

Wiskundig modelleren van angiogenese en contractie tijdens wondheling in zachte weefsels

TU Delft

Olmer van Rijn

August 29, 2010

1

Wondheling in fases

- Ontsteking

Wondheling in fases

- Ontsteking
- Granulatieweefsel vorming

Wondheling in fases

- Ontsteking
- Granulatieweefsel vorming
 - Contractie

Wondheling in fases

- Ontsteking
- Granulatieweefsel vorming
 - Contractie
 - Angiogenese

Wondheling in fases

- Ontsteking
- Granulatieweefsel vorming
 - Contractie
 - Angiogenese
- Sluiting

Wat gedaan met afstuderen?

- Onderzoeken beschikbare modellen

Wat gedaan met afstuderen?

- Onderzoeken beschikbare modellen
- Wat viel op tijdens dit onderzoek?

Wat gedaan met afstuderen?

- Onderzoeken beschikbare modellen
- Wat viel op tijdens dit onderzoek?
 - Twee totaal verschillende modellen voor angiogenese

Wat gedaan met afstuderen?

- Onderzoeken beschikbare modellen
- Wat viel op tijdens dit onderzoek?
 - Twee totaal verschillende modellen voor angiogenese
 - Gaffney et al

Wat gedaan met afstuderen?

- Onderzoeken beschikbare modellen
- Wat viel op tijdens dit onderzoek?
 - Twee totaal verschillende modellen voor angiogenese
 - Gaffney et al
 - Maggelakis

Wat gedaan met afstuderen?

- Onderzoeken beschikbare modellen
- Wat viel op tijdens dit onderzoek?
 - Twee totaal verschillende modellen voor angiogenese
 - Gaffney et al
 - Maggelakis
 - Nauwelijks gekoppelde modellen

Doel van afstuderen

- De twee modellen van angiogenese verenigen

Doel van afstuderen

- De twee modellen van angiogenese verenigen
- Koppelen van contractie en angiogenese

Verenigen modellen angiogenese

- Model Gaffney et al

Verenigen modellen angiogenese

- Model Gaffney et al

- $$\frac{\partial u_{\text{tip}}}{\partial t} = \nabla \cdot \{D_1 \nabla u_{\text{tip}} + D_2 u_{\text{tip}} \nabla u_{\text{end}}\} + \lambda_2 u_{\text{tip}} - \lambda_3 u_{\text{tip}}^2 - \lambda_4 u_{\text{tip}} u_{\text{end}},$$

Verenigen modellen angiogenese

- Model Gaffney et al

- $$\frac{\partial u_{\text{tip}}}{\partial t} = \nabla \cdot \{D_1 \nabla u_{\text{tip}} + D_2 u_{\text{tip}} \nabla u_{\text{end}}\} + \lambda_2 u_{\text{tip}} - \lambda_3 u_{\text{tip}}^2 - \lambda_4 u_{\text{tip}} u_{\text{end}},$$
- $$\frac{\partial u_{\text{end}}}{\partial t} = \lambda_1 \nabla \cdot \{D_1 \nabla u_{\text{tip}} + D_2 u_{\text{tip}} \nabla u_{\text{end}}\} + \lambda_5 (\lambda_3 u_{\text{tip}}^2 + \lambda_4 u_{\text{tip}} u_{\text{end}}) + \lambda_6 u_{\text{end}} (u_{\text{end}}^0 - u_{\text{end}}) + \lambda_7 u_{\text{tip}} u_{\text{end}} (u_{\text{end}}^1 - u_{\text{end}}).$$

Verenigen modellen angiogenese

- Zuurstoftekort mechanisme inbouwen in het model

Verenigen modellen angiogenese

- Zuurstoftekort mechanisme inbouwen in het model

- $$\frac{\partial u_{\text{tip}}}{\partial t} = \nabla \cdot \{D_1 \nabla u_{\text{tip}} + D_2 u_{\text{tip}} \nabla u_{\text{end}}\} + \lambda_2 \frac{c_{\text{md}}}{\tau_{\text{tip}} + c_{\text{md}}} u_{\text{tip}} - \lambda_3 u_{\text{tip}}^2 - \lambda_4 u_{\text{tip}} u_{\text{end}},$$

Verenigen modellen angiogenese

- Zuurstoftekort mechanisme inbouwen in het model

- $$\frac{\partial u_{\text{tip}}}{\partial t} = \nabla \cdot \{D_1 \nabla u_{\text{tip}} + D_2 u_{\text{tip}} \nabla u_{\text{end}}\} + \lambda_2 \frac{c_{\text{md}}}{\tau_{\text{tip}} + c_{\text{md}}} u_{\text{tip}} - \lambda_3 u_{\text{tip}}^2 - \lambda_4 u_{\text{tip}} u_{\text{end}},$$

- $$\frac{\partial u_{\text{end}}}{\partial t} = \lambda_1 \nabla \cdot \{D_1 \nabla u_{\text{tip}} + D_2 u_{\text{tip}} \nabla u_{\text{end}}\} + \lambda_5 (\lambda_3 u_{\text{tip}}^2 + \lambda_4 u_{\text{tip}} u_{\text{end}}) + \lambda_6 \frac{c_{\text{md}}}{\tau_{\text{tip}} + c_{\text{md}}} u_{\text{end}} (u_{\text{end}}^0 - u_{\text{end}}) + \lambda_7 \frac{c_{\text{md}}}{\tau_{\text{tip}} + c_{\text{md}}} u_{\text{tip}} u_{\text{end}} (u_{\text{end}}^1 - u_{\text{end}}).$$

Verenigen modellen angiogenese

- Vergelijkingen voor groeifactor en zuurstof concentratie

Verenigen modellen angiogenese

- Vergelijkingen voor groeifactor en zuurstof concentratie

- $$\frac{\partial c_{\text{md}}}{\partial t} = \nabla \cdot \{D_{\text{md}} \nabla c_{\text{md}}\} - \lambda_{\text{md}} c_{\text{md}} + \lambda_{21} \left(1 - \frac{u_{\text{oxy}}}{u_{\theta}}\right),$$

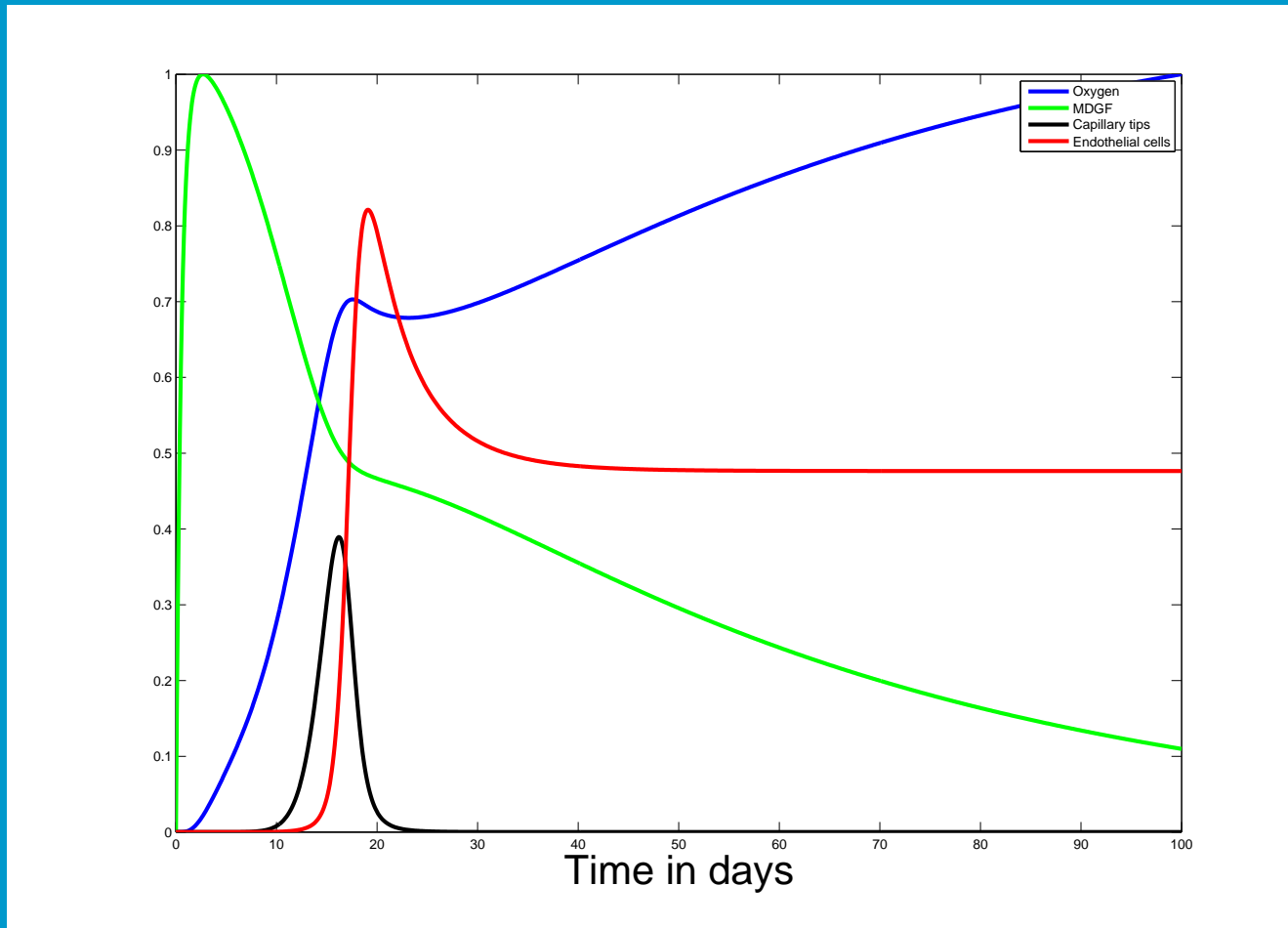
Verenigen modellen angiogenese

- Vergelijkingen voor groeifactor en zuurstof concentratie

- $$\frac{\partial c_{\text{md}}}{\partial t} = \nabla \cdot \{D_{\text{md}} \nabla c_{\text{md}}\} - \lambda_{\text{md}} c_{\text{md}} + \lambda_{21} \left(1 - \frac{u_{\text{oxy}}}{u_{\theta}}\right),$$

- $$\frac{\partial u_{\text{oxy}}}{\partial t} = \nabla \cdot \{D_{\text{oxy}} \nabla u_{\text{oxy}}\} - \lambda_{\text{oxy}} u_{\text{oxy}} + \lambda_{13} u_{\text{tip}} + \lambda_8 u_{\text{end}}.$$

Resultaten nieuw angiogenese model



Koppeling contractie en angiogenese

- Invloed contractie op angiogenese

Koppeling contractie en angiogenese

- Invloed contractie op angiogenese
 - Er moet weefsel (fibroblasten) aanwezig zijn waar de nieuwe haarvaatjes in kunnen groeien

Koppeling contractie en angiogenese

- Invloed contractie op angiogenese
 - Er moet weefsel (fibroblasten) aanwezig zijn waar de nieuwe haarvaatjes in kunnen groeien
 - Contractie van de wond zorgt voor passieve convectorie

Koppeling contractie en angiogenese

- Invloed contractie op angiogenese
 - Er moet weefsel (fibroblasten) aanwezig zijn waar de nieuwe haarvaatjes in kunnen groeien
 - Contractie van de wond zorgt voor passieve convectorie
- Invloed angiogenese op contractie

Koppeling contractie en angiogenese

- Invloed contractie op angiogenese
 - Er moet weefsel (fibroblasten) aanwezig zijn waar de nieuwe haarvaatjes in kunnen groeien
 - Contractie van de wond zorgt voor passieve convectorie
- Invloed angiogenese op contractie
 - Mobiliteit van cellen kost energie

Koppeling contractie en angiogenese

- Invloed contractie op angiogenese
 - Er moet weefsel (fibroblasten) aanwezig zijn waar de nieuwe haarvaatjes in kunnen groeien
 - Contractie van de wond zorgt voor passieve convectorie
- Invloed angiogenese op contractie
 - Mobiliteit van cellen kost energie
 - Proliferatie (groei) van nieuwe cellen kost energie

Koppeling contractie en angiogenese

- Enkele vergelijkingen van het gekoppelde model

Koppeling contractie en angiogenese

- Enkele vergelijkingen van het gekoppelde model
 - $-\nabla\sigma = -s\rho\mathbf{u}$,

Koppeling contractie en angiogenese

- Enkele vergelijkingen van het gekoppelde model

- $-\nabla\sigma = -s\rho\mathbf{u},$

- $$\frac{\partial u_{\text{fib}}}{\partial t} = -\nabla \cdot \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} u_{\text{fib}} + \frac{a_{\text{fib}}}{(b_{\text{fib}} + c_{\text{ecm}})^2} u_{\text{fib}} \nabla c_{\text{ecm}} \right)$$
$$+ \nabla \cdot \left(D_{\text{fib}} \frac{u_{\text{oxy}}}{\tau_{\text{oxy}} + u_{\text{oxy}}} \nabla u_{\text{fib}} \right)$$
$$+ \frac{u_{\text{oxy}}}{\tau_{\text{oxy}} + u_{\text{oxy}}} \left(\lambda_{\text{fib}} + \frac{\lambda_{\text{fib}}^0 c_{\text{ecm}}}{C_{1/2} + c_{\text{ecm}}} \right) u_{\text{fib}} \left(1 - \frac{u_{\text{fib}}}{K} \right)$$
$$- \frac{p_{\text{cell}}(\theta)}{\tau_d + p_{\text{cell}}(\theta)} \frac{k_1 c_{\text{ecm}}}{C_k + c_{\text{ecm}}} u_{\text{fib}} + k_2 u_{\text{myo}} - d_{\text{fib}} u_{\text{fib}}$$

Koppeling contractie en angiogenese

- Enkele vergelijkingen van het gekoppelde model

- $-\nabla\sigma = -s\rho\mathbf{u},$

- $$\frac{\partial u_{\text{fib}}}{\partial t} = -\nabla \cdot \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} u_{\text{fib}} + \frac{a_{\text{fib}}}{(b_{\text{fib}} + c_{\text{ecm}})^2} u_{\text{fib}} \nabla c_{\text{ecm}} \right)$$

$$+ \nabla \cdot \left(D_{\text{fib}} \frac{u_{\text{oxy}}}{\tau_{\text{oxy}} + u_{\text{oxy}}} \nabla u_{\text{fib}} \right)$$

$$+ \frac{u_{\text{oxy}}}{\tau_{\text{oxy}} + u_{\text{oxy}}} \left(\lambda_{\text{fib}} + \frac{\lambda_{\text{fib}}^0 c_{\text{ecm}}}{C_{1/2} + c_{\text{ecm}}} \right) u_{\text{fib}} \left(1 - \frac{u_{\text{fib}}}{K} \right)$$

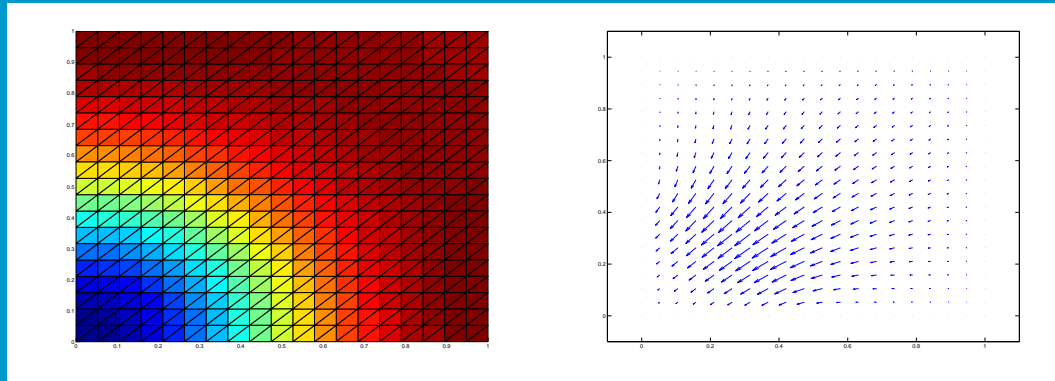
$$- \frac{p_{\text{cell}}(\theta)}{\tau_d + p_{\text{cell}}(\theta)} \frac{k_1 c_{\text{ecm}}}{C_k + c_{\text{ecm}}} u_{\text{fib}} + k_2 u_{\text{myo}} - d_{\text{fib}} u_{\text{fib}}$$

- $$\frac{\partial u_{\text{tip}}}{\partial t} = \nabla \cdot \{ D_1 \nabla u_{\text{tip}} + D_2 u_{\text{tip}} \nabla u_{\text{end}} \}$$

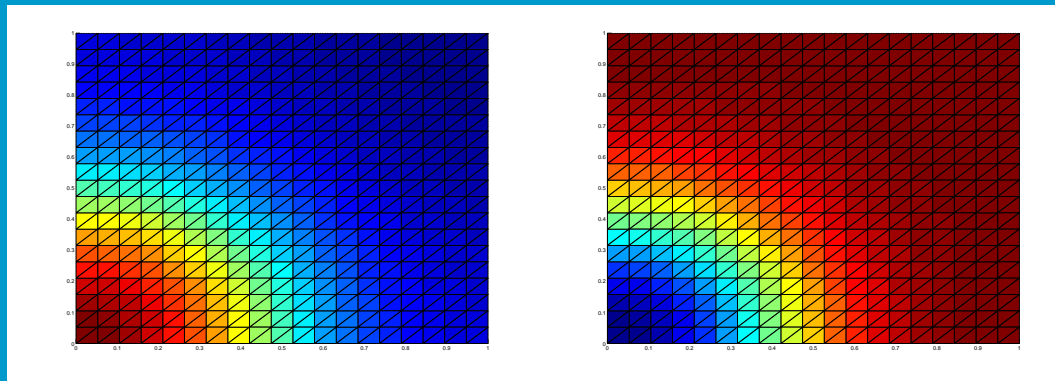
$$+ \lambda_2 \frac{u_{\text{fib}}}{\tau_{\text{fib}} + u_{\text{fib}}} \frac{c_{\text{md}}}{\tau_{\text{tip}} + c_{\text{md}}} u_{\text{tip}} - \lambda_3 u_{\text{tip}}^2 - \lambda_4 u_{\text{tip}} u_{\text{end}}.$$

Resultaten gekoppeld model

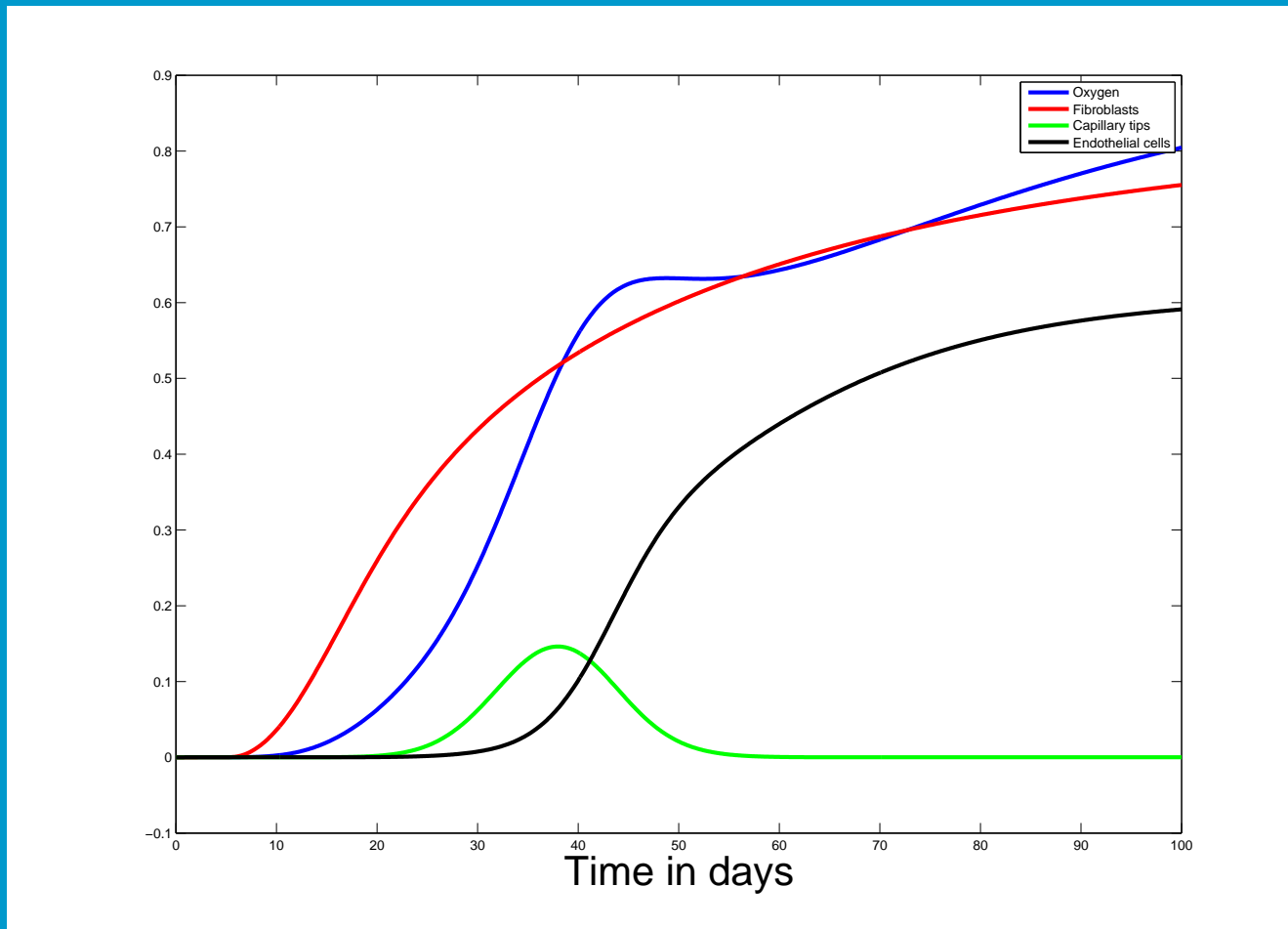
Fibroblast concentratie en ECM verplaatsing



Groefactor en zuurstof concentratie



Resultaten gekoppeld model



Conclusie en aanbevelingen

- Conclusies

Conclusie en aanbevelingen

- Conclusies
 - Het nieuwe angiogenese model combineert de modellen van Maggelakis en Gaffney et al. goed

Conclusie en aanbevelingen

- Conclusies
 - Het nieuwe angiogenese model combineert de modellen van Maggelakis en Gaffney et al. goed
 - Het gekoppelde model werkt naar behoren, echter de oplossingen zijn (sterk) afhankelijk van de gekozen parameters

Conclusie en aanbevelingen

- Aanbevelingen

Conclusie en aanbevelingen

- Aanbevelingen
 - Onderzoek naar de afhankelijkheid van de oplossing van de gekozen parameters

Conclusie en aanbevelingen

- Aanbevelingen
 - Onderzoek naar de afhankelijkheid van de oplossing van de gekozen parameters
 - Stochastiek meenemen in de modellen

Conclusie en aanbevelingen

- Aanbevelingen
 - Onderzoek naar de afhankelijkheid van de oplossing van de gekozen parameters
 - Stochastiek meenemen in de modellen
 - Wondsluiting betrekken bij het gekoppelde model

Conclusie en aanbevelingen

- Aanbevelingen
 - Onderzoek naar de afhankelijkheid van de oplossing van de gekozen parameters
 - Stochastiek meenemen in de modellen
 - Wondsluiting betrekken bij het gekoppelde model
 - Positie van het basale membraan (scheiding tussen epidermis en dermis) modelleren

Conclusie en aanbevelingen

- Aanbevelingen
 - Onderzoek naar de afhankelijkheid van de oplossing van de gekozen parameters
 - Stochastiek meenemen in de modellen
 - Wondsluiting betrekken bij het gekoppelde model
 - Positie van het basale membraan (scheiding tussen epidermis en dermis) modelleren