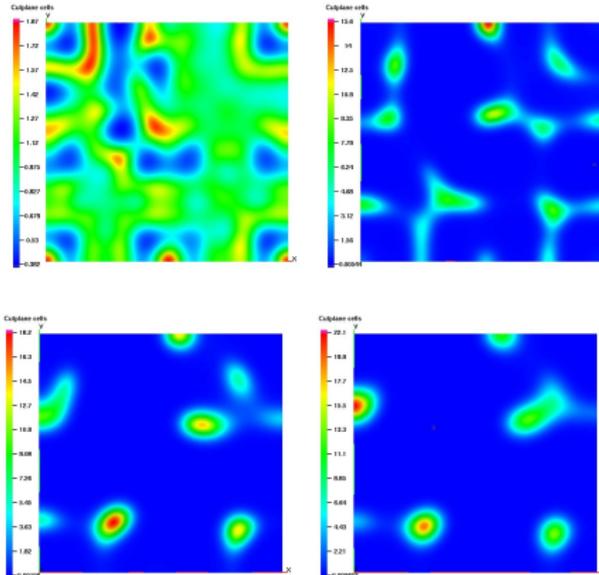
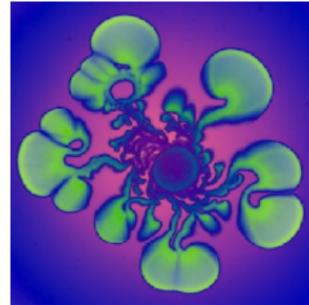
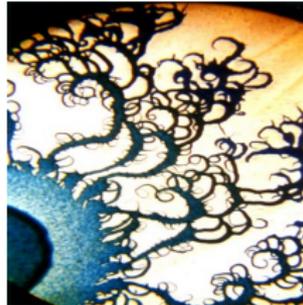
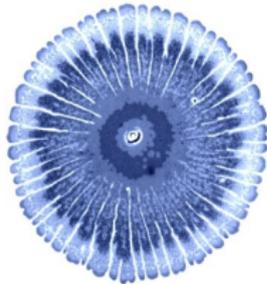


Abbildung: Lösungsverlauf mit AFC

Überraschende Resultate fanden Biologen auch bei der Untersuchung gewisser Bakterienstämme. Die Vegetation scheint gewissen Mustern / Strukturen zu folgen.



Als letztes betrachten wir folgendes System

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \frac{\partial u}{\partial t} = \underbrace{D_1 \Delta u}_{\text{Diffusion}} - \underbrace{\chi \nabla \cdot (u \nabla c)}_{\text{Chemotaxis}} + \underbrace{u^2(1-u)}_{\text{Reaktion}} \quad , x \in \Omega \\
 \\
 \frac{\partial c}{\partial t} = \underbrace{\Delta c}_{\text{Diffusion}} - \underbrace{\alpha c + u}_{\text{Reaktion}} \quad , x \in \Omega \\
 \\
 \nabla u \cdot \nu = \nabla c \cdot \nu = 0 \quad , \text{ auf } \partial\Omega \\
 u(0, x) = u_0(x) \quad , \quad c(0, x) = c_0(x) \quad , x \in \Omega
 \end{array} \right.$$

Bestimmte Modelle zeigen gewisse Strukturen in der Lösungsentwicklung.

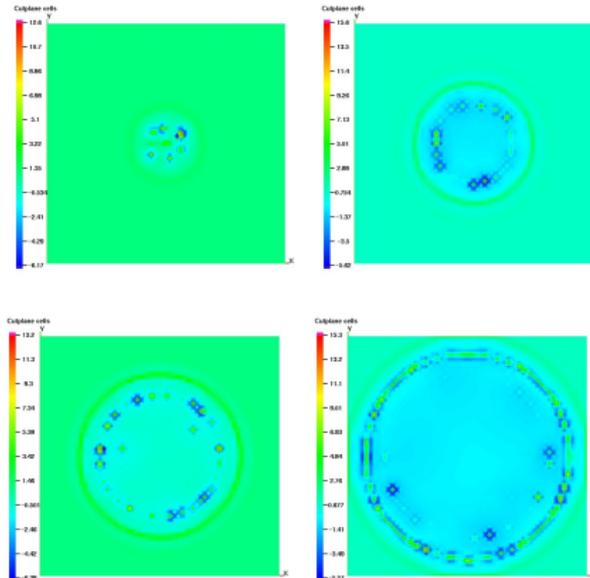


Abbildung: Lösungsverlauf ohne AFC

Bestimmte Modelle zeigen gewisse Strukturen in der Lösungsentwicklung.

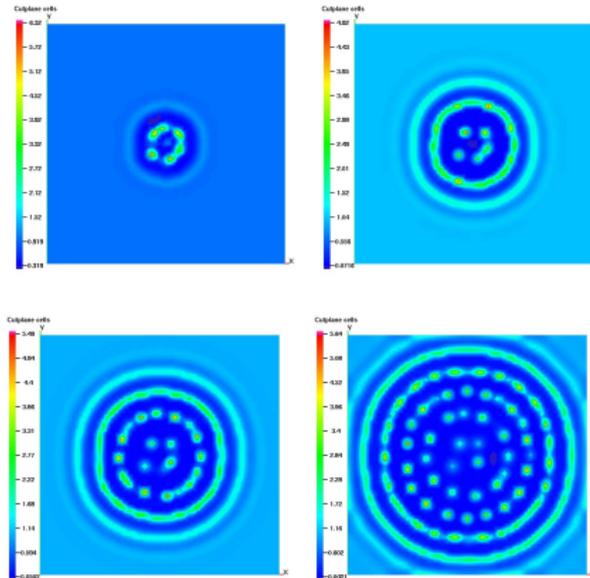


Abbildung: Lösungsverlauf mit AFC

Siehe auch DFG Mathekalender 2010.

- 1 Kurzbeschreibung
- 2 Problematik
- 3 Numerik
- 4 Zusammenfassung

- AFC eignet sich hervorragend für chemotaktische Modelle
- Chemotaktische Phänomene sind alles andere als trivial (Blow-Up, Pattern formation)
- Es gibt eine Vielzahl von Anwendungen
- Wir sind dabei biologische Abläufe zu verstehen und...
- Wir können anfangen sie mathematisch/numerisch zu erfassen

- Komplexe chemotaktische Systeme analysieren und (mathematisch) verstehen
- Übergang zu 3D
- Simulationen/Numerik verwenden um biologische/chemotaktische Entwicklungen vorherzusagen

Alles im Allem ein sehr spannendes und faszinierendes Gebiet

<http://www.mathematik.uni-dortmund.de/~rstrehl/download.html>

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Abbildungsnachweise: <http://dictybase.org/Multimedia/motility/motility.htm> ; <http://www.youtube.com/watch?v=hpHpBHJZQvU> ; <http://star.tau.ac.il/eshel/image-flow.html> ; M. A. J. Chaplain, Mathematical modelling of angiogenesis, Journal of Neuro-Oncology, Vol. 50, pp. 37-51, 2000 ; Catarina Pietschmann, MaxPlanckForschung 2009 Heft 2, Wo, bitte, geht's denn hier zum Ei? ; Linda Kinzel, Seminar Autoimmunität, Einführung Chemokine, 24./25. Juni 2006