

Stochastische Modellierung der durch Taxien beeinflussten Zellmigration und Simulation der extrazellulären Matrix

Dissertation

zur Erlangung des Grades
des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät I
der Universität des Saarlandes

von

Andreas Groh

Saarbrücken
2008

Tag des Kolloquiums: 05. Februar 2009
Dekan: Univ.-Prof. Dr. J. Weickert
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. V. John
Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. A.K. Louis
Univ.-Prof. Dr. S. Rjasanow
Akademischer Mitarbeiter: Dr. A. Lakhali

In Erinnerung
an meinen Großvater
Alfred Graf
(17.2.1927 – 15.5.2008)

Abstract

The objective of this work is the mathematical modelling of the factors and mechanisms which determine cell behavior and thus manage cell migration. There are two possible approaches, which represent different magnitude-scales. Both approaches are stochastic in nature, because in a deterministic approach the observations would not be adequately assessed. In both concepts cells are considered to be discrete objects.

The first part of this work focuses on the desmoplastic stroma reaction which is a response to tumor invasion. Migratory fibroblasts have modified the surrounding medium, i.e. the extracellular matrix (ECM).

The cell will obtain taxis impulses both, chemical gradient and ECM. The fibroblast velocity is determined by a generalized Langevin equation model and the ECM is described as a vector field. The procedure is formulated in such a way that it results in either a two- or three-dimensional simulation.

The second part of the work puts emphasis on molecular processes on the cell membrane. Based on the physical model of rigid body motion, ordinary differential equations are derived for translational and rotational speed. The change rates of these values are modified exclusively by changes of the receptor distribution in individual membrane segments. These distributions are determined by receptor-ligand bonds and lateral diffusion of free receptors. They are also subject to random fluctuations that can be described by a system of stochastic differential equations.

Kurze Zusammenfassung

Gegenstand dieser Arbeit ist die mathematische Modellierung der Faktoren und Wirkmechanismen, welche das Zellverhalten und somit deren Migration steuern. Es werden zwei mögliche Zugänge vorgestellt, die unterschiedliche räumliche Skalen abbilden. Beide Ansätze sind stochastischer Natur, da eine deterministische Herangehensweise die Beobachtungen nicht adäquat widerspiegelt. Des Weiteren werden in beiden Fällen Zellen als diskrete Einheiten verifiziert.

Der erste Teil dieser Arbeit stellt die Verbindung zwischen zellulärer Ebene und Gewebe her, wobei eine spezielle Tumorreaktion, die desmoplastische Stromareaktion, näher betrachtet wird. Dabei modifizieren die wandernden Fibroblasten das umgebende Medium, die sogenannte extrazelluläre Matrix (EZM).

Die Zellen erfahren sowohl durch die EZM als auch durch einen chemischen Gradienten Taxis-Impulse. Ihre Geschwindigkeit wird durch eine verallgemeinerte Langevin-Gleichung modelliert. Die Beschreibung der EZM erfolgt als Vektorfeld. Das Verfahren ist so formuliert, dass es auf den zwei- und dreidimensionalen Fall anwendbar ist.

Der Einfluss molekularer Prozesse in und an der Zellmembran wird im zweiten Teil näher untersucht. Basierend auf dem physikalischen Modell der Starrkörperbewegung werden gewöhnliche Differentialgleichungen für die rotatorische und translatorische Geschwindigkeit hergeleitet. Die Änderungsraten dieser Größen werden ausschließlich durch Rezeptorenverteilungen in einzelnen Membransegmenten gesteuert. Diese Verteilungen sind einerseits durch Rezeptor-Liganden-Bindung und lateraler Diffusion freier Rezeptoren bedingt, andererseits unterliegen sie zufälligen Fluktuationen, die durch ein System stochastischer Differentialgleichungen beschrieben werden.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
2	Stochastische Differentialgleichungen: Mathematische Grundlagen	11
2.1	Wahrscheinlichkeitstheoretische Grundlagen	13
2.2	Stochastische Prozesse	16
2.2.1	Wiener-Prozess und Brownsche Bewegung	16
2.2.2	Weißes Rauschen	20
2.2.3	Stochastische Integration	20
2.2.4	Stochastische Differentiale und stochastische Differentialgleichungen	24
2.2.5	Langevin-Gleichung und Ornstein-Uhlenbeck-Prozess	30
2.3	Numerische Lösung stochastischer Differentialgleichungen	32
2.3.1	Verschiedene Konvergenzbegriffe	36
2.3.2	Numerische Verfahren	37
2.4	Numerische Bestimmung der Konvergenzordnung starker Verfahren	42
3	Zellmigration und Kollagenmodifikation	49
3.1	Die desmoplastische Stromareaktion: Biomedizinische Grundlagen	49
3.2	Modellierung der Zellwanderung mit Richtungsimpulsen	51
3.2.1	Migrations-Modell (M1)	51
3.2.2	Migrations-Modell (M2)	53
3.2.3	Migrations-Modell (M3)	55
3.2.4	Migrations-Modell (M4)	57
3.2.5	Migrations-Modell (M5)	58
3.2.6	Migrations-Modell (M6)	63
3.2.7	Vergleich der Migrations-Modelle (M4), (M5) und (M6)	68
3.2.8	Numerische Simulation der Chemotaxis	74
3.3	Modellierung der Haptotaxis	77
3.3.1	Mathematische Darstellung des Fasermaterials	78
3.3.2	Modellierung des Impulsterms bei der Haptotaxis	78
3.3.3	Zell-Faser-Interaktionen	78
3.3.4	Numerische Umsetzung der Haptotaxis und Modifikation der extra-zellulären Matrix	90
3.4	Algorithmische Aspekte des Migrationsmodells	94
3.4.1	Der Hauptalgorithmus	94
3.4.2	Permeabilität des Gebietsrandes	96
3.4.3	Impermeable Strukturen	97

3.4.4	Attraktantenverteilung und Diffusion	97
3.5	Numerische Experimente	99
3.5.1	TestszENARIO in 2D	99
3.5.2	Reale Segmentierungsdaten	107
3.5.3	TestszENARIO in 3D	110
3.6	Zusammenfassung	115
3.7	Diskussion	116
4	Rezeptorenverteilung und Zellmigration	119
4.1	Einleitung	119
4.2	Physikalisches Modell	120
4.2.1	Herleitung der translatorischen und rotatorischen Geschwindigkeiten	121
4.2.2	Elimination der Einheiten	127
4.2.3	Rezeptorzustände	128
4.2.4	Vom Markov-Prozess zur Fokker-Planck-Gleichung mit linearem Drift- und konstantem Diffusionsterm	130
4.3	Drift- und Diffusionsterm für Reaktion und Diffusion	140
4.3.1	Übergangsraten und Sprungvektoren bei der Reaktion	140
4.3.2	Übergangsraten und Sprungvektoren bei der Diffusion	141
4.4	Numerische Umsetzung	151
4.4.1	Modellparameter	151
4.4.2	Zellgeometrien	153
4.4.3	Numerische Experimente	155
4.4.4	Parametervergleich mit dem Ornstein-Uhlenbeck-Prozess	157
4.4.5	Der chemotrope Index	159
4.4.6	Ausblick	160
A	Diffusion	165
A.1	Die Diffusionsgleichung	165
A.1.1	Numerische Lösung: das Crank-Nicolson-Verfahren	165
A.1.2	Alternating Direction Implicit (ADI)-Methode	166
B	Algorithmen zur Gewichtsfunktion	169
B.1	Der zweidimensionale Fall	169
B.2	Der dreidimensionale Fall	170
C	Segmentierungsschritte und SeViSe	171

1 Einleitung

Zellwanderungserscheinungen kommen bei praktisch allen Lebensformen vor, seien es Bakterien, Pflanzen oder Tiere. Diese Phänomene treten unabhängig vom Organisationsgrad der Spezies auf, d.h. sie sind sowohl bei Einzellern, als auch bei komplexen Organismen, wie etwa Säugetieren und im Speziellen auch beim Menschen, zu beobachten. Die Bedeutung der Zellwanderung wird anhand folgender Beispiele deutlich:

- **Immunreaktion** Beim Menschen ist das bekannteste Beispiel der Zellmigration die Immunabwehr durch die weißen Blutkörperchen (Leukozyten). Diese können durch die Wände der Blutgefäße in das umgebende Gewebe eindringen, wo sie aktiv Entzündungsstellen aufsuchen, um dort fremde Mikroorganismen zu umschließen und zu töten [81; 102].
- **Aufbau des Nervensystems** Bei der menschlichen Embryonalentwicklung wandern unreife Neuronen oder Neuroblasten von ihrem Geburtsort an prädestinierte Stellen, wo sie sich ansiedeln und Axone und Dendriten bilden, die wiederum das Gerüst des Nervensystems darstellen [102].
- **Knochenphysiologie** Entgegen der intuitiven Vorstellung sind die Skelettknochen der Säugetiere äußerst lebendige Gewebe. In einem permanenten Prozess wird festes Knochenmaterial durch migrierende Fresszellen (Osteoklasten) abgebaut. Andere, kleinere Zellen (Osteoblasten) folgen den Osteoklasten in die Tunnelröhren, setzen sich an den Wänden fest und scheiden dort neue Knochensubstanz aus [102]. Auf diese Weise läuft auch der Heilungsprozess bei Knochenbrüchen ab.
- **Wundheilung** Auch hier spielen wandernde Zellen, in diesem Fall die Fibroblasten, eine zentrale Rolle [42]. In der Wunde wird durch das Zusammenspiel von verletzten Zellen, Thrombozyten (Blutplättchen) und plasmatischen Gerinnungsfaktoren u.a. der Wachstumsfaktor PDGF (platelet-derived growth factor) freigesetzt. Dieser Stoff verteilt sich diffusiv im Gewebe und bewirkt, dass Fibroblasten, Neutrophile und Makrophagen zu den verletzten Stellen wandern und das zerstörte Gewebe regenerieren [83].
- **Tumorpathogenese** Der Verlauf einer Tumorerkrankung wird durch migrierende Zellen gleich auf mehrere Arten mitbestimmt. Am Bekanntesten ist hierbei die Metastasierung maligner (bösartiger) Tumore, die auch als Karzinome bezeichnet werden. Bei diesem Prozess lösen sich einzelne Zellen vom Tumor, gelangen in Blut- oder Lymphgefäße und werden so im Körper verteilt. Dabei besteht die Gefahr, dass an anderer Stelle im Körper neue Tumorkolonien (Metastasen) ausgebildet werden. Kommt es zur Metastasenbildung, verläuft die Tumorerkrankung häufig letal.

- **Angiogenese** Die Angiogenese (Gefäßentstehung) ist eine Reaktion, die durch bestimmte, von einem Tumor in den extrazellulären Raum abgegebene Stoffe induziert wird. So entsteht das Wachstum von kleinen Blutgefäßen in das Tumorgewebe, wodurch dieses wiederum vom Körper mit Blut, d.h. mit Sauerstoff und Nährstoffen, versorgt wird. An der Spitze eines jeden solchen Wachstumssprosses steht eine Endothelzelle, die durch die vom Tumor produzierten Wachstumsfaktoren (VEGF, vascular endothelial growth factor) zu einer Wanderung in Richtung des Karzinoms angeregt wird [61].
- **Desmoplastische Stromareaktion (DSR)** Sowohl bei der Diagnose als auch beim Krankheitsverlauf selbst spielt die DSR eine bedeutende Rolle [38; 59]. Von den Mechanismen her ist diese Reaktion vergleichbar mit der Wundheilung. Auch hier sind es die Fibroblasten, die bei ihrer Migration durch das Bindegewebe, auch extrazelluläre Matrix (EZM) genannt, den faserigen Anteil ihrer Umgebung modifizieren. Die mechanischen Eigenschaften des tumor-umhüllenden Bindegewebes werden dabei verändert, weil die Fibroblasten bei ihrer Wanderung Fasermaterial produzieren und im Gewebe ablagern. Bei diesen Fasern handelt es sich überwiegend um lange Proteinketten, die hauptsächlich aus Kollagen bestehen und eine enorme Zugfestigkeit aufweisen. Sind die Kollagenfasern in Tumornähe dicht genug, kann das Fasergeflecht wie eine einschließende Kapsel auf den Tumor wirken. Im besten Fall wird das Karzinom an einem weiteren Wachstum und einer Metastasierung gehindert. Da die Modellierung und Simulation der DSR ein Hauptziel dieser Arbeit darstellt, folgt eine genauere Beschreibung aus medizinischer Sicht im nächsten Abschnitt.

Die aufgeführten Beispiele machen deutlich, dass Zellmigrationserscheinungen bei einer Vielzahl von physiologischen und pathologischen Prozessen eine Rolle spielen. In dieser Arbeit wird das Ziel verfolgt, mit stochastischen Methoden einige der oben genannten Phänomene – insbesondere die desmoplastische Stromareaktion – auf neue Weise zu beschreiben bzw. vorhandene Modelle weiterzuentwickeln.

Die mathematische Modellierung der DSR erfolgt in Kapitel 3. Aufgrund der abgebildeten Skala, in diesem Fall die zellulären Ebene, kann hierbei auf die komplexen molekularen Wechselwirkungen nicht eingegangen werden. Allerdings bilden diese biochemischen und biophysikalischen Reaktionsmechanismen in Zellorganellen und an Biomembranen die Grundlage aller physiologischer Prozesse. Der Zellmembran kommt hierbei eine spezielle Bedeutung zu, weil die Zellen ausschließlich über diese Schnittstelle mit dem Außenmedium in Kontakt stehen. Es werden dabei nicht nur Nährstoffe, Sauerstoff und Wasser, sondern auch Informationen aufgenommen. Diese können chemischer, mechanischer, elektrischer oder anderer Natur sein und bei den Zellen spezielle Verhaltensweisen auslösen. Die Entwicklung eines Modells, bei dem einzelne Membransegmente separat betrachtet werden, ist Gegenstand des zweiten Hauptteils dieser Arbeit.

Aufgrund der eingangs aufgeführten Beispiele und der Bedeutung für die Physiologie der Lebewesen ist es nicht verwunderlich, dass sich bereits viele Forscher mit der mathematischen Modellierung solcher Prozesse beschäftigt haben. Die Motivationen und somit die Ansätze, können dabei sehr verschieden sein. Zum einen gelingt durch die mathematische Formulierung eine Quantifizierung der beschriebenen Prozesse, zum anderen können beispielsweise Prognosen erstellt, d.h. Zustände vorhergesagt werden. Je nach Art und Bedeutung kann eine graphische

Ausgabe der produzierten Daten von medizinischen Experten gelesen und interpretiert werden. Dies wird heute praktiziert bei der Rekonstruktion von Körperteilen in der Computertomographie [58], aber auch bei der Simulation der oben aufgeführten biologischen Prozesse.

Die Modellierung der Zellmigration ist eine komplexe Aufgabe, weil sehr viele unterschiedliche, noch teils ungeklärte Faktoren, physiologische Prozesse und Mechanismen zu einer Ortsänderung von Zellen führen können. Obwohl es unmöglich erscheint, die exakte Position einer Zelle vorherzusagen, lassen sich häufig Trends ableiten. In vielen Fällen ist die Bewegung durch Einflüsse der Umwelt induziert oder gesteuert. Die durch externe Impulse gelenkte Migration wird in der Zellbiologie als Taxis bezeichnet. Drei wesentliche Bedingungen müssen dabei erfüllt sein [25]:

- i) Das Vorhandensein eines externen Signals,
- ii) ein Wirkmechanismus, mit der es der Zelle gelingt, das externe Signal in ein internes zu übersetzen (Kodierung) und
- iii) die Fähigkeit, die internen Signale so zu übertragen, dass an entsprechender Stelle mechanische Arbeit verrichtet wird, welche zu einer mehr oder weniger gerichteten Translokation der Zelle führt (Dekodierung).

Eine Taxis kann positiv (anziehend) oder negativ (abstoßend) sein, je nachdem, ob beispielsweise eine Nahrungsquelle aufgesucht oder vor schädlichen Stoffen geflüchtet wird. Im ersten Fall ist über eine gewisse Zeitdauer eine bevorzugte Bewegung in Richtung eines Gradienten zu beobachten, im zweiten Fall findet eine entgegengesetzte Orientierung statt.

In beiden Fällen muss die Zelle anhand eines extrazellulären skalaren Feldes, etwa der Konzentration einer Chemikalie, Entscheidungen treffen, die zu einer für sie vorteilhaften Positionsänderung führt. Viele eukaryontische Organismen, d.h. Zellen mit einem Zellkern, wie beispielsweise Fibroblasten, Leukozyten oder Amöben, besitzen eine Vielzahl von Rezeptoren, die über die gesamte Zellmembran verteilt sind. Über diese chemischen Sensoren sind die Zellen in der Lage, lokal unterschiedliche Konzentrationen zu detektieren. Dies führt über eine Reaktionskaskade zu einer Polarisierung des Zellinnern, d.h. es wird ein inneres Potential aufgebaut, dessen Richtung im Idealfall kollinear zum äußeren Gradienten verläuft.

Prokaryonten, d.h. Organismen ohne echten Zellkern wie beispielsweise Bakterien, sind nicht zuletzt wegen ihrer Winzigkeit, meist nicht in der Lage, einen Gradienten zu detektieren. Allein anhand der „punktweisen“ Konzentrationsmessung des Stimulus muss eine gerichtete Bewegung erzielt werden. Hier wird die sogenannte „Renn-und-Taumel“-Strategie verfolgt: Das Bakterium dreht sich in einer Taumelphase in eine zufällige Richtung. Dann beginnt die nahezu geradlinige Vorwärtsbewegung in die eingeschlagene Richtung. Nach dieser Rennphase folgt wieder eine Taumelphase, d.h. der Zyklus beginnt von vorne. Zu beobachten ist dabei, dass die Rennphase länger ausfällt, wenn sich das Bakterium in Regionen mit beispielsweise höherer Nährstoffkonzentration bewegt. Über längere Zeit betrachtet, erfolgt auf diese Weise eine bevorzugte Migration entlang des Konzentrationsgradienten [25].

Je nachdem, um welchen Stimulus es sich handelt, erhält das Wort „Taxis“ ein Präfix [4]. Man unterscheidet beispielsweise Chemotaxis, bei der auf diffusible Stoffe reagiert wird, Phototaxis ist die Bewegung in Richtung einer Lichtquelle. Daneben gibt es Galvanotaxis, eine Orientierung entlang eines Spannungsfeldes, sowie Haptotaxis, bei der eine strukturelle Anisotropie des

Mediums die Migration beeinflusst. Letztgenanntes Phänomen kann als eine Art Kontaktleitung interpretiert werden. Es zeigt sich etwa bei wandernden Fibroblasten, dass diese in einem Gel mit parallel angeordneten Kollagenfasern bevorzugt entlang der Fasern wandern und eine Migration orthogonal zu dieser Richtung unterdrückt wird [17]. Speziell auf Chemotaxis und Haptotaxis wird in dieser Arbeit näher eingegangen, da dies die dominierenden gerichteten Impulse sind, die bei der DSR eine Rolle spielen.

Bei der mathematischen Modellierung der Zellwanderung werden in der Literatur im Wesentlichen drei Skalen unterschieden [47]. Auf welcher Skala modelliert wird, hängt von der jeweiligen Fragestellung ab. Daneben gibt es erfolgreiche Bemühungen, Modelle, die auf einer bestimmten Skala operieren, sinnvoll auf die benachbarte zu übertragen [20]. Auf der kleinsten Skala werden interne Signalprozesse und die Ausrichtung des Bewegungsapparats der Zelle beschrieben. Hierbei werden oft gewöhnliche, stochastische oder partielle Differentialgleichungen angesetzt, etwa zur Beschreibung der Reaktionskinetik oder der Membranzustände sowie der Diffusion von Transmittern. Auf der nächst höheren Skala stehen im Wesentlichen die Ortsänderung von Zellen oder Zellorganellen und entsprechende Migrationspfade im Vordergrund. Schlussendlich wird auf der größten Skala das Verhalten ganzer Zellpopulationen beschrieben. Hier wird meist die Populationsdichte einer oder mehrerer Spezies mittels Systemen von gekoppelten Taxis-Diffusions-Reaktions(TDR)-Gleichungen beschrieben [31; 59; 62; 70; 73; 86]. In dieser Arbeit wird auf Modelle in den ersten beiden Skalen näher eingegangen, weswegen die zuletzt genannten Ansätze nicht weiter verfolgt werden.

Kapitel 3 beschreibt die Modellierung der Migrationspfade und die Modifikation der extrazellulären Matrix. Auf dieser mittleren Skala finden sich in der Literatur viele methodisch unterschiedliche Ansätze, die im Folgenden kurz beschrieben und kategorisiert werden.

Bei der Methodenklasse der zellulären Automaten handelt es sich um rein diskrete Formulierungen [3]. Die Herangehensweisen sind sehr unterschiedlich: Es gibt deterministische [3] und stochastische Ansätze [87] sowie diverse Hybride und Derivate [6; 95].

Die meisten Arbeiten in diesem Kontext basieren auf der Formulierung von lokal phänomenologischen Regeln für die Zielgrößen. Der Regelkatalog ist oft stochastischer Natur, wobei insbesondere Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den entsprechenden Zuständen formuliert werden [87; 95]. So können beispielsweise die oben genannten TDR-Gleichungen mit einem Fünfpunkt-Stern diskretisiert und die Koeffizienten der Zielgrößen als Übergangswahrscheinlichkeiten interpretiert werden [2; 12].

Allen zellulären Automaten ist gemeinsam, dass die wandernden Partikel oder expandierenden Strukturen immer an ein festes räumliches Gitter gebunden sind. Für die in dieser Arbeit betrachteten Phänomene erscheint dies zu restriktiv, weswegen auf die zellulären Automaten nicht weiter eingegangen wird.

Neben den rein diskreten Modellen gibt es kontinuierliche Modelle. Darunter finden sich Ansätze, welche die Zellen als deformierbare Körper mit viskoelastischen Eigenschaften behandeln [71]. Über die Betrachtung der im Zellverband wirkenden Kräfte werden algebraische Gleichungen bezüglich der Translokationen einzelner Zellen formuliert. Einige Modelle basieren auf der Idee, die Position der Zelle mit einer gewöhnlichen Differentialgleichung und die Geschwindigkeit mit einer algebraischen Gleichung zu beschreiben [16; 64]. In dieser Kategorie finden sich auch Zugänge, bei denen der Zufall eine Rolle spielt [40; 98].

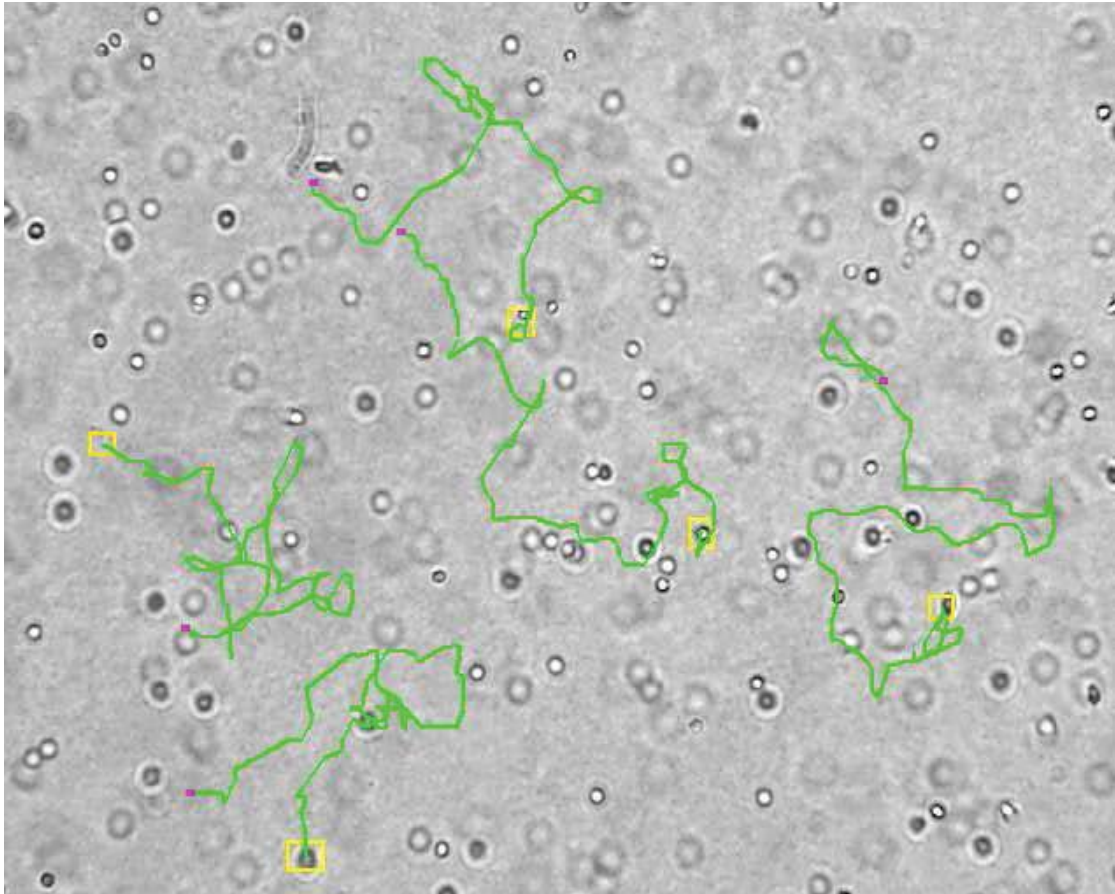


Abbildung 1.1: Celltracking. Die magentafarbenen Quadrate stellen die Anfangspositionen der Zellen dar, die gelben Rechtecke erfassen die Zellfläche und markieren die Positionen der Zellen zum Zeitpunkt der Aufnahme. Die grünen Kurven sind die entsprechenden Trajektorien der Zellen im Verlauf des Experiments.

Viele Wissenschaftler arbeiten mit stochastischen Modellen, wobei insbesondere stochastische Differentialgleichungen zum Einsatz kommen [40; 47; 61; 89; 98]. Dies erklärt sich aus der Beobachtung, dass die Bewegungen lebender Zellen einer anhaltenden Zufallsbewegung ähneln [60; 102]. Als Quellen der Stochastizität werden folgende Faktoren genannt [91]:

- i) Intrazelluläre Ereignisse, wie etwa spatio-temporale Variationen der zytoplasmatischen Bewegung und Kraftübertragung.
- ii) Extrazelluläre Ereignisse, wie beispielsweise Irregularitäten im Substrat oder stochastische Fluktuationen lokaler Stimulanzkonzentrationen.
- iii) Rezeptorinduzierte Reaktionen an der Zelloberfläche bewirken zufällige Änderungen der Rezeptor-Liganden-Bindungen und können Fluktuationen der internen Signale nach sich ziehen.

In *Abbildung 1.1* sind einige typische Trajektorien dargestellt. Bei diesem sogenannten „cell tracking“ wird ein geeignetes Medium, beispielsweise ein Gel, auf einen Objektträger aufgebracht und mit Zellen geimpft. Die Bewegungs- und Migrationserscheinungen können dann mit Hilfe eines Binokulars oder eines Lichtmikroskops sichtbar gemacht und aufgezeichnet werden. Anhand der Bildsequenzen werden dann die Trajektorien rekonstruiert.

Schon vor vielen Jahren haben Forscher in der beobachteten Schlangelbewegung der Zellen ein Analogon zu der Brownschen Bewegung gesehen und entsprechende Modellierungsansätze angestrebt [5; 28]. Die Zellen werden dabei in der Regel vollkommen analog zu Brownschen Partikeln als Punktmassen betrachtet. Die Position kann je nach Interpretation als Schwerpunkt der Zelle oder Mittelpunkt des Zellkerns gesehen werden. Dieser Ansatz bildet die Grundlage des ersten Migrationsmodells in dieser Arbeit.

Die dynamischen Größen eines Brownschen Partikels, seine Position $\mathbf{X}(t) \in \mathbb{R}^d$ und Geschwindigkeit $\mathbf{V}(t) \in \mathbb{R}^d$ in Abhängigkeit von der Zeit t , können als stochastische Prozesse modelliert werden. Diese sind die Lösungen der folgenden stochastischen Differentialgleichungen:

$$d\mathbf{X}(t) = \mathbf{V}(t)dt \quad , \quad (1.1a)$$

$$d\mathbf{V}(t) = -\beta\mathbf{V}(t)dt + \alpha d\mathbf{W}(t) \quad , \quad (1.1b)$$

wobei α, β positive Konstanten und \mathbf{W} einen d -dimensionalen Wiener-Prozess darstellen. Bei Gleichung (1.1b) handelt es sich um die klassische Langevin-Gleichung für die Geschwindigkeit eines Brownschen Partikels. Das System ist bei Vorgabe von Anfangswerten $(\mathbf{X}(0), \mathbf{V}(0)) = (\mathbf{X}_0, \mathbf{V}_0)$ eindeutig lösbar.

Die Analogie zwischen Partikeln und lebenden Zellen ist nicht intuitiv, basiert doch die Brownsche Molekularbewegung auf thermisch getriebener Eigenschwingung frei beweglicher Moleküle, deren häufige Kollisionen – etwa 10^{21} pro Sekunde – in einer anhaltenden zufälligen Bewegung resultieren [7]. Wie später in Kapitel 2.2.5 näher beschrieben, hängen die Parameter der Gleichung (1.1b) von der Masse und dem Radius der Partikel ab. Der Versuch, für Zellen physiologisch sinnvolle Werte einzusetzen führt zu physikalisch sinnlosen Koeffizienten. Dennoch wird diese Analogie verwendet und es gibt entsprechende Arbeiten, welche den Vergleich näher beleuchten und diskutieren [40; 80; 84]. So wird der Hauptunterschied zwischen Partikeln und

Zellen im Ursprung der Geschwindigkeit gesehen: Bei der Partikelbewegung ist dies die thermische Energie, bei Zellen der innere Bewegungsapparat. Letzterer wird wie oben beschrieben durch ungerichtete sowie gerichtete äußere und innere Impulse gesteuert [80].

Die gerichtete Zellmigration erfordert die Erweiterung der Gleichung (1.1b) um einen Term, der die entsprechende Taxis beschreibt. Einige Arbeiten zu dieser Thematik werden später genauer diskutiert. Die meisten Migrationsmodelle sind auf zwei Raumdimensionen beschränkt. Lässt sich beispielsweise die chemotaktische Wanderung leicht auf den dreidimensionalen Fall erweitern, so ist dies für die haptotaktische Wanderung in der extrazellulären Matrix nicht problemlos möglich. Dies ist damit begründet, dass die Zellen den Stoff, auf den sie mit einer Taxis reagieren, selbst verändern. Mathematische Ansätze in drei Dimensionen, die dieses Phänomen beschreiben, sind in der Literatur bisher nicht zu finden und diese Arbeit soll helfen, diese Lücke zu schließen.

Wie oben erwähnt, beschäftigt sich der zweite Hauptteil mit Membranreaktionen und deren Einfluss auf das Migrationsverhalten der Zellen. Dazu werden basierend auf dem physikalischen Modell der Starrkörperbewegung gewöhnliche Differentialgleichungen für die Geschwindigkeit und Orientierung hergeleitet. Diese Größen werden dabei von der Rezeptorenverteilung in der Zellmembran mitbestimmt. Bevor auf die einzelnen Modelle näher eingegangen wird, erfolgt eine Einführung in die Theorie und Numerik stochastischer Differentialgleichungen, denen in dieser Arbeit eine zentrale Rolle zukommt.

Mein herzlicher Dank gilt den Personen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, allen voran meinem Doktorvater Prof. Dr. A.K. Louis. Er hat mir sehr große Freiräume in der wissenschaftlichen Entfaltung gelassen. So konnte ich in vielen Gebieten der Mathematik interessante Dinge entdecken. Herr Louis zweifelte nie an meinen Fähigkeiten. Dies hat mir des öfteren neuen Mut gegeben.

Ich bedanke mich bei meinen Kolleginnen und Kollegen für ein Arbeitsklima, in dem man sich wohlfühlen kann. Jochen Krebs, Martin Riplinger und besonders Yvonne Johann haben mir sehr bei den orthografischen und grammatikalischen Korrekturen in dieser Arbeit geholfen. Thomas Weber hat mir mit viel Geduld in allen Computerfragen immer schnell und effizient geholfen.

Ein ganz herzlicher Dank geht an meine Eltern Gabi und Norbert. Sie ermunterten mich stets dazu, die akademische Ausbildung fortzusetzen und haben mir in dieser Zeit häufig den Rücken gestärkt.

Bei Dr. Mathias Wagner bedanke ich mich für die „medizinische“ Unterstützung und anregende Diskussionen.

Mein besonderer Dank richtet sich an meine Wibke, die mir in schweren Phasen immer zur Seite gestanden hat.

2 Stochastische Differentialgleichungen: Mathematische Grundlagen

Unter einem *Prozess* wird im natur- und ingenieurwissenschaftlichen Kontext üblicherweise die Evolution einer Größe in Abhängigkeit von der Zeit verstanden. Bei *deterministischen Prozessen* ist bei Vorgabe von entsprechenden Rahmenbedingungen der Zustand des betrachteten Systems zu allen Zeitpunkten genau festgelegt. Gewöhnliche Differentialgleichungen sind Gleichungen, die diese Art von Prozessen mathematisch beschreiben. Bei Anfangswertaufgaben etwa kann die Zielgröße zumindest theoretisch bei Vorgabe entsprechender Anfangswerte zu jedem Zeitpunkt exakt vorhergesagt werden, falls Existenz und Eindeutigkeit der Lösung gesichert sind. Ist die Lösung des Problems nicht geschlossen darstellbar, liefert die Numerik geeignete Verfahren, um die gesuchte Größe mit hinreichender Genauigkeit zu approximieren.

Das Pendant zu einem deterministischen ist ein *stochastischer Prozess*: Hier gibt es mehrere „Realitäten“, denn selbst bei exakt vorgegeben Startwerten kann der Verlauf des Prozesses, die sogenannte *Trajektorie* nicht genau vorherbestimmt werden. Die zeitliche Evolution des Prozesses hängt dabei von den zugrunde liegenden Wahrscheinlichkeitsverteilungen ab. Dies impliziert wiederum, dass die Trajektorien nicht vollkommen willkürlich sind: Zwar kann der Verlauf des Prozesses nicht exakt bestimmt werden, manche Trajektorien sind aber wahrscheinlicher als andere.

Stochastische Prozesse sind die mathematische Formulierung von Phänomenen, bei denen der Zufall eine gewisse Rolle spielt. Situationen, in denen zufällige Fluktuationen bedeutsam sind, finden sich in vielen Bereichen. Das prominenteste Beispiel ist hier sicherlich die Darstellung von Aktienkursen, die bekanntermaßen nicht vorhersehbar sind. Aber auch bei der Übertragung von analogen Audio- oder Videosignalen in digitale Signalsequenzen, sowie bei deren Weiterleitung entstehen verrauschte, d.h. fehlerbehaftete Daten. Im physikalischen Kontext versteht man unter *Rauschen* im Allgemeinen eine Störgröße, die sich aus einer nicht näher bestimmbar Überlagerung von Schwingungen unterschiedlicher Frequenzen und Amplituden zusammensetzt. Bei der mathematischen Modellierung von gestörten Prozessen wird häufig das sogenannte *weiße Rauschen* verwendet. In der Stochastik ist dies ein stationärer Gauß-Prozess, dessen Mittelwert zu jedem Zeitpunkt verschwindet und bei dem alle Frequenzen mit gleicher Intensität beteiligt sind. Die Begriffsbildung stammt aus der Optik, in der weißes Licht alle Frequenzen des sichtbaren Lichts gleichmäßig enthält.

Der Einsatz stochastischer Prozesse ist nicht nur auf Wirtschafts- und Ingenieurwissenschaften beschränkt, sondern hat mittlerweile auch in anderen Bereichen eine gewisse Popularität erreicht:

- In der Medizintechnik werden bei Patientendaten, wie EKG, EEG, Blutdruck oder Körpertemperatur stochastische Fluktuationen berücksichtigt.

- In der Biologie sind als Anwendungsgebiete die Populationsgenetik sowie die Beschreibung von Wanderungserscheinungen bei Tierpopulationen mit zufälligen Impulsen zu nennen.
- Die physikalische Chemie verwendet entsprechende Konzepte zur Erforschung von molekularen oder atomaren Wechselwirkungen.
- Bei der GPS-Navigation werden sogenannte stochastische Zustands- und Beobachtungsprozesse modelliert und Algorithmen eingesetzt, die basierend auf Informationen über den Rauschterm eine verbesserte Positionsbestimmung ermöglichen. Ähnliche Ideen finden sich in der Robotersteuerung oder der Meteorologie.

Die genannten Beispiele machen deutlich, dass die vergleichsweise jungen Konzepte der stochastischen Differentialgleichungen (SDGL) bereits vielfach Eingang in die naturwissenschaftlichen Forschungen gefunden haben. Das Kalkül der stochastischen Differentialgleichungen wurde dabei ursprünglich von Mathematikern entwickelt, um Diffusionsprozesse untersuchen und darstellen zu können. Die ersten Arbeiten gehen dabei auf Albert Einstein (1905) und Marian Smoluchowski (1906) zurück. Wenige Jahre später hat Paul Langevin bei der Beschreibung der Brownschen Bewegung von Teilchen in einer Flüssigkeit Gleichungen notiert, die heute als stochastische Differentialgleichungen bezeichnet werden. Die exakte mathematische Formulierung und Ausarbeitung der stochastischen Integration gelang jedoch erst 1942 dem japanischen Mathematiker Kiyoshi Itô. Dieser erhielt im Jahr 2006 als Würdigung seiner bahnbrechenden Arbeiten den erstmalig vergebenen Gauß-Preis. In den vierziger Jahren fanden Itôs Ideen nur wenig Anklang, erst gegen Ende der fünfziger Jahre wurde das Itô-Integral von einer größeren Mathematikergemeinde wahrgenommen. Entsprechend ist auch die Numerik zur Lösung stochastischer Differentialgleichungen ein relativ junges Gebiet. Dabei stellte sich rasch heraus, dass die bekannten Verfahren aus der Theorie gewöhnlicher Differentialgleichungen versagen oder nur schlechte Konvergenzeigenschaften besitzen. Ein Grund hierfür ist die vom deterministischen Fall stark abweichende Darstellung der stochastischen Taylor-Entwicklung.

In dieser Arbeit werden stochastische Differentialgleichungen verwendet, um Migrationserscheinungen bei tierischen Zellen zu modellieren. Es werden entsprechende Existenz- und Eindeutigkeitsuntersuchungen durchgeführt und numerische Simulationen berechnet. Das theoretische Fundament der stochastischen Differentialgleichungen und der entsprechenden Numerik können in dieser Arbeit nicht in seiner ganzen Breite dargestellt werden, die wesentlichen Ideen und Konzepte werden im nächsten Kapitel kurz dargelegt. Dabei wird vorausgesetzt, dass die Grundbegriffe aus der Wahrscheinlichkeits- und Integrationstheorie, wie beispielsweise (Borel-) Messbarkeit, Maß- und Wahrscheinlichkeitsraum bereits vorhanden sind.

2.1 Wahrscheinlichkeitstheoretische Grundlagen

Stochastische Prozesse können interpretiert werden als eine kontinuierliche Sequenz von Zufallsvariablen. Aus diesem Grunde beginnt die kurze theoretische Einführung mit der Definition einer Zufallsvariable.

Es bezeichnen $\mathcal{B}^n := \mathcal{B}(\mathbb{R}^n)$ die σ -Algebra der Borelschen Teilmengen des \mathbb{R}^n und \mathcal{B} die σ -Algebra der Borelschen Teilmengen von \mathbb{R} . Die eindimensionale Borelmenge \mathcal{B} wird etwa generiert durch abzählbare Vereinigungen, Schnittmengen und Komplementbildungen der halboffenen Intervalle $\{x \in \mathbb{R} \mid -\infty < x \leq c\}$ für beliebige $c \in \mathbb{R}$ [52, Kap. 1.2].

Definition 2.1 (Zufallsvariable)

Sei (Ω, \mathcal{A}, P) ein Wahrscheinlichkeitsraum. Eine Abbildung

$$\mathbf{X} : \Omega \longrightarrow \mathbb{R}^d$$

heißt Zufallsvariable, wenn sie \mathcal{A} - \mathcal{B}^d -messbar ist, d.h. falls für alle $B \in \mathcal{B}^d$ gilt: $\mathbf{X}^{-1}(B) \in \mathcal{A}$. Im eindimensionalen Fall bedeutet dies gerade, dass

$$X^{-1}(a) = \{\omega \in \Omega \mid X(\omega) \leq a\} \in \mathcal{A}$$

für alle $a \in \mathbb{R}$ erfüllt ist.

Definition 2.2 (Verteilungsfunktion)

Sei (Ω, \mathcal{A}, P) ein Wahrscheinlichkeitsraum und \mathbf{X} eine \mathbb{R}^n -wertige Zufallsvariable auf Ω . Die Verteilungsfunktion von \mathbf{X} ist die Abbildung $F_{\mathbf{X}} : \mathbb{R}^n \rightarrow [0, 1]$ mit

$$F_{\mathbf{X}}(\mathbf{x}) = P(\{\omega \in \Omega \mid X_1(\omega) \leq x_1, \dots, X_n(\omega) \leq x_n\}) \quad .$$

Die Verteilungsfunktion gibt die Wahrscheinlichkeit an mit der \mathbf{X} Werte annimmt, die „links“ von dem festen Punkt $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ liegen. Die Funktion $F_{\mathbf{X}}$ ist insofern ein handliches Werkzeug zur Beschreibung der Verteilung von \mathbf{X} , als dass sie keine Mengenfunktion, sondern eine gewöhnliche Punktfunktion im \mathbb{R}^n darstellt.

Ein für die Wahrscheinlichkeitstheorie fundamentaler Begriff ist die Unabhängigkeit von Ereignissen bzw. Zufallsvariablen. Der nächste Satz bietet eine von mehreren Varianten der Charakterisierung der stochastischen Unabhängigkeit.

Satz und Definition 2.3 [77, Kap. 1.3.1]

Eine Menge von skalaren Zufallsvariablen $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_n)^\top$ ist unabhängig genau dann, wenn für die Verteilungsfunktion $F_{\mathbf{X}}$ gilt:

$$F_{\mathbf{X}}(\mathbf{x}) = \prod_{i=1}^n F_{X_i}(x_i) \quad \text{für alle } \mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)^\top \in \mathbb{R}^n \quad .$$

In Anwendungen sind Zufallsvariablen häufig durch ihre Verteilungsfunktion gegeben. Für eine gegebene Verteilungsfunktion F kann immer ein Wahrscheinlichkeitsraum (Ω, \mathcal{A}, P) und eine Zufallsgröße \mathbf{X} konstruiert werden, so dass \mathbf{X} die Verteilungsfunktion F besitzt: Man wähle

etwa $(\Omega, \mathcal{A}, P) = (\mathbb{R}^n, \mathcal{B}^n, P_F)$ und $\mathbf{X}(\omega) = \omega$, wobei P_F die eindeutig durch F auf \mathcal{B}^n bestimmte Wahrscheinlichkeit ist [7, Kap. 1.2]. Ist diese Wahrscheinlichkeit Lebesgue-stetig, d.h. gilt für jede Lebesguesche Nullmenge $N \in \mathcal{B}^n$ auch $P_F(N) = 0$, so besitzt P_F eine Wahrscheinlichkeits-Dichte-Funktion. Dies bedeutet, dass es eine integrierbare Funktion $f(\mathbf{x}) \geq 0$ gibt mit

$$F(x_1, \dots, x_n) = \int_{-\infty}^{x_1} \dots \int_{-\infty}^{x_n} f(y_1, \dots, y_n) dy_1 \dots dy_n \quad . \quad (2.1)$$

Die Verteilungsfunktion F ist absolutstetig und somit Lebesgue-fast überall differenzierbar:

$$\frac{\partial^n F}{\partial x_1 \dots \partial x_n} = f(x_1, \dots, x_n) \quad .$$

Definition 2.4 (Normalverteilung) [7, Kap. 1.2]

Eine \mathbb{R}^n -wertige Zufallsgröße heißt *normal-* bzw. $N(\mathbf{m}, \mathbf{C})$ -verteilt, wenn ihre Verteilungsfunktion die Dichte

$$f(\mathbf{x}) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^n \det(\mathbf{C})}} \exp\left(-\frac{1}{2}(\mathbf{x} - \mathbf{m})^\top \mathbf{C}^{-1}(\mathbf{x} - \mathbf{m})\right)$$

besitzt, wobei $\mathbf{m} \in \mathbb{R}^n$ ist und \mathbf{C} eine positiv definite $n \times n$ -Matrix bezeichnet.

Eine Zufallsgröße \mathbf{X} heißt *P-integrierbar*, wenn ihr Integral $\int \mathbf{X} dP$ bezüglich des Maßes P endlich ist. In der Wahrscheinlichkeitstheorie wird dieses Integral *Erwartungswert* genannt und man schreibt

$$E[\mathbf{X}] = \int_{\Omega} \mathbf{X} dP \quad .$$

Der Erwartungswert ist eine lineare Abbildung, d.h. für integrierbare Zufallsgrößen \mathbf{X}, \mathbf{Y} und Konstanten $\alpha, \beta \in \mathbb{C}$ gilt:

$$E[\alpha\mathbf{X} + \beta\mathbf{Y}] = \alpha E[\mathbf{X}] + \beta E[\mathbf{Y}] \quad .$$

Besitzt die Verteilung von \mathbf{X} eine Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion f , so gilt:

$$E[\mathbf{X}] = \int_{\mathbb{R}^n} \mathbf{x} f(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \quad .$$

Für eine (Borel-) messbare Funktion $\mathbf{g} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ ist

$$E[\mathbf{g} \circ \mathbf{X}] = \int_{\mathbb{R}^n} \mathbf{g}(x) f(\mathbf{x}) d\mathbf{x}$$

sinnvoll erklärt. Im eindimensionalen Fall liefert $g(x) := x^p$ für ein $p \in \mathbb{N}$ das *p-te Moment* und mit $m := E[X]$ erhält man das entsprechende *zentrale Moment* durch $g(x) = (x - m)^p$ [7, Kap. 1.3], [77, Kap. 1.2.2].

Für unabhängige Zufallsvariablen lässt sich die Erwartungswertberechnung vereinfachen: Der Erwartungswert des Produkts ist das Produkt der Erwartungswerte. Dies wird im folgendem Satz konkretisiert.

Satz 2.5 [77, Kap. 1.3.1]

Ist die Menge der skalaren Zufallsvariablen $\{X_1, \dots, X_n\}$ unabhängig und existiert $E[X_i]$ für jedes $i \in \{1, \dots, n\}$, so gilt:

$$E[X_1 \cdot \dots \cdot X_n] = E[X_1] \cdot \dots \cdot E[X_n] \quad .$$

Definition 2.6 (Varianz, Kovarianz) [7, Kap. 1.3]

Seien \mathbf{X} und \mathbf{Y} zwei d -dimensionale Zufallsvariablen. Die Größe

$$\text{Cov}(\mathbf{X}, \mathbf{Y}) := E[(\mathbf{X} - E[\mathbf{X}])(\mathbf{Y} - E[\mathbf{Y}])^\top]$$

heißt Kovarianzmatrix von \mathbf{X} und \mathbf{Y} . Ist $\text{Cov}(\mathbf{X}, \mathbf{Y}) = \mathbf{0}$, so heißen \mathbf{X} und \mathbf{Y} unkorreliert.

Für $\mathbf{X} = \mathbf{Y}$ spricht man von der Varianz

$$\text{Var}(\mathbf{X}) := \text{Cov}(\mathbf{X}, \mathbf{X}) \quad .$$

Beispiel 2.7 (Erwartungswert und Kovarianzmatrix bei Normalverteilung)

Sei \mathbf{X} eine \mathbb{R}^d -wertige, $\mathcal{N}(\mathbf{m}, \mathbf{C})$ -verteilte Zufallsvariable. Dann gilt:

$$E[\mathbf{X}] = \mathbf{m} \quad , \quad \text{Var}(\mathbf{X}) = \mathbf{C} \quad . \quad (2.2)$$

Satz 2.8 (Affin-lineare Transformationen normalverteilter Zufallsvariablen) [7, Kap. 1.3]

Die d -dimensionale Zufallsvariable \mathbf{X} sei $\mathcal{N}(\mathbf{m}, \mathbf{C})$ -verteilt. Weiterhin seien $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{p \times d}$ und $\mathbf{a} \in \mathbb{R}^p$. Dann ist die Zufallsvariable

$$\mathbf{Y} := \mathbf{A}\mathbf{X} + \mathbf{a}$$

$\mathcal{N}(\mathbf{A}\mathbf{m} + \mathbf{a}, \mathbf{A}\mathbf{C}\mathbf{A}^\top)$ -verteilt.

Folgerung 2.9

Ist die Zufallsvariable \mathbf{X} $\mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{I})$ -normalverteilt, wobei \mathbf{I} die d -dimensionale Einheitsmatrix bezeichnet, so ist für $t \geq 0$ die Zufallsvariable

$$\mathbf{Y} := \sqrt{t} \mathbf{X}$$

$\mathcal{N}(\mathbf{0}, t\mathbf{I})$ -verteilt.

Dieser mehr oder weniger trivialen Folgerung kommt bei numerischen Experimenten eine wichtige Bedeutung zu, weil die meisten Programmbibliotheken standardmäßig $\mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{I})$ -normalverteilte Zufallsvariablen erzeugen.

Bemerkung 2.10

Ähnlich wie bei den \mathcal{L}^p - bzw. L^p -Räumen der Lebesgue-integrierbaren Funktionen können Zufallsvariablen zu Äquivalenzklassen modulo Nullmengen bezüglich des Wahrscheinlichkeitsmaßes zusammengefasst werden. Ohne näher auf dieses Thema einzugehen, soll an dieser Stelle erwähnt werden, dass sich für Zufallsvariablen bzw. für entsprechende Äquivalenzklassen eine Norm $\|\cdot\|$ einführen lässt. Wie bei den L^p -Räumen wird zur Vereinfachung der Notation schließlich nicht mehr zwischen Zufallsvariable und entsprechender Äquivalenzklasse unterschieden. Für eine Zufallsvariable \mathbf{X} definiert man demnach:

$$\|\mathbf{X}\|_2 := \sqrt{E[\mathbf{X}^\top \mathbf{X}]} \quad .$$

Des Weiteren kann für zwei Zufallsvariablen \mathbf{X} und \mathbf{Y} der Erwartungswert des Produkts $E[\mathbf{X}^\top \mathbf{Y}]$ als inneres Produkt interpretiert werden. Gilt für zwei Zufallsvariablen $E[\mathbf{X}^\top \mathbf{Y}] = 0$, so werden sie als *orthogonal* bezeichnet.

2.2 Stochastische Prozesse

In diesem Abschnitt wird ein zentraler Begriff eingeführt, der es schließlich erlaubt, zeitabhängige Größen mathematisch zu beschreiben, bei denen der Zufall eine Rolle spielt.

Definition 2.11 (Stochastischer Prozess)

Sei $I \neq \emptyset$ eine beliebige Indexmenge und (Ω, \mathcal{A}, P) ein W -Raum. Eine Familie $\{\mathbf{X}_t | t \in I\}$ von \mathbb{R}^n -wertigen Zufallsvariablen \mathbf{X}_t heißt *stochastischer Prozess über der Indexmenge I und dem Zustandsraum \mathbb{R}^n* .

In der Literatur wird neben \mathbf{X}_t auch die synonyme Schreibweise $\mathbf{X}(t)$ verwendet. Im Folgenden ist I immer ein Intervall der reellen Achse, etwa $[t_0, T]$ für $t_0 < T$. Meistens wird ohne Einschränkung $t_0 = 0$ gesetzt. Ist also $\{\mathbf{X}_t | t \in [t_0, T]\}$ ein stochastischer Prozess, so ist für jedes feste $t \in [t_0, T]$ der Ausdruck $\mathbf{X}_t(\cdot)$ eine \mathbb{R}^n -wertige Zufallsvariable.

Für jedes feste $\omega \in \Omega$, d.h. für jede Beobachtung ist

$$\mathbf{X}(\omega) : [t_0, T] \longrightarrow \mathbb{R}^n$$

eine \mathbb{R}^n -wertige Funktion der Zeitvariablen. Diese Funktion heißt *Realisierung*, *Trajektorie* oder einfach *Pfad* von \mathbf{X}_t . Der stochastische Prozess heißt *stationär*, wenn die Verteilung von $(\mathbf{X}_{t+h})_{t \in I}$ nicht von h abhängt [52, Kap. 1.6].

Definition 2.12 (Gauß-Prozess) [7, Kap. 1.8]

Ein Prozess $(\mathbf{X}_t)_{t \in [t_0, T]}$ heißt *Gauß-Prozess*, falls für jede endliche Familie von Zeitpunkten $\{t_1, \dots, t_n\}$ der Vektor $(X_{t_1}, \dots, X_{t_n})$ normalverteilt ist.

Nun wird ein wichtiger Spezialfall eines Gauß-Prozesses eingeführt, der entscheidend für die Definition des stochastischen Integrals ist.

2.2.1 Wiener-Prozess und Brownsche Bewegung

Im Jahre 1827 beobachtete der schottische Botaniker Robert Brown unter dem Mikroskop, wie sich Pflanzenpollen in einem Wassertropfen unregelmäßig hin- und herbewegten (daher der Name Brownsche Bewegung). Fast acht Jahrzehnte später war es Albert Einstein im Jahre 1905, der den Prozess im Wesentlichen in seiner heutigen Gestalt definierte. Er ging von der molekularen Struktur des Wassers aus, wonach das Pollenkorn bzw. das sogenannte *Brownsche Partikel* beständig von Wassermolekülen angestoßen wird, was in einer unkontrollierten Bewegung resultiert. Bei der Beschreibung des Phänomens wurden Reibungskräfte vernachlässigt, was ein zentraler Punkt bei der Modellierung war.

Aber erst dem amerikanischen Mathematiker Norbert Wiener gelang es schließlich im Jahr 1923,

mit Hilfsmittel von Lebesgue und Borel aus dem Gebiet der Maßtheorie dieses Konzept mathematisch präzise zu formulieren [7, Kap. 2.5],[79].

Es gibt mehrere äquivalente Möglichkeiten den Wiener-Prozess zu definieren. Eine Kombination aus notwendigen Bedingungen und Folgerungen gemäß [77, Kap. 1.4.4] wird im Folgenden wiedergegeben.

Definition 2.13 (Wiener-Prozess)

Seien (Ω, \mathcal{A}, P) ein W -Raum, $I = [0, T] \subset \mathbb{R}$ und W_t ein eindimensionaler stochastischer Prozess. Der Prozess ist ein (Standard-) Wiener-Prozess, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

- (W-1) Für alle $\omega \in \Omega \setminus N$ mit $P(N) = 0$ gilt: $W_0(\omega) = 0$, d.h. es ist $W_0 = 0$ P -fast sicher.
- (W-2) Der Prozess hat unabhängige Inkremente auf I , d.h. für alle $0 \leq r \leq s \leq t \leq u \leq T$ sind die Zuwächse $W_s - W_r$ und $W_u - W_t$ unabhängig.
- (W-3) Die Realisierungen von W sind P -fast sicher stetig, d.h.

$$P\left(\left\{\omega \in \Omega \mid \lim_{s \rightarrow t} |W_s(\omega) - W_t(\omega)| = 0\right\}\right) = 1 \quad .$$

Mit anderen Worten: Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Pfad des Prozesses stetig ist, ist genau 1 [7, Kap. 3.1], [52, Kap. 1.7].

- (W-4) Für den Erwartungswert des Prozesses W_t ist für alle $t \in I$

$$E[W_t] = 0 \quad .$$

- (W-5) Die Inkremente $\{W_s - W_t\}$ von W sind stationär in dem Sinne, dass

$$\|W_s - W_t\|_2^2 = E[(W_s - W_t)^2] = |s - t|$$

gilt, d.h. die Varianz hängt nur vom Abstand $|s - t|$ und nicht von s und t selbst ab.

Folgerung 2.14

Aus den Punkten (W-1) bis (W-5) ergeben sich einige unmittelbare Folgerungen:

- i) Nach (W-1), (W-4) und (W-5) gilt:

$$\text{Var}(W_t) = E[W_t^2] = t \quad .$$

- ii) Wegen Satz 2.5 sind die Inkremente orthogonal, d.h. es gilt für $0 \leq t_1 \leq t_2 \leq t_3 \leq t_4$:

$$E[(W_{t_4} - W_{t_3})(W_{t_2} - W_{t_1})] = E[W_{t_4} - W_{t_3}] E[W_{t_2} - W_{t_1}] = 0 \quad .$$

- iii) Für $s, t \in [0, T]$ und $s \leq t$ gilt mit (W-1), (W-4) und ii) für die Kovarianz:

$$\begin{aligned} \text{Cov}(W_s, W_t) = E[W_s W_t] &= E[W_s(W_s + W_t - W_s)] \\ &= E[W_s^2] + E[(W_s - W_0)(W_t - W_s)] \\ &= s + 0 = s \end{aligned}$$

Damit ergibt sich für beliebige $s, t \in [0, T]$

$$\text{Cov}(W_s, W_t) = \min\{s, t\} \quad .$$

Im Folgenden wird aufgezeigt, wie eine Realisierung des Wiener-Prozesses berechnet werden kann. Sei dazu $0 = t_0 < t_1 < \dots < t_n = T$ eine äquidistante Zerlegung des Intervalls $[t_0, T]$. Die konstante Schrittweite werde mit Δt bezeichnet. Für einen Knoten $t_k, k \in \{1, \dots, n\}$ gilt

$$W_{t_k} = W_{t_{k-1}} + \underbrace{W_{t_k} - W_{t_{k-1}}}_{\Delta W_k} .$$

Nach (W-4), (W-5) und Folgerung 2.9 ist ΔW_k darstellbar in der Form

$$\Delta W_k = \sqrt{\Delta t} Z_k ,$$

wobei Z_k eine $\mathcal{N}(0, 1)$ -verteilte Zufallsgröße ist. Wegen (W-1) gilt $W_0 = 0$, d.h. W_{t_k} kann auf einfache Weise rekursiv berechnet werden, sofern $\mathcal{N}(0, 1)$ -verteilte Zufallsgrößen zur Verfügung stehen. Die meisten Programmiersprachen verfügen über einen Zufallsgenerator, der entsprechend verteilte (Pseudo-)Zufallszahlen erzeugen kann. In *Matlab* wird dies beispielsweise durch den Befehl `randn` erreicht. Einige Trajektorien des Wiener-Prozesses sind samt dem empirisch berechneten Erwartungswert und der Varianz in *Abbildung 2.1* wiedergegeben.

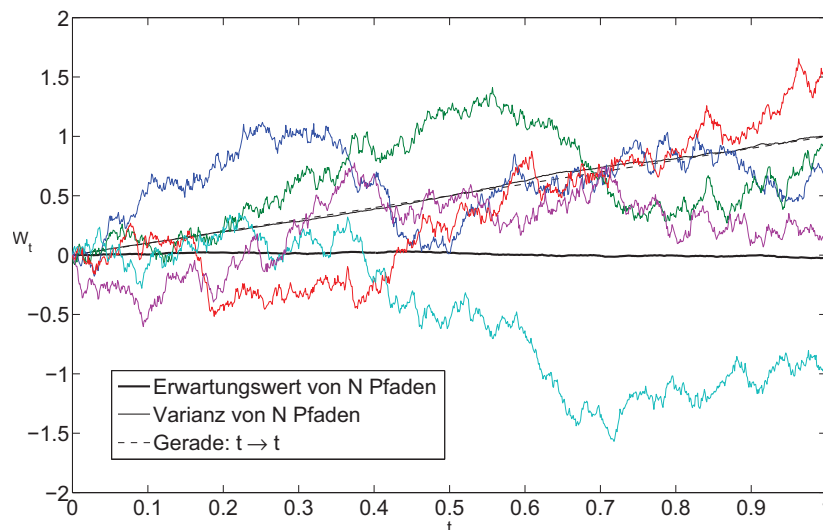


Abbildung 2.1: Realisierungen des Wiener-Prozesses [44]. Die fünf farbigen Graphen sind verschiedene Realisierungen des Wiener-Prozesses mit den diskreten Stützstellen $t_k = k/1000$. Weiterhin wird anhand von 1000 einzelnen Prozessen zu jedem diskreten Zeitpunkt t_k der entsprechende Mittelwert und die Varianz berechnet und gegen die Zeit aufgetragen. Entsprechend der theoretischen Vorhersagen in Folgerung 2.14 werden $E[W_t] = 0$ und $\text{Var}(W_t) = t$ bestätigt.

Die Definition des eindimensionalen Wiener-Prozesses lässt sich in einfacher Weise auf den mehrdimensionalen Fall übertragen: Der Vektorprozess $\mathbf{W}_t = (W_t^{(1)}, \dots, W_t^{(n)})^\top$ mit $t \in [0, T]$ ist ein Wiener-Prozess, wenn die Komponenten $\{W_t^{(i)}, i = 1, \dots, n\}$ selbst unabhängige Wiener-Prozesse sind. Insbesondere gilt (vgl. [77, Kap. 1.4.4]):

$$E[\mathbf{W}_t] = \mathbf{0} \quad \text{und} \quad E[\mathbf{W}_s \mathbf{W}_t^\top] = \min\{s, t\} \mathbf{I} .$$

Des Weiteren sind mit \mathbf{W}_t auch die Prozesse

$$-\mathbf{W}_t \quad , \quad c\mathbf{W}_{t/c^2} \quad (c \neq 0) \quad \text{und} \quad \mathbf{W}_{t+s} - \mathbf{W}_s \quad (s \text{ fest}, t \geq 0)$$

Wiener-Prozesse.

Satz 2.15 (Dichte des Wiener-Prozesses) [7, Kap. 3.1]

Die Dichte $p(\mathbf{x}, t)$ des n -dimensionalen Prozesses \mathbf{W}_t hat die Darstellung:

$$p(\mathbf{x}, t) = (2\pi t)^{-\frac{n}{2}} \exp\left(-\frac{\|\mathbf{x}\|^2}{2t}\right) \quad .$$

Damit ist nach Definition 2.4 der Wiener-Prozess $\mathcal{N}(\mathbf{0}, t\mathbf{I})$ -verteilt. Weiterhin gilt nach den Bedingungen (W-4) und (W-5), dass die Inkremente $\mathbf{W}_t - \mathbf{W}_s$ für $s \leq t$ $\mathcal{N}(\mathbf{0}, (t-s)\mathbf{I})$ -verteilt sind. Nach Bedingung (W-5) ist jeder Wiener-Prozess W_t fast sicher stetig in t . Es drängt sich die Frage auf, ob W_t auch nach t differenzierbar ist. Diese Frage muss im Wesentlichen verneint werden [7, Kap. 3.1]: Fast alle Realisierungen des Wiener-Prozesses sind zwar stetig, aber an keiner Stelle differenzierbar. Um diesen Sachverhalt zu verdeutlichen, wird der Differenzenquotient

$$D_h^+ W_t := \frac{W_{t+h} - W_t}{h}$$

des eindimensionalen Wiener-Prozesses W_t betrachtet. Dieser ist $\mathcal{N}(0, h^{-1})$ -verteilt, d.h. er hat die Dichte

$$p_h(y) = \sqrt{\frac{h}{2\pi}} \exp\left(-\frac{hy^2}{2}\right) \quad .$$

Für die Wahrscheinlichkeit, dass $D_h^+ W_t$ in einem Intervall $[a, b]$ liegt, gilt für alle $a < b \in \mathbb{R}$:

$$\begin{aligned} P\left(\frac{W_{t+h} - W_t}{h} \in [a, b]\right) &= \sqrt{\frac{h}{2\pi}} \int_a^b \exp\left(-\frac{hy^2}{2}\right) dy \\ &\leq (b-a) \sqrt{\frac{h}{2\pi}} \exp\left(-\frac{1}{2}h \min\{a^2, b^2\}\right) \xrightarrow{h \rightarrow 0} 0 \end{aligned}$$

Der Differenzenquotient kann also nicht mit positiver Wahrscheinlichkeit gegen eine endliche Zufallsgröße konvergieren.

2.2.2 Weißes Rauschen

Das weiße Rauschen ξ_t ist die verallgemeinerte Ableitung des Wiener-Prozesses W_t , sofern man beide Prozesse als verallgemeinerte stochastische Prozesse auffasst. Dabei werden verallgemeinerte stochastische Prozesse analog zu verallgemeinerten Funktionen über Distributionen definiert [7, Kap. 3.2]. Man schreibt in vereinfachter Notation:

$$\xi_t = \dot{W}_t \quad \text{bzw.} \quad W_t = \int_0^t \xi_s ds \quad . \quad (2.3)$$

Der zweiten Darstellung kann man entnehmen, dass ξ_t sozusagen nur eine Ableitung von einem klassischen stochastischen Prozess entfernt ist. Es bedarf also nur der glättenden Wirkung einer einmaligen Integration, um von ξ_t zu einem gewöhnlichen Prozess W_t zurückzukommen. Letzteres ist auch der Grund dafür, dass man Differentialgleichungen, die weißes Rauschen enthalten, in Integralgleichungen umschreibt. Es gilt [7, Kap. 3.2]:

$$E[\xi_t] = 0 \quad , \quad E[\xi_t^2] = \infty \quad .$$

2.2.3 Stochastische Integration

Bei der Untersuchung stochastischer dynamischer Systeme treten häufig Anfangswertprobleme der Form

$$\dot{X}_t = a(t, X_t) + b(t, X_t)\xi_t \quad \text{für } t \in [0, T] \quad , \quad X_0 = c \quad (2.4)$$

auf, wobei ξ_t weißes Rauschen und c eine Zufallsvariable oder Konstante bezeichnet [7, Kap. 4]. Im vorhergehenden Kapitel wurde dargelegt, dass ξ_t zwar keinen gewöhnlichen Prozess darstellt, das Integral des weißen Rauschens jedoch mit dem Wiener-Prozess identifiziert werden kann. Statt der Integralschreibweise (2.3) wird daher abkürzend die symbolische Schreibweise

$$dW_t = \xi_t dt \quad (2.5)$$

verwendet. Wie in der Theorie der gewöhnlichen Differentialgleichungen kann Gleichung (2.4) in eine äquivalente Integralgleichung umgeschrieben werden:

$$X_t = c + \int_0^t a(s, X_s) ds + \int_0^t b(s, X_s)\xi_s ds \quad .$$

Das erste Integral kann in der Regel als gewöhnliches Riemann-Integral aufgefasst werden. Wie oben erwähnt, ist aufgrund der glättenden Wirkung der Integration auf das weiße Rauschen zu erwarten, dass das zweite Integral als gewöhnlicher stochastischer Prozess betrachtet werden kann. Durch eine formale Eliminierung von ξ_s gemäß Darstellung (2.5) erhält man die stochastische Integralgleichung

$$X_t = c + \int_0^t a(s, X_s) ds + \int_0^t b(s, X_s) dW_s \quad ,$$

welche abkürzend in der differentiellen Form

$$dX_t = a(t, X_t)dt + b(t, X_t)dW_t$$

wiedergegeben wird. Das Ziel ist nun, das Integral

$$\int_0^t b(s) dW_s = \int_0^t b(s, \omega) dW_s(\omega) \quad (2.6)$$

für eine möglichst breite Klasse von Funktionen b zu definieren. Zur Einführung und Darstellung der Schwierigkeiten bei der stochastischen Integration werden im Folgenden zwei Beispiele näher erläutert.

Beispiel 2.16 [7, Kap. 4.2]

- i) Zunächst wird der Fall des konstanten Integranden $b = 1$ betrachtet. Auf intuitive Weise setzt man

$$\int_{\alpha}^{\beta} 1 dW_s = W_{\beta} - W_{\alpha} \quad ,$$

da jede Approximation des Integrals durch Riemann-Summen der Form

$$S_n = \sum_{i=1}^n b(\tau_i)(W_{t_i} - W_{t_{i-1}}) \quad , \quad \alpha = t_0 \leq t_1 \leq \dots \leq t_n = \beta \quad , \quad t_{i-1} \leq \tau_i \leq t_i$$

eine Teleskopsumme darstellt und für alle Zerlegungen des Intervalls denselben Wert liefert.

- ii) Für den zufallsabhängigen Term werde nun $b(t) = W_t$ angenommen. Die Anwendung der klassischen Regeln der Integration liefern im nicht-stochastischen Fall für das Riemann-Stieltjes-Integral

$$\int_{\alpha}^{\beta} w_s dw_s = \frac{1}{2}(w_{\beta}^2 - w_{\alpha}^2) \quad .$$

Diese Rechnung setzt aber die Existenz des Integrals als gewöhnliches Riemann-Integral voraus, d.h. die Konvergenz der Summen

$$S_n = \sum_{i=1}^n w_{\tau_i}(w_{t_i} - w_{t_{i-1}})$$

bei feiner werdender Zerlegung und beliebiger Wahl der Zwischenstellen $\tau_i \in [t_{i-1}, t_i]$. Im stochastischen Fall hängt der Grenzwert der Folge $\{S_n\}$ wesentlich von der Wahl der Stützstellen ab. Die Summe S_n für den Wiener-Prozess W_s lässt sich schreiben als:

$$S_n = \frac{1}{2}(W_t^2 - W_{t_0}^2) - \underbrace{\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n (W_{t_i} - W_{t_{i-1}})^2}_{T_1 :=} + \underbrace{\sum_{i=1}^n (W_{\tau_i} - W_{t_{i-1}})^2}_{T_2 :=} + \underbrace{\sum_{i=1}^n (W_{t_i} - W_{\tau_i})(W_{\tau_i} - W_{t_{i-1}})}_{T_3 :=} \quad .$$

Beim Übergang der Summe S_n zum Integral muss der Grenzwert

$$\delta_n := \max\{t_i - t_{i-1} \mid i = 1, \dots, n\} \rightarrow 0$$

betrachtet werden. Es wird die Konvergenz im Quadratmittel, d.h. bezüglich der Norm $\|\cdot\|_2$ betrachtet. Da hier die üblichen Grenzwertregeln gelten, werden die Summanden einzeln betrachtet. Es gilt:

$$\begin{aligned}\lim_{\delta_n \rightarrow 0} T_1 &= \lim_{\delta_n \rightarrow 0} \sum_{i=1}^n (W_{t_i} - W_{t_{i-1}})^2 = t - t_0 \quad , \\ \lim_{\delta_n \rightarrow 0} T_3 &= \lim_{\delta_n \rightarrow 0} \sum_{i=1}^n (W_{t_i} - W_{\tau_i})(W_{\tau_i} - W_{t_{i-1}}) = 0 \quad .\end{aligned}$$

Für die verbleibende Summe T_2 ist

$$\lim_{\delta_n \rightarrow 0} T_2 = \lim_{\delta_n \rightarrow 0} \sum_{i=1}^n (W_{\tau_i} - W_{t_{i-1}})^2 = \sum_{i=1}^n (\tau_i - t_{i-1}) \quad .$$

Anhand des letzten Terms wird deutlich, dass der Grenzwert der Summe S_n von der speziellen Wahl der Stützstellen τ_i abhängt. Die Festlegung sollte so erfolgen, dass das zugehörige Integral sinnvolle und wünschenswerte Eigenschaften besitzt. Wählt man beispielsweise $\tau_i = (1 - \theta)t_{i-1} + \theta t_i$, $0 \leq \theta \leq 1$, $i = 1, \dots, n$, so erhält man

$$\int_{t_0}^t W_s dW_s = \lim_{\delta_n \rightarrow 0} S_n = \frac{1}{2} (W_t^2 - W_{t_0}^2) + \left(\theta - \frac{1}{2} \right) (t - t_0) \quad . \quad (2.7)$$

Durch die spezielle Wahl $\theta = 0$, d.h. $\tau_i = t_{i-1}$, ergibt sich das Itôsche oder einfach stochastische Integral. Es zeichnet sich dadurch aus, dass es als einziges die oft nützliche Martingal-Eigenschaft besitzt. Dies bedeutet, dass der Erwartungswert einer zukünftigen Beobachtung identisch mit der zuletzt gemachten Beobachtung des Prozesses ist. Des Weiteren hängt bei einem Martingal der Verlauf des Prozesses nach einer Beobachtung zu einem Zeitpunkt t nicht von der Vergangenheit ab. Aufgrund der genannten Eigenschaften wird ein Martingal auch oft als „fares Spiel“ bezeichnet.

Durch Erwartungswertbildung in Formel (2.7) zeigt sich, dass nur für die Wahl $\theta = 0$ der Erwartungswert des stochastischen Integrals verschwindet.

Zu erwähnen ist, dass die Regeln der deterministischen Integration nicht für das Itô-Integral ($\theta = 0$) gelten. So berechnet man beispielsweise:

$$\int_0^t W_s dW_s = \frac{1}{2} W_t^2 - \frac{t}{2} \neq \frac{1}{2} W_t^2 \quad .$$

Wählt man hingegen $\theta = \frac{1}{2}$, so stimmt das Ergebnis mit dem des klassischen Riemann-Stieltjes-Kalkül überein und man spricht vom stochastischen Integral nach Stratonovich.

Die am konkreten Beispiel 2.16 gemachten Beobachtungen übertragen sich auf analoge Weise für den allgemeinen Fall. Im Folgenden wird nun herausgearbeitet, welche Eigenschaften die Funktion $b(t, \omega)$ in Gleichung (2.6) erfüllen muss, damit Existenz und Eindeutigkeit des Integrals gesichert sind. Eine wesentliche Rolle spielen hierbei die *nicht-vorgreifenden Funktionen* (non-anticipating functions). Für eine ausführliche und formale Definition sei auf [7, Kap. 4.3]

verwiesen. Vereinfacht gesprochen bedeutet nicht-vorgreifend, dass zur Auswertung der Funktion $b(t)$ ausschließlich Informationen der Vergangenheit und Gegenwart benötigt werden, d.h. b hängt stochastisch nur von W_u für $u \leq t$ ab. Eine weitere Bedingung ist, dass die nicht-vorgreifende Funktion $b(t)$ unabhängig von den Inkrementen $W_{t+s} - W_t$, $s > 0$ ist [82, Kap. 3.2].

Definition 2.17 (Der Funktionenraum M_2) [7, Kap. 4.3]

Die Menge der auf $[t_0, T] \times \Omega$ definierten, in (t, ω) messbaren und nicht-vorgreifenden Funktionen \mathbf{b} mit Werten in $\mathbb{R}^{d \times m}$, für die mit Wahrscheinlichkeit 1

$$\int_{t_0}^T \|\mathbf{b}(s, \omega)\|_F^2 ds < \infty$$

gilt, wird mit $M_2[t_0, T]$ bezeichnet. Dabei ist das letzte Integral als Lebesgue-Integral zu interpretieren und es bezeichnet

$$\|\mathbf{b}\|_F^2 = \sum_{i=1}^d \sum_{j=1}^m b_{ij}^2 = \text{Spur}(\mathbf{b}\mathbf{b}^T)$$

die Frobeniusnorm der Matrix $\mathbf{b} = \mathbf{b}(s, \omega) \in \mathbb{R}^{d \times m}$.

Beispiel 2.18 [7, Kap. 4.3]

- i) Jede von ω unabhängige Funktion $\mathbf{b}(t, \omega) = \mathbf{b}(t)$ ist nicht-vorgreifend. Eine solche Funktion gehört zu $M_2[t_0, T]$ genau dann, wenn sie aus dem Funktionenraum $L_2[t_0, T]$ ist.
- ii) Lässt sich die Funktion $\mathbf{b}(t, \omega)$ für alle $t_0 \leq t \leq T$ in der Form $\mathbf{b}(t, \omega) = \tilde{\mathbf{b}}(t; W_s | t_0 \leq s \leq t)$ schreiben, so ist sie nicht-vorgreifend. In diesem Fall ist also $\mathbf{b}(s, \cdot)$ ein Funktional der Realisierungen von \mathbf{W}_s im Intervall $[t_0, s]$. Ein Beispiel hierfür ist der Fall $\mathbf{b}(s, \cdot) = \mathbf{W}_s$, welcher bereits im Beispiel 2.16 betrachtet wurde.

Die nächsten Schritte zur Definition des stochastischen Integrals verlaufen wie üblich, wobei die Integrale über Vektoren bzw. Matrizen komponentenweise zu verstehen sind.

1. Schritt Das Integral wird für Treppenfunktion aus dem Funktionenraum $M_2[t_0, T]$ definiert.

2. Schritt Es wird gezeigt, dass die Treppenfunktionen in $M_2[t_0, T]$ dicht liegen.

3. Schritt Man definiert das Integral über \mathbf{b} als Grenzwert der Integrale über die Treppenfunktionen \mathbf{b}_n , welche die Funktion \mathbf{b} approximieren.

Wie im Beispiel 2.16 an einem Spezialfall ausgeführt, konvergiert die Quadraturformel bei stetigem Integranden und feiner werdender Zerlegung gegen den Wert des Integrals. Dies ist die Aussage des folgenden Satzes.

Satz 2.19 [7, Kap. 4.5], [67, Kap. 3.1]

Ist $\mathbf{b} \in M_2[t_0, t]$ mit Wahrscheinlichkeit 1 stetig, so gilt:

$$\int_{t_0}^t \mathbf{b}(s) d\mathbf{W}_s = \lim_{\delta_n \rightarrow 0} \sum_{k=1}^n \mathbf{g}(t_{k-1})(\mathbf{W}_{t_k} - \mathbf{W}_{t_{k-1}}) \quad ,$$

mit der Diskretisierung $t_0 < t_1 < \dots < t_n$ und maximaler Schrittweite $\delta_n := \max\{t_k - t_{k-1} \mid 1 \leq k \leq n\}$.

Das stochastische ist wie das deterministische Integral linear:

$$\int_{t_0}^T \alpha \mathbf{b}_1(s) + \beta \mathbf{b}_2(s) d\mathbf{W}_s = \alpha \int_{t_0}^T \mathbf{b}_1(s) d\mathbf{W}_s + \beta \int_{t_0}^T \mathbf{b}_2(s) d\mathbf{W}_s \quad .$$

Für den Erwartungswert gilt [67, Kap 3.2]

$$E \left[\int_{t_0}^T \mathbf{b} d\mathbf{W}_s \right] = \mathbf{0} \quad (2.8)$$

und für die Kovarianz (Itô-Isometrie)[7, Kap. 4.4]

$$E \left[\left(\int_{t_0}^T \mathbf{b} d\mathbf{W}_s \right) \left(\int_{t_0}^T \mathbf{b} d\mathbf{W}_s \right)^\top \right] = \int_{t_0}^T E [\mathbf{b} \mathbf{b}^\top] ds \quad . \quad (2.9)$$

Die entsprechende Darstellung bleibt gültig für zwei verschiedene stochastische Integrale bezüglich des selben Wiener-Prozesses:

$$E \left[\left(\int_{t_0}^T \mathbf{b}_1 d\mathbf{W}_s \right) \left(\int_{t_0}^T \mathbf{b}_2 d\mathbf{W}_s \right)^\top \right] = \int_{t_0}^T E [\mathbf{b}_1 \mathbf{b}_2^\top] ds \quad . \quad (2.10)$$

2.2.4 Stochastische Differentiale und stochastische Differentialgleichungen

Im Folgenden werden stochastische Prozesse der Form

$$\mathbf{X}_t(\omega) = \mathbf{X}_{t_0}(\omega) + \int_{t_0}^t \mathbf{a}(s, \omega) ds + \int_{t_0}^t \mathbf{b}(s, \omega) d\mathbf{W}_s(\omega) \quad (2.11)$$

betrachtet [7, Kap. 5.3]. Dabei gelten die Voraussetzungen

- i) \mathbf{W}_t ist ein m -dimensionaler Wiener-Prozess.
- ii) Die $d \times m$ -matrixwertige Funktion \mathbf{b} ist aus $M_2[t_0, T]$.

Durch die Forderungen i) und ii) ist das stochastische Integral wohldefiniert. An \mathbf{X}_{t_0} und \mathbf{a} werden folgende Voraussetzungen gestellt:

- iii) Die Zufallsvariable \mathbf{X}_{t_0} ist messbar und von $\mathbf{W}_t - \mathbf{W}_{t_0}$ unabhängig. Dies ist insbesondere erfüllt, wenn \mathbf{X}_{t_0} nicht zufällig ist.
- iv) Die \mathbb{R}^d -wertige Funktion \mathbf{a} ist in (s, ω) messbar und nicht-vorgreifend. Weiterhin gelte mit Wahrscheinlichkeit 1, dass

$$\int_{t_0}^T \|\mathbf{a}(s, \omega)\| ds < \infty$$

ist.

Beide Integrale in Gleichung (2.11) sind stetige Funktionen der oberen Grenze, so dass der Prozess \mathbf{X}_t ein \mathbb{R}^d -wertiger Prozess ist, der mit Wahrscheinlichkeit 1 stetige Realisierungen besitzt. Er ist zudem nicht-vorgreifend und es gilt für jedes s mit $t_0 \leq s \leq t \leq T$:

$$\mathbf{X}_t = \mathbf{X}_s + \int_s^t \mathbf{a}(u) du + \int_s^t \mathbf{b}(u) d\mathbf{W}_u \quad .$$

Bemerkung 2.20 [7, Kap. 5.4]

Ist \mathbf{X}_{t_0} normalverteilt oder deterministisch und sind die Funktionen \mathbf{a} und \mathbf{b} unabhängig von ω , so ist \mathbf{X}_t ein d -dimensionaler Gaußscher Prozess mit unabhängigen Zuwächsen, dem Erwartungswert

$$E[\mathbf{X}_t] = E[\mathbf{X}_{t_0}] + \int_{t_0}^t \mathbf{a} ds$$

und der Kovarianzmatrix

$$E[(\mathbf{X}_t - E[\mathbf{X}_t])(\mathbf{X}_s - E[\mathbf{X}_s])^\top] = \text{Cov}(\mathbf{X}_{t_0}) + \int_{t_0}^{\min\{t,s\}} \mathbf{b}(u)\mathbf{b}^\top(u) du \quad .$$

Definition 2.21 [7, Kap. 5.3]

Sei \mathbf{X}_t ein durch Gleichung (2.11) definierter Prozess. Man bezeichnet den Term $(\mathbf{a}dt + \mathbf{b}d\mathbf{W}_t)$ als stochastisches Differential von \mathbf{X}_t und schreibt

$$d\mathbf{X}_t = \mathbf{a}(t)dt + \mathbf{b}(t)d\mathbf{W}_t \quad .$$

Stochastische Differentiale sind demnach eine kompaktere symbolische Schreibweise für Zusammenhänge der Form (2.11). Zur Einführung von stochastischen Differentialgleichungen werden im Folgenden Differentiale der Form

$$d\mathbf{X}_t = \mathbf{a}(t, \mathbf{X}_t)dt + \mathbf{b}(t, \mathbf{X}_t)d\mathbf{W}_t \quad , \quad t_0 \leq t \leq T < \infty \quad , \quad \mathbf{X}_{t_0} = \mathbf{c} \quad (2.12)$$

betrachtet. Die entsprechende Integraldarstellung lautet:

$$\mathbf{X}_t = \mathbf{c} + \int_{t_0}^t \mathbf{a}(s, \mathbf{X}_s) ds + \int_{t_0}^t \mathbf{b}(s, \mathbf{X}_s) d\mathbf{W}_s \quad , \quad t_0 \leq t \leq T < \infty \quad . \quad (2.13)$$

Dabei seien für festes $(t, \mathbf{x}) \in \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^d$ die Funktionen $\mathbf{a}(t, \mathbf{x})$ und $\mathbf{b}(t, \mathbf{x})$ unabhängig von $\omega \in \Omega$. Die Elemente ω der Ergebnismenge Ω gehen also nur indirekt über die Koeffizienten $\mathbf{a}(t, \mathbf{X}_t(\omega))$ und $\mathbf{b}(t, \mathbf{X}_t(\omega))$ in die Darstellung des Prozesses ein.

Die Gleichungen (2.12) bzw. (2.13) können als Bestimmungsgleichungen für einen unbekanntem stochastischen Prozess \mathbf{X}_t mit vorgegebenem Anfangswert $\mathbf{X}_{t_0} = \mathbf{c}$ aufgefasst werden, wobei der Anfangswert \mathbf{c} und der Wiener-Prozess $\mathbf{W}_t - \mathbf{W}_{t_0}$ als stochastisch unabhängig vorausgesetzt werden.

Definition 2.22 (Stochastische Differentialgleichung (SDGL)) [7, Kap. 6.1]

Eine Gleichung der Form (2.12) heißt Itô- oder einfach stochastische Differentialgleichung. Die Größe \mathbf{c} heißt Anfangswert zur Zeit t_0 , der Ausdruck $\mathbf{a}(t, \mathbf{x})$ Drift-Term und $\mathbf{b}(t, \mathbf{x})$ Diffusions- oder Fluktuationsterm. Dabei ist Gleichung (2.12) zusammen mit dem Anfangswert lediglich eine symbolische Schreibweise der stochastischen Integralgleichung (2.13). Ein stochastischer Prozess \mathbf{X}_t heißt Lösung der Gleichung (2.12) bzw. (2.13) im Intervall $[t_0, T]$, wenn er folgende Eigenschaften besitzt:

- i) Der Prozess \mathbf{X}_t ist nicht-vorgreifend bezüglich des Wiener-Prozesses.
- ii) Es gilt mit Wahrscheinlichkeit 1:

$$\int_{t_0}^T \|\mathbf{a}(t, \mathbf{X}_t(\omega))\| ds < \infty \quad \text{und} \quad \int_{t_0}^T \|\mathbf{b}(t, \mathbf{X}_t(\omega))\|^2 ds < \infty \quad ,$$

d.h. es ist $\mathbf{b} \in M_2[t_0, T]$ und das stochastische Integral in Gleichung (2.13) ist wohldefiniert.

- iii) Die Gleichung (2.13) ist für jedes $t \in [t_0, T]$ mit Wahrscheinlichkeit 1 erfüllt.

Beispiel 2.23 [7, Kap. 6.1]

- i) Betrachtet wird der Fall des verschwindenden Fluktuationsterms, d.h. es ist $\mathbf{b} = \mathbf{0}$. Damit ist die Gleichung

$$\dot{\mathbf{X}}_t = \mathbf{a}(t, \mathbf{X}_t) \quad , \quad t_0 \leq t \leq T$$

eine gewöhnliche Differentialgleichung mit der Anfangsbedingung $\mathbf{X}_{t_0} = \mathbf{c}$. Ein zufälliger Einfluss kann lediglich über den Anfangswert \mathbf{c} erreicht werden.

- ii) Nun seien die Koeffizienten rein deterministisch, d.h. die Funktionen $\mathbf{a}(t, \mathbf{x}) = \mathbf{a}(t)$ und $\mathbf{b}(t, \mathbf{x}) = \mathbf{b}(t)$ seien unabhängig von $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^d$. Gilt weiterhin $\mathbf{a} \in L_1[t_0, T]$ und $\mathbf{b} \in L_2[t_0, T]$, so ist

$$d\mathbf{X}_t = \mathbf{a}(t)dt + \mathbf{b}(t)d\mathbf{W}_t$$

eine SDGL, deren Koeffizienten unabhängig von \mathbf{X}_t und damit unabhängig von ω sind. Die eindeutige Lösung des entsprechenden Anfangswertproblems lautet für $t \in [t_0, T]$

$$\mathbf{X}_t(\omega) = \mathbf{c}(\omega) + \int_{t_0}^t \mathbf{a}(s) ds + \int_{t_0}^t \mathbf{b}(s) d\mathbf{W}_s(\omega) \quad .$$

Nach Bemerkung (2.20) ist im Falle eines normalverteilten oder konstanten Anfangswerts der Prozess \mathbf{X}_t ein d -dimensionaler stetiger Gauß-Prozess mit unabhängigen Zuwächsen. Der Erwartungswert ist

$$E[\mathbf{X}_t] = E[\mathbf{c}] + \int_{t_0}^t \mathbf{a}(s) ds$$

und die Kovarianzmatrix

$$E[(\mathbf{X}_t - E[\mathbf{X}_t])(\mathbf{X}_s - E[\mathbf{X}_s])^\top] = \text{Var}(\mathbf{c}) + \int_{t_0}^{\min\{t,s\}} \mathbf{b}(u)\mathbf{b}(u)^\top du \quad , \quad s, t \in [t_0, T] \quad .$$

Nach der Definition und einigen Beispielen stellt sich nun die Frage nach Existenz und Eindeutigkeit einer Lösung von stochastischen Differentialgleichungen. Die Antwort liefert der nächste Satz.

Satz 2.24 (Existenz und Eindeutigkeit) [7, Kap. 6.2]

Gegeben sei ein stochastisches Anfangswertproblem

$$(SDGL) \quad d\mathbf{X}_t = \mathbf{a}(t, \mathbf{X}_t)dt + \mathbf{b}(t, \mathbf{X}_t)d\mathbf{W}_t \quad , \quad t_0 < t \leq T < \infty \quad , \quad (2.14a)$$

$$(AW) \quad \mathbf{X}_{t_0} = \mathbf{c} \quad , \quad (2.14b)$$

wobei \mathbf{W}_t einen \mathbb{R}^m -wertigen Wiener-Prozess darstellt und \mathbf{c} eine von $\mathbf{W}_t - \mathbf{W}_{t_0}$ unabhängige Zufallsgröße ist. Die \mathbb{R}^d -wertige Funktion $\mathbf{a}(t, \mathbf{x})$ und die $d \times m$ -matrixwertige Funktion $\mathbf{b}(t, \mathbf{x})$ seien in $[t_0, T] \times \mathbb{R}^d$ definiert und messbar. Weiterhin existieren Konstanten $c_1, c_2 > 0$, so dass gilt:

i) (**Lipschitzbedingung**) Für alle $t \in [t_0, T]$, $\mathbf{x}, \mathbf{y} \in \mathbb{R}^d$ gilt:

$$\|\mathbf{a}(t, \mathbf{x}) - \mathbf{a}(t, \mathbf{y})\|_2 + \|\mathbf{b}(t, \mathbf{x}) - \mathbf{b}(t, \mathbf{y})\|_F \leq c_1 \|\mathbf{x} - \mathbf{y}\|_2 \quad ,$$

wobei $\|\cdot\|_2$ die Euklidische und $\|\cdot\|_F$ die Frobeniusnorm bezeichnet.

ii) (**Wachstumsbeschränkung**) Für alle $t \in [t_0, T]$ und alle $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^d$ gilt:

$$\|\mathbf{a}(t, \mathbf{x})\|_2^2 + \|\mathbf{b}(t, \mathbf{x})\|_F^2 \leq c_2^2(1 + \|\mathbf{x}\|^2) \quad .$$

Dann besitzt das Anfangswertproblem (2.14) eine in $[t_0, T]$ eindeutige, mit Wahrscheinlichkeit 1 stetige Lösung \mathbf{X}_t mit dem Anfangswert $\mathbf{X}_{t_0} = \mathbf{c}$.

Sind also \mathbf{X}_t und \mathbf{Y}_t zwei Lösungen des AWP's (2.14) mit demselben Anfangswert \mathbf{c} , so gilt:

$$P\left(\sup_{t \in [t_0, T]} |\mathbf{X}_t - \mathbf{Y}_t| > 0\right) = 0 \quad .$$

Des Weiteren ist

$$E[\|\mathbf{X}_t\|^2] < \infty \quad .$$

Erwartungsgemäß gibt es für spezielle Typen von stochastischen Differentialgleichungen entsprechend angepasste Varianten des Existenz- und Eindeutigkeitsatzes. So ist etwa für die Klasse der autonomen stochastischen Differentialgleichungen die Wachstumsbedingung automatisch erfüllt, wenn die Lipschitz-Bedingung gilt [7, Kap. 6.3]. Dabei wird eine stochastische Differentialgleichung der Form (2.14a) als *autonom* bezeichnet, wenn ihre Koeffizientenfunktionen unabhängig von der Zeit sind, d.h. wenn $\mathbf{a}(t, \mathbf{x}) = \mathbf{a}(\mathbf{x})$ und $\mathbf{b}(t, \mathbf{x}) = \mathbf{b}(\mathbf{x})$ gilt [7, Kap. 6.3]. Wie in der Theorie der gewöhnlichen Differentialgleichungen, kann die Lipschitz-Bedingung in Satz 2.24 abgeschwächt werden. Im Folgenden wird eine in diesem Sinne verallgemeinerte Form des Existenz- und Eindeutigkeitsatzes wiedergegeben, da diese an einer späteren Stelle noch benötigt wird.

Korollar 2.25 (Verallgemeinerung des Existenz- und Eindeutigkeitsatzes) [7, Kap. 6.3]

Der Existenz- und Eindeutigkeitsatz 2.24 bleibt gültig, wenn man die Lipschitz-Bedingung durch die folgende allgemeinere Bedingung ersetzt: Für jedes $N > 0$ gibt es eine Konstante K_N , so dass für alle $t \in [t_0, T]$ und alle $\|\mathbf{x}\|, \|\mathbf{y}\| \leq N$ gilt:

$$\|\mathbf{a}(t, \mathbf{x}) - \mathbf{a}(t, \mathbf{y})\|_2 + \|\mathbf{b}(t, \mathbf{x}) - \mathbf{b}(t, \mathbf{y})\|_F \leq K_N \|\mathbf{x} - \mathbf{y}\|_2 \quad .$$

Wie in der Theorie der gewöhnlichen Differentialgleichungen spielen lineare Gleichungen eine wichtige Rolle, weil es für diesen Gleichungstyp oft eine explizite Lösungsdarstellung gibt. Aufgrund eines deterministischen und eines stochastischen Terms, muss der Begriff „linear“ noch weiter spezifiziert werden.

Definition 2.26 [7, Kap. 8.1]

Eine stochastische Differentialgleichung der Form

$$d\mathbf{X}_t = \mathbf{a}(t, \mathbf{X}_t)dt + \mathbf{b}(t, \mathbf{X}_t)d\mathbf{W}_t$$

für den d -dimensionalen Prozess \mathbf{X}_t heißt linear, wenn die Funktionen \mathbf{a} und \mathbf{b} (affin-)lineare Funktionen von $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^d$ sind, d.h. wenn gilt:

$$\begin{aligned} \mathbf{a}(t, \mathbf{x}) &= \mathbf{a}_1(t)\mathbf{x} + \mathbf{a}_0(t) \quad , \\ \mathbf{b}(t, \mathbf{x}) &= \left[\mathbf{b}_1^1(t)\mathbf{x} + \mathbf{b}_0^1(t) \vdots \dots \vdots \mathbf{b}_1^m(t)\mathbf{x} + \mathbf{b}_0^m(t) \right] \quad . \end{aligned}$$

Für festes t ist dabei $\mathbf{a}_1(t), \mathbf{b}_1^k(t) \in \mathbb{R}^{d \times d}$ und $\mathbf{a}_0(t), \mathbf{b}_0^k(t) \in \mathbb{R}^d$ für $k = 1, \dots, m$. Eine lineare stochastische Differentialgleichung hat demnach die Gestalt

$$d\mathbf{X}_t = (\mathbf{a}_1(t)\mathbf{X}_t + \mathbf{a}_0(t)) dt + \sum_{i=1}^m (\mathbf{b}_1^i(t)\mathbf{X}_t + \mathbf{b}_0^i(t)) dW_t^i \quad , \quad (2.15)$$

wobei $\mathbf{W}_t = (W_t^1, \dots, W_t^m)^\top$ ist. Sie heißt homogen, wenn $\mathbf{a}_0 = \mathbf{b}_0^1 = \dots = \mathbf{b}_0^m = \mathbf{0}$ ist. Die SDGL (2.15) heißt linear im engeren Sinne, wenn $\mathbf{b}_1^1 = \dots = \mathbf{b}_1^m = \mathbf{0}$ gilt.

Satz 2.27 (Lösung der im engeren Sinne linearen Gleichung) [7, Kap. 8.2]

Die im engeren Sinne lineare stochastische Differentialgleichung

$$d\mathbf{X}_t = (\mathbf{A}(t)\mathbf{X}_t + \mathbf{a}(t)) dt + \mathbf{B}(t)d\mathbf{W}_t$$

mit Anfangswert $\mathbf{X}_{t_0} = \mathbf{c}$ besitzt in $[t_0, T]$ die Lösung

$$\mathbf{X}_t = \mathbf{\Phi}(t) \left(\mathbf{c} + \int_{t_0}^t \mathbf{\Phi}(s)^{-1} \mathbf{A}(s) ds + \int_{t_0}^t \mathbf{\Phi}(s)^{-1} \mathbf{B}(s) d\mathbf{W}_s \right) \quad .$$

Hierbei ist $\mathbf{\Phi}(t)$ die Fundamentalmatrix der deterministischen Gleichung

$$\dot{\mathbf{X}}_t = \mathbf{A}(t)\mathbf{X}_t \quad .$$

Unter der Voraussetzung $E[\mathbf{c}^T \mathbf{c}] < \infty$ ist der Erwartungswert $\mathbf{m}_t := E[\mathbf{X}_t]$ die Lösung des deterministischen Anfangswertproblems

$$\dot{\mathbf{m}}_t = \mathbf{A}(t)\mathbf{m}_t + \mathbf{a}(t) \quad , \quad \mathbf{m}_{t_0} = E[\mathbf{c}] \quad ,$$

d.h. es gilt

$$\mathbf{m}_t = \Phi(t) \left(E[\mathbf{c}] + \int_{t_0}^t \Phi(s)^{-1} \mathbf{a}(s) ds \right) \quad .$$

Abschließend soll in diesem Kapitel noch das stochastische Analogon zur Kettenregel der Differentialrechnung Erwähnung finden. Aufgrund der enormen Wichtigkeit dieser Formel wurde sie nach ihrem Entdecker, dem japanischen Mathematiker Kiyoshi Itô benannt.

Lemma 2.28 (Lemma von Itô) [7, Kap. 5.3]

Sei $\mathbf{u} = \mathbf{u}(t, \mathbf{x})$ eine auf $[t_0, T] \times \mathbb{R}^d$ definierte stetige Funktion mit Werten in \mathbb{R}^k und den stetigen partiellen Ableitungen

$$\mathbf{u}_t := \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t}(t, \mathbf{x}) \quad , \quad \mathbf{u}_{x_i} := \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial x_i}(t, \mathbf{x}) \quad , \quad \mathbf{u}_{x_i x_j} := \frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial x_i \partial x_j}(t, \mathbf{x})$$

für $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_d)^T$ und $i, j = 1, \dots, d$. Ist der d -dimensionale stochastische Prozess \mathbf{X}_t in $[t_0, T]$ durch das stochastische Differential

$$d\mathbf{X}_t = \mathbf{a}(t)dt + \mathbf{b}(t)d\mathbf{W}_t$$

gegeben, so besitzt auch der in $[t_0, T]$ definierte k -dimensionale Prozess

$$\mathbf{Y}_t := \mathbf{u}(t, \mathbf{X}_t)$$

mit dem Anfangswert $\mathbf{Y}_{t_0} = \mathbf{u}(t_0, \mathbf{X}_{t_0})$ ein stochastisches Differential bezüglich desselben Wiener-Prozesses \mathbf{W}_t und es gilt:

$$d\mathbf{Y}_t = \left(\mathbf{u}_t(t, \mathbf{X}_t) + \mathbf{u}_x(t, \mathbf{X}_t)\mathbf{a}(t) + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^d \sum_{j=1}^d \mathbf{u}_{x_i x_j}(t, \mathbf{X}_t) (\mathbf{b}(t)\mathbf{b}(t)^T)_{ij} \right) dt + \mathbf{u}_x(t, \mathbf{X}_t)\mathbf{b}(t)d\mathbf{W}_t \quad .$$

Hierbei ist $\mathbf{u}_x := \begin{bmatrix} \mathbf{u}_{x_1} & \dots & \dots & \mathbf{u}_{x_d} \end{bmatrix}$ eine $k \times d$ -Matrix und $\mathbf{u}_{x_i x_j}$ ein k -dimensionaler Spaltenvektor. Die Doppelsumme kann auch wie folgt geschrieben werden:

$$\sum_{i=1}^d \sum_{j=1}^d \mathbf{u}_{x_i x_j}(t, \mathbf{X}_t) (\mathbf{b}(t)\mathbf{b}(t)^T)_{ij} = \text{Spur}(\mathbf{u}_{xx} \mathbf{b} \mathbf{b}^T) \quad ,$$

wobei $\mathbf{u}_{xx} = (\mathbf{u}_{x_i x_j})$ eine $d \times d$ -Matrix ist, deren Elemente k -Vektoren sind. Damit vereinfacht sich obige Formel auf

$$d\mathbf{Y}_t = \mathbf{u}_t dt + \mathbf{u}_x d\mathbf{X}_t + \frac{1}{2} \text{Spur}(\mathbf{b} \mathbf{b}^T \mathbf{u}_{xx}) dt \quad .$$

Im anschließenden Kapitel wird eine spezielle stochastische Differentialgleichung näher betrachtet, da diese bei der Modellbildung eine zentrale Rolle spielt.

2.2.5 Langevin-Gleichung und Ornstein-Uhlenbeck-Prozess

Für die mathematische Modellierung der Brownschen Bewegung unter Berücksichtigung der Reibung, aber ohne Einwirkung eines äußeres Kraftfeld, wurde auf vielfache Weise die sogenannte *Langevin-Gleichung* abgeleitet [7, Kap. 8.3]. Sie ist das historisch älteste Beispiel einer stochastischen Differentialgleichung und besitzt die Darstellung

$$\dot{V}_t = -\alpha V_t + \sigma \xi_t \quad (2.16)$$

mit den positiven Konstanten σ und α . Hierbei ist V_t eine der drei skalaren Geschwindigkeitskomponenten eines Teilchens und ξ_t skalares weißes Rauschen. Der erste, deterministische Teil $-\alpha V_t$ beschreibt die dynamische Reibung des Teilchens im umgebenden Medium. Die Konstante α setzt sich nach dem Stokeschen Gesetz folgendermaßen zusammen:

$$\alpha = \frac{6\pi r \eta}{m} \quad ,$$

wobei r den Radius des als kugelförmig angenommenen Partikels, m die Teilchenmasse und η die Viskosität des umgebenden Mediums bezeichnet. Für die Konstante σ des zweiten Terms, der die zufälligen Fluktuationen modelliert, gilt:

$$\sigma^2 = \frac{2\alpha kT}{m} \quad .$$

Dabei steht k für die Boltzmann-Konstante und T für die absolute Temperatur des Mediums. Im physikalischen Kontext beschreibt Gleichung (2.16) formal auch die Stromstärke in einem Stromkreis, wobei ξ_t das thermale Rauschen darstellt. Das entsprechende Anfangswertproblem lautet mit $t_0 = 0$

$$dV_t = -\alpha V_t dt + \sigma dW_t \quad , \quad X_0 = c \quad .$$

Offensichtlich ist diese SDGL autonom und linear im engeren Sinne. Die eindeutige Lösung lautet nach Satz 2.27

$$V_t = ce^{-\alpha t} + \sigma \int_0^t e^{-\alpha(t-s)} dW_s \quad .$$

Der Prozess V_t besitzt im Fall $E[c^2] < \infty$ den Mittelwert

$$m_t := E[V_t] = e^{-\alpha t} E[c]$$

und die Varianz

$$\text{Var}(V_t) = e^{-2\alpha t} \text{Var}(c) + \frac{\sigma^2}{2\alpha} (1 - e^{-2\alpha t}) \quad .$$

Für beliebige c gilt mit Wahrscheinlichkeit 1:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-\alpha t} c = 0 \quad ,$$

d.h. die Verteilung von V_t konvergiert für $t \rightarrow \infty$ gegen eine $\mathcal{N}\left(0, \frac{\sigma^2}{2\alpha}\right)$ -verteilte Zufallsvariable. Für normalverteiltes oder konstantes c ist V_t ein Gauß-Prozess, der sogenannte *Ornstein-Uhlenbeck-Geschwindigkeits-Prozess*. Startet man mit einem $\mathcal{N}\left(0, \frac{\sigma^2}{2\alpha}\right)$ -verteilten c , so ist V_t ein stationärer Gauß-Prozess, der auch *farbiges Rauschen* genannt wird und für den gilt:

$$E[V_t] = 0 \quad , \quad E[V_s V_t] = e^{-\alpha|t-s|} \frac{\sigma^2}{2\alpha} \quad .$$

Durch Integration der Geschwindigkeit V_t gelangt man zum Ort

$$X_t = X_0 + \int_0^t V_s ds$$

des Teilchens. Sind c und X_0 normalverteilt oder konstant, so ist mit V_t auch X_t ein Gauß-Prozess, der *Ornstein-Uhlenbeck-Orts-Prozess*. Man kann V_t und X_t simultan behandeln, indem man ihre Gleichungen zum System

$$d \begin{bmatrix} X_t \\ V_t \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & -\alpha \end{bmatrix} \begin{bmatrix} X_t \\ V_t \end{bmatrix} dt + \begin{bmatrix} 0 \\ \sigma \end{bmatrix} dW_t \quad , \quad \begin{bmatrix} X_0 \\ V_0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X_0 \\ c \end{bmatrix}$$

zusammenfasst. Es ist

$$E[X_t] = E[X_0] + \frac{1}{\alpha}(1 - e^{-\alpha t})E[c] \quad (2.17)$$

und mit $D := \frac{\sigma^2}{2\alpha^2}$ ergibt sich:

$$E[(X_t - E[X_t])(X_s - E[X_s])] = \text{Var}(X_0) + 2D \min\{s, t\} + \frac{D}{\alpha} \left(-2 + 2e^{-\alpha t} + 2e^{-\alpha s} - e^{-\alpha|t-s|} - e^{-\alpha(t+s)} \right) . \quad (2.18)$$

Sei nun c normalverteilt oder konstant. Für große α und $\sigma = \sqrt{2} \alpha$ konvergieren alle endlich-dimensionalen Verteilungen von X_t gegen diejenigen des Gauß-Prozesses \tilde{X}_t mit der Darstellung [7, Kap. 8.3]

$$\tilde{X}_t := X_0 + \sqrt{2D} W_t \quad .$$

Dies ist gerade der in X_0 startende Wiener-Prozess $\sqrt{2D} W_t$, welcher als Approximation an den Ornstein-Uhlenbeck-Orts-Prozess interpretiert werden kann.

Unter Einwirkung eines äußeren Kraftfeldes F lautet die *verallgemeinerte Langevin-Gleichung* für den Ort X_t eines Brownschen Partikels

$$\ddot{X}_t + \alpha \dot{X}_t = \sigma \xi_t + F(t, X_t, V_t) \quad . \quad (2.19)$$

Nach Multiplikation mit dt auf beiden Seiten der Gleichung erhält man mit den Substitutionen $V_t := \dot{X}_t$ und $\xi_t dt = dW_t$ das zu Gleichung (2.19) äquivalente System

$$d \begin{bmatrix} X_t \\ V_t \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} V_t \\ -\alpha V_t + F(t, X_t, V_t) \end{bmatrix} dt + \begin{bmatrix} 0 \\ \sigma \end{bmatrix} dW_t \quad , \quad \begin{bmatrix} X_0 \\ V_0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X_0 \\ c \end{bmatrix} \quad .$$

2.3 Numerische Lösung stochastischer Differentialgleichungen

Taylor-Entwicklungen spielen bei der Analyse numerischer Verfahren zur Lösung gewöhnlicher Differentialgleichungen eine zentrale Rolle. Umgekehrt können derartige Entwicklungen zur Herleitung von Verfahren dienen, wenngleich dieser Weg den Nachteil mit sich führt, dass Ableitungen der rechten Seite auftauchen.

Die Berechnung von Taylorentwicklungen gestaltet sich im Fall von stochastischen Prozessen erwartungsgemäß anders als bei deterministischen Funktionen. Um auf die wesentlichen Unterschiede aufmerksam zu machen, wird zunächst ein wichtiger Spezialfall betrachtet. Es sei dazu

$$dX_t = a(X_t)dt \quad \text{für } t \in (t_0, T] \quad , \quad X_{t_0} = X_0 \quad (2.20)$$

ein eindimensionales deterministisches Anfangswertproblem. Das korrespondierende autonome stochastische Anfangswertproblem lautet:

$$dX_t = a(X_t)dt + b(X_t)dW_t \quad \text{für } t \in (t_0, T] \quad , \quad X_{t_0} = X_0 \quad . \quad (2.21)$$

Es wird nun eine von der Standardnotation variierende Entwicklung vorgestellt, die einen besseren Vergleich zwischen dem deterministischen und dem stochastischen Fall ermöglicht [52, Kap. 5.1]. Es sei an dieser Stelle nochmals daran erinnert, dass es sich bei der differentiellen Form lediglich um eine symbolische Schreibweise der Integraldarstellung eines stochastischen Prozesses handelt.

Taylor-Entwicklung im deterministischen Fall

Die Integralform der Differentialgleichung (2.20) lautet:

$$X_t = X_{t_0} + \int_{t_0}^t a(X_s) ds \quad . \quad (2.22)$$

Für eine hinreichend glatte Funktion $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ liefert die Kettenregel

$$\frac{\partial f}{\partial t}(X_t) = \frac{\partial f}{\partial x}(X_t) \underbrace{\frac{\partial X_t}{\partial t}}_{a(X_t)} = a(X_t) \frac{\partial f}{\partial x}(X_t) \quad .$$

Eine Integration dieser Gleichung ergibt

$$f(X_t) = f(X_{t_0}) + \int_{t_0}^t a(X_s) \frac{\partial f}{\partial x}(X_s) ds \quad ,$$

beziehungsweise mit der Substitution $L := a \frac{\partial}{\partial x}$:

$$f(X_t) = f(X_{t_0}) + \int_{t_0}^t Lf(X_s) ds \quad . \quad (2.23)$$

1. Schritt Die Anwendung von (2.23) auf $f = id$ reproduziert die Gleichung (2.22):

$$X_t = X_{t_0} + \int_{t_0}^t a(X_s) ds \quad (2.24)$$

2. Schritt Die Anwendung von (2.23) mit $f = a$ im Integranden von (2.24) liefert:

$$X_t = X_{t_0} + a(X_{t_0}) \int_{t_0}^t ds + \int_{t_0}^t \int_{t_0}^s La(X_z) dz ds \quad . \quad (2.25)$$

3. Schritt Die Anwendung von (2.23) mit $f = La$ liefert bei Einsetzung in (2.25):

$$X_t = X_{t_0} + a(X_{t_0}) \int_{t_0}^t ds + La(X_{t_0}) \int_{t_0}^t \int_{t_0}^s dz ds + \int_{t_0}^t \int_{t_0}^s \int_{t_0}^z L^2 a(X_u) du dz ds \quad . \quad (2.26)$$

Diese Prozedur kann bei hinreichender Glattheit von a induktiv fortgesetzt werden. Etwas anders gestalten sich die Rechnungen im stochastischen Fall.

Itô-Taylor-Entwicklung

Zum besseren Vergleich werden hier exakt die gleichen Schritte wie im deterministischen Fall wiedergegeben. Da sich die Expansion auf das Itô-Integral bezieht, wird diese Art der stochastischen Reihenentwicklung *Itô-Taylor-Entwicklung* genannt. Um die wesentlichen Ideen zu präsentieren, wird der Spezialfall der autonomen stochastischen Differentialgleichung (2.21) betrachtet. Die Integralform lautet:

$$X_t = X_{t_0} + \int_{t_0}^t a(X_s) ds + \int_{t_0}^t b(X_s) dW_s \quad . \quad (2.27)$$

Das Lemma von Itô 2.28 liefert für eine geeignete Funktion $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ folgende Darstellung in Integralform:

$$f(X_t) = f(X_{t_0}) + \int_{t_0}^t \left\{ a(X_s) \frac{\partial f}{\partial x}(X_s) + \frac{1}{2} b^2(X_s) \frac{\partial^2 f}{\partial x^2}(X_s) \right\} ds + \int_{t_0}^t \left\{ b(X_s) \frac{\partial f}{\partial x}(X_s) \right\} dW_s \quad .$$

Mit der Einführung der Differentialoperatoren

$$L^0 := a \frac{\partial}{\partial x} + \frac{1}{2} b^2 \frac{\partial^2}{\partial x^2} \quad \text{und} \quad L^1 := b \frac{\partial}{\partial x}$$

verkürzt sich obige Formel auf

$$f(X_t) = f(X_{t_0}) + \int_{t_0}^t L^0 f(X_s) ds + \int_{t_0}^t L^1 f(X_s) dW_s \quad . \quad (2.28)$$

1. Schritt Mit $f = id$ gilt $L^0 f = a$ und $L^1 f = b$. Diese Wahl für f in Gleichung (2.28) ergibt die Ausgangsgleichung (2.27).

2. Schritt Gleichung (2.28) liefert mit $f = a$ bzw. $f = b$ die Identitäten

$$a(X_s) = a(X_{t_0}) + \int_{t_0}^s L^0 a(X_z) dz + \int_{t_0}^s L^1 a(X_z) dW_z$$

und

$$b(X_s) = b(X_{t_0}) + \int_{t_0}^s L^0 b(X_z) dz + \int_{t_0}^s L^1 b(X_z) dW_z \quad .$$

Das Einsetzen der beiden Terme in Gleichung (2.27) liefert unter Ausnutzung der Linearität des Integrals die Darstellung

$$\begin{aligned}
X_t &= X_{t_0} + \underbrace{a(X_{t_0}) \int_{t_0}^t ds + b(X_{t_0}) \int_{t_0}^t dW_s}_{\text{1. Taylorpolynom}} + \\
&+ \underbrace{\int_{t_0}^t \int_{t_0}^s L^0 a(X_z) dz ds}_{\text{rein deterministisch}} + \underbrace{\int_{t_0}^t \int_{t_0}^s L^1 b(X_z) dW_z dW_s}_{\text{rein stochastisch}} + \\
&+ \underbrace{\int_{t_0}^t \int_{t_0}^s L^1 a(X_z) dW_z ds + \int_{t_0}^t \int_{t_0}^s L^0 b(X_z) dz dW_s}_{\text{deterministisch und stochastisch gemischt}} .
\end{aligned} \tag{2.29}$$

Man erkennt sofort, dass sich bei der Itô-Taylor-Entwicklung die Anzahl der Summanden schnell erhöht, weswegen auf eine Ausformulierung des 3. Entwicklungsschritts an dieser Stelle verzichtet wird. Es ist jedoch offensichtlich, dass im nächsten Schritt Integrale der Form

$$\int_{t_0}^t \int_{t_0}^s dz ds \quad , \quad \int_{t_0}^t \int_{t_0}^s dW_z dW_s \quad , \quad \int_{t_0}^t \int_{t_0}^s dW_z ds \quad \text{und} \quad \int_{t_0}^t \int_{t_0}^s dz dW_s$$

berechnet werden müssen. Es treten also rein deterministische, rein stochastische und gemischte Integrale auf. Der entscheidende Punkt ist an dieser Stelle, dass es für die gemischten Integrale keine Möglichkeit einer expliziten Berechnung gibt. Bei einer numerischen Umsetzung müssen also die Terme geeignet approximiert werden. Für die „reinen“ Integrale existieren geschlossene Darstellungen (siehe Gleichung (2.7)):

$$\begin{aligned}
\int_{t_0}^t \int_{t_0}^s dz ds &= \frac{1}{2}(t - t_0)^2 \quad , \\
\int_{t_0}^t \int_{t_0}^s dW_z dW_s &= \frac{1}{2}(W_t - W_{t_0})^2 - \frac{1}{2}(t - t_0) \quad .
\end{aligned}$$

Es fällt auf, dass die Auswertung des rein stochastischen Doppelintegrals den linearen Term $t - t_0$ enthält. Es folgt damit, dass der Restterm des ersten Itô-Taylor-Polynoms von der Ordnung 1 ist, wohingegen man im deterministischen Fall bereits Ordnung 2 erhält. Genauer gilt im deterministischen Fall:

$$\begin{aligned}
\|X_t - X_{t_0}\| &\leq C |t - t_0| \quad , \\
\|X_t - \{X_{t_0} + a(X_{t_0})(t - t_0)\}\| &\leq C |t - t_0|^2
\end{aligned}$$

und im stochastischen Fall wegen $\|W_t - W_{t_0}\| = |t - t_0|^{\frac{1}{2}}$ [52, Kap. 5.9]:

$$\begin{aligned}
\|X_t - X_{t_0}\| &\leq C |t - t_0|^{\frac{1}{2}} \quad , \\
\|X_t - \{X_{t_0} + a(X_{t_0})(t - t_0) + b(X_{t_0})(W_t - W_{t_0})\}\| &\leq C |t - t_0|^1 \quad .
\end{aligned}$$

Die Ordnung der Restterme erhöht sich im deterministischen Fall mit jedem Schritt um 1, im stochastischen Fall jedoch nur um $\frac{1}{2}$. Es ist daher zu vermuten, dass die Konstruktion numerischer Lösungsverfahren mit hohen Ordnungen eine schwierige Aufgabe sein wird.

Weitaus komplizierter gestaltet sich die Itô-Taylor-Entwicklung im mehrdimensionalen und nicht-autonomen Fall, was im Folgenden kurz aufgegriffen wird. Ausgangsbasis des allgemeinen mehrdimensionalen Falls bildet der d -dimensionale Itô-Prozess mit m stochastisch unabhängigen Wiener-Prozessen W^j , $j \in \{1, \dots, m\}$. Die Integralform des Itô-Prozesses \mathbf{X}_t ist [52, Kap. 5]:

$$\mathbf{X}_t = \mathbf{X}_{t_0} + \int_{t_0}^t \mathbf{a}(s, \mathbf{X}_s) ds + \sum_{j=1}^m \int_{t_0}^t \mathbf{b}^j(s, \mathbf{X}_s) dW_s^j, \quad t \in [t_0, T] \quad . \quad (2.30)$$

Wie oben im autonomen Fall bereits erkannt, treten bei der allgemeinen Itô-Taylor-Entwicklung Mehrfach-Integrale auf, wobei rein deterministische, rein stochastische und gemischte Integrale vorkommen. Für die Mehrfach-Integrale wird folgende vereinfachte Notation eingeführt [52, Kap. 5.2]:

$$\begin{aligned} I_{t_0;(j)}^t &= \int_{t_0}^t dW_s^j & j = 0, \dots, m \quad , \\ I_{t_0;(j_1, j_2)}^t &= \int_{t_0}^t \int_{t_0}^s dW_z^{j_1} dW_s^{j_2} & j_1, j_2 = 0, \dots, m \quad , \end{aligned}$$

wobei formal

$$dW_s^0 = ds$$

gilt. Die Notation lässt sich induktiv fortsetzen für Multiindizes $\alpha = (j_1, \dots, j_l)$ der Länge $l \in \mathbb{N}$ mit $j_i \in \{0, \dots, m\}$. Man erhält also l -fach-Integrale der Gestalt $I_{t_0;\alpha}^t$.

Für Mehrfach-Integrale der Länge $l \geq 2$ gibt es im Allgemeinen keine Möglichkeit einer expliziten Berechnung. So können bereits die Zweifach-Integrale $I_{t_0;(j_1, j_2)}^t$ mit $j_1 \neq j_2$ nicht explizit berechnet werden. Im Gegensatz dazu existiert für $j_1 = j_2 = j$ eine geschlossene Darstellung:

$$I_{t_0;(j,j)}^t = \begin{cases} \frac{1}{2}(t - t_0)^2 & , j = 0 \\ \frac{1}{2}(W_t^j - W_{t_0}^j)^2 - \frac{1}{2}(t - t_0) & , 0 < j \leq m \end{cases} \quad . \quad (2.31)$$

Alle Einfach-Integrale können explizit berechnet werden und aufgrund ihres häufigen Vorkommens wird folgende verkürzte Schreibweise eingeführt:

$$\begin{aligned} \Delta t &= I_{t_0;(0)}^t = \int_{t_0}^t ds = t - t_0 \quad , \\ \Delta W_t^j &= I_{t_0;(j)}^t = \int_{t_0}^t dW_s^j = W_t - W_{t_0} \quad . \end{aligned}$$

Die Integrationsreihenfolge bei Mehrfach-Itô-Integralen ist in der Regel nicht vertauschbar, manche Integrale können jedoch ineinander überführt werden [52, Kap. 5.2]. Für Zweifach-Itô-Integrale gilt beispielsweise die folgende Identität:

$$\Delta W^j \Delta t = I_{t_0;(j,0)}^t + I_{t_0;(0,j)}^t \quad . \quad (2.32)$$

Itô-Taylor-Entwicklung im mehrdimensionalen Fall

Betrachtet wird der d -dimensionale Itô-Prozess (2.30). Anstatt die Itô-Taylor-Entwicklung für eine beliebige Anzahl an Entwicklungskoeffizienten anzugeben, erfolgt ein Abbruch nach Multiindizes der Länge $l = 2$, da hiermit bereits das Prinzip der Itô-Taylor-Entwicklung verdeutlicht werden kann. Ebenso wird offensichtlich, dass die Anzahl der Terme sehr viel schneller anwächst als dies bei der deterministischen Taylor-Entwicklung der Fall ist. Zur Abkürzung der Summendarstellung werden folgende Differentialoperatoren eingeführt [52, Kap. 10.1]:

$$L^0 := \frac{\partial}{\partial t} + \sum_{k=1}^d a^k \frac{\partial}{\partial x^k} + \frac{1}{2} \sum_{k=1}^d \sum_{l=1}^d \sum_{j=1}^m b^{k,j} b^{l,j} \frac{\partial^2}{\partial x^k \partial x^l} ,$$

$$L^j := \sum_{k=1}^d b^{k,j} \frac{\partial}{\partial x^k} , \quad \text{für } j \in \{1, \dots, m\} .$$

Die Entwicklung von X_t wird komponentenweise angegeben. In diesem Zusammenhang bezeichnet X_t^p , $p \in \{1, \dots, d\}$, die p -te Komponente von X_t . Es gilt bei hinreichender Glattheit der Funktionen a und b und $t_0 = 0$ [52, Kap. 5.9]:

$$X_t^p = X_0^p + a^p \Delta t + \sum_{j=1}^m b^{p,j} \Delta W^j + \frac{1}{2} L^0 a^p \Delta t^2 +$$

$$+ \sum_{j=1}^m L^0 b^{p,j} I_{0;(0,j)}^t + \sum_{j=1}^m L^j a^p I_{0;(j,0)}^t + \sum_{j_1, j_2=1}^m L^{j_1} b^{p,j_2} I_{0;(j_1, j_2)}^t + R ,$$

wobei R den Restterm bezeichne. Die Auswertung der Funktionen \mathbf{a} und \mathbf{b} erfolgt jeweils an der Stelle $(0, \mathbf{X}_0)$. Dies wurde zur Verbesserung der Lesbarkeit in obiger Darstellung vernachlässigt. Auf die Gestalt von R wird nicht näher eingegangen. Es sei an dieser Stelle lediglich bemerkt, dass für diesen Term bezüglich der $\|\cdot\|_2$ -Norm die Asymptotik $R \in \mathcal{O}(t^{\frac{3}{2}})$ gilt [52, Kap. 5.9].

2.3.1 Verschiedene Konvergenzbegriffe

Numerische Verfahren werden neben ihrem Aufwand auch nach ihrer Qualität beurteilt. Diese „Güte“ spiegelt sich in der Höhe der Konvergenzordnung wider. Sie gibt an, wie schnell der Fehler fällt, wenn Rundungsfehler ausgeschlossen werden.

Wie in *Abbildung 2.1* illustriert, hat derselbe Prozess verschiedene Realisierungen. Dies führt zu verschiedenen Konzepten des Fehler-Begriffs. Gewöhnlich wird dabei zwischen starker und schwacher Konvergenz unterschieden, je nachdem ob die Approximation pfadweise oder in der Verteilung betrachtet wird.

Im Folgenden bezeichne $C_p^m(\mathbb{R}^d, \mathbb{R})$ den Raum aller m -mal stetig differenzierbarer Funktionen $f: \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}$, deren partielle Ableitungen höchstens polynomiales Wachstum besitzen [52, Kap. 4.8].

Definition 2.29 (Starke und schwache Konvergenz) [52, Kap. 9.6 und 9.7]

i) Die diskrete Approximation Y^h an den Prozess X_t konvergiert stark gegen X zum Zeitpunkt T , wenn

$$\lim_{h \rightarrow 0} E[|X_T - Y^h(T)|] = 0$$

gilt. Dabei bezeichnet h die maximale Schrittweite der Diskretisierung. Die Konvergenz ist von starker Konvergenzordnung γ zur Zeit T , wenn

$$E[|X_T - Y^h(T)|] \leq Ch^\gamma$$

mit einer Konstanten C erfüllt ist.

ii) Eine diskrete Approximation Y^h konvergiert bezüglich einer Klasse \mathcal{V} von Testfunktionen schwach gegen X zum Zeitpunkt T , falls

$$\lim_{h \rightarrow 0} |E[g(X_T)] - E[g(Y^h(T))]| = 0$$

für alle $g \in \mathcal{V}$ gilt. Die schwache Konvergenz ist von der Ordnung β , wenn für alle $g \in \mathcal{C}_p^{2(\beta+1)}(\mathbb{R}^d, \mathbb{R})$ eine von h unabhängige Konstante C existiert, so dass

$$|E[g(X_T)] - E[g(Y^h(T))]| \leq Ch^\beta$$

erfüllt ist.

Wie erwartet folgt aus der starken die schwache Konvergenz und die Umkehrung ist im Allgemeinen falsch. Im nächsten Abschnitt werden nun einige numerische Verfahren präsentiert und die jeweiligen Eigenschaften kurz diskutiert.

2.3.2 Numerische Verfahren

Offensichtlich können abgebrochene Itô-Taylor-Entwicklungen verwendet werden, um numerische Verfahren zur Lösung stochastischer Anfangswertprobleme zu konstruieren. Der Nachteil ist, dass entsprechend viele Terme und möglicherweise mehrfache partielle Ableitungen in die Darstellung eingehen müssen, um eine entsprechende Ordnung zu erreichen. Aufgrund der komplexen Itô-Taylor-Entwicklung kann sich dies im konkreten Fall als sehr aufwendig erweisen. Wie bereits erwähnt, ist es zudem meist nicht möglich, die auftretenden Mehrfach-Itô-Integrale $I_{t_0}^t$ explizit zu berechnen.

Eine andere Idee ist, die bekannten Runge-Kutta-Verfahren für gewöhnliche Differentialgleichungen an die stochastischen Gleichungen anzupassen. Es stellt sich jedoch heraus, dass diese Verfahren keine oder nur sehr niedrige Konvergenzordnungen liefern [52, Kap. 11.1].

Für numerische Verfahren kann bezüglich Konvergenz und Rechenaufwand die Gestalt des Diffusionsterms von entscheidender Bedeutung sein. Folgende Begriffe haben dabei Eingang in die Literatur gefunden [14; 52, Kap. 10.3]:

- **Additives Rauschen:** \mathbf{b} hängt ausschließlich von t ab.
- **Diagonales Rauschen:** \mathbf{b} ist eine Diagonalmatrix:

$$\mathbf{b}(t, \mathbf{x}) = \text{diag}(b^{11}(t, \mathbf{x}), \dots, b^{dd}(t, \mathbf{x})) \quad .$$

- **Multiplikatives Rauschen:** der Diffusionsterm \mathbf{b} hängt vom Zustand \mathbf{X}_t ab.

Zur besseren Veranschaulichung wird die Aufgabe noch einmal notiert. Betrachtet wird das folgende stochastische Anfangswertproblem (SAWP) im Sinne von Itô:

$$(SDGL) \quad d\mathbf{X}_t = \mathbf{a}(t, \mathbf{X}_t)dt + \mathbf{b}(t, \mathbf{X}_t)d\mathbf{W}_t \quad , \quad \text{für } t_0 < t \leq T \quad , \quad (2.33a)$$

$$(AW) \quad \mathbf{X}_{t_0} = \mathbf{X}_0 \quad . \quad (2.33b)$$

Dabei ist \mathbf{W}_t ein m -dimensionaler Prozess, dessen Komponenten W_t^1, \dots, W_t^m skalare unabhängige Wiener-Prozesse beschreiben. Die Funktionen $\mathbf{a} : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$ und $\mathbf{b} : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^{d \times m}$ erfüllen die Voraussetzungen des Existenz- und Eindeigkeitssatzes 2.24. Der Ausdruck \mathbf{X}_0 ist der Startwert und stellt eine d -dimensionale Zufallsvariable oder einen konstanten Vektor dar. Komponentenweise schreibt sich die SDGL in der Form

$$dX_t^k = a^k(t, \mathbf{X}_t)dt + \sum_{j=1}^m b^{k,j}(t, \mathbf{X}_t)dW_t^j \quad , \quad k \in \{1, \dots, d\} \quad .$$

Zur Vereinfachung der Notation werden folgende Abkürzungen eingeführt:

$$\Delta_n := \tau_{n+1} - \tau_n \quad , \quad \Delta \mathbf{W}_n = \mathbf{W}_{\tau_{n+1}} - \mathbf{W}_{\tau_n} \quad ,$$

wobei $0 = \tau_0 < \tau_1 \dots < \tau_n = T$ eine Zerlegung des Intervalls $[0, T]$ bezeichnet.

Euler-Maruyama-Verfahren (EM-Verfahren)

Das explizite Euler-Maruyama-Verfahren ist die einfachste Methode, um die Lösung eines stochastischen Anfangswertproblems zu approximieren. Es hat die Gestalt [52, Kap. 10.2]

$$\mathbf{Y}_{n+1} = \mathbf{Y}_n + \mathbf{a}(\tau_n, \mathbf{Y}_n)\Delta_n + \mathbf{b}(\tau_n, \mathbf{Y}_n)\Delta \mathbf{W}_n \quad .$$

Das EM-Verfahren besitzt bei additivem Rauschen die starke Konvergenzordnung 1. Ist das Rauschen multiplikativ, so liefert die Methode nur die Ordnung $\frac{1}{2}$.

Milstein-Verfahren (MIL-Verfahren)

Neben der EM-Methode ist das Milstein-Verfahren das wohl bekannteste Verfahren zur Lösung von stochastischen Anfangswertproblemen. Es wurde 1974 vom russischen Mathematiker Grigori Milstein publiziert und trägt fortan den Namen seines Erfinders. Es besitzt sowohl bei additivem, als auch bei multiplikativem Rauschen die starke Konvergenzordnung 1. Im allgemeinen Fall lautet es komponentenweise [52, Kap. 10.3]:

$$Y_{n+1}^k = Y_n^k + a^k \Delta_n + \sum_{j=1}^m b^{k,j} \Delta W_n^j + \sum_{j_1, j_2=1}^m I_{(j_1, j_2)} \sum_{i=1}^d b^{i, j_1} \frac{\partial b^{k, j_2}}{\partial x^i} \quad .$$

Problematisch ist hierbei vor allem, dass die Zweifach-Itô-Integrale $I_{(j_1, j_2)} := I_{\tau_n; \tau_{n+1}}^{(j_1, j_2)}$ für $j_1 \neq j_2$ nicht durch Inkremente von skalaren Wiener-Prozessen darstellbar sind. Auf mögliche numerische Approximation wird später näher eingegangen. Ist das Rauschen additiv, fällt die Dreifachsumme weg und man erhält die EM-Methode.

Ein explizites Verfahren der starken Ordnung 1 (ESO1.0-Verfahren)

Das von Eckhard Platen entwickelte Verfahren kommt ohne Ableitungen aus und lautet komponentenweise für $k \in \{1, \dots, m\}$ mit äquidistanter Schrittweite Δ_n [52, Kap. 11.1]:

$$\begin{aligned} (\Psi_n^j)^k &= Y_n^k + a^k \Delta_n + b^{k,j} \sqrt{\Delta_n} \quad , \quad j = 1, \dots, m \\ Y_{n+1}^k &= Y_n^k + a^k \Delta_n + \sum_{j=1}^m b^{k,j} \Delta W_n^j + \frac{1}{\sqrt{\Delta_n}} \sum_{j_1, j_2=1}^m \{b^{k,j_2}(\tau_n, \Psi_n^{j_1}) - b^{k,j_2}\} I_{(j_1, j_2)} \end{aligned}$$

Im Fall des additiven Rauschens erhält man die EM-Methode. Die starke Konvergenz ist wie beim MIL-Verfahrens von der Ordnung 1.

Ein explizites Verfahren der starken Ordnung 1.5 (ESO1.5-Verfahren)

Nachfolgend ist ein Verfahren der starken Ordnung $\frac{3}{2}$ aufgeführt. Es lautet im allgemeinen Fall in vektorieller Schreibweise:

$$\begin{aligned} \mathbf{Y}_{n+1} &= \mathbf{Y}_n + \mathbf{a} \Delta_n + \mathbf{b} \Delta \mathbf{W}_n \\ &+ \frac{1}{2\sqrt{\Delta_n}} \sum_{j=1}^m \{ \mathbf{a}(\tau_n, \boldsymbol{\psi}_+^j) - \mathbf{a}(\tau_n, \boldsymbol{\psi}_-^j) \} I_{(j,0)} + \frac{1}{2\sqrt{\Delta_n}} \sum_{j_2=1}^m \sum_{j_1=1}^m \{ \mathbf{b}^{j_2}(\tau_n, \boldsymbol{\psi}_+^{j_1}) - \mathbf{b}^{j_2}(\tau_n, \boldsymbol{\psi}_-^{j_1}) \} I_{(j_1, j_2)} \\ &+ \frac{\Delta}{2} \{ \mathbf{a}(\tau_{n+1}, \mathbf{Y}_n) - \mathbf{a} \} + \frac{1}{\Delta_n} \sum_{j=1}^m \{ \mathbf{b}^j(\tau_{n+1}, \mathbf{Y}_n) - \mathbf{b}^j \} I_{(0,j)} \\ &+ \frac{\Delta_n}{4} \sum_{j=1}^m \{ \mathbf{a}(\tau_n, \boldsymbol{\psi}_+^j) - 2\mathbf{a} + \mathbf{a}(\tau_n, \boldsymbol{\psi}_-^j) \} + \frac{1}{2\Delta_n} \sum_{j_2=1}^m \sum_{j_1=1}^m \{ \mathbf{b}^{j_2}(\tau_n, \boldsymbol{\psi}_+^{j_1}) - 2\mathbf{b}^{j_2} + \mathbf{b}^{j_2}(\tau_n, \boldsymbol{\psi}_-^{j_1}) \} I_{(0, j_2)} \\ &+ \frac{1}{2\Delta_n} \sum_{j_1=1}^m \sum_{j_2=1}^m \sum_{j_3=1}^m \{ \mathbf{b}^{j_3}(\tau_n, \boldsymbol{\phi}_+^{j_1, j_2}) - \mathbf{b}^{j_3}(\tau_n, \boldsymbol{\phi}_-^{j_1, j_2}) - \mathbf{b}^{j_3}(\tau_n, \boldsymbol{\psi}_+^{j_1}) + \mathbf{b}^{j_3}(\tau_n, \boldsymbol{\psi}_-^{j_1}) \} I_{(j_1, j_2, j_3)} \end{aligned}$$

mit

$$\boldsymbol{\psi}_\pm^j = \mathbf{Y}_n + \frac{1}{m} \mathbf{a} \Delta_n \pm \mathbf{b}^j \sqrt{\Delta_n} \quad , \quad \boldsymbol{\phi}_\pm^{j_1, j_2} = \boldsymbol{\phi}_+^{j_1} \pm \mathbf{b}^{j_2}(\tau_n, \boldsymbol{\psi}_+^{j_1}) \sqrt{\Delta_n}$$

und Spaltenvektoren

$$\mathbf{a} = \mathbf{a}(\tau_n, \mathbf{Y}_n) \in \mathbb{R}^d \quad , \quad \mathbf{b}^j = \mathbf{b}^j(\tau_n, \mathbf{Y}_n) \in \mathbb{R}^d \quad .$$

Bei additivem Rauschen erfährt das Verfahren eine drastische Aufwandsreduktion. Insbesondere verschwinden die problematischen Terme $I_{(j_1, j_2)}$ und $I_{(j_1, j_2, j_3)}$. Das Verfahren schreibt sich dann folgendermaßen:

$$\begin{aligned} \mathbf{Y}_{n+1} &= \mathbf{Y}_n + \frac{\Delta_n(1-m)}{2} \mathbf{a} + \sum_{j=1}^m \mathbf{b}^j \Delta W^j + \frac{1}{2\sqrt{\Delta_n}} \sum_{j=1}^m \{ \mathbf{a}(\tau_n, \boldsymbol{\psi}_+^j) - \mathbf{a}(\tau_n, \boldsymbol{\psi}_-^j) \} I_{(j,0)} \\ &+ \frac{\Delta_n}{2} \mathbf{a}(\tau_{n+1}, \mathbf{Y}_n) + \frac{\Delta_n}{4} \sum_{j=1}^m \{ \mathbf{a}(\tau_n, \boldsymbol{\psi}_+^j) + \mathbf{a}(\tau_n, \boldsymbol{\psi}_-^j) \} \end{aligned}$$

mit $\boldsymbol{\psi}_\pm^j$ wie oben. Es treten hier nur Zweifach-Itô-Integrale auf. Nachfolgend werden drei Methoden zur Berechnung solcher Integrale vorgestellt.

Numerische Methoden zur Berechnung der Zweifach-Itô-Integrale $I_{(0,j)}$ bzw. $I_{(j,0)}$

Ziel ist die Berechnung bzw. die Approximation des Integrals $I_{(0,j)}$, wobei

$$I_{(0,j)} = \int_{\tau_n}^{\tau_{n+1}} \int_{\tau_n}^s du dW_s^j = \int_{\tau_n}^{\tau_{n+1}} (s - \tau_n) dW_s^j \quad . \quad (2.34)$$

Alternativ kann auch $I_{(j,0)}$ approximiert werden, da nach Gleichung (2.32) der Zusammenhang

$$I_{(0,j)} = \Delta_n \Delta W_n^j - I_{(j,0)}$$

gilt. Zur Vereinfachung der Notation wird ab sofort der Index j weggelassen, sofern er nicht explizit in den Rechnungen auftritt.

Umformung als SDGL und Anwendung der EM-Methode

Auf der rechten Seite von Gleichung (2.34) steht ein Itô-Integral mit stetigem, deterministischem Integranden $b(s) := s - \tau_n$. Offensichtlich ist $J_s := I_{\tau_n; (0,j)}^s$ für alle $s \in [\tau_n, \tau_{n+1}]$ die eindeutige Lösung des stochastischen Anfangswertproblems

$$dJ_s = (s - \tau_n) dW_s, \tau_n \leq s \leq \tau_{n+1} \quad , \quad J_{\tau_n} = 0 \quad (2.35)$$

und für das gesuchte Integral gilt

$$I_{\tau_n; (0,j)}^{\tau_{n+1}} = J_{\tau_{n+1}} \quad .$$

Bei der Differentialgleichung (2.35) fehlt der Drift-Term und das Rauschen ist additiv. Zur Approximation von $J_{\tau_{n+1}}$ wird das Intervall $[\tau_n, \tau_{n+1}]$ äquidistant mit Schrittweite $\delta := \Delta_n/M$ für ein $M \in \mathbb{N}$ diskretisiert und das EM-Verfahren angewendet.

Der Vorteil dieser Methode ist die einfache und schnelle Umsetzung. Wird $I_{(0,j)}$ in einem Verfahren der Ordnung 1 verwendet, genügen wenige δ -Schritte, um eine Approximation an $J_{\tau_{n+1}}$ zu berechnen, so dass die Gesamtordnung 1 gesichert ist. Soll eine höhere Approximationsordnung $\gamma > 1$ des Verfahrens erreicht werden, dann ist die Schrittweite δ so zu wählen, dass $\delta \ll \Delta_n^\gamma$ gilt. Die Methode kann zur Berechnung von $I_{(j_1, j_2)}$ verallgemeinert werden. Allerdings weist dann die zu Gleichung (2.35) analoge SDGL multiplikatives Rauschen auf und die EM-Methode liefert nur die Ordnung $\frac{1}{2}$. Um die gewünschten Ordnung zu erreichen, sind unter Umständen sehr kleine Schrittweiten δ nötig.

Direkte Darstellung

Im Folgenden sei $\Delta Z_n^j = I_{(0,j)}$, wobei auch hier der Index j weggelassen wird, wenn Verwechslungen auszuschließen sind. Nach Bemerkung 2.20 ist ΔZ_n ein Gauß-Prozess, wobei für den Erwartungswert und die Varianz gilt:

$$E[\Delta Z_n] = 0 \quad , \quad E[(\Delta Z_n)^2] = \frac{1}{3} \Delta_n^3 \quad .$$

Weiterhin gilt nach Gleichung (2.10) mit $b_1(s) := 1$ und $b_2(s) := s - \tau_n$ für die Kovarianz

$$E[\Delta W_n \Delta Z_n] = \int_{\tau_n}^{\tau_{n+1}} 1 \cdot (s - \tau_n) ds = \frac{1}{2} \Delta_n^2 \quad ,$$

d.h. ΔW_n und ΔZ_n sind nach Satz 2.5 abhängig. Die Idee ist, ΔZ_n als Linearkombination von ΔW_n und einer zweiten, normalverteilten Zufallsvariable U zu schreiben, so dass ΔZ_n die obigen drei Gleichungen erfüllt [52, Kap. 10.4]. Dieser Ansatz führt zu folgender Darstellung:

$$\Delta Z_n = \frac{\Delta_n}{2} \left(\Delta W_n + \sqrt{\frac{\Delta_n}{3}} U \right) . \quad (2.36)$$

Diese Methode ist allerdings nur anwendbar, wenn einer der Einträge des Multiindex (j_1, j_2) Null ist. Eine Übertragung auf den allgemeinen Fall zur Berechnung von $I_{(j_1, j_2)}$ ist nicht möglich.

Abgebrochene Fourierreihen

Ein dritter Ansatz besteht darin, eine spezielle *Brownsche Brücke* in eine Fourierreihe zu entwickeln [52, Kap. 1.8, Kap. 5.8]. Bei dieser speziellen Brownschen Brücke handelt es sich für festes $\Delta > 0$ um den Prozess

$$B_{0,0}^{\Delta,0}(s, \omega) = \left\{ W_s(\omega) - \frac{s}{\Delta} W_\Delta(\omega) \mid 0 \leq s \leq \Delta \right\} .$$

Die komponentenweise Fourierentwicklung dieses Prozesses lautet formal

$$W_s^j = \frac{s}{\Delta} W_\Delta + \frac{a_{j,0}}{2} + \sum_{r=1}^{\infty} \left\{ a_{j,r} \cos\left(\frac{2r\pi s}{\Delta}\right) + b_{j,r} \sin\left(\frac{2r\pi s}{\Delta}\right) \right\}$$

mit den stochastischen Fourierkoeffizienten

$$a_{j,r} = \frac{2}{\Delta} \int_0^\Delta \left(W_u^j - \frac{u}{\Delta} W_\Delta \right) \cos\left(\frac{2r\pi u}{\Delta}\right) du ,$$

und

$$b_{j,r} = \frac{2}{\Delta} \int_0^\Delta \left(W_u^j - \frac{u}{\Delta} W_\Delta \right) \sin\left(\frac{2r\pi u}{\Delta}\right) du .$$

Entsprechend definiert man die Summe

$$W_s^{j,p} = \frac{s}{\Delta} W_\Delta + \frac{a_{j,0}}{2} + \sum_{r=1}^p \left\{ a_{j,r} \cos\left(\frac{2r\pi s}{\Delta}\right) + b_{j,r} \sin\left(\frac{2r\pi s}{\Delta}\right) \right\} ,$$

welche nach einer Gebietstransformation auf das Intervall $[\tau_n, \tau_{n+1}]$ den Wiener-Prozess W_s^j für $s \in [\tau_n, \tau_{n+1}]$ approximiert. Im Integral

$$I_{(j,0)} = \int_{\tau_n}^{\tau_{n+1}} \int_{\tau_n}^s dW_u^j ds = \int_{\tau_n}^{\tau_{n+1}} W_s^j - W_{\tau_n}^j ds$$

ist nun W_s^j durch $W_s^{j,p}$ zu ersetzen. Dann ist nur noch eine deterministische Integration der Summanden nötig, um eine Näherung an $I_{(j,0)}$ zu erhalten. Ohne auf Details der Rechnungen und der

Verteilungsanalyse der Fourierkoeffizienten einzugehen, lautet die Näherung folgendermaßen [52, Kap. 5.8]:

$$I_{(j,0)} \approx I_{(j,0)}^p = \frac{\Delta_n}{2} (\Delta W_n^j + S_j^p)$$

mit

$$S_j^p = -\frac{\sqrt{2\Delta_n}}{\pi} \sum_{r=1}^p \frac{1}{r} \zeta_{j,r} - 2\mu_{j,p} \sqrt{\rho_p \Delta_n}$$

wobei

$$\rho_p = \frac{1}{12} - \frac{1}{2\pi^2} \sum_{r=1}^p \frac{1}{r^2} \quad .$$

Die Zufallsgrößen $\zeta_{j,r}$ und $\mu_{j,p}$ seien dabei unabhängig $\mathcal{N}(0, 1)$ -verteilt. Das Verfahren lässt sich in direkter Weise zur Bestimmung von I_α mit $l(\alpha) \geq 2$ erweitern. Für Multiindizes mit $l(\alpha) \leq 3$ erhält man zudem die Fehlerabschätzung [52, Kap. 5.8]

$$E \left[|I_\alpha - I_\alpha^p|^2 \right] \leq \Delta_n^2 c_p$$

mit

$$c_p := \frac{1}{2\pi^2} \sum_{r=p+1}^{\infty} \frac{1}{r^2} \leq \frac{1}{2\pi^2} \int_p^{\infty} \frac{1}{u^2} du = \frac{1}{2\pi^2 p} \quad .$$

Es gilt also

$$E \left[|I_\alpha - I_\alpha^p|^2 \right] \leq \frac{\Delta_n^2}{2\pi^2 p} \quad .$$

Der Nachteil dieser Methode ist der im Vergleich zu den beiden vorhergehenden Verfahren deutlich höhere Aufwand für die numerische Approximation der entsprechenden Itô-Integrale.

2.4 Numerische Bestimmung der Konvergenzordnung starker Verfahren

Nach Definition 2.29 ist das numerische Verfahren $Y^\delta(t)$ als diskrete Approximation an den Prozess X_t zur Zeit T von der starken Ordnung γ , wenn

$$\epsilon := E[|X_T - Y^\delta(T)|] \leq C\delta^\gamma \quad (2.37)$$

gilt, wobei δ die maximale Schrittweite bezeichnet und C eine positive Konstante darstellt. Im Folgenden wird die Schrittweite konstant gewählt, d.h. es gilt $\Delta_n = \delta$ für alle n . Zur Verbesserung der Lesbarkeit schreibt man wie für stochastische Prozesse Y_t^δ statt $Y^\delta(t)$.

Um den Fehlerbetrag einer Simulation zur Zeit T bestimmen zu können, ist es unerlässlich für den Wiener-Prozess jeweils dieselbe Realisierung zu verwenden. Ist $X_{t,k}$ explizit berechenbar

und hat man beispielsweise N Trajektorien $X_{t,k}$, $k = 1, \dots, N$ bestimmt und die entsprechenden Approximationen $Y_{t,k}$ berechnet, so ist

$$\hat{\epsilon} = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N |X_{T,k} - Y_{T,k}|$$

eine Näherung an den Fehler in Gleichung (2.37). In der Regel liefert jedes Experiment ein anderes $\hat{\epsilon}$. Dies erklärt sich damit, dass die Größe $\hat{\epsilon}$ als skalierte Summe von Zufallsvariablen selbst eine Zufallsvariable darstellt. Da die Summanden $|X_{T,k} - Y_{T,k}|$ unabhängig und identisch verteilt sind, liefert die Anwendung des zentralen Grenzwertsatzes, dass $\hat{\epsilon}$ für große N asymptotisch eine Normalverteilung approximiert und $\hat{\epsilon}$ für $N \rightarrow \infty$ in der Verteilung gegen die konstante Größe ϵ konvergiert [52, Kap. 9.3]. Das bedeutet, dass für hinreichend großes N die Fehlerapproximation $\hat{\epsilon}$ für die verschiedenen Experimente eine annähernd normalverteilte Zufallsvariable darstellt. Um ein Vertrauensintervall für den absoluten Fehler ϵ zu berechnen, kann eine Schätzung der Varianz von $\hat{\epsilon}$ verwendet werden. Dazu werden etwa M Chargen von N Simulationen $X_{T,k,j}, Y_{T,k,j}$, $k \in \{1, \dots, N\}$, $j \in \{1, \dots, M\}$ erzeugt und der Mittelwert des Fehlers des j -ten Experiments

$$\hat{\epsilon}_j := \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N |X_{T,k,j} - Y_{T,k,j}|$$

bestimmt. Aufgrund der größeren Stichprobe liefert der Mittelwert über die $\hat{\epsilon}_j$ eine verbesserte Approximation an ϵ . Um weitere Notationen zu vermeiden, wird dieser ebenfalls mit $\hat{\epsilon}$ bezeichnet:

$$\hat{\epsilon} := \frac{1}{M} \sum_{j=1}^M \hat{\epsilon}_j \quad ,$$

Um die Varianz der Chargenmittel zu schätzen, wird die Formel

$$\hat{\sigma}^2 := \frac{1}{M-1} \sum_{j=1}^M (\hat{\epsilon}_j - \hat{\epsilon})^2$$

verwendet. Mittels der Studentschen t-Verteilung mit $(M-1)$ Freiheitsgraden können Konfidenzintervalle berechnet werden. Das $(1 - \alpha)$ -Vertrauensintervall für ϵ hat die Form [52, Kap. 9.3]

$$(\hat{\epsilon} - \Delta\hat{\epsilon}, \hat{\epsilon} + \Delta\hat{\epsilon}) \tag{2.38}$$

mit

$$\Delta\hat{\epsilon} = t_{1-\alpha, M-1} \sqrt{\frac{\hat{\sigma}^2}{M}} \quad .$$

Die Bedeutung dieses Intervall ist wie folgt: Mit einer Wahrscheinlichkeit von $1 - \alpha$ liegt der absolute Fehler ϵ im angegebenen Intervall. Die Koeffizienten $t_{1-\alpha, M-1}$ findet man in Tafelwerken zur Statistik. Betrachtet man nun eine Sequenz von gemittelten Fehlern $\hat{\epsilon}(k)$ mit verschiedenen Schrittweiten $\Delta t(k) = 2^{-k}$, so erhält man mit Gleichung (2.37)

$$\hat{\epsilon}(k) \approx \epsilon(k) = C_k 2^{-k\gamma} \quad .$$

Logarithmieren liefert den Zusammenhang

$$\log_2(\hat{\epsilon}(k)) = \log_2(C_k) - k\gamma \quad , \quad (2.39)$$

d.h. bei Vorgabe einiger Wertepaare $(k, \hat{\epsilon}(k))$ kann die Konvergenzordnung γ des numerischen Verfahrens per linearer Regression bestimmt werden. Dieses Konzept wird im Folgenden an den in Kapitel 2.3.2 vorgestellten numerischen Verfahren getestet. Als Testgleichungen dienen zwei lineare, autonome stochastische Anfangswertprobleme, zum einen mit additivem Rauschen (AR), zum anderen mit multiplikativem Rauschen (MR):

$$\begin{aligned} \text{(AR)} \quad & dX_t = \beta X_t dt + \alpha dW_t & X_0 = 1 \quad , \\ \text{(MR)} \quad & dY_t = \beta Y_t dt + \alpha Y_t dW_t & Y_0 = 1 \quad . \end{aligned}$$

Die exakten Lösungen lauten [52, Kap. 4.4]:

$$X_t = e^{\beta t} \left(X_0 + \alpha \int_0^t e^{-\beta s} dW_s \right) \quad (2.40)$$

bzw.

$$Y_t = Y_0 \exp \left(\left(\beta - \frac{\alpha^2}{2} \right) t + \alpha W_t \right) \quad . \quad (2.41)$$

Im Fall des multiplikativen Rauschens kann die korrekte Realisierung des Wiener-Prozesses zur Bestimmung der exakten Lösung an den Stellen t_k durch

$$W_{t_k} = W_0 + \int_0^{t_k} 1 dW_s = 0 + \sum_{j=0}^{k-1} \int_{t_j}^{t_{j+1}} 1 dW_s = \sum_{j=0}^{k-1} \Delta W_j = W_{t_{k-1}} + \Delta W_{k-1}$$

rekursiv bestimmt werden. Das Integral in Gleichung (2.40) kann nicht auf direkte Weise bestimmt werden, was eine geeignete Approximation erforderlich macht. Dazu nutzt man die Intervall-Additivität des stochastischen Integrals aus, um eine rekursive Darstellung zu erhalten:

$$I_k := \int_0^{t_k} e^{-\beta s} dW_s = \int_0^{t_{k-1}} e^{-\beta s} dW_s + \int_{t_{k-1}}^{t_k} e^{-\beta s} dW_s =: I_{k-1} + \Delta I_k \quad . \quad (2.42)$$

In Anlehnung an die Definition des Itô-Integrals kann die Quadraturformel

$$\Delta I_k \approx e^{-\beta t_{k-1}} \Delta W_k$$

zur Näherung verwendet werden. Die Approximationsordnung ist dann aufgrund des deterministischen Integrandens von der Ordnung 1. Eine höhere Ordnung kann erzielt werden, wenn man ΔI_k als Lösung des stochastischen Anfangswertproblems

$$d\hat{I}_t = e^{-\beta t} dW_t, \quad \text{für } t \in [t_{k-1}, t_k] \quad , \quad \hat{I}_{t_{k-1}} = I_k$$

betrachtet und einen Schritt mit einem Verfahren höherer Konvergenzordnung berechnet. Das ESO1.5-Verfahren liefert beispielsweise

$$\Delta I_k \approx \frac{e^{-\beta t_k}}{2} \left\{ \left(1 + e^{-\beta \Delta_n} \right) \Delta W_k + \left(1 - e^{-\beta \Delta_n} \right) \sqrt{\frac{\Delta t}{3}} U_k \right\} \quad , \quad (2.43)$$

wobei U_k eine $N(0, 1)$ -verteilte Zufallsvariable ist. Da eine einfache Darstellung der Realisierungen der exakten Lösung des stochastischen Anfangswertproblems (AR) nicht möglich ist, wird eine gute Approximation an die exakte Lösung durch Wahl einer sehr kleinen Schrittweite bestimmt. Diese Näherung gelingt etwa mittels Gleichung (2.40), wobei zur Berechnung des Integrals die Rekursionsgleichung (2.42) verwendet wird. Die Schrittweite muss dabei sehr viel kleiner als die des numerischen Verfahrens sein. Man wählt etwa $\tilde{\Delta}_n = \Delta_n/P$ mit $1 \ll P \in \mathbb{N}$. In *Abbildung 2.2* sind einige pfadweise Approximationen, samt der entsprechenden exakten Lösungen der stochastischen Anfangswertprobleme (AR) und (MR) mit $\alpha = 1$ und $\beta = 1.5$ sowie die Erwartungswerte dargestellt. Die Erwartungswerte $E[X_t]$, bzw. $E[Y_t]$ sind im betrachteten Fall identisch und es gilt

$$m_t := E[X_t] = E[Y_t] = e^{1.5t} \quad . \quad (2.44)$$

Wie oben erläutert, werden im Folgenden für jedes der beiden Testprobleme einige numerische Verfahren aus Kapitel 2.3.2 zu verschiedenen Schrittweiten $\Delta_n(k) = 2^{-k}$ eingesetzt und der Fehler $\hat{\epsilon}(k)$ für $k = 3, \dots, 7$ untersucht. Zu beachten ist hierbei, dass beim Testproblem (AR) das ESO1.0-Verfahren aufgrund des additiven Rauschens der EM-Methode entspricht.

In *Abbildung 2.3* ist der jeweilige Verlauf des Fehlers in Abhängigkeit von der Schrittweite graphisch wiedergegeben. Dabei wurden $M = 20$ Chargen mit jeweils $N = 100$ Simulationen berechnet. Dies liefert für das 0.9-Konfidenzintervall den Koeffizienten $t_{0.9,19} = 1.73$. Die nach Gleichung (2.38) bestimmten Vertrauensintervalle sind in *Abbildung 2.3* ebenfalls dargestellt. *Abbildung 2.4* zeigt für jedes untersuchte numerische Verfahren den Graphen der Funktion

$$k \mapsto \log_2(\hat{\epsilon}(k)) \quad ,$$

deren Steigung eine Approximation an die Ordnung des Verfahrens ist.

Die Resultate der linearen Regression zur Ordnungsbestimmung sind in *Tabelle 2.1* zusammengefasst. Dabei ist eine gute Übereinstimmung der numerischen Ergebnisse mit den theoretisch vorhergesagten Werten festzustellen.

Experimentell bestimmte Konvergenzordnungen verschiedener Verfahren

	EM	ESO 1.0	ESO 1.5
(AR)	0.941	0.941	1.974
(MR)	0.550	0.997	1.446

Tabelle 2.1: Numerisch bestimmte Konvergenzordnungen des EM-, des ESO1.0- und des ESO1.5-Verfahrens bei Anwendung auf die beiden Testprobleme (AR) und (MR).

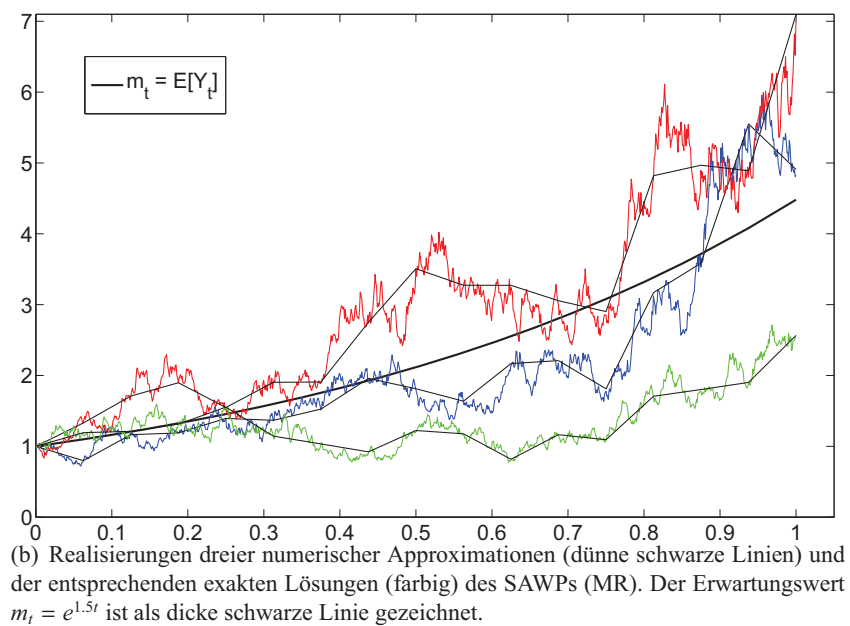
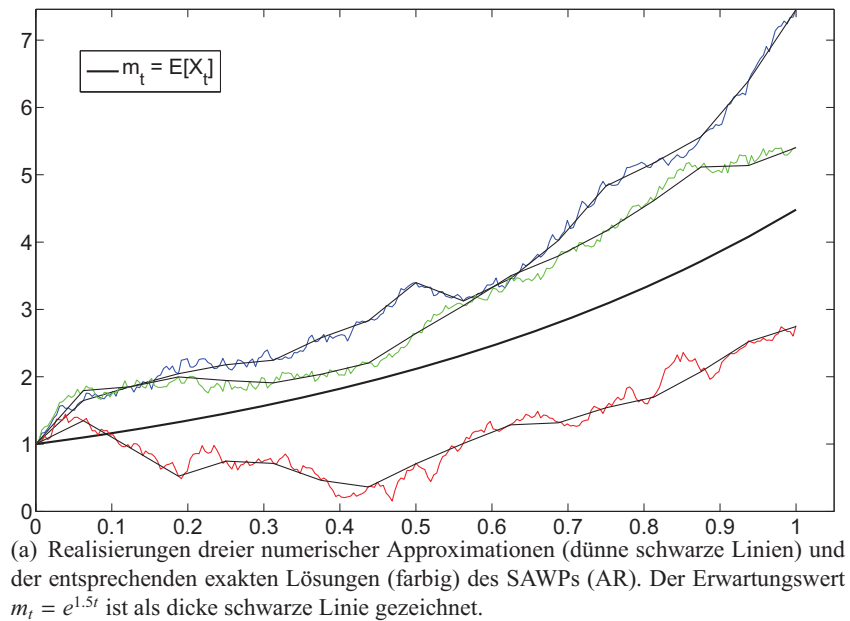
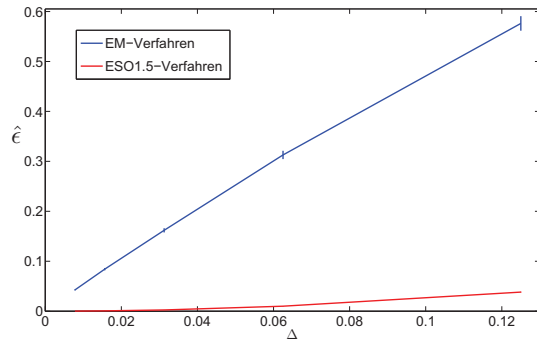
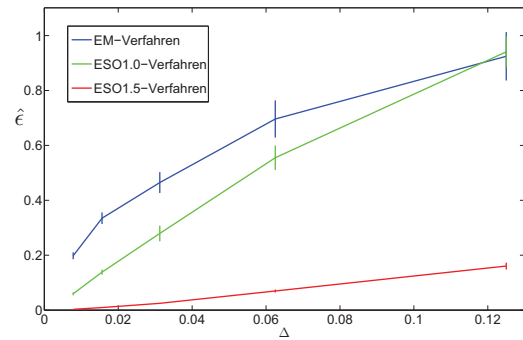


Abbildung 2.2: Realisierungen numerischer Approximationen und der entsprechenden exakten Lösungen der Test-Probleme (AR) und (MR). Die Parameter sind $\alpha = 1$, $\beta = 1.5$, $\Delta_n = 2^{-4}$ und $\tilde{\Delta}_n = 2^{-8}$.

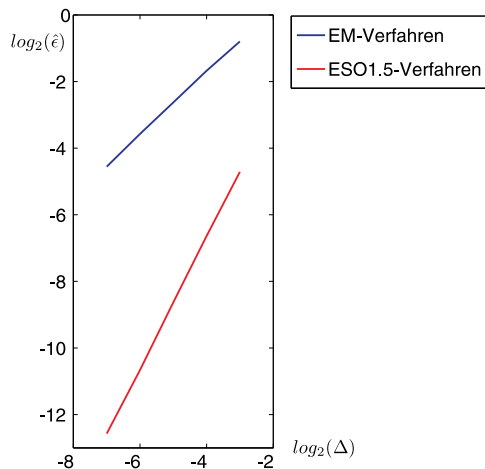


(a) Fehlerverlauf und Konfidenzintervalle des EM- und des ESO1.5-Verfahrens in Abhängigkeit von der Schrittweite bei Anwendung auf das Testproblem (AR).

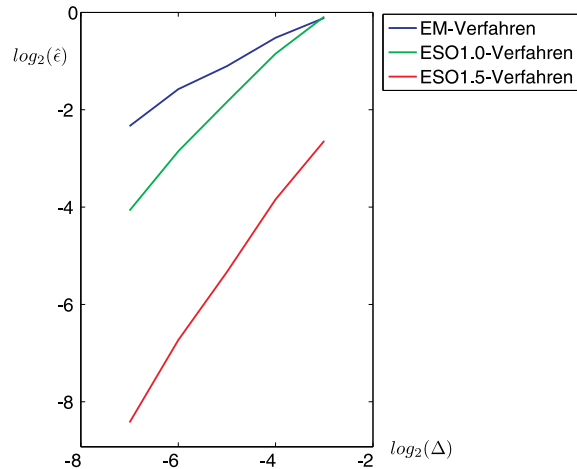


(b) Fehlerverlauf und Konfidenzintervalle des EM-, des ESO1.0-, sowie des ESO1.5-Verfahrens in Abhängigkeit von der Schrittweite bei Anwendung auf das Testproblem (MR).

Abbildung 2.3: Verlauf des mittleren Fehlers $\hat{\epsilon}$ verschiedener Verfahren in Abhängigkeit von der Schrittweite $\Delta_n = \Delta_n(k) = 2^{-k}$ für $k = 3, \dots, 7$. An jedem Knoten $\Delta_n(k)$ ist zusätzlich das entsprechende Konfidenzintervall dargestellt.



(a) Der Logarithmus des mittleren Fehlers beim EM- und ESO1.5-Verfahren in Abhängigkeit vom Logarithmus der Schrittweite für das Testproblem (AR).



(b) Der Logarithmus des mittleren Fehlers beim EM-, ESO1.0 und ESO1.5-Verfahren in Abhängigkeit vom Logarithmus der Schrittweite für das Testproblem (MR).

Abbildung 2.4: Verlauf des Logarithmus des mittleren Fehlers verschiedener Verfahren in Abhängigkeit vom Logarithmus der Schrittweite $\Delta_n = \Delta_n(k) = 2^{-k}$ für $k = 3, \dots, 7$.

3 Zellmigration und Kollagenmodifikation

3.1 Die desmoplastische Stromareaktion (DSR): Biomedizinische Grundlagen

Der Begriff *Tumor* (Geschwulst) beschreibt die örtliche Volumenzunahme eines biologischen Gewebes. Im weiteren Sinne schließt dies jede Anschwellung von Geweben ein, sei es durch Flüssigkeitseinlagerung (Ödem), durch das Aneurysma eines Gefäßes (*pulsierender Tumor*) oder auch eine entzündlich bedingte Schwellung. Im engeren Sinne steht der Begriff *Tumor* jedoch für eine gewebliche Neubildung (Neoplasie) in Form eines spontanen, autonomen und irreversiblen Überschusswachstums von körpereigenem Gewebe. Dies geht meist mit einem unterschiedlich ausgeprägten Verlust spezifischer Zell- und Gewebefunktionen einher. Tumore im engeren Sinne lassen sich unter anderem nach ihrem biologischem Verhalten kategorisieren. So gibt es *gutartige* (benigne), *halbbösartige* (semi-maligne) und *maligne* (syn.: bösartige) Tumore [8]. Die erstgenannten bestehen aus zytologisch, beziehungsweise histomorphologisch scheinbar normal differenzierten Zellen und weisen in der Regel ein langsames, lokal verdrängendes Wachstum auf. Gutartige Tumoren metastasieren definitionsgemäß nie. Maligne Tumoren hingegen sind durch ihre Neigung zur Metastasierung gekennzeichnet, also der Absiedlung von bösartigen Zellen in Regionen, die vom primären Entstehungsort des Tumors weit entfernt gelegen sind. Sowohl semimaligne als auch maligne Tumoren weisen jeweils neben Zellatypien, Zellkernpolymorphie und einem meist raschen, destruierenden auch infiltrierendes Wachstum auf [11; 23; 63]. Letzteres ist speziell im Kontext der vorliegenden Arbeit relevant.

Der Begriff *infiltrierendes Wachstum* bezeichnet die Fähigkeit eines Tumors, körpereigene Sperren wie Basalmembrane oder die Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen, ein Blut- oder Lymphgefäß chemotaktisch gesteuert aufzusuchen, in dieses einzudringen und sich während der Wanderung gegen das körpereigene Immunsystem zu wehren. Es handelt sich um eine aktive Leistung der Tumorzellen, die sowohl von den genetischen Besonderheiten des jeweiligen Tumors, als auch zum Teil von denen des Patienten abhängig ist. Infiltrierendes Wachstum von Plattenepithelkarzinomverbänden zeigt sich beispielsweise beim Durchbruch von Tumorzellen durch eine Basalmembran. Die biochemischen Vorgänge, welche bestimmte Zellen zu infiltrierendem Wachstum befähigen und andere nicht, sind Gegenstand aktueller Forschung.

Mit dem Auftreten infiltrierenden Wachstums ist oftmals der Vorgang der *desmoplastischen Stromareaktion* (DSR) verknüpft. Die DSR verleiht einer Neoplasie bisweilen sowohl die makroskopisch erkennbare hellbeige bis weißliche Farbe als auch die derbe Konsistenz. Dies kann als Hinweis auf den invasiven Charakter der hiermit assoziierten tumorösen Störung der Organfunktion gedeutet werden. Im Rahmen dieser Reaktion wird bei der Infiltration gesunden Gewebes durch Tumorzellen eine Bindegewebsneubildung induziert, die, gleichsam einer Kapsel, Tumorzellkomplexe von ihrer Umgebung abtrennt (siehe *Abbildung 3.1*).

Bei dieser Form einer *produktiven Fibrose* handelt es sich somit um eine vom Tumorgewebe hervorgerufene Fibroblastenvermehrung. Zu einer typischen DSR gehören neben extrazellulärer Matrix (EZM) Fibroblasten, Entzündungszellen und Blutgefäße [38; 59]. In der EZM findet sich unter anderem Kollagen, welches von Fibroblasten gebildet wird [13]. Verschiedene Tumore induzieren eine unterschiedlich starke Bildung von kollagenreichem Bindegewebe mit variabler Zusammensetzung. Die biochemischen Vorgänge, welche die Entstehung einer DSR anregen, sind Gegenstand aktueller Forschung. Diffusionsvorgänge spielen hierbei eine Rolle, doch sind die einzelnen Faktoren hinsichtlich ihrer jeweiligen Bedeutung für das Zustandekommen des histologischen Erscheinungsbildes einer DSR noch nicht hinreichend genau geklärt.

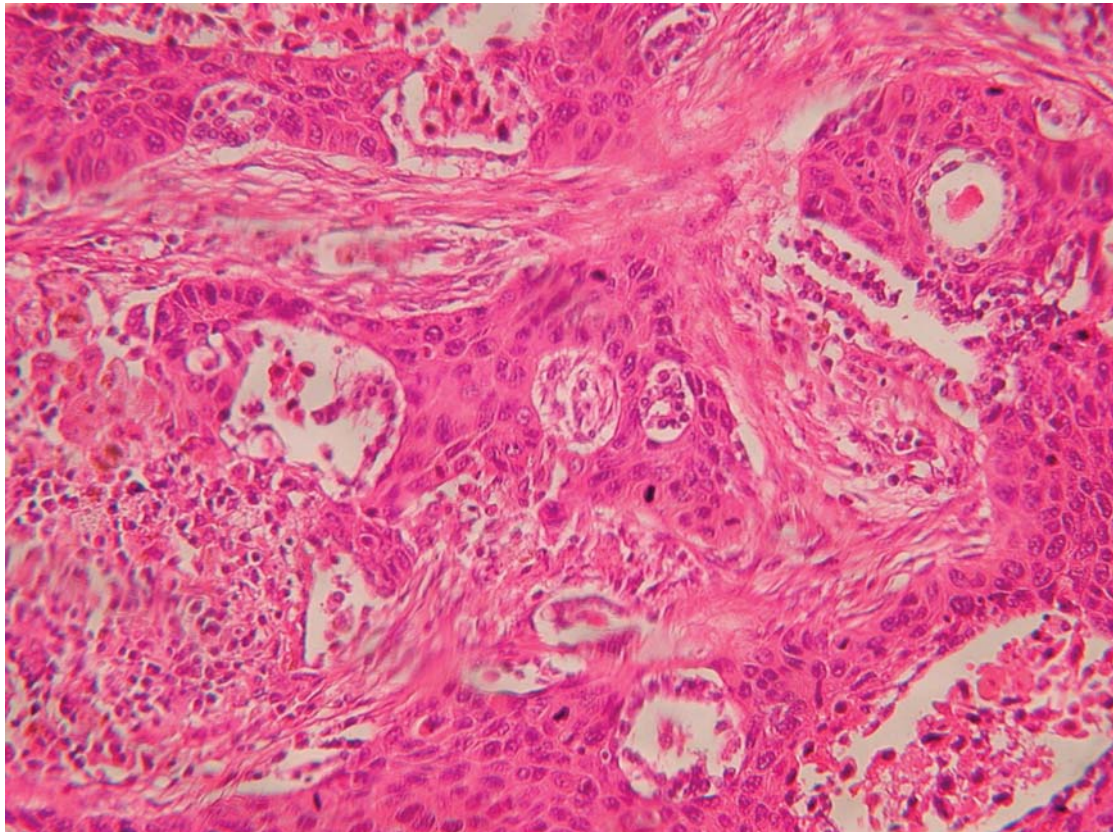


Abbildung 3.1: Histologisches Schnittpräparat. Der Ausschnitt zeigt mittelgradig differenzierte Plattenepithelkarzinome. Die Färbung erfolgte nach einem Standardprotokoll mit Hämatoxylin/Eosin.

In der vorliegenden Arbeit soll daher u.a. anhand einer Simulation exemplarisch untersucht werden, in welcher Weise Chemo- und Haptotaxis das histologische Bild einer desmoplastischen Stromareaktion auf ein mittelgradig differenziertes Plattenepithelkarzinom prägen, wenn hierbei der Einfluss von Entzündungszellen wie Granulozyten, Lymphozyten und Makrophagen unberücksichtigt bleiben.

Modell	$\Psi_{\text{ext}}(t, \mathbf{X}_t, \mathbf{V}_t, \mathbf{g}(t, \mathbf{X}_t))$	Phänomen	Bemerkungen
(M1)	$\kappa\gamma\mathbf{e}_1$	Galvanotaxis im gleichmäßigen elektrischen Feld [47]	$\mathbf{g}(t, \mathbf{X}_t) = \gamma\mathbf{e}_1$
(M2)	$\begin{bmatrix} 0 & \kappa \sin(\phi) \\ -\kappa \sin(\phi) & 0 \end{bmatrix} \mathbf{V}_t$	Galvanotaxis [46]	$\phi = \angle(\mathbf{V}_t, \mathbf{g})$, d.h. ϕ ist der Winkel zwischen Impuls- und Geschwindigkeitsvektor
(M3)	$\kappa(c)\gamma(m_0)\mathbf{g}$	Chemotaxis [40]	$m_0 = \int u(t, \mathbf{x}, \mathbf{v}) d\mathbf{v}$, wobei u den zeitlichen Verlauf der W-Dichte von Ort und Geschwindigkeit der Zellpopulation beschreibt
(M4)	$\kappa \sin\left \frac{\phi}{2}\right \mathbf{g}$	Chemotaxis [61; 88]	ϕ wie in (M2)

Tabelle 3.1: Verschiedene Modellierungen des Richtungsimpulses mit Hilfe der verallgemeinerten Langevin-Gleichung für den Geschwindigkeitsprozess. Bei allen Modellen wird die externe Einflussgröße mit \mathbf{g} bezeichnet. Im Falle der Galvanotaxis handelt es sich dabei um das elektrische Feld, bei der Chemotaxis ist dies der transponierte Gradient der Konzentration c , d.h. es gilt $\mathbf{g} = \nabla c^\top$.

3.2 Modellierung der Zellwanderung mit Richtungsimpulsen

Bewegt sich eine Zelle in einem orts- und zeitabhängigen Kraftfeld $\mathbf{g} = \mathbf{g}(t, \mathbf{x})$, welches von Ort und Zeit abhängt, so erhält man gemäß Gleichung (2.19) folgende verallgemeinerte Langevin-Gleichung für den Geschwindigkeitsprozess \mathbf{V}_t :

$$d\mathbf{V}_t = -\beta\mathbf{V}_t dt + \Psi_{\text{ext}}(t, \mathbf{X}_t, \mathbf{V}_t, \mathbf{g}(t, \mathbf{X}_t))dt + \alpha d\mathbf{W}_t \quad . \quad (3.1)$$

Mit dieser Gleichung kann eine Vielzahl unterschiedlicher gerichteter Bewegungsimpulse mathematisch modelliert werden. Die Aufgabe besteht darin, für die jeweilige Problemstellung eine geeignete Darstellung der Funktion Ψ_{ext} zu entwickeln. Einige aus der Literatur bekannte Ansätze sind in Tabelle 3.1 übersichtlich zusammengefasst. Die Ansätze werden der Reihe nach diskutiert und teilweise weiterentwickelt.

3.2.1 Migrations-Modell (M1)

Die in diesem Abschnitt vorgestellte Modellgleichung wird erfolgreich zur Beschreibung der Galvanotaxis, d.h. der Ausrichtung in einem elektrischen Spannungsfeld eingesetzt. Bei den untersuchten Zellen handelt es sich um menschliche Keratinozyten, die in der Haut am Aufbau

der Hornhaut beteiligt sind und die in einem Spannungsfeld in Richtung der Anode wandern [47].

Das elektrische Feld sei konstant und der Versuchsaufbau dergestalt angeordnet, dass die Zellen in Richtung der positiven x_1 -Achse wandern. Das stochastische Anfangswertproblem lautet dann in vektorieller Schreibweise [46]

$$d \begin{bmatrix} \mathbf{X}_t \\ \mathbf{V}_t \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{I} \\ \mathbf{0} & -\beta \mathbf{I} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{X}_t \\ \mathbf{V}_t \end{bmatrix} dt + \begin{bmatrix} \mathbf{0} \\ \kappa \mathbf{g} \end{bmatrix} dt + \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \alpha \mathbf{I} \end{bmatrix} d\mathbf{W}_t, \quad \begin{bmatrix} \mathbf{X}_0 \\ \mathbf{V}_0 \end{bmatrix} \text{ gegeben} \quad . \quad (3.2)$$

Dabei bezeichnet \mathbf{g} den konstanten Feldvektor. Gleichung (3.2) ist eine im engeren Sinne lineare stochastische Differentialgleichung. Nach Satz 2.27 lässt sich ihre Lösung explizit berechnen. Die Fundamentalmatrix ist

$$\Phi(t) = e^{-\beta t} \mathbf{I},$$

wobei \mathbf{I} die $d \times d$ -Einheitsmatrix bezeichnet. Durch Einsetzen in die Lösungsformel erhält man nach Satz 2.27

$$\mathbf{V}_t = e^{-\beta t} \mathbf{V}_0 + \frac{\kappa}{\beta} (1 - e^{-\beta t}) \mathbf{g} + \alpha \int_0^t e^{-\beta(t-s)} d\mathbf{W}_s.$$

Für den Erwartungswert des Geschwindigkeitsprozesses gilt

$$E[\mathbf{V}_t] = e^{-\beta t} E[\mathbf{V}_0] + \frac{\kappa}{\beta} (1 - e^{-\beta t}) \mathbf{g}.$$

Durch Integration der Geschwindigkeit erhält man den Ortsprozess

$$\begin{aligned} \mathbf{X}_t &= \mathbf{X}_0 + \int_0^t \mathbf{V}_s ds \\ &= \mathbf{X}_0 + \left(\frac{\mathbf{V}_0}{\beta} - \frac{\kappa}{\beta^2} \mathbf{g} \right) (1 - e^{-\beta t}) + \frac{\kappa t}{\beta} \mathbf{g} + \alpha \int_0^t \int_0^s e^{-\beta u} d\mathbf{W}_u ds. \end{aligned}$$

Nach Bemerkung 2.20 ist der innere Integrand

$$\mathbf{Y}_s := \int_0^s e^{-\beta u} d\mathbf{W}_u$$

ein Gaußscher Prozess mit Erwartungswert $E[\mathbf{Y}_s] = \mathbf{0}$. Nach dem Satz von Fubini gilt [52, Kap. 2.3]

$$E \left[\int_0^t \mathbf{Y}_s ds \right] = \int_0^t E[\mathbf{Y}_s] ds = \mathbf{0}.$$

Hiermit folgt unmittelbar für den Erwartungswert des Ortsprozesses:

$$E[\mathbf{X}_t] = E[\mathbf{X}_0] + \left(\frac{E[\mathbf{V}_0]}{\beta} - \frac{\kappa}{\beta^2} \mathbf{g} \right) (1 - e^{-\beta t}) + \frac{\kappa t}{\beta} \mathbf{g}.$$

Für große t stellt sich also im Mittel eine Migration mit konstanter Geschwindigkeit in Richtung der Anode ein. Der Vorteil von Modell (M1) liegt in der Einfachheit der Geschwindigkeitsgleichung. Existenz und Eindeutigkeit der Lösung lassen sich leicht nachweisen. Des Weiteren existieren explizite Darstellungen des Geschwindigkeits- und des Ortsprozesses. Die Kenntnis

dieser Lösungsformeln erleichtert die theoretische Analyse der Prozesse und ermöglicht eine Parameterschätzung [46]. Was für die Rechnungen einen Vorteil bedeutet, ist für die Modellierung nachteilig: Der konstante Impulsterm ist beispielsweise für chemotaktische Migrationserscheinungen in der Regel nicht sinnvoll. Zudem hängt der Term nicht von der Orientierung der Zelle ab, was biologisch nicht für alle Zellen sinnvoll erscheint. In den Ansätzen (M2) und (M4) wird dieser Umstand behoben.

3.2.2 Migrations-Modell (M2)

Dieser Ansatz ist in der Literatur im Zusammenhang mit der Modellierung von galvanotaktischen Migrationserscheinungen in zwei Dimensionen zu finden [47]. Das konstante elektrische Feld geht implizit über einen Sinusterm in den Kraftvektor Ψ_{ext} ein. Der Geschwindigkeitsprozess lautet

$$d\mathbf{V}_t = \left\{ -\beta \mathbf{V}_t + \begin{bmatrix} 0 & \kappa \sin(\phi) \\ -\kappa \sin(\phi) & 0 \end{bmatrix} \mathbf{V}_t \right\} dt + \alpha d\mathbf{W}_t \quad . \quad (3.3)$$

In dieser Gleichung bezeichnet ϕ den Winkel zwischen dem Geschwindigkeitsvektor \mathbf{V}_t und dem Feld \mathbf{g} . Es sei

$$\mathbf{D}^\theta := \begin{bmatrix} \cos(\theta) & -\sin(\theta) \\ \sin(\theta) & \cos(\theta) \end{bmatrix}$$

die zweidimensionale Rotationsmatrix um den Winkel θ in mathematisch positive Richtung. Der Impulsterm schreibt sich dann folgendermaßen:

$$\Psi_{\text{ext}}(\mathbf{V}_t, \mathbf{g}) = \kappa \sin(\phi) \mathbf{D}^{-\frac{\pi}{2}} \mathbf{V}_t \quad .$$

Da der Sinus eine Punktsymmetrie zum Ursprung besitzt, ergeben sich für $\pm\phi$ unterschiedliche Vorzeichen des Impulsterms, d.h. die Orientierung von ϕ spielt eine Rolle. Eine Herleitung der SDGL (3.3) ist in der Literatur nicht zu finden, d.h. es ist nicht erklärt, welcher der beiden Vektoren den Referenzvektor darstellt. Eigene Untersuchungen haben gezeigt, dass der Feldvektor diese Rolle übernimmt. Für den Sinusterm gilt daher

$$\sin(\phi) = \frac{\langle \mathbf{V}_t, \mathbf{D}^{-\frac{\pi}{2}} \mathbf{g} \rangle}{\|\mathbf{V}_t\| \|\mathbf{g}\|} \quad .$$

Unter Ausnutzung der Eigenschaften des Skalarproduktes berechnet man

$$\Psi_{\text{ext}}(\mathbf{V}_t, \mathbf{g}) = -\kappa \|\mathbf{V}_t\| \frac{\mathbf{g}}{\|\mathbf{g}\|} + \kappa \frac{\mathbf{V}_t \mathbf{V}_t^\top}{\|\mathbf{V}_t\|} \frac{\mathbf{g}}{\|\mathbf{g}\|}.$$

Der Beitrag, den der Impulsterm in die rechte Seite der SDGL (3.3) einbringt, ist in *Abbildung 3.2* für verschiedene Geschwindigkeitsrichtungen $\mathbf{V}_t/\|\mathbf{V}_t\|$ dargestellt. Man erkennt dort, dass der Impulsbetrag für $|\phi| \in [0, \frac{\pi}{2}]$ monoton wächst. Jenseits dieses Bereichs, d.h. für $|\phi| \in (\frac{\pi}{2}, \pi]$ nimmt er wieder ab. Der Anteil der Galvanotaxis zur Geschwindigkeitsänderung ist also maximal, wenn der Geschwindigkeitsvektor senkrecht zur Feldrichtung verläuft, d.h. wenn $|\phi| = \frac{\pi}{2}$ gilt. Ist der Geschwindigkeitsvektor der Zelle antiparallel zum Feldvektor ausgerichtet ($|\phi| = \pi$), so hat der äußere Impuls keinerlei Einfluss auf den Prozess. Da diese Fakten biologisch nicht

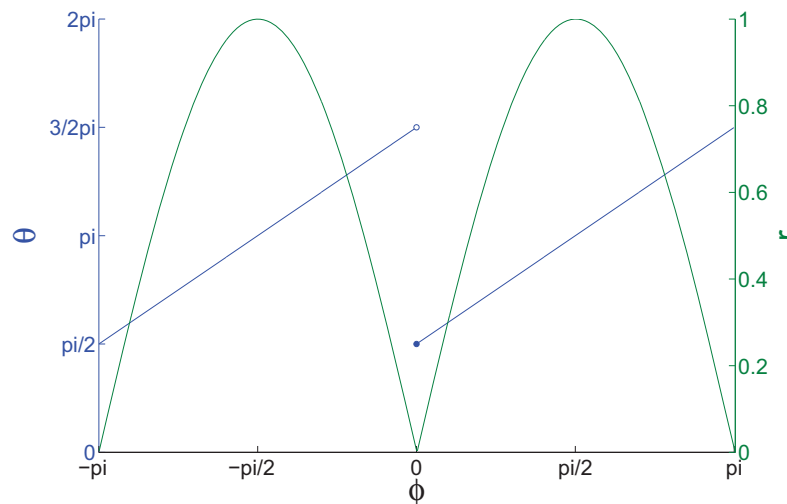


Abbildung 3.2: Zerlegung des Impulsterms von Modell (M2) in Polarkoordinaten. Der Feldvektor sei $\mathbf{g} = \mathbf{e}_1$. Für den Geschwindigkeitsvektor gilt die Polarkoordinatendarstellung $\mathbf{V}_t = \|\mathbf{V}_t\| (\cos(\phi), \sin(\phi))^T$. Der skalierte Betrag $r := \|\Psi\| / (\kappa \|\mathbf{V}_t\|)$ sowie die Richtung θ des Impulsterms Ψ werden in Abhängigkeit des Winkels ϕ betrachtet.

sinnvoll erscheinen, kommt Modell (M2) zur Beschreibung der Taxien nicht in Frage.

Ein ähnlicher Impulsterm zur Beschreibung der Galvanotaxis findet sich bei genauerer Betrachtung in einem Artikel von Schienbein et al. [80]. Hier wird die Annahme gemacht, dass Richtung und Betrag der Geschwindigkeit unabhängig voneinander sind. Die Gleichung für den Geschwindigkeitsbetrag r lautet:

$$dr_t = -\beta(r_t - \bar{r})dt + \alpha_r dW_t^r \quad .$$

Dabei ist \bar{r} der Grenzwert des Erwartungswertes der Geschwindigkeit für große t , d.h. diese Größe ist vergleichbar mit dem Gleichgewichtszustand bei deterministischen Gleichungen. Der Betrag der Geschwindigkeit hängt in diesem Modell nicht vom äußeren Impuls ab und die exakte Lösung lautet

$$r_t = e^{-\beta t} r_0 + \bar{r}(1 - e^{-\beta t}) + \alpha_r \int_0^t e^{-\beta(t-s)} dW_s \quad .$$

In der genannten Arbeit wird angenommen, dass der Versuchsaufbau so ausgerichtet ist, dass der konstante Impuls in Richtung der positiven x_1 -Achse verläuft.

Die Gleichung für den Winkel ϕ des Geschwindigkeitsvektors ist

$$d\phi = -\gamma \sin(\phi)dt + \alpha_\phi dW_t^\phi \quad .$$

Mit Hilfe des Lemmas von Itô 2.28 können die Polarkoordinaten (r, ϕ) in kartesische Koordinaten transformiert werden. Man berechnet:

$$d\mathbf{V}_t = \left\{ -\left(\beta + \frac{\alpha_\phi^2}{2}\right)\mathbf{V}_t + \beta r \frac{\mathbf{V}_t}{\|\mathbf{V}_t\|} - \gamma \sin(\phi) \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{bmatrix} \mathbf{V}_t \right\} dt + \alpha_r \frac{\mathbf{V}_t}{\|\mathbf{V}_t\|} dW_t^r - \alpha_\phi \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{bmatrix} \mathbf{V}_t dW_t^\phi \quad . \quad (3.4)$$

In dieser Darstellung ist die Ähnlichkeit der Impulsterme offensichtlich, weswegen dieser Ansatz ebenfalls Modell (M2) zugeordnet wird. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass der Reibungsterm in Gleichung (3.4) vom Betrag der Geschwindigkeit abhängt und multiplikatives, statt additives Rauschen vorliegt.

3.2.3 Migrations-Modell (M3)

Der dritte Ansatz findet sich in einer jüngeren Arbeit von Haderer et al. [40], deren Hauptziel darin besteht, anhand verschiedener stochastischer Differentialgleichungen die Gleichungen für die Wahrscheinlichkeitsdichten der Prozesse zu bestimmen und entsprechende Momente zu approximieren. Zur Beschreibung der Chemotaxis wird der sehr allgemeine Term

$$\Psi_{\text{ext}} = \kappa(c)\gamma(m_0)\nabla c^\top \quad (3.5)$$

aufgeführt. Dabei kennzeichnet die skalare Größe $c = c(t, \mathbf{x})$ die Attraktantendichte zur Zeit t an der Stelle \mathbf{x} . Der Richtungsimpuls erfolgt parallel zum Gradienten ∇c^\top der Stoffverteilung. Die Größe $m_0 = m_0(t, \mathbf{x})$ stellt die Anzahl der Partikel an einer Stelle \mathbf{x} zur Zeit t dar. Dies impliziert, dass der Impulsterm von der lokalen Populationsdichte abhängt. Konkrete Angaben zur Darstellung der Funktion κ werden in der zitierten Arbeit nicht gemacht. Bezüglich der Funktion γ wird lediglich angenommen, dass es sich um eine fallende Funktion handelt, welche die verminderte Chemotaxis bei hohen Populationsdichten widerspiegelt.

Zwar wird in der genannten Quelle der sehr allgemeine Impulsterm (3.5) eingeführt, jedoch nur der einfache Fall mit konstanten Funktionen κ und γ näher untersucht. Dann wirkt wie in Modell (M1) ein Vielfaches des Konzentrationsgradienten als Richtungsimpuls. Der Unterschied zu dem ersten Ansatz ist der variable Feldvektor $\mathbf{g}(t, \mathbf{x}) = \nabla c(t, \mathbf{x})^\top$, womit dieser Zugang eine echte Verallgemeinerung des Modells (M1) darstellt. Eine einfache geschlossene Lösungsdarstellung gibt es hier nicht mehr, Existenz und Eindeutigkeit können jedoch nachgewiesen werden.

Satz 3.1

Das stochastische Anfangswertproblem

$$d \begin{bmatrix} \mathbf{X}_t \\ \mathbf{V}_t \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{I} \\ \mathbf{0} & -\beta \mathbf{I} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{X}_t \\ \mathbf{V}_t \end{bmatrix} dt + \begin{bmatrix} \mathbf{0} \\ \kappa \nabla c(t, \mathbf{X}_t)^\top \end{bmatrix} dt + \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \alpha \mathbf{I} \end{bmatrix} d\mathbf{W}_t \quad , \quad \begin{bmatrix} \mathbf{X}_0 \\ \mathbf{V}_0 \end{bmatrix} \text{ gegeben} \quad ,$$

besitzt eine eindeutige Lösung, wenn c auf dem betrachteten Gebiet hinreichend glatt ist.

Beweis: In der Notation von Satz 2.24 mit $\mathbf{y} := (\mathbf{x}^\top, \mathbf{v}^\top)^\top \in \mathbb{R}^{2d}$ ist

$$\mathbf{a}(t, \mathbf{y}) = \begin{bmatrix} \mathbf{v} \\ -\beta\mathbf{v} + \kappa\nabla c(t, \mathbf{x})^\top \end{bmatrix} \quad \text{und} \quad \mathbf{b}(t, \mathbf{y}) = \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \alpha\mathbf{I} \end{bmatrix} .$$

Da c als hinreichend glatt vorausgesetzt wird, ist ∇c insbesondere stetig, woraus unmittelbar folgt, dass \mathbf{a} stetig ist. Die Funktion \mathbf{b} ist konstant und somit ebenfalls stetig. Damit sind Drift- und Diffusionsterm messbar. Nun sind noch die Lipschitzbedingung und die Wachstumsbeschränkung zu untersuchen. Da die Funktion \mathbf{b} konstant ist, erfüllt sie trivialerweise beide Voraussetzungen und es genügt \mathbf{a} zu betrachten.

i) *Lipschitzbedingung.* Seien $t \in [0, T]$ und $\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2 \in \mathbb{R}^{2d}$ beliebig. Es bezeichne $\mathbf{H}_c(t, \boldsymbol{\xi})$ die Hesse-Matrix von c an der Stelle $\boldsymbol{\xi}$ zur Zeit t , die aufgrund der Glattheit von c als beschränkt vorausgesetzt werden kann. Es existiert also eine Konstante N mit $\|\mathbf{H}_c(t, \boldsymbol{\xi})\| \leq N$. Für den Driftterm folgt dann:

$$\begin{aligned} \|\mathbf{a}(t, \mathbf{y}_1) - \mathbf{a}(t, \mathbf{y}_2)\|^2 &= \|\mathbf{v}_1 - \mathbf{v}_2\|^2 + \beta^2 \|\mathbf{v}_1 - \mathbf{v}_2\|^2 + \kappa^2 \|\nabla c(t, \mathbf{x}_1)^\top - \nabla c(t, \mathbf{x}_2)^\top\|^2 \\ &\stackrel{\text{Taylor}}{=} (1 + \beta^2) \|\mathbf{v}_1 - \mathbf{v}_2\|^2 + \|\mathbf{H}_c^\top(t, \boldsymbol{\xi})(\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2)\|^2 \\ &\leq (1 + \beta^2) \|\mathbf{v}_1 - \mathbf{v}_2\|^2 + \|\mathbf{H}_c^\top(t, \boldsymbol{\xi})\| \|\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2\|^2 \\ &\leq K_1^2 (\|\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2\|^2 + \|\mathbf{v}_1 - \mathbf{v}_2\|^2) \\ &= K_1^2 \|\mathbf{y}_1 - \mathbf{y}_2\|^2 \end{aligned}$$

mit einer Konstanten $K_1^2 := \max\{1 + \beta^2, N\}$ und einer Stelle $\boldsymbol{\xi} = \mathbf{x}_2 + h(\mathbf{x}_2 - \mathbf{x}_1)$ mit $h \in (0, 1)$.

ii) *Wachstumsbeschränkung.* Da der Gradient ∇c auf einem beschränkten Gebiet betragsmäßig nach oben durch eine Konstante M abgeschätzt werden kann, gilt

$$\begin{aligned} \|\mathbf{a}(t, \mathbf{y})\|^2 &= \|\mathbf{v}\|^2 + \|\beta\mathbf{v} + \kappa\nabla c(t, \mathbf{x})^\top\|^2 \\ &\stackrel{(u+w)^2 \leq 2(u^2+w^2)}{\leq} (1 + 2\beta^2) \|\mathbf{v}\|^2 + 2\kappa \|\nabla c(t, \mathbf{x})^\top\|^2 \\ &\stackrel{c \text{ glatt}}{\leq} (1 + 2\beta^2) \|\mathbf{v}\|^2 + 2\kappa M^2 \\ &\leq K_2^2 \|\mathbf{v}\|^2 + K_2^2 \\ &= K_2^2 (1 + \|\mathbf{y}\|^2) \end{aligned}$$

mit einer Konstanten $K_2^2 := \max\{1 + 2\beta^2, 2\kappa M^2\}$. Die Voraussetzungen des Existenz- und Eindeutigkeitssatzes 2.24 sind also erfüllt und es folgt die Behauptung. \square

Ein Nachteil dieses Modells ist, dass der Impulsterm unabhängig von der momentanen Wanderungsrichtung $\mathbf{V}_t/\|\mathbf{V}_t\|$ der Zelle ist. Da die Organismen eine Polarisation aufweisen und ihr Verhalten dadurch beeinflusst wird, erscheint diese Annahme als zu starke Vereinfachung der biologischen Prozesse. Dieses Problem wird beim nächsten Modellansatz behoben.

3.2.4 Migrations-Modell (M4)

Dieser Zugang wurde ursprünglich entwickelt, um eine spezielle Tumorreaktion, die sogenannte tumorinduzierte Angiogenese (Gefäßentstehung) zu beschreiben [61; 88]. Bei dieser Reaktion kommt es zur Ausbildung neuer Blutkapillare, indem aus einem bereits bestehenden Kapillarsystem Sprosse wachsen. An der Spitze jedes Sprosses steht eine Endothelzelle, die chemotaktisch auf einen angiogenetischen Stimulus reagiert. Die neuen Kapillare wachsen dabei bevorzugt in Richtung des Tumorgewebes, welches dadurch mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt wird. Dieses Modell zur Beschreibung einer chemotaktischen Wanderung gewichtet den Impuls mit einem Sinusterm:

$$\Psi_4 = \kappa \sin \left| \frac{\phi}{2} \right| \nabla c(t, \mathbf{X}_t)^\top \quad ,$$

wobei die skalare Funktion $c(t, \mathbf{x})$ die Attraktantenkonzentration an der Stelle \mathbf{x} zur Zeit t beschreibt. Die skalare Größe ϕ bezeichnet den Winkel zwischen dem Geschwindigkeitsvektor \mathbf{V}_t und dem Gradientenvektor $\nabla c^\top(t, \mathbf{X}_t)$. Offensichtlich ist diese Größe nur definiert, falls sowohl \mathbf{V}_t also auch ∇c ungleich Null sind. Unter Ausnutzung der Additionstheoreme und Symmetrieeigenschaften trigonometrischer Funktionen erhält man eine betragsfreie Darstellung des Sinusterns:

$$\sin \left| \frac{\phi}{2} \right| = \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{1 - \cos(\phi)} = \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{1 - \frac{\nabla c(t, \mathbf{X}_t) \mathbf{V}_t}{\|\nabla c(t, \mathbf{X}_t)\| \|\mathbf{V}_t\|}} \quad . \quad (3.6)$$

Zur besseren Übersicht wird im Folgenden meist $\mathbf{g} := \nabla c^\top$ gesetzt. Wegen

$$\|\Psi_4\| \leq \kappa \|\mathbf{g}\|$$

gilt

$$\Psi_4 \rightarrow \mathbf{0} \quad \text{für} \quad \mathbf{g} \rightarrow \mathbf{0} \quad ,$$

d.h. der Term Ψ_4 ist an Stellen \mathbf{x} , an denen $\mathbf{g}(t, \mathbf{x}) = \mathbf{0}$ ist, durch

$$\Psi_4 = \mathbf{0} \quad , \quad \text{falls} \quad \mathbf{g}(t, \mathbf{x}) = \mathbf{0}$$

stetig fortsetzbar. Die Betrachtung des Spezialfalls $\nabla c := \mathbf{e}_1^\top$ zeigt, dass die Lipschitzbedingung in Satz 2.24 für die Geschwindigkeitsgleichung nicht erfüllt ist. Für einen Widerspruchsbeweis sei angenommen, dass eine Konstante $L > 0$ existiert, so dass für alle $\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2 \neq \mathbf{0}$ gilt:

$$\left| \left| \sin \left| \frac{\phi_1}{2} \right| \mathbf{e}_1 - \sin \left| \frac{\phi_2}{2} \right| \mathbf{e}_1 \right| \right| = \left| \sin \left| \frac{\phi_1}{2} \right| - \sin \left| \frac{\phi_2}{2} \right| \right| \leq L \|\mathbf{v}_1 - \mathbf{v}_2\| \quad .$$

Die speziellen Werte $\mathbf{v}_1 := (\varepsilon, \varepsilon)^\top$, $\varepsilon > 0$ und $\mathbf{v}_2 := -\mathbf{v}_1$ liefern

$$\left| \sin \left| \frac{\phi_1}{2} \right| - \sin \left| \frac{\phi_2}{2} \right| \right| = \frac{1}{\sqrt{2}} \left\{ \sqrt{1 + \frac{1}{\sqrt{2}}} - \sqrt{1 - \frac{1}{\sqrt{2}}} \right\} := 2\sqrt{2}K \quad \text{und} \quad \|\mathbf{v}_1 - \mathbf{v}_2\| = 2\sqrt{2}\varepsilon \quad .$$

Einsetzen ergibt

$$K \leq L\varepsilon \quad .$$

Für die spezielle Wahl $\varepsilon := K/(2L)$ ist diese Ungleichung offensichtlich nicht erfüllt, d.h. die Annahme war falsch. Die Frage nach Existenz und Eindeutigkeit kann also mit Hilfe des Satzes 2.24 nicht beantwortet werden. Auch verschiedene in der Literatur aufgeführte Varianten des Eindeutigkeitssatzes mit schwächeren Voraussetzungen greifen in diesem Fall nicht. Ebenso ist es bisher nicht gelungen ein Gegenbeispiel zu konstruieren, weshalb die Frage nach der Eindeutigkeit einer Lösung offen bleiben muss.

Der hier beschriebene Ansatz stellt eine echte Verallgemeinerung der Modelle (M1) und (M3) dar und die variable Gewichtung des Gradienten erscheint biologisch sinnvoll. Es werden daher im weiteren Verlauf zwei Varianten des Impulsterms von Modell (M4) ausgearbeitet und detailliert diskutiert, da diese Ansätze in der Literatur bisher nicht zu finden sind.

3.2.5 Migrations-Modell (M5)

Bei der jetzt vorgestellten Alternative handelt es sich um eine Linearisierung des Impulsterms von Modell (M4) mit Hilfe der abgebrochenen Taylorentwicklung.

Satz und Definition 3.2

Die Taylorentwicklung des Gewichtsterms in Gleichung (3.6) um $\mathbf{g}^\perp := \mathbf{D}^{\frac{\pi}{2}} \mathbf{g}$ liefert folgende lineare Approximation des Impulsterms von Modell (M4):

$$\Psi_5 = \frac{\kappa}{\sqrt{2}} \left\{ 1 - \frac{1}{2} \frac{\mathbf{g}^\top \mathbf{V}_t}{\|\mathbf{g}\|^2} \right\} \mathbf{g} \quad . \quad (3.7)$$

Bemerkung 3.3

Aufgrund der Identität $\langle \mathbf{g}, \mathbf{v} \rangle \mathbf{g} = \mathbf{g} \mathbf{g}^\top \mathbf{v}$ lässt sich Ψ_5 auch in der Form

$$\Psi_5 = \frac{\kappa}{\sqrt{2}} \mathbf{g} - \frac{\kappa}{2\sqrt{2}} \left[\frac{\mathbf{g} \mathbf{g}^\top}{\|\mathbf{g}\| \|\mathbf{g}\|} \right] \mathbf{V}_t \quad (3.8)$$

schreiben.

Beweis von Satz 3.2: Es bezeichne

$$f(\mathbf{v}) := \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{1 - \frac{\langle \mathbf{g}, \mathbf{v} \rangle}{\|\mathbf{g}\| \|\mathbf{v}\|}} \quad .$$

den in Gleichung (3.6) auftretenden Sinusterm in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit $\mathbf{v} := \mathbf{V}_t$. Die Funktion $f(\mathbf{v}) = f(\mathbf{g}^\perp + \mathbf{v} - \mathbf{g}^\perp)$ wird um \mathbf{g}^\perp in eine Taylorreihe entwickelt und nach dem zweiten Glied abgebrochen. Für die lineare Approximation an $f(\mathbf{v})$ gilt dann

$$f(\mathbf{v}) \approx f(\mathbf{g}^\perp) + \nabla f(\mathbf{g}^\perp)(\mathbf{v} - \mathbf{g}^\perp)$$

und es folgt für den Impulsterm

$$\Psi_5 = \kappa \left\{ f(\mathbf{g}^\perp) + \nabla f(\mathbf{g}^\perp)(\mathbf{v} - \mathbf{g}^\perp) \right\} \mathbf{g} \quad . \quad (3.9)$$

Man berechnet die partiellen Ableitungen

$$\frac{\partial f}{\partial y_1}(\mathbf{y}) = \frac{1}{2\sqrt{2}} \frac{y_2 \langle \mathbf{y}, \mathbf{g}^\perp \rangle}{\sqrt{\|\mathbf{y}\| \|\mathbf{g}\|} \|\mathbf{y}\|^2 \sqrt{\|\mathbf{y}\| \|\mathbf{g}\| - \langle \mathbf{y}, \mathbf{g} \rangle}}$$

und

$$\frac{\partial f}{\partial y_2}(\mathbf{y}) = \frac{1}{2\sqrt{2}} \frac{(-y_1) \langle \mathbf{y}, \mathbf{g}^\perp \rangle}{\sqrt{\|\mathbf{y}\| \|\mathbf{g}\|} \|\mathbf{y}\|^2 \sqrt{\|\mathbf{y}\| \|\mathbf{g}\| - \langle \mathbf{y}, \mathbf{g} \rangle}} .$$

Mit $\mathbf{y} = \mathbf{g}^\perp$ und $\langle \mathbf{g}, \mathbf{g}^\perp \rangle = 0$ erhält man

$$\begin{aligned} f(\mathbf{g}^\perp) &= \frac{1}{\sqrt{2}} , \\ \frac{\partial f}{\partial y_1}(\mathbf{g}^\perp) &= -\frac{1}{2\sqrt{2}} \frac{g_1}{\|\mathbf{g}\|^2} , \\ \frac{\partial f}{\partial y_2}(\mathbf{g}^\perp) &= -\frac{1}{2\sqrt{2}} \frac{g_2}{\|\mathbf{g}\|^2} . \end{aligned}$$

Einsetzen dieser Terme in Gleichung (3.9) liefert schließlich

$$\Psi_5(\mathbf{v}, \mathbf{g}(t, \mathbf{x})) = \frac{\kappa}{\sqrt{2}} \mathbf{g} - \frac{\kappa}{2\sqrt{2} \|\mathbf{g}\|^2} \langle \mathbf{g}, \mathbf{v} \rangle \mathbf{g}$$

und somit die Behauptung. \square

Die Frage nach Existenz und Eindeutigkeit der Lösung des resultierenden stochastischen Anfangswertproblems wird im nächsten Satz positiv beantwortet.

Satz 3.4

Die vektorielle Funktion \mathbf{g} sei hinreichend glatt und für alle $t \in [t_0, T]$, $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^2$ nach oben und unten beschränkt, $\delta_o \geq \|\mathbf{g}\| \geq \delta_u > 0$. Dann besitzt das SAWP

$$d \begin{bmatrix} \mathbf{X}_t \\ \mathbf{V}_t \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{I} \\ \mathbf{0} & -\beta \mathbf{I} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{X}_t \\ \mathbf{V}_t \end{bmatrix} dt + \begin{bmatrix} \mathbf{0} \\ \Psi_5(\mathbf{V}_t, \mathbf{g}(t, \mathbf{X}_t)) \end{bmatrix} dt + \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \alpha \mathbf{I} \end{bmatrix} d\mathbf{W}_t , \quad \begin{bmatrix} \mathbf{X}_0 \\ \mathbf{V}_0 \end{bmatrix} \text{ gegeben,} \quad (3.10)$$

eine eindeutige Lösung.

Beweis: Es werden die Voraussetzungen von Satz 2.24 bzw. Korollar 2.25 überprüft.

Drift- und Diffusionsterm sind als Kompositionen stetiger Funktionen stetig und somit messbar. Zunächst wird die verallgemeinerte Lipschitz-Bedingung in Korollar 2.25 und anschließend die Wachstumsbeschränkung nachgerechnet. Der Diffusionsterm ist konstant und braucht daher nicht beachtet zu werden. Es seien $\mathbf{y}_1 := (\mathbf{x}_1^\top, \mathbf{v}_1^\top)^\top$ und $\mathbf{y}_2 := (\mathbf{x}_2^\top, \mathbf{v}_2^\top)^\top$ beliebige Vektoren mit $\|\mathbf{y}_1\|, \|\mathbf{y}_2\| \leq N$. Zu zeigen ist also: Es existiert eine Konstante K_N , so dass

$$\|\mathbf{a}(t, \mathbf{y}_1) - \mathbf{a}(t, \mathbf{y}_2)\| \leq K_N \|\mathbf{y}_1 - \mathbf{y}_2\|$$

gilt. Mit Hilfe der Dreiecksungleichung folgt sofort, dass diese Bedingung erfüllt ist, falls eine Konstante \tilde{K}_N existiert mit

$$\|\Psi_5(\mathbf{v}_1, \mathbf{g}(t, \mathbf{x}_1)) - \Psi_5(\mathbf{v}_2, \mathbf{g}(t, \mathbf{x}_2))\| \leq \tilde{K}_N \|\mathbf{y}_1 - \mathbf{y}_2\| \quad .$$

Zur Vereinfachung der Notation wird im weiteren Verlauf das Zeitargument der Funktion \mathbf{g} vernachlässigt. Aufgrund der Glattheit von \mathbf{g} ist die Norm der Jacobimatrix $\mathbf{J}_g(\xi)$ beschränkt, d.h. es existiert eine Konstante c_1 mit $\|\mathbf{J}_g(\xi)\| \leq c_1$. Damit gilt

$$\begin{aligned} & \|\Psi_5(\mathbf{v}_1, \mathbf{g}(\mathbf{x}_1)) - \Psi_5(\mathbf{v}_2, \mathbf{g}(\mathbf{x}_2))\| \leq \\ & \leq \frac{\kappa}{\sqrt{2}} \|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1) - \mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\| + \frac{\kappa}{2\sqrt{2}} \left\| \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\mathbf{g}^\top(\mathbf{x}_1)}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\|^2} \mathbf{v}_1 - \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\mathbf{g}^\top(\mathbf{x}_2)}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\|^2} \mathbf{v}_2 \right\| \\ & \leq \frac{\kappa}{\sqrt{2}} \|\mathbf{J}_g(\xi)\| \|\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2\| + \frac{\kappa}{2\sqrt{2}} \frac{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\mathbf{g}^\top(\mathbf{x}_1)\|}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\|^2} \|\mathbf{v}_1 - \mathbf{v}_2\| \\ & \quad + \left\| \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\mathbf{g}^\top(\mathbf{x}_1)}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\|^2} - \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\mathbf{g}^\top(\mathbf{x}_2)}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\|^2} \right\| \|\mathbf{v}_2\| \\ & \leq \frac{\kappa c_1}{\sqrt{2}} \|\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2\| + \frac{\kappa}{2\sqrt{2}} \|\mathbf{v}_1 - \mathbf{v}_2\| + \left\| \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\mathbf{g}^\top(\mathbf{x}_1)}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\|^2} - \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\mathbf{g}^\top(\mathbf{x}_2)}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\|^2} \right\| N \quad . \end{aligned}$$

In der Ungleichungskette wurde ausgenutzt, dass sich die Frobeniusnorm des dyadischen Produkts zweier Vektoren \mathbf{a} und \mathbf{b} durch

$$\|\mathbf{a}\mathbf{b}^\top\|_F = \|\mathbf{a}\|_2 \|\mathbf{b}\|_2 \quad (3.11)$$

berechnet und nach Voraussetzung $\|\mathbf{v}\|_2$ durch eine Konstante N nach oben beschränkt ist. Es bleibt die Abschätzung

$$\left\| \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\mathbf{g}^\top(\mathbf{x}_1)}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\|^2} - \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\mathbf{g}^\top(\mathbf{x}_2)}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\|^2} \right\| \leq c_2 \|\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2\| \quad (3.12)$$

zu zeigen. Zur Vereinfachung der Notation seien u und w die Komponenten von \mathbf{g} , d.h. es ist $\mathbf{g} = (u, w)^\top$ und es bezeichne

$$\mathbf{M}(\mathbf{x}) := \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x})\mathbf{g}^\top(\mathbf{x})}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x})\|^2} \quad .$$

die Matrix des dyadischen Produkts. Man berechnet die partiellen Ableitungen

$$\frac{\partial M^{(1,1)}}{\partial x^{(i)}} = 2 \frac{u \frac{\partial u}{\partial x^{(i)}} \|\mathbf{g}\|^2 - u^2 \left\langle \mathbf{g}, \frac{\partial \mathbf{g}}{\partial x^{(i)}} \right\rangle}{\|\mathbf{g}\|^4}$$

und

$$\frac{\partial M^{(1,2)}}{\partial x^{(i)}} = \frac{\left(\frac{\partial u}{\partial x^{(i)}} w + u \frac{\partial w}{\partial x^{(i)}} \right) \|\mathbf{g}\|^2 - 2uw \left\langle \mathbf{g}, \frac{\partial \mathbf{g}}{\partial x^{(i)}} \right\rangle}{\|\mathbf{g}\|^4} \quad .$$

Aus Symmetriegründen folgt

$$\frac{\partial M^{(2,2)}}{\partial x^{(i)}} = 2 \frac{w \frac{\partial w}{\partial x^{(i)}} \|\mathbf{g}\|^2 - w^2 \left\langle \mathbf{g}, \frac{\partial \mathbf{g}}{\partial x^{(i)}} \right\rangle}{\|\mathbf{g}\|^4} \quad \text{sowie} \quad \frac{\partial M^{(2,1)}}{\partial x^{(i)}} = \frac{\partial M^{(1,2)}}{\partial x^{(i)}} .$$

Werden die Elemente der Matrix $\mathbf{M}(\mathbf{x}_1)$ komponentenweise in eine Taylorsumme entwickelt und die Restglieddarstellung von Lagrange verwendet, so erhält man die Gleichung

$$M^{(k,l)}(\mathbf{x}_1) - M^{(k,l)}(\mathbf{x}_2) = \nabla M^{k,l}(\boldsymbol{\xi}^{(k,l)})(\mathbf{x}_2 - \mathbf{x}_1) .$$

Die Frobeniusnorm $\|\cdot\|_F$ kann durch die Gesamtnorm $\|\cdot\|_G$ abgeschätzt werden:

$$\begin{aligned} \|\mathbf{M}(\mathbf{x}_1) - \mathbf{M}(\mathbf{x}_2)\|_F &\leq 2 \max_{k,l=1,2} \left\{ \|\nabla M^{k,l}(\boldsymbol{\xi}^{(k,l)})(\mathbf{x}_2 - \mathbf{x}_1)\| \right\} \\ &\stackrel{\text{Cauchy-Schwarz}}{\leq} 2 \|\mathbf{x}_2 - \mathbf{x}_1\| \max_{k,l=1,2} \left\{ \|\nabla M^{k,l}(\boldsymbol{\xi}^{(k,l)})\| \right\} \\ &\leq \|\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2\| \max_{k,l=1,2} \left\{ \left| \frac{\partial M^{(k,l)}}{\partial x^{(1)}}(\boldsymbol{\xi}^{k,l}) \right| + \left| \frac{\partial M^{(k,l)}}{\partial x^{(2)}}(\boldsymbol{\xi}^{k,l}) \right| \right\} . \end{aligned}$$

Eine mehrmalige Anwendung der Dreiecks- und der Cauchy-Schwarzschen Ungleichung in Verbindung mit Glattheitsargumenten bezüglich \mathbf{g} und der Beschränktheit von $\|\mathbf{g}\|$ liefert schließlich Gleichung (3.12). Eine Zusammenfassung der Abschätzungen zeigt, dass die verallgemeinerte Lipschitzbedingung

$$\|\mathbf{a}(t, \mathbf{y}_1) - \mathbf{a}(t, \mathbf{y}_2)\| \leq c_3 N \|\mathbf{y}_1 - \mathbf{y}_2\| =: K_N \|\mathbf{y}_1 - \mathbf{y}_2\| ,$$

erfüllt ist. Die Wachstumsbeschränkung erhält man auf einfache Weise durch wiederholte Verwendung der Dreiecksungleichung und der Tatsache, dass

$$\|\mathbf{g}(\mathbf{x})\mathbf{g}^\top(\mathbf{x})\|_F = \|\mathbf{g}(\mathbf{x})\|_2^2$$

gilt. □

Bemerkung 3.5

Durch Addition eines zusätzlichen Parameters $\varepsilon > 0$ im Nenner von Gleichung (3.8), d.h. mit

$$\Psi'_5(\mathbf{v}, \mathbf{g}(t, \mathbf{x})) := \frac{\kappa}{\sqrt{2}} \mathbf{g} - \frac{\kappa}{2\sqrt{2}} \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x})\mathbf{g}^\top(\mathbf{x})}{\|\mathbf{g}\|^2 + \varepsilon} \mathbf{v} \quad (3.13)$$

kann auch der Fall $\mathbf{g} = \mathbf{0}$ zugelassen werden.

Ruft man sich in Erinnerung, dass c die Konzentrationsverteilung eines diffundierenden Stoffs bezeichnet und nimmt man den physiologisch sinnvollen Fall an, dass der Konzentrationsgradient $\mathbf{g} = \nabla c^\top$ beschränkt ist, so sind die Voraussetzungen von Satz 3.4 im Allgemeinen erfüllt.

Nachfolgend wird der wichtige Spezialfall betrachtet, dass die zweidimensionale Konzentrationsverteilung nur von einer skalaren Variablen abhängt. Ohne Einschränkung sei c nur abhängig von x_1 und konstant in x_2 -Richtung. Man erhält den Gradienten

$$\mathbf{g} = \mathbf{g}(x_1) = \mu(x_1)\mathbf{e}_1 \quad .$$

Mit diesem Ansatz ergibt sich für die Geschwindigkeitsgleichung folgende Darstellung:

$$d\mathbf{V}_t = - \begin{bmatrix} \beta + \frac{\kappa}{2\sqrt{2}} & 0 \\ 0 & \beta \end{bmatrix} \mathbf{V}_t dt + \frac{\kappa}{\sqrt{2}} \mu(X_t^1) \mathbf{e}_1 dt + \alpha d\mathbf{W}_t \quad . \quad (3.14)$$

Ist die Funktion μ hinreichend glatt und beschränkt, so gilt nach Satz 3.4 das nächste Korollar.

Korollar 3.6

Das nichtlineare stochastische Anfangswertproblem

$$d \begin{bmatrix} \mathbf{X}_t \\ \mathbf{V}_t \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{I} \\ \mathbf{0} & \mathbf{A} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{X}_t \\ \mathbf{V}_t \end{bmatrix} dt + \begin{bmatrix} \mathbf{0} \\ \frac{\kappa}{\sqrt{2}} \mu(X_t^1) \mathbf{e}_1 \end{bmatrix} dt + \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \alpha \mathbf{I} \end{bmatrix} d\mathbf{W}_t \quad , \quad \begin{bmatrix} \mathbf{X}_0 \\ \mathbf{V}_0 \end{bmatrix} \text{ gegeben,} \quad (3.15)$$

mit

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} -\beta - \frac{\kappa}{2\sqrt{2}} & 0 \\ 0 & -\beta \end{bmatrix}$$

besitzt eine eindeutige Lösung, falls die skalare Funktion μ hinreichend glatt und beschränkt ist.

Bemerkung 3.7

Im Falle eines konstanten Feldes $\mu(\mathbf{x}) = \mu_0$ handelt es sich bei Gleichung (3.15) um eine lineare Gleichung im engeren Sinne. Nach Satz 2.27 berechnet man die exakte Lösung für die Geschwindigkeit

$$\begin{bmatrix} V_t^1 \\ V_t^2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e^{-\lambda_1 t} V_0^1 \\ e^{-\lambda_2 t} V_0^2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{\kappa \mu_0}{\sqrt{2} \lambda_1} (1 - e^{-\lambda_1 t}) \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \alpha e^{-\lambda_1 t} \int_0^t e^{\lambda_1 s} dW_s^1 \\ \alpha e^{-\lambda_2 t} \int_0^t e^{\lambda_2 s} dW_s^2 \end{bmatrix} \quad (3.16)$$

mit den Konstanten $\lambda_1 := \beta + \frac{\kappa}{2\sqrt{2}}$ und $\lambda_2 := \beta$. Für den Erwartungswert gilt

$$E[\mathbf{V}_t] = \begin{bmatrix} e^{-\lambda_1 t} & 0 \\ 0 & e^{-\lambda_2 t} \end{bmatrix} E[\mathbf{V}_0] + \frac{\kappa \mu_0}{\sqrt{2} \lambda_1} (1 - e^{-\lambda_1 t}) \mathbf{e}_1 \quad .$$

Wie im ursprünglichen Modell (M4) ist auch bei (M5) für große t ein konstanter Geschwindigkeitsbetrag $\|E[\mathbf{V}_t]\| = \frac{\kappa \mu_0}{\sqrt{2} \lambda_1}$ zu erwarten. Beide Ansätze zeigen demnach dieselbe Asymptotik. Das soeben vorgestellte Modell (M5) besitzt gegenüber dem Ansatz (M4) aber den Vorteil, dass Existenz und Eindeutigkeit gesichert sind. Zudem kann im Spezialfall des konstanten Gradienten die Lösung explizit bestimmt werden.

3.2.6 Migrations-Modell (M6)

In diesem Abschnitt wird eine weitere Möglichkeit der Approximation des Impulsterms von Modell (M4) vorgestellt. Es ist naheliegend, den Wurzelterm in Gleichung (3.6) durch die abgebrochene binomische Reihe zu approximieren. Dies liefert für $|x| \leq 1$ die Näherung

$$\sqrt{1-x} \approx 1 - \frac{x}{2}$$

Betrachtet man wieder den einfachen Fall $\mathbf{g} = \mathbf{e}_1$, so erhält man mit $\mathbf{v} = (v^1, v^2)^\top$ den Impulsterm

$$\Psi(\mathbf{v}) = \frac{\kappa}{\sqrt{2}} \left(1 - \frac{1}{2} \frac{v^1}{\|\mathbf{v}\|} \right) \mathbf{e}_1 \quad . \quad (3.17)$$

Setzt man $\mathbf{v}_1 = h\mathbf{e}_1$ und $\mathbf{v}_2 = -\mathbf{v}_1$, so ergibt sich

$$\|\Psi(\mathbf{v}_1) - \Psi(\mathbf{v}_2)\| = \frac{\kappa}{\sqrt{2}} \quad \text{und} \quad \|\mathbf{v}_1 - \mathbf{v}_2\| = 2h \quad .$$

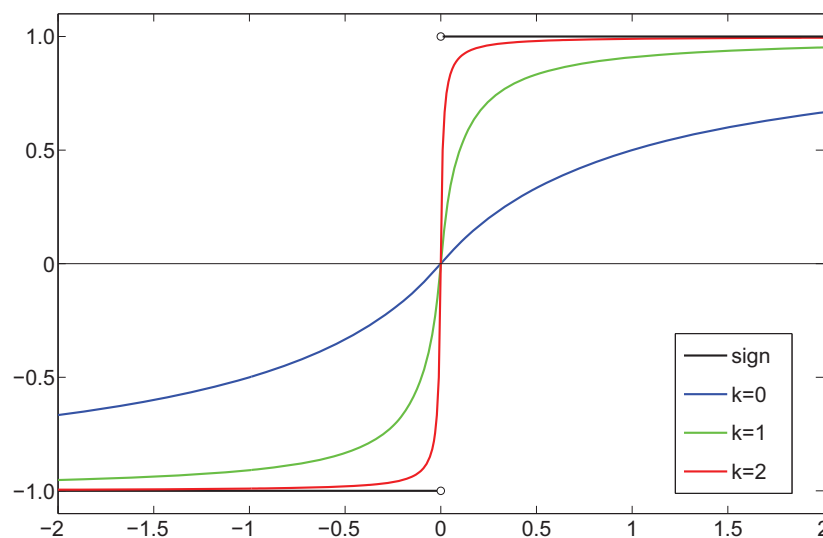


Abbildung 3.3: Graph der Funktion $x \mapsto \text{sign}(x)$ und deren Approximationen $x \mapsto x/(|x| + \varepsilon)$ für $\varepsilon = 10^{-k}$ mit $k \in \{0, 1, 2\}$.

Offensichtlich ist also für $h \rightarrow 0$ die Lipschitzbedingung verletzt. Am gewählten Beispiel $\mathbf{g} = \mathbf{e}_1$ ist auch der Grund des Scheiterns dieser Bedingung klar: In Gleichung (3.17) tritt als Koeffizient die Signum-Funktion

$$\text{sign} : x \mapsto \frac{x}{|x|} \quad \text{für } x \neq 0$$

auf, die an der Stelle $x = 0$ einen Sprung aufweist (vgl. *Abbildung 3.3*). Addiert man im Nenner eine positive Konstante ε , so erhält man eine Abbildung

$$x \mapsto \frac{x}{|x| + \varepsilon} \quad ,$$

welche die Signum-Funktion approximiert, aber auf ganz \mathbb{R} definiert und dort einmal stetig differenzierbar ist. Mit $L = \varepsilon^{-1}$ ist auch die Lipschitzbedingung erfüllt.

Analog zur Approximation der Signum-Funktion wird

$$\Psi_6(\mathbf{V}_t, \mathbf{g}(t, \mathbf{X}_t)) := \frac{\kappa}{\sqrt{2}} \left(1 - \frac{1}{2} \frac{\langle \mathbf{g}, \mathbf{V}_t \rangle}{\|\mathbf{g}\| (\|\mathbf{V}_t\| + \varepsilon)} \right) \mathbf{g} \quad (3.18)$$

gewählt.

Satz 3.8

Das nichtlineare stochastische Anfangswertproblem

$$d \begin{bmatrix} \mathbf{X}_t \\ \mathbf{V}_t \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{I} \\ \mathbf{0} & -\beta \mathbf{I} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{X}_t \\ \mathbf{V}_t \end{bmatrix} dt + \begin{bmatrix} \mathbf{0} \\ \Psi_6(\mathbf{V}_t, \mathbf{g}(t, \mathbf{X}_t)) \end{bmatrix} dt + \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \alpha \mathbf{I} \end{bmatrix} d\mathbf{W}_t \quad , \quad \begin{bmatrix} \mathbf{X}_0 \\ \mathbf{V}_0 \end{bmatrix} \text{ gegeben} \quad , \quad (3.19)$$

besitzt eine eindeutige Lösung, falls die vektorielle Funktion $\mathbf{g} = \mathbf{g}(t, \mathbf{x})$ beschränkt, hinreichend glatt und nullstellenfrei ist.

Beweis: Es werden die Bedingungen des Existenz- und Eindeigkeitssatzes 2.24 überprüft. In der Notation dieses Satzes ist $\mathbf{y} := (\mathbf{x}^\top, \mathbf{v}^\top)^\top \in \mathbb{R}^{2d}$ sowie

$$\mathbf{a}(t, \mathbf{y}) = \begin{bmatrix} \mathbf{v} \\ -\beta \mathbf{v} + \Psi_6(\mathbf{v}, \mathbf{g}(t, \mathbf{x})) \end{bmatrix} \quad \text{und} \quad \mathbf{b}(t, \mathbf{y}) = \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \alpha \mathbf{I} \end{bmatrix} \quad .$$

Die Funktionen \mathbf{a} und \mathbf{b} sind als Kompositionen stetiger Funktionen stetig und somit messbar. Da der Diffusionsterm \mathbf{b} konstant ist, genügt es im Folgenden den Driftterm \mathbf{a} zu betrachten. Zunächst wird die Lipschitzbedingung nachgerechnet. Dazu seien $t \in [0, T]$ und $\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2 \in \mathbb{R}^{2d}$ beliebig. Mit der Dreiecksungleichung ergibt sich

$$\|\mathbf{a}(t, \mathbf{y}_1) - \mathbf{a}(t, \mathbf{y}_2)\| \leq (1 + \beta) \|\mathbf{v}_1 - \mathbf{v}_2\| + \|\Psi_6(\mathbf{v}_1, \mathbf{g}(t, \mathbf{x}_1)) - \Psi_6(\mathbf{v}_2, \mathbf{g}(t, \mathbf{x}_2))\| \quad .$$

Die Anwendung der Dreiecksungleichung auf den zweiten Summanden liefert

$$\begin{aligned} & \|\Psi_6(\mathbf{v}_1, \mathbf{g}(t, \mathbf{x}_1)) - \Psi_6(\mathbf{v}_2, \mathbf{g}(t, \mathbf{x}_2))\| = \\ & = \left\| \frac{\kappa}{\sqrt{2}} \mathbf{g}(\mathbf{x}_1) - \frac{\kappa}{2\sqrt{2}} \frac{\langle \mathbf{g}(\mathbf{x}_1), \mathbf{v}_1 \rangle}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\| (\|\mathbf{v}_1\| + \varepsilon)} \mathbf{g}(\mathbf{x}_1) - \frac{\kappa}{\sqrt{2}} \mathbf{g}(\mathbf{x}_2) + \frac{\kappa}{2\sqrt{2}} \frac{\langle \mathbf{g}(\mathbf{x}_2), \mathbf{v}_2 \rangle}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\| (\|\mathbf{v}_2\| + \varepsilon)} \mathbf{g}(\mathbf{x}_2) \right\| \\ & \leq \underbrace{\frac{\kappa}{\sqrt{2}} \|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1) - \mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\|}_{T_1 :=} + \frac{\kappa}{2\sqrt{2}} \underbrace{\left\| \frac{\langle \mathbf{g}(\mathbf{x}_2), \mathbf{v}_2 \rangle}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\| (\|\mathbf{v}_2\| + \varepsilon)} \mathbf{g}(\mathbf{x}_2) - \frac{\langle \mathbf{g}(\mathbf{x}_1), \mathbf{v}_1 \rangle}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\| (\|\mathbf{v}_1\| + \varepsilon)} \mathbf{g}(\mathbf{x}_1) \right\|}_{T_2 :=} \quad , \end{aligned}$$

wobei zur besseren Übersicht das Zeitargument von \mathbf{g} weggelassen wurde. Die abgebrochene Taylorreihe mit der Restglieddarstellung nach Lagrange lautet

$$\mathbf{g}(\mathbf{x}_1) = \mathbf{g}(\mathbf{x}_2 + (\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2)) = \mathbf{g}(\mathbf{x}_2) + \mathbf{J}_g(\xi)(\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2) \quad .$$

Aufgrund der Glattheit von \mathbf{g} ist die Norm der Jacobimatrix $\mathbf{J}_g(\xi)$ für alle t und ξ durch eine Konstante c_1 beschränkt. Es folgt:

$$T_1 \leq c_1 \|\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2\| \quad . \quad (3.20)$$

Für den Term T_2 gilt mit der Dreiecksungleichung

$$\begin{aligned}
 T_2 &= \left\| \frac{\langle \mathbf{g}(\mathbf{x}_2), \mathbf{v}_2 \rangle}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\| (\|\mathbf{v}_2\| + \varepsilon)} \mathbf{g}(\mathbf{x}_2) - \frac{\langle \mathbf{g}(\mathbf{x}_1), \mathbf{v}_1 \rangle}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\| (\|\mathbf{v}_1\| + \varepsilon)} \mathbf{g}(\mathbf{x}_1) \right\| \\
 &\leq \underbrace{\left\| \left\langle \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\|}, \left(\frac{\mathbf{v}_2}{\|\mathbf{v}_2\| + \varepsilon} - \frac{\mathbf{v}_1}{\|\mathbf{v}_1\| + \varepsilon} \right) \right\rangle \mathbf{g}(\mathbf{x}_2) \right\|}_{T_3 :=} \\
 &\quad + \underbrace{\left\| \mathbf{g}(\mathbf{x}_2) \left\langle \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\|}, \frac{\mathbf{v}_1}{\|\mathbf{v}_1\| + \varepsilon} \right\rangle - \mathbf{g}(\mathbf{x}_1) \left\langle \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\|}, \frac{\mathbf{v}_1}{\|\mathbf{v}_1\| + \varepsilon} \right\rangle \right\|}_{T_4 :=} .
 \end{aligned}$$

Der Ausdruck T_3 lässt sich wie folgt abschätzen:

$$\begin{aligned}
 T_3 &= \left\| \left\langle \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\|}, \left(\frac{\mathbf{v}_2}{\|\mathbf{v}_2\| + \varepsilon} - \frac{\mathbf{v}_1}{\|\mathbf{v}_1\| + \varepsilon} \right) \right\rangle \right\| \underbrace{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\|}_{\leq c_2} \\
 &\stackrel{\text{Cauchy-Schwarz}}{\leq} c_2 \left\| \frac{\mathbf{v}_2}{\|\mathbf{v}_2\| + \varepsilon} - \frac{\mathbf{v}_1}{\|\mathbf{v}_1\| + \varepsilon} \right\| \\
 &= c_2 \left\| \frac{\mathbf{v}_2 - \mathbf{v}_1}{\|\mathbf{v}_2\| + \varepsilon} + \frac{\mathbf{v}_1}{\|\mathbf{v}_2\| + \varepsilon} - \frac{\mathbf{v}_1}{\|\mathbf{v}_1\| + \varepsilon} \right\| \\
 &\leq \frac{c_2}{\|\mathbf{v}_2\| + \varepsilon} \|\mathbf{v}_2 - \mathbf{v}_1\| + c_2 \frac{\|(\|\mathbf{v}_1\| - \|\mathbf{v}_2\|) \mathbf{v}_1\|}{(\|\mathbf{v}_1\| + \varepsilon)(\|\mathbf{v}_2\| + \varepsilon)} \\
 &\leq \frac{c_2}{\varepsilon} \|\mathbf{v}_2 - \mathbf{v}_1\| + c_2 \frac{\|\|\mathbf{v}_1\| - \|\mathbf{v}_2\|\|}{\|\mathbf{v}_2\| + \varepsilon} \frac{\|\mathbf{v}_1\|}{\|\mathbf{v}_1\| + \varepsilon} \\
 &\leq \frac{c_2}{\varepsilon} \|\mathbf{v}_2 - \mathbf{v}_1\| + \frac{c_2}{\varepsilon} \|\|\mathbf{v}_1\| - \|\mathbf{v}_2\|\| \\
 &\leq \frac{2c_2}{\varepsilon} \|\mathbf{v}_2 - \mathbf{v}_1\| \\
 &= c_3 \|\mathbf{v}_2 - \mathbf{v}_1\| .
 \end{aligned}$$

Mit der Identität

$$\|\mathbf{g}_1 \mathbf{g}_2^\top\|_F = \|\mathbf{g}_1\|_2 \|\mathbf{g}_2\|_2$$

berechnet man für T_4 :

$$\begin{aligned}
T_4 &= \left\| \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)^\top}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\|} \frac{\mathbf{v}_1}{\|\mathbf{v}_1\| + \varepsilon} - \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)^\top}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\|} \frac{\mathbf{v}_1}{\|\mathbf{v}_1\| + \varepsilon} \right\| \\
&\leq \left\| \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)^\top}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\|} - \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)^\top}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\|} \right\|_{\text{F}} \frac{\|\mathbf{v}_1\|}{\|\mathbf{v}_1\| + \varepsilon} \\
&= \left\| \frac{\{\mathbf{g}(\mathbf{x}_2) - \mathbf{g}(\mathbf{x}_1) + \mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\}\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)^\top}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\|} - \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\{\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)^\top - \mathbf{g}(\mathbf{x}_2)^\top + \mathbf{g}(\mathbf{x}_2)^\top\}}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\|} \right\|_{\text{F}} \\
&\leq \left\| \frac{\{\mathbf{g}(\mathbf{x}_2) - \mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\}\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)^\top}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\|} - \frac{\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\{\mathbf{g}(\mathbf{x}_1) - \mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\}^\top}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\|} \right\|_{\text{F}} + \left\| \left(\frac{1}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\|} - \frac{1}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\|} \right) \mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)^\top \right\|_{\text{F}} \\
&\leq \|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2) - \mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\| + \|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2) - \mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\| + \left| \frac{1}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\|} - \frac{1}{\|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\|} \right| \|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\| \|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\| \\
&= 2 \|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2) - \mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\| + \|\mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\| - \|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2)\| \\
&= 3 \|\mathbf{g}(\mathbf{x}_2) - \mathbf{g}(\mathbf{x}_1)\| \\
&\leq 3 \|\mathbf{J}_g(\xi)\| \|\mathbf{x}_2 - \mathbf{x}_1\| \\
&\leq c_4 \|\mathbf{x}_2 - \mathbf{x}_1\| \quad .
\end{aligned}$$

Zusammenfassend ergibt sich also

$$\|\Psi_6(\mathbf{v}_1, \mathbf{g}(t, \mathbf{x}_1)) - \Psi_6(\mathbf{v}_2, \mathbf{g}(t, \mathbf{x}_2))\| \leq \left(\frac{2c_1\kappa + c_4\kappa}{2\sqrt{2}} \right) \|\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2\| + \frac{c_3\kappa}{2\sqrt{2}} \|\mathbf{v}_1 - \mathbf{v}_2\| \quad .$$

Mit der Konstanten $K_1 := \max\{c_1\kappa + c_4\kappa/2, c_3\kappa/2 + \sqrt{2}(1 + \beta)\}$ folgt schließlich

$$\|\mathbf{a}(t, \mathbf{y}_1) - \mathbf{a}(t, \mathbf{y}_2)\| \leq \frac{K_1}{\sqrt{2}} (\|\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2\| + \|\mathbf{v}_1 - \mathbf{v}_2\|) \leq K_1 \|\mathbf{y}_1 - \mathbf{y}_2\| \quad .$$

Die Wachstumsbeschränkung ist einfacher nachzurechnen. Für den Driftterm \mathbf{a} gilt

$$\begin{aligned}
\|\mathbf{a}(t, \mathbf{y})\|^2 &= \|\mathbf{v}\|^2 + \|-\beta\mathbf{v} + \Psi_6(\mathbf{v}, \mathbf{g}(t, \mathbf{x}))\|^2 \\
&\leq \|\mathbf{v}\|^2 + 2\beta^2 \|\mathbf{v}\|^2 + 2 \|\Psi_6(\mathbf{v}, \mathbf{g}(t, \mathbf{x}))\|^2 \quad .
\end{aligned}$$

Nach Voraussetzung ist \mathbf{g} beschränkt, d.h. es existiert eine Konstante c_5 mit $\|\mathbf{g}\| \leq c_5$. Damit ergibt sich

$$\begin{aligned}
\|\Psi_6(\mathbf{v}, \mathbf{g}(t, \mathbf{x}))\|^2 &= \frac{\kappa^2}{2} \left| 1 - \frac{1}{2} \frac{\langle \mathbf{g}, \mathbf{v} \rangle}{\|\mathbf{g}\| (\|\mathbf{v}\| + \varepsilon)} \right|^2 \|\mathbf{g}\|^2 \\
&\leq \kappa^2 \left(1 + \frac{|\langle \mathbf{g}, \mathbf{v} \rangle|^2}{2 \|\mathbf{g}\|^2 (\|\mathbf{v}\| + \varepsilon)^2} \right) c_5^2 \\
&\leq \kappa^2 \left(1 + \frac{\|\mathbf{v}\|^2}{2(\|\mathbf{v}\| + \varepsilon)^2} \right) c_5^2 \\
&\leq 2\kappa^2 c_5^2 \quad .
\end{aligned}$$

Abschließend erhält man

$$\begin{aligned}\|\mathbf{a}(t, \mathbf{y})\|^2 + \|\mathbf{b}(t, \mathbf{y})\|^2 &\leq (1 + 2\beta^2) \|\mathbf{v}\|^2 + 4\kappa^2 c_5^2 + 2\alpha^2 \\ &\leq K_2^2 (1 + \|\mathbf{v}\|^2) \\ &\leq K_2^2 (1 + \|\mathbf{y}\|^2)\end{aligned}$$

mit $K_2^2 := \max\{(1 + 2\beta^2), 4\kappa^2 c_5^2 + 2\alpha^2\}$. Die Voraussetzungen des Existenz- und Eindeutigkeitsatzes 2.24 sind also erfüllt, womit die Behauptung folgt. \square

Bemerkung 3.9

Der Impulsterm Ψ_6 in Darstellung (3.18) kann an den Stellen \mathbf{x} an denen $\mathbf{g}(t, \mathbf{x}) = \mathbf{0}$ gilt durch

$$\Psi'_6 := \begin{cases} \Psi_6 & , \text{ falls } \mathbf{g}(t, \mathbf{x}) \neq \mathbf{0} , \\ \mathbf{0} & , \text{ sonst .} \end{cases}$$

stetig fortgesetzt werden. Es ist

$$\begin{aligned}\|\Psi_6\| &\leq \frac{\kappa}{\sqrt{2}} \|\mathbf{g}\| + \frac{\kappa}{2\sqrt{2}} \frac{|\langle \mathbf{g}, \mathbf{v} \rangle|}{\|\mathbf{g}\| (\|\mathbf{v}\| + \varepsilon)} \|\mathbf{g}\| \\ &\leq \frac{\kappa}{\sqrt{2}} \|\mathbf{g}\| + \frac{\kappa}{2\sqrt{2}} \frac{\|\mathbf{v}\|}{\|\mathbf{v}\| + \varepsilon} \|\mathbf{g}\| \\ &\leq \sqrt{2}\kappa \|\mathbf{g}\| \quad ,\end{aligned}$$

d.h. es gilt $\Psi_6 \rightarrow \mathbf{0}$ falls $\mathbf{g} \rightarrow \mathbf{0}$.

3.2.7 Vergleich der Migrations-Modelle (M4), (M5) und (M6)

Die Modelle (M5) und (M6) sind Derivate bzw. Weiterentwicklungen von Modell (M4). In *Tabelle 3.2* sind die bisher bekannten Vor- und Nachteile übersichtlich zusammengefasst.

Tabelle 3.2: Analytisch ermittelte Eigenschaften der Modelle (M4), (M5) und (M6).

	(M4)	(M5)	(M6)
Existenz und Eindeutigkeit im allgemeinen Fall	?	+	+
Existenz und Eindeutigkeit im Fall des konstanten Feldes	?	+	+
Geschlossene Lösungsformel im Fall des konstanten Feldes	–	+	–
Grenzübergang $\mathbf{g} \rightarrow \mathbf{0}$ möglich?	+	– ¹	+

Nachstehend werden weitere vergleichende Aspekte der Modelle (M4) bis (M6) näher untersucht. Angewendet auf das einfache Beispiel des konstanten Gradienten $\mathbf{g} = \mathbf{e}_1$ zeigen alle Trajektorien der jeweiligen Ortsprozesse eine deutliche Ähnlichkeit (vgl. *Abbildung 3.4*).

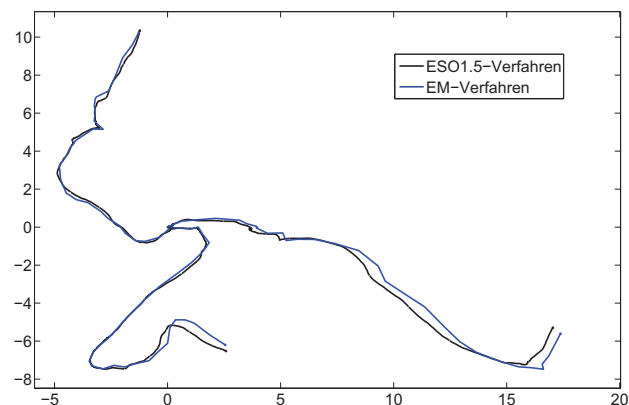
Als Startpunkt für den Ortsprozess ist jeweils der Koordinatenursprung gewählt. Der initiale Geschwindigkeitsvektor ist betragsmäßig sehr klein ($\|\mathbf{V}_0\| = 10^{-5}$) und antiparallel zum Feld orientiert. Nach anfänglich entgegengesetzt zum Impuls verlaufender Migrationsrichtung provoziert dies eine Neuausrichtung im Gradientenfeld. Bei identischem Parametersatz wie zuvor zeigt *Abbildung 3.5* Momentaufnahmen der Werte des Ortsprozesses zu verschiedenen Zeiten. Deutlich erkennbar ist eine Orientierung parallel zum Gradienten, d.h. eine bevorzugte Translokation in Richtung der positiven x_1 -Achse.

Da im Fall von (M4) die Frage nach der Existenz- und Eindeutigkeit nicht beantwortet werden konnte, wird eine numerische Konvergenzuntersuchung wie in Kapitel 2.4 ergänzt. Die entsprechenden Fehler sind in Abhängigkeit von der Schrittweite in *Abbildung 3.6* graphisch dargestellt. Eine Quadratmittel-Approximation der Konvergenzordnungen ist in *Tabelle 3.3* wiedergegeben.

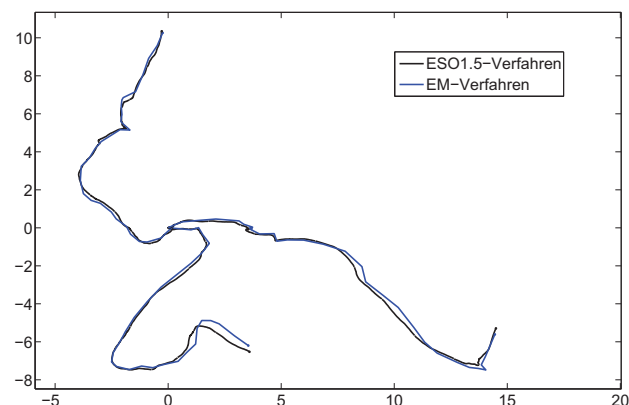
	(M4)	(M5)	(M6)
EM	1.002	1.006	1.004
ESO1.5	0.995	2.009	1.113

*Tabelle 3.3: Numerisch bestimmte Konvergenzordnungen des EM- und des ESO1.5-Verfahrens für die Modelle (M4) bis (M6). Die Parameter sind im Text zur *Abbildung 3.6* angegeben.*

¹ Sofern nicht Ψ'_5 aus Darstellung (3.13) verwendet wird.



(a) Trajektorien des Ortsprozesses von Modell (M4).



(b) Trajektorien des Ortsprozesses von Modell (M5).

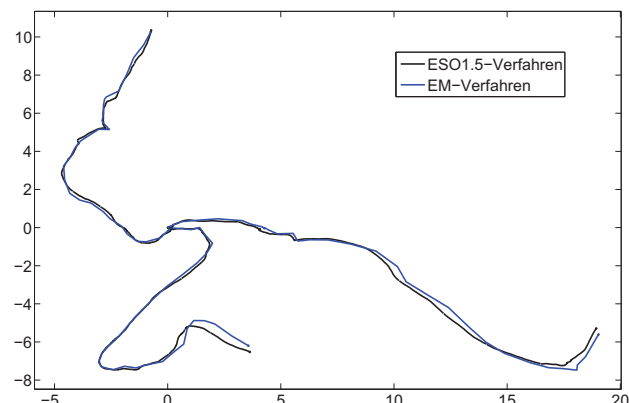
(c) Trajektorien des Ortsprozesses von Modell (M6) mit Glättungsparameter $\varepsilon = 10^{-2}$.

Abbildung 3.4: Exemplarische Trajektorien der Ortsprozesse für $t \in [0, 8]$. Die jeweiligen Pfade des EM-Verfahrens zur Schrittweite $\Delta t = 2^{-2}$ sind mit blauen Linien dargestellt. Die korrespondierenden Trajektorien des ESO1.5-Verfahrens zur Schrittweite $\Delta t = 2^{-9}$ sind in schwarz gehalten. Die weiteren Parameter sind $\alpha = 2, \beta = 0.5, \kappa = 1, \mathbf{V}_0 = -10^{-5} \mathbf{e}_1, \mathbf{X}_0 = \mathbf{0}$.

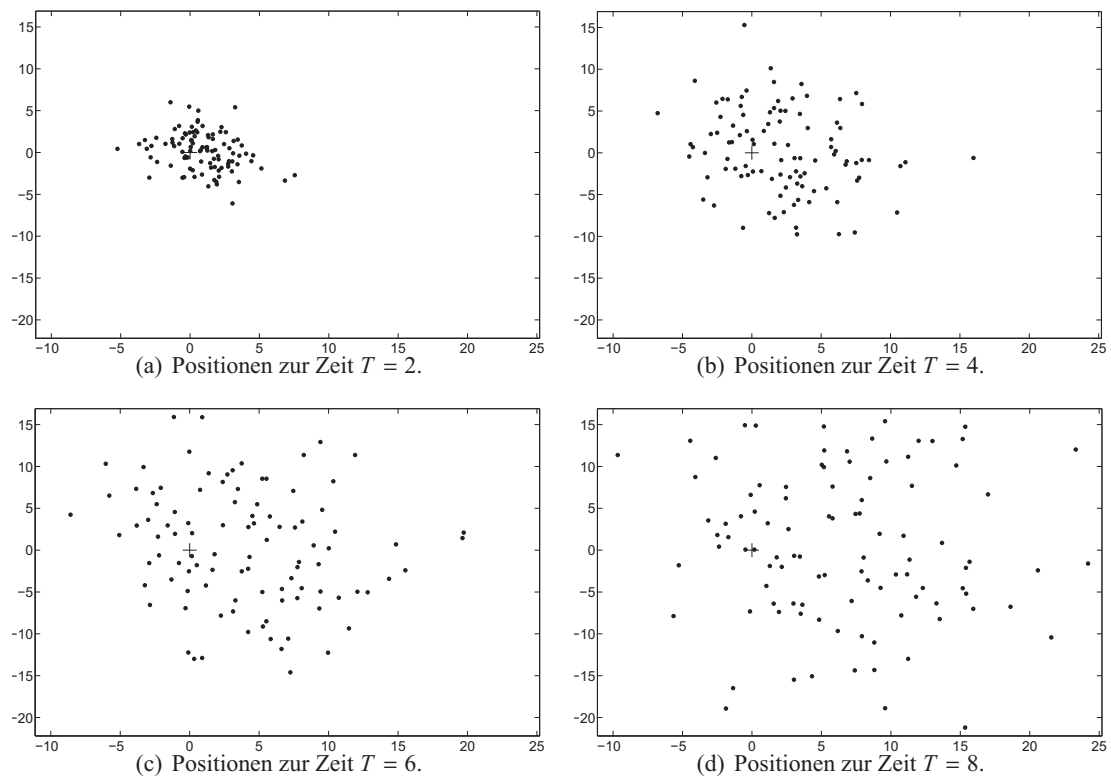


Abbildung 3.5: Darstellung einzelner Punkte des numerisch bestimmten Ortsprozesses von Modell (M6) zu den Zeiten $T \in \{2, 4, 6, 8\}$. Es wurden 100 verschiedene Realisierungen des ESO1.5-Verfahren zur Schrittweite $\Delta t = 2^{-9}$ mit Glättungsparameter $\varepsilon = 10^{-2}$ berechnet. Die restlichen Parameter sind bereits in der Unterschrift zur Abbildung 3.4 wiedergegeben. Das schwarze Kreuz markiert jeweils den Koordinatenursprung.

In *Abbildung 3.6* wird ersichtlich, dass in allen Fällen bei kleiner werdender Schrittweite der mittlere Fehler ebenfalls abnimmt, wobei das EM-Verfahren in den drei Fällen nahezu identische Fehler produziert. Die experimentell bestimmte Konvergenzordnung des EM-Verfahrens ist wie erwartet von der Ordnung 1.

Für das ESO1.5-Verfahren zeigt sich, dass der Fehler bei (M4) stets höher als bei (M6) ausfällt und dieser wiederum oberhalb des Fehlers von (M5) liegt (vgl. *Abbildung 3.6(a)*). Die lineare Regression der jeweiligen Geradensteigung zeigt, dass im Bereich der betrachteten Schrittweiten das ESO1.5-Verfahren für die Modelle (M4) und (M6) nicht die zu erwartende Ordnung von $\frac{3}{2}$ erreicht. In *Tabelle 3.3* ist abzulesen, dass in beiden Fällen nur die Konvergenzordnung 1 erzielt wird. Dieses Phänomen tritt auch bei gewöhnlichen Differentialgleichungen auf; es ist kein Widerspruch zur Eindeutigkeitsaussage, demonstriert aber eine gewisse Steifigkeit.

Betrachtet man den Gradienten $\mathbf{g} = \gamma \mathbf{e}_1$, so erhält man für die Modelle (M4) bis (M6) in der Geschwindigkeitsgleichung jeweils eine Darstellung des Impulsterms in der Form

$$\Psi_i = \frac{\kappa}{\sqrt{2}} \omega_i \mathbf{g} \quad \text{mit } i \in \{4, 5, 6\} \quad .$$

Die skalaren Faktoren ω_i bestimmen die Gewichtung des Feldvektors \mathbf{g} . Es gelten mit $\mathbf{v} := \mathbf{V}_t$ folgende Identitäten

$$\omega_4 = \sqrt{1 - \cos(\theta)} \quad , \quad (3.21)$$

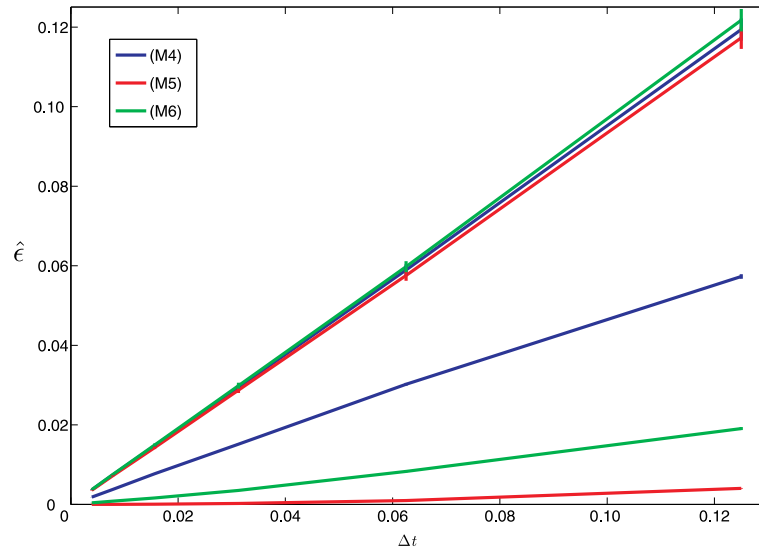
$$\omega_5 = 1 - \frac{1}{2} \frac{v_1}{\gamma} \cos(\theta) \quad , \quad (3.22)$$

$$\omega_6 = 1 - \frac{1}{2} \frac{v_1}{\|\mathbf{v}\| + \varepsilon} \cos(\theta) \quad , \quad (3.23)$$

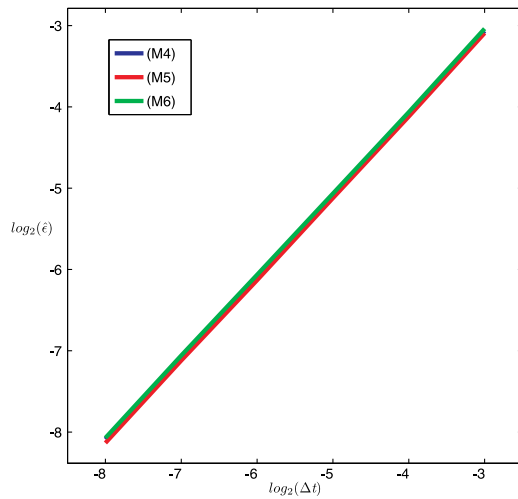
wobei θ den Winkel zwischen \mathbf{v} und der x_1 -Achse bezeichnet. Bei Modell (M5) hängt der Faktor ω_5 vom Quotienten $q := v_1/\gamma$ und von θ ab. Wie man der Gleichung (3.22) entnimmt, ist ω_5 für wachsendes q unbeschränkt und nimmt negative Wert an. Dies kann zu numerischen Instabilitäten und speziell für $\gamma \ll 1$ zu biologisch sinnlosen Resultaten führen. Migriert beispielsweise die Zelle parallel zum Impuls, d.h. gilt $\theta \approx 0$, so wird ω_5 für kleine γ möglicherweise negativ. Dies bedeutet, dass ein Impuls in die entgegengesetzte Richtung wirkt, was eine negative Chemotaxis bedeuten würde. Dieses Problem kann durch die Erzwingung der Positivität und einer Wachstumsbeschränkung, beispielsweise durch

$$\tilde{\omega}_5 = \begin{cases} \max\{0, \omega_5\} & , \omega_5 < \omega_{\max} \\ \omega_{\max} & , \text{sonst} \end{cases} \quad ,$$

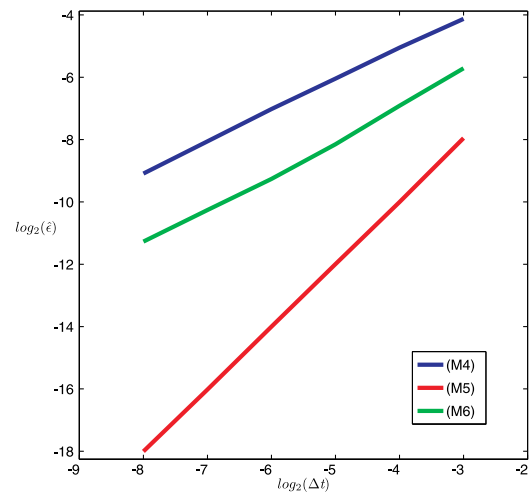
behoben werden. Allerdings impliziert dies wiederum den Verlust der expliziten Lösungsdarstellung und der zusätzliche Parameter ω_{\max} muss dem bestehenden Satz hinzugefügt werden. Im Fall des konstanten Gradienten und für kleine q bietet die Modellierung mit der Gewichtsfunktion ω_5 jedoch eine Vielzahl von Vorzügen gegenüber den anderen Ansätzen (vgl. *Tabelle 3.2*).



(a) Verlauf des mittleren Fehlers des EM- und des ESO1.5- Verfahrens für die Modelle (M4) bis (M6) in Abhängigkeit von der Schrittweite. Die oberen drei Graphen zeigen die Fehler des EM-Verfahrens und die unteren diejenigen des ESO1.5-Verfahrens.



(b) Logarithmus des mittleren Fehlers für das EM-Verfahren in Abhängigkeit vom Logarithmus der Schrittweite.



(c) Logarithmus des mittleren Fehlers für das ESO1.5-Verfahren in Abhängigkeit vom Logarithmus der Schrittweite.

Abbildung 3.6: Numerische Untersuchung der Konvergenzordnung des EM- und des ESO1.5-Verfahrens für die Modelle (M4) bis (M6). Berechnet wurden $M = 20$ Chargen mit jeweils $N = 100$ Realisierungen zu den Schrittweiten $\Delta t = 2^{-k}$ für $k = 3, \dots, 8$. Dabei wurde jeweils ein Pfad des ESO1.5-Verfahrens zur Schrittweite $\Delta t = 2^{-12}$ als exakte Lösung interpretiert. Die Parameter des SAWPs sind $\alpha = 2, \beta = 0.5, \kappa = 1, \mathbf{X}_0 = \mathbf{0}, \mathbf{V}_0 = -10^{-5} \mathbf{e}_1$. Als Glättungsparameter bei Modell (M6) wurde $\varepsilon = 10^{-2}$ gesetzt.

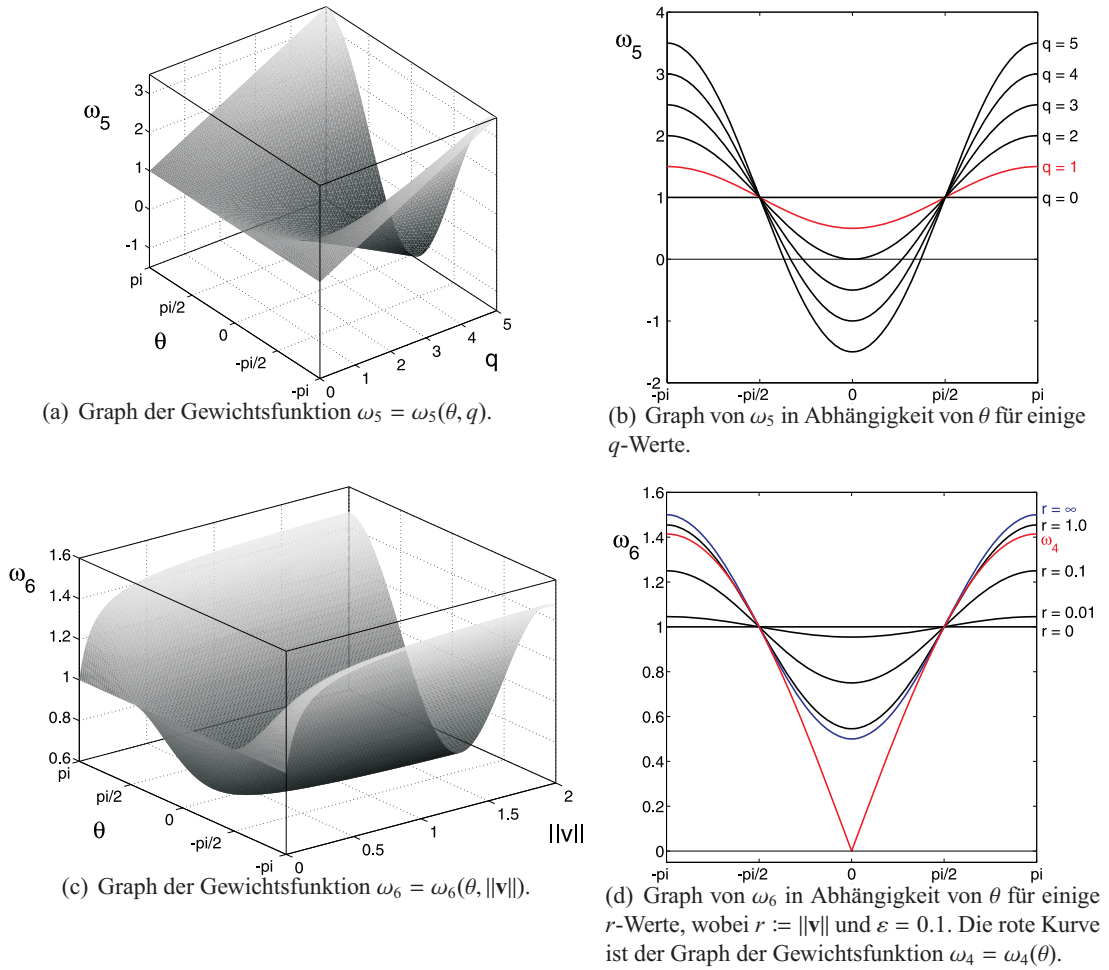


Abbildung 3.7: Vergleich der Gewichtsfunktionen ω_4 , ω_5 und ω_6 .

Die Gewichtsfunktion ω_6 hängt vom Betrag der Geschwindigkeit $r := \|\mathbf{v}\|$ und dem Winkel θ ab. Die Funktionsvorschrift ist in Gleichung (3.23) angegeben und ihr Graph in *Abbildung 3.7* veranschaulicht. Es gilt $0.5 \leq \omega_6 \leq 1.5$ für alle $\|\mathbf{v}\| \in \mathbb{R}^+$ und alle $\theta \in [-\pi, \pi]$, d.h. ω_6 ist im Gegensatz zu ω_5 stets positiv und beschränkt.

Die Funktion ω_6 kann als trigonometrische Approximation der nicht differenzierbaren Funktion ω_4 interpretiert werden, da durch die Einführung des Glättungsparameters ε die Differenzierbarkeit an der Stelle $\mathbf{v} = \mathbf{0}$ erreicht wird (siehe *Abbildung 3.7(d)*).

Wie oben ausführlich diskutiert, erscheint der Kraftterm Ψ_4 zwar biologisch sinnvoll, besitzt jedoch Nachteile, was analytische und numerische Aspekte betrifft. Der Term Ψ_6 approximiert Ψ_4 , wobei die auftretenden Probleme umgangen werden. Das Fazit dieses Abschnitts ist daher, dass unter den sechs vorgestellten und diskutierten Modellen, der Kraftterm Ψ_6 geeignet erscheint, um gerichtete Migrationserscheinungen im heterogenen Medium adäquat zu beschreiben.

Im nächsten Abschnitt wird nun eine Simulation der Chemotaxis durchgeführt, wobei Parameter und Geometrien eines bekannten Modells verwendet werden.

3.2.8 Numerische Simulation der Chemotaxis

Es wird nun ein Ansatz aus der Literatur aufgegriffen, welcher ursprünglich zur Modellierung der Angiogenese entwickelt wurde [88; 89]. Beim gerichteten Impuls handelt es sich um die Chemotaxis im variablen Gradientenfeld. Es bezeichnen $\mathbf{V}_t^{(i)}$ die Geschwindigkeit und $\mathbf{X}_t^{(i)}$ die Position einer Zelle $i \in \{1, \dots, N\}$ zur Zeit $t \in [0, T]$. Die Modellgleichungen lauten

$$\begin{aligned} d\mathbf{X}_t^{(i)} &= \mathbf{V}_t^{(i)} dt \quad , \\ d\mathbf{V}_t^{(i)} &= -\beta \mathbf{V}_t^{(i)} dt + \Psi_6(\mathbf{V}_t^{(i)}, \nabla c(t, \mathbf{X}_t^{(i)})) dt + \alpha d\mathbf{W}_t^{(i)} \quad , \end{aligned}$$

wobei aufgrund der obigen Analysen der Kraftterm Ψ_6 statt Ψ_4 Verwendung findet. Die Parameter

$$\alpha = \frac{40 \mu m}{\sqrt{3} h^{\frac{3}{2}}} \quad , \quad \beta = \frac{1}{3h} \quad , \quad \kappa c_0 = 2400 \frac{\mu m^2}{h^2} \quad .$$

entstammen dem Artikel von Stokes et al. [89]. Dabei bezeichnet c_0 die konstante Attraktantenkonzentration am Rand der Quellstruktur. Für jede Zelle wählt man als initialen Geschwindigkeitsbetrag den experimentell bestimmten Mittelwert $\|\mathbf{V}_0\| = 40 \mu m/h$ und als initiale Richtung einen zufälligen Winkel aus dem Intervall $[-\pi, \pi]$. Man erhält das dimensionslose SAWP durch entsprechende Skalierung mit der Längeneinheit $L = 1 mm$ und der Zeiteinheit $\tau = 1h$. Die dimensionslosen Parameter und Anfangswerte sind damit

$$\alpha = \frac{0.04}{\sqrt{3}} \quad , \quad \beta = \frac{1}{3} \quad , \quad \kappa c_0 = 0.0024 \quad , \quad \|\mathbf{V}_0\| = 0.04 \quad . \quad (3.24)$$

Eine Kreisscheibe mit Radius $R = 0.1$ fungiert als Karzinom, in welches die Zellen nicht eindringen können. Erreicht eine Zelle den Rand dieser Struktur, d.h. gilt $\|\mathbf{X}_{t_k}^{(i)}\| \geq R$ und $\|\mathbf{X}_{t_{k+1}}^{(i)}\| < R$ zu einem Zeitpunkt t_k , so stoppt die Simulation der i -ten Zelle.

Als Attraktantenkonzentration wird der Gleichgewichtszustand $c(\mathbf{x}) := c_0 R / \|\mathbf{x}\|$ für $\|\mathbf{x}\| \geq R$ angenommen. In den genannten Arbeiten sind die Zellen zum Simulationsbeginn in regelmäßigen

Abständen auf einer Strecke angeordnet, hier sind die initialen Positionen $\mathbf{X}_0^{(i)}$ zufällig im Quadrat $[-1.75, 1.75]^2$ verteilt. Die Dauer der Simulation beträgt 128 Zeiteinheiten. In *Abbildung 3.8* sind einige typische Migrationspfade graphisch dargestellt.

Die Chemotaxis, d.h. die bevorzugte Migration in Richtung des Tumors ist deutlich zu erkennen. Sie fällt mit wachsendem Chemotaxisparameter κ stärker aus. Da in der Originalarbeit der Gradient fehlerhaft bestimmt wurde, ist die Chemotaxis in dieser reproduzierten Simulation insgesamt etwas geringer.

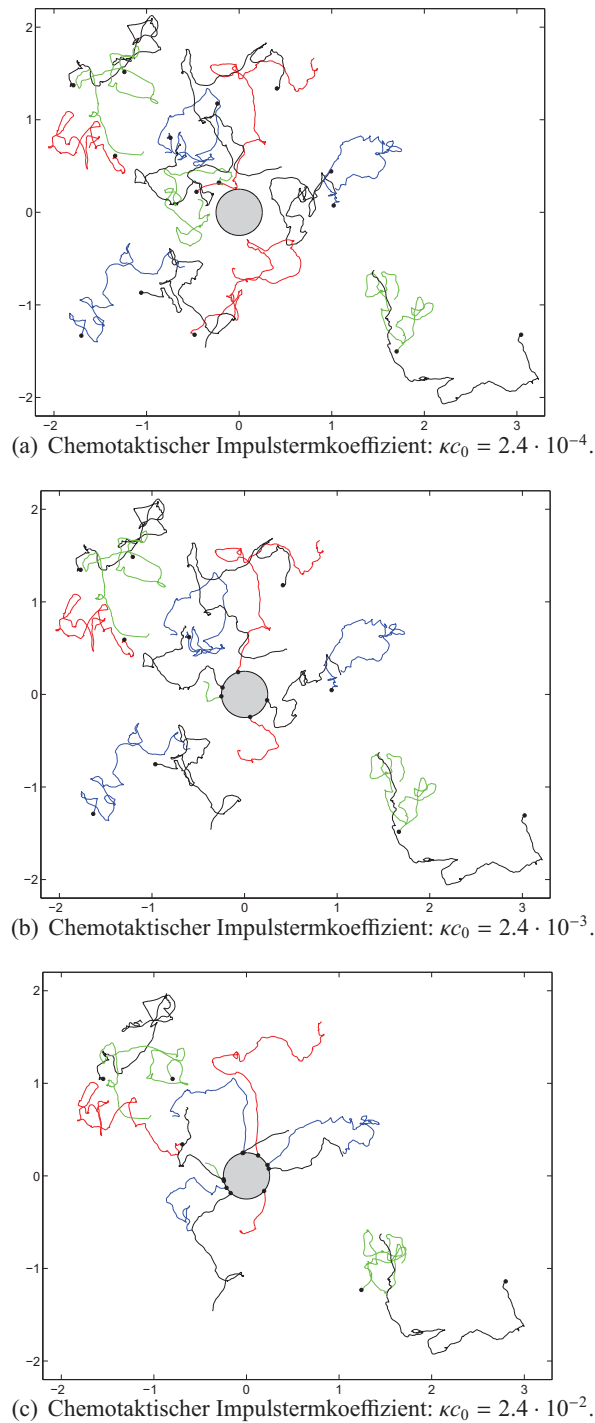


Abbildung 3.8: Trajektorien der chemotaktischen Migration. Dargestellt sind jeweils 15 Pfade des Ortsprozesses, die mit dem ESO1.5-Verfahren zur Schrittweite $\Delta = 2^{-4}$ berechnet wurden. In allen drei Fällen wurden identische Realisierungen des Wiener Prozesses, jedoch verschiedene Gewichtungen des chemotaktischen Impulses κc_0 verwendet. Die Punkte stellen die Endpositionen der Zellen dar.

3.3 Modellierung der Haptotaxis

Das Präfix „hapto“ stammt vom griechischen Verb *háptein*, was mit „ergreifen“, „heften“ oder „tasten“ übersetzt werden kann. In der Biologie beschreibt Haptotaxis das Phänomen, dass sich manche Zellen bevorzugt in Richtung der erhöhten Adhäsion zu Strukturen im umgebenden Medium fortbewegen.

Im menschlichen Körper wird der nicht zelluläre Raum, in dem sich die Zellen bewegen als extrazelluläre Matrix (EZM) bezeichnet. Bekannte Beispiele sind Bindegewebe, Sehnen, Knochen und Knorpel. Die oftmals stark anisotrope EZM setzt sich überwiegend aus den beiden Komponenten Fasern und Grundsubstanz zusammen. Der letztgenannte Anteil, die Grundsubstanz, besteht in der Regel aus einer Flüssigkeit mit einer Vielzahl darin gelöster Substanzen. Die faserige Komponente ist hauptsächlich aus Proteinen aufgebaut, wobei der quantitativ dominierende Anteil aus der Kollagenfamilie stammt. Die wichtigsten weiteren Komponenten sind Fibrillin und Elastin. Da Kollagen eine sehr hohe Zugfähigkeit, die beiden anderen Proteine eine gute Elastizität aufweisen, variieren je nach Zusammensetzung die mechanischen Eigenschaften.

Jedes Bindegewebe im Organismus, auf welches Zugkräfte wirken, enthält Kollagenfasern. Diese sind entsprechend der auftretenden Kräfte orientiert: Sehnen und Bänder enthalten fast ausschließlich parallel verlaufende Faserstränge. Bei unspezifischem Zug, wie er etwa in der Dermis (Lederhaut) und den Gelenkkapseln vorkommt, ist die Struktur eher netzartig. Die elastischen Fasern treten stets in Verbindung mit Kollagenfasern auf. Sie bewirken eine Viskoelastizität der EZM, so dass diese nach einer mechanischen Verformung in ihren ursprünglichen Zustand zurückversetzt wird.

Fast alle Zellen besitzen in ihrer Zellmembran Rezeptoren, die mit speziellen EZM-Proteinen eine reversible Bindung eingehen können. In der Matrix bilden diese Adhäsionsproteine molekulare Adapter, welche die Verbindungen zwischen den Fasern und der Membran herstellen. Als wichtigste Vertreter der Adhäsionsmoleküle sind verschiedene Laminine, sowie das Vitro- und Fibronectin zu nennen. Bei den in der Zellmembran verankerten Rezeptoren handelt es sich häufig um Integrine.

Die Fibroblasten wandern nicht nur passiv durch die extrazelluläre Matrix. Es finden auch mechanische und chemische Prozesse statt, welche die Proteine der Matrix in Struktur und Zusammensetzung verändern. Beschränkt man sich auf das Kollagen, so werden vereinfacht gesprochen, im vorderen Bereich der Zelle Kollagenfasern enzymatisch abgebaut und gleichzeitig im hinteren Bereich neue Proteinpolymere in die EZM abgegeben. Die neu produzierten Proteinketten lagern sich schließlich zu neuen Fasern zusammen.

Aufgrund dieser gegenseitigen Beeinflussung von Fasern und Zellen bedarf die Modellierung der Haptotaxis einer angepassten mathematischen Beschreibung des Fasermaterials. Die entsprechenden Ansätze hierfür sowie die Ideen zur Interaktion der Zellen mit der EZM stammen aus verschiedenen Publikationen, die im Wesentlichen auf einer Arbeit von Dallon et al. [16] basieren.

3.3.1 Mathematische Darstellung des Fasermaterials

Natürgemäß sind Fasern selbst in kleinen Volumina in sehr großer Zahl vorhanden. Es ist also eine Modellierung anzustreben, mit der es gelingt, eine Vielzahl an Fasern gleichzeitig zu beschreiben.

Ein möglicher Ansatz ist, das gesamte Fasermaterial als Vektorfeld darzustellen [16]. Man betrachtet also eine vektorwertige Funktion \mathbf{f} , die von Zeit und Ort abhängt:

$$\mathbf{f} : \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^d \longrightarrow \mathbb{R}^d \quad , \quad (t, \mathbf{x}) \longmapsto \mathbf{f}(t, \mathbf{x})$$

Dabei ist $\|\mathbf{f}(t, \mathbf{x})\|$ als mittlere Dichte und $\mathbf{f}(t, \mathbf{x})/\|\mathbf{f}(t, \mathbf{x})\|$ als mittlere Richtung des Fasermaterials in einer kleinen Umgebung der Stelle \mathbf{x} zur Zeit t zu interpretieren.

3.3.2 Modellierung des Impulsterms bei der Haptotaxis

Mit der Beschreibung des Fasermaterials als Vektorfeld gelingt eine zur Chemotaxis analoge Modellierung der Haptotaxis. Der Faservektor übernimmt dabei die Rolle des externen Impulses, d.h. es gilt $\mathbf{g} = \mathbf{f}$ und es ist

$$\hat{\Psi}_6^{(\text{hapto})}(\mathbf{v}, \mathbf{f}(t, \mathbf{x})) := \frac{\kappa_{\text{hapto}}}{\sqrt{2}} \left(1 - \frac{1}{2} \frac{\langle \mathbf{f}, \mathbf{v} \rangle}{\|\mathbf{f}\| (\|\mathbf{v}\| + \varepsilon)} \right) \mathbf{f} \quad .$$

An dieser Stelle muss noch eine Modifikation vorgenommen werden, da bisher unbeachtet blieb, dass das Fasermaterial im Gegensatz zum chemischen Gradienten keine positive oder negative Richtung besitzt. Das bedeutet, dass $+\mathbf{f}$ und $-\mathbf{f}$ für die Zellen äquivalente Impulse darstellen, da stets eine Richtungsänderung im stumpfen Winkel zur Faserrichtung erfolgt [16]. Daher ist im Impulsterm $\hat{\Psi}_6^{(\text{hapto})}$ der Vektor \mathbf{f} durch $\tilde{\mathbf{f}}$ mit

$$\tilde{\mathbf{f}} = \begin{cases} \mathbf{f} , & \text{falls } \langle \mathbf{f}, \mathbf{v} \rangle \geq 0 \\ -\mathbf{f} , & \text{sonst} \end{cases}$$

zu ersetzen. Die Haptotaxis wird also durch

$$\Psi_6^{(\text{hapto})}(\mathbf{v}, \mathbf{f}(t, \mathbf{x})) := \frac{\kappa_{\text{hapto}}}{\sqrt{2}} \left(1 - \frac{1}{2} \frac{\langle \tilde{\mathbf{f}}, \mathbf{v} \rangle}{\|\tilde{\mathbf{f}}\| (\|\mathbf{v}\| + \varepsilon)} \right) \tilde{\mathbf{f}} \quad (3.25)$$

in der Geschwindigkeitsgleichung modelliert.

3.3.3 Zell-Faser-Interaktionen

Die Modellierung des Bindegewebes erfolgt als Vektorfeld $\mathbf{f} : \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$. Da diese Größe auf dem gesamten räumlichen Gebiet definiert ist, spricht man von einer *Kontinuum-Variable*. Im Gegensatz hierzu sind Zellen diskrete Einheiten, die sich unabhängig voneinander mehr oder weniger frei bewegen und dabei ihre Eigenschaften mittransportieren. Sie werden daher als *diskrete Variablen* bezeichnet.

Hier besteht eine Analogie zur Fluid-Dynamik, in der die Strömung eines Fluids mit darin enthaltenen Partikeln beschrieben wird [54]. Dabei stellt das Fluid die Kontinuum-Variable dar, welche bei der numerischen Umsetzung in der Regel auf einem festen räumlichen Gitter, den Euler-Koordinaten, betrachtet wird. Im Gegensatz dazu sind die Partikel nicht an ein festes Gitter gebunden sind. Position und Geschwindigkeit werden in diesem Zusammenhang als Lagrange-Koordinaten bezeichnet.

In der Literatur wird eine Klasse von Verfahren, die beide Größen mit den entsprechenden Interaktionen simulieren, unter dem Namen (*hybride*) *Partikel-Gitter-Methoden* (Particle-Mesh-Methods) geführt [57]. Vergleichbare Modelle finden sich auch in Medizin und Biologie, allerdings ausschließlich für den deterministischen Fall [9; 15]. Eine Übertragung auf Realisierungen stochastischer Prozesse ist jedoch ohne Weiteres möglich.

Die charakteristischen Größen $\mathbf{X}_t^{(i)}$ und $\mathbf{V}_t^{(i)}$ einer Zelle $i \in \{1, \dots, N\}$ werden zusammengefasst zu einen Vektor $\mathbf{Y}^{(i)}$. Die Interaktionsgleichungen können damit in allgemeiner Form für $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^d$ folgendermaßen notiert werden [15]:

$$\mathcal{L}_1 \mathbf{f}(t, \mathbf{x}) = F(\mathbf{f}) + \sum_{i=1}^N w(\mathbf{x}, \mathbf{Y}^{(i)}) F_i(\mathbf{f}, \mathbf{Y}^{(i)}) \quad , \quad (3.26)$$

$$\mathcal{L}_2 \mathbf{Y}^{(i)}(t) = G_i(\mathbf{f}, \mathbf{Y}^{(i)}) \quad , \quad i \in \{1, \dots, N\} \quad . \quad (3.27)$$

Hierbei bezeichnen \mathcal{L}_1 und \mathcal{L}_2 lineare Differentialoperatoren. Das System (3.27) mit $\mathcal{L}_2 := d/dt$ drückt für jede Zelle $i \in \{1, \dots, N\}$ die zeitliche Variation ihrer charakteristischen Größen aus. Für jeden Index i hängt die rechte Seite der Gleichung (3.27) von der Kontinuum-Variable und vom Zustand des i -ten Partikels ab. Die konkreten Darstellungen für Chemo- und Haptotaxis sind in Gleichung (3.1) angegeben.

Gleichung (3.26) beschreibt die zeitliche Änderung der Kontinuum-Größe \mathbf{f} . Diese hängt vom Wert von \mathbf{f} selbst ab, was durch die Funktion F formuliert wird. Interessanter ist der zweite Term in dieser Gleichung. Dort wird der Einfluss der einzelnen Zellen auf das Fasermaterial beschrieben, was durch die Funktionen F_i realisiert wird. Beim betrachteten biologischen Prozess ist die Auswirkung der Zellen lokal, da nur Fasern in unmittelbarer Nähe der Zellen modifiziert werden. Um den Grad der Lokalität zu steuern, wird zusätzlich eine Gewichtsfunktion w eingeführt, die von der Position, der Morphologie und gegebenenfalls von weiteren Eigenschaften einer Zelle abhängt. Somit spiegelt die Summe in Gleichung (3.26) den Gesamteffekt aller Zellen auf die Faseränderung an der Stelle \mathbf{x} wider.

In der Realität wird am vorderen Ende der Zellen das Fasermaterial enzymatisch abgebaut und am entgegengesetzten Ende neues faseriges Material in das Medium abgegeben. Die Richtung der neu produzierten Fasern verläuft dabei parallel zur Tangente des Migrationspfades. Die Änderungsrate des Fasermaterials hängt also unmittelbar von den Positionen und den Geschwindigkeiten der Zellen ab. Da die Ausrichtung der Fasern an der Stelle \mathbf{x} erst erfolgt, wenn die Zelle diesen Ort überschritten hat, gehen die charakteristischen Größen einer Zelle ein, die zeitlich etwas zurückliegen. Diese Verzögerung (time lag) führt zu sogenannten *retardierenden Differentialgleichungen*.

Der zeitliche Verlauf von Position $\mathbf{X}^{(i)}$ und Geschwindigkeit $\mathbf{V}^{(i)}$ einer Zelle ist die Realisierung eines stochastischen Prozesses und je nach Darstellung des Diffusionsterms mehr oder weniger stark fluktuierend. Der produzierte Faserstrang folgt nicht exakt den Fluktuationen. Vielmehr

wird das Kollagen – ähnlich wie ein Gartenschlauch – hinter der Zelle hergezogen, dabei etwas gestrafft und geglättet, bevor es in der EZM vollständig polymerisiert. Der Verlauf einer neu produzierten Faser kann also mit der geglätteten Zelltrajektorie assoziiert werden (siehe *Abbildung 3.9*).

Im Folgenden bezeichnen $\tilde{\mathbf{X}}_t^{(i)}$ und $\tilde{\mathbf{V}}_t^{(i)}$ den geglätteten Orts- bzw. Geschwindigkeitsprozess. Die genaue mathematische Formulierung dieser Glättung ist in einem späteren Abschnitt näher erläutert. Zunächst wird auf die zeitliche Änderung des Faservektorfeldes näher eingegangen.

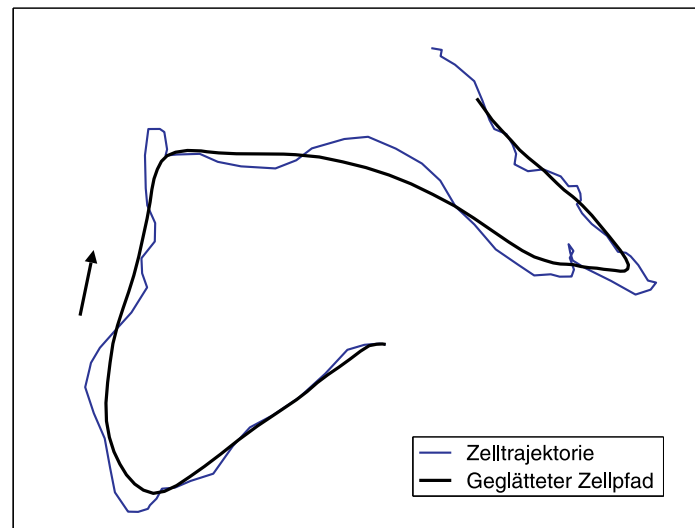


Abbildung 3.9: Typische Zelltrajektorie und ihre geglättete Version. Der Pfeil gibt die Migrationsrichtung der Zelle an.

Hierzu erfolgt die Darstellung der Kontinuum-Größe \mathbf{f} in Polarkoordinaten. Die Länge $r := \|\mathbf{f}\|$ und der Richtungsvektor $\omega := \mathbf{f}/\|\mathbf{f}\| \in \mathcal{S}^{d-1}$ werden separat betrachtet.

Modellierung der extrazellulären Matrix und der Faserdichte

Für die zeitliche Evolution der Faserdichte $r = \|\mathbf{f}\|$ findet sich in einer Arbeit von Dallon et al. [16] folgende gewöhnliche Differentialgleichung:

$$\frac{dr}{dt}(t, \mathbf{x}) = (p_f - d_f r(t, \mathbf{x})) \sum_{i=1}^N w_i(t, \mathbf{x}) \quad . \quad (3.28)$$

Dabei sind p_f und d_f positive Konstanten und $w_i(t, \mathbf{x})$ bezeichnet die Gewichtsfunktion der i -ten Zelle. Die wesentliche Struktur von Gleichung (3.28) bleibt bei der Modellierung der desmoplastischen Stromareaktion erhalten, allerdings werden die Gewichtsfunktionen w_i auf neue Weise definiert und auf den dreidimensionalen Fall erweitert. Die genaue Darstellung der Gewichtsfunktion w_i ist ein zentraler Modellierungsaspekt und wird weiter unten spezifiziert. Zunächst erfolgt die biologische Interpretation von Gleichung (3.28).

Der erste Term p_f in Gleichung (3.28) charakterisiert eine konstante Produktionsrate, der zweite,

$-d_f r$, eine Abbaurate, die proportional zur vorhandenen Dichte ist. Die Summe der Gewichtsfunktionen stellt den Einfluss aller Zellen dar, die bei der Modifikation des Fasermaterials an der Stelle \mathbf{x} mitwirken. Ist keine Zelle in der Nähe der betrachteten Stelle \mathbf{x} , so gilt $w_i(t, \mathbf{x}) = 0$ für alle $i \in \{1, \dots, N\}$. Damit ist die rechte Seite der Differentialgleichung Null und es erfolgt keine Änderung der Faserdichte. Dies spiegelt die Annahme wider, dass das Fasermaterial ausschließlich durch Fibroblasten modifiziert wird.

Zur Bestimmung des Gleichgewichtszustands der Faserdichte wird von einer verschwindenden Zeitableitung ausgegangen. Man erhält folgende algebraische Gleichung

$$0 = (p_f - d_f r) \sum_{i=1}^N w_i \quad . \quad (3.29)$$

Ist mindestens ein $w_i(t, \mathbf{x}) \neq 0$, erhält man

$$r_s := \frac{p_f}{d_f} \quad (3.30)$$

als Gleichgewichtskonstante. Numerische Experimente zeigen, dass dieser Grenzwert nahezu erreicht wird.

Darstellung der Gewichtsfunktion

Die Gewichtsfunktion bewirkt eine Projektion der Informationen der diskreten Variablen auf Punkte in Ω . Im Fall der Zellmigration stellt w_i eine Approximation an den Träger des Zellvolumens dar. In der Literatur ist für den zweidimensionalen Fall folgende Darstellung für w_i zu finden [16]:

$$w_i = w(\mathbf{x}, \mathbf{X}^{(i)}) = a_1 a_2 \quad , \quad (3.31)$$

wobei

$$a_j = \max \left\{ 1 - \frac{|\mathbf{X}_j^{(i)} - x_j|}{L}, 0 \right\} \quad \text{für } j = 1, 2$$

und $L = 10 \mu\text{m}$ gilt. Der Graph dieser Funktion ist eine quadratische Pyramide mit Spitze an der Stelle $\mathbf{X}^{(i)}$. Diese Approximation ist sehr grob, da die Zellumrisse durch achsenparallele Quadrate angenähert werden und die Orientierung der betreffenden Zelle nicht eingeht. Als mittlere Fibroblastenlänge ist in der Literatur ein Wert von $50 \mu\text{m}$ zu finden [98]. In Regionen, in denen die EZM eine hohe Dichte aufweist, ist die Gestalt der Fibroblasten spindelförmig mit einer Länge von bis zu $140 \mu\text{m}$ [65]. Als Kompromiss wird in dieser Arbeit eine Zelllänge von $L = 60 \mu\text{m}$ und ein Durchmesser von $D = 20 \mu\text{m}$ gewählt. Der Zellkörper wird als Rotationsellipsoid modelliert, dessen Rotationsachse durch den Geschwindigkeitsvektor bestimmt ist (siehe *Abbildung 3.10*). Diese Approximation an die Zellmorphologie stellt eine deutliche Verbesserung gegenüber der quadratischen Grundform dar, da sie einen Kompromiss zwischen kugelig und spindelförmiger Morphologie bildet.

Wie oben erwähnt, erfolgt eine Änderung des Fasermaterials an der Stelle \mathbf{x} erst dann, wenn die Zelle diese Stelle bereits überschritten hat. Es gehen also nicht die aktuellen Informationen zur Zeit t ein, sondern Werte eines früheren Zeitpunkts $t - \tau$. Weiterhin ist die Verlaufsrichtung

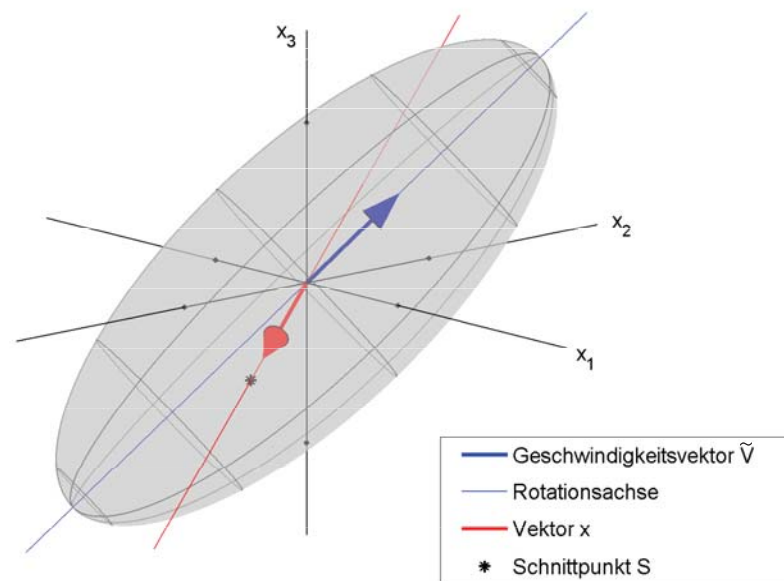


Abbildung 3.10: Approximation der Zellmorphologie durch ein Rotationsellipsoid. Ohne Einschränkung sei der Koordinatenursprung das Zentrum des Körpers. Die Bedeutung des Vektors \mathbf{x} und des Schnittpunkts \mathbf{S} sind im Text erklärt.

des neuen Fasermaterials mit der geglätteten Version $\tilde{\mathbf{X}}$ assoziiert. Die Gewichtsfunktion hängt demnach von $\tilde{\mathbf{X}}(t - \tau)$ und $\tilde{\mathbf{V}}(t - \tau)$ und nicht direkt von den Prozessen selbst ab.

Es bezeichne nun d_i den euklidischen Abstand einer Stelle $\mathbf{x} \in \Omega$ zu $\tilde{\mathbf{X}}^{(i)}(t - \tau)$, d.h.

$$d_i := \|\mathbf{x} - \tilde{\mathbf{X}}^{(i)}(t - \tau)\| \quad .$$

Der Geschwindigkeitsvektor $\tilde{\mathbf{V}}^{(i)}(t - \tau)$ ist der Richtungsvektor der Rotationsachse des Ellipsoids (siehe *Abbildung 3.10*). Es bezeichne \mathbf{S} den Schnittpunkt der Geraden durch die beiden Punkte $\tilde{\mathbf{X}}^{(i)}(t - \tau)$ und \mathbf{x} mit der Oberfläche des Ellipsoids. Weiterhin sei D_i der Abstand von \mathbf{S} zum Körpermittelpunkt $\tilde{\mathbf{X}}^{(i)}(t - \tau)$, d.h. es ist

$$D_i := \|\mathbf{S} - \tilde{\mathbf{X}}^{(i)}(t - \tau)\| \quad .$$

Für die Gewichtsfunktion wird nun der neue Ansatz

$$w_i(t, \mathbf{x}) = w(\mathbf{x}, \tilde{\mathbf{X}}^{(i)}(t - \tau), \tilde{\mathbf{V}}^{(i)}(t - \tau)) := \max \left\{ 1 - g\left(\frac{d_i}{D_i}\right), 0 \right\} \quad (3.32)$$

gewählt, wobei $g : [0, \infty) \rightarrow [0, \infty)$ eine monoton wachsende Funktion mit $g(0) = 0$ bezeichnet. Die Formulierung in Gleichung (3.32) ist unabhängig von der Raumdimension. Die konkreten Algorithmen zur Berechnung der Funktionswerte $w_i(t, \mathbf{x})$ sind im Anhang angegeben. *Abbildung 3.11* zeigt im zweidimensionalen Fall die Graphen von w_i für unterschiedliche Funktionen g .

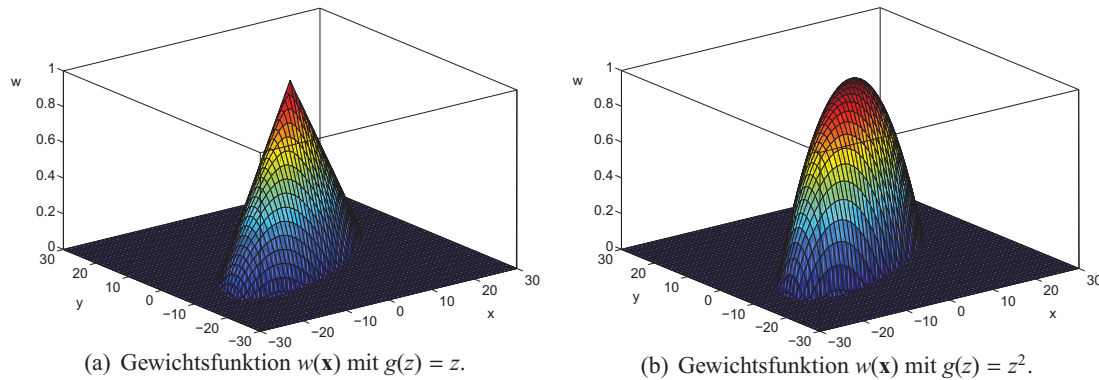


Abbildung 3.11: Graphen der Gewichtsfunktion. In beiden Fällen gilt $\tilde{\mathbf{V}} = (\cos(\frac{\pi}{6}), \sin(\frac{\pi}{6}))^\top$. Die Längen der Hauptachsen der Ellipse sind $a = 60$ LE und $b = 20$ LE. Der Mittelpunkt ist der Koordinatenursprung.

Modellierung der Faserrichtungsänderung

Je nach Geschwindigkeit und Anzahl der Zellen wird $\mathbf{f}(t, \mathbf{x})$ in Richtung des sogenannten Superpositionsvektors

$$\bar{\mathbf{V}}(t, \mathbf{x}) := \sum_{i=1}^N w_i(t, \mathbf{x}) \text{sign}(\tilde{V}_d^{(i)}(t - \tau)) \tilde{\mathbf{V}}^{(i)}(t - \tau)$$

gedreht. Dieser Vektor beschreibt den Gesamteinfluss auf die Fasern an der Stelle \mathbf{x} . Da $+\mathbf{f}$ und $-\mathbf{f}$ äquivalente Richtungen darstellen, erfolgt die Rotation von \mathbf{f} stets in Richtung von

$$\hat{\mathbf{V}} := \text{sign}(\langle \bar{\mathbf{V}}, \mathbf{f} \rangle) \bar{\mathbf{V}} \quad .$$

Damit ist gewährleistet, dass stets $\angle(\mathbf{f}, \hat{\mathbf{V}}) \in [-\frac{\pi}{2}, \frac{\pi}{2}]$ gilt und sich der Winkel zwischen den Vektoren durch die entsprechende Rotation verkleinert (siehe *Abbildung 3.12*). Der Winkel zwischen \mathbf{f} und $\hat{\mathbf{V}}$ wird mit θ bezeichnet. Weiterhin seien $\omega_0 := \mathbf{f}/\|\mathbf{f}\|$ und $\Gamma := \hat{\mathbf{V}}/\|\hat{\mathbf{V}}\|$ normierte Richtungsvektoren. Vorausgesetzt, dass \mathbf{f} und $\hat{\mathbf{V}}$ nicht linear abhängig sind, spannen die beiden Vektoren eine Ebene mit dem Normalenvektor

$$\mathbf{n} := \frac{\omega_0 \times \Gamma}{\|\omega_0 \times \Gamma\|}$$

auf (vgl. *Abbildung 3.12*). Bezeichnet $\mathbf{R}_n(\theta)$ die Matrix, welche die Rotation um \mathbf{n} mit Winkel θ beschreibt, so gilt

$$\Gamma = \mathbf{R}_n(\theta) \omega_0 \quad . \quad (3.33)$$

Durch Gleichung (3.33) ist die Orientierung von θ bestimmt, die bei der Rechnung eine Rolle spielt. Unter der Annahme, dass sich der Winkel θ am stärksten ändert, falls ω und Γ orthogonal sind und keine Drehung erfolgt, wenn die Richtungen linear abhängig sind. Die Ableitung wird zudem als proportional zum Gesamteinfluss $\|\hat{\mathbf{V}}\|$ der Zellen angenommen. Für einen festen Vektor $\hat{\mathbf{V}}$ lautet nun die Differentialgleichung für θ

$$\frac{d\theta}{dt} = -\kappa \|\hat{\mathbf{V}}\| \sin(\theta) \quad , \quad \theta(t_0) = \arccos(\langle \omega_0, \Gamma \rangle) \in \left[-\frac{\pi}{2}, \frac{\pi}{2}\right] \quad , \quad (3.34)$$

wobei zur besseren Übersicht die Ortsvariable weggelassen wurde. Die Drehung erfolgt dann gemäß

$$\omega(t) = \mathbf{R}_n(\theta(t_0) - \theta(t))\omega(t_0) \quad . \quad (3.35)$$

Alle Formulierungen dieses Paragraphen sind unabhängig von der Dimension $d \in \{2, 3\}$ und stellen somit eine echte Erweiterung des auf zwei Dimensionen beschränkten Originalmodells dar.

Die Darstellung des Fasermaterials $\mathbf{f}(t, \mathbf{x})$ an der Stelle \mathbf{x} zur Zeit t in Polarkoordinaten lautet schließlich:

$$\mathbf{f}(t, \mathbf{x}) = r(t, \mathbf{x})\omega(t, \mathbf{x}) \quad . \quad (3.36)$$

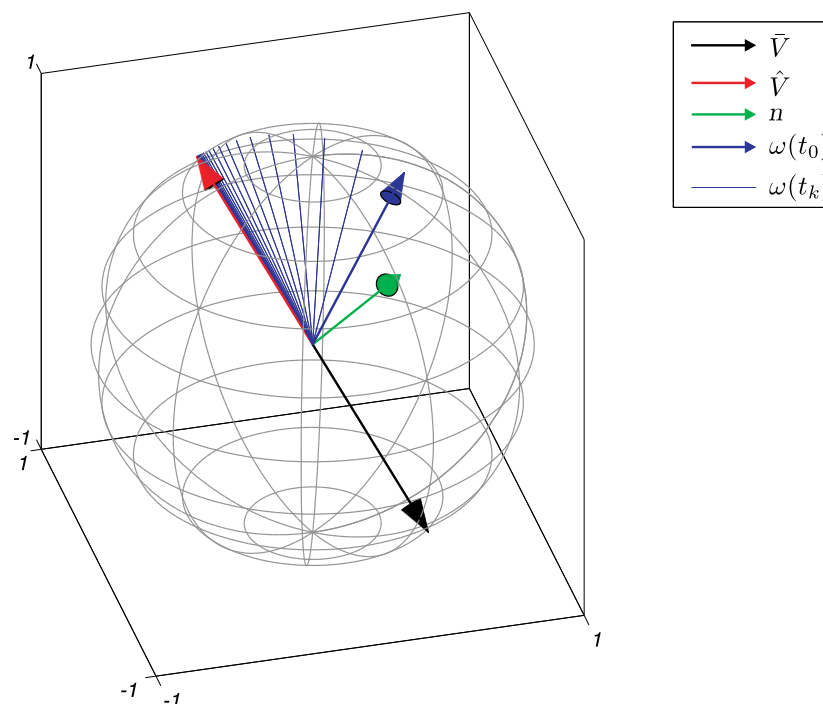


Abbildung 3.12: Rotation der normierten initialen Faserrichtung $\omega_0 = \omega(t_0)$ um die Rotationsachse \mathbf{n} in Richtung des ebenfalls normierten Geschwindigkeitsvektors $\hat{\mathbf{V}}$. Die Einheitsvektoren $\omega(t_k)$ ergeben sich aus Gleichung (3.35), wobei die $\theta(t_k)$ numerische Lösungen der Differentialgleichung (3.34) sind.

Filterdesign

Die Auswertung der Gewichtsfunktion nach Gleichung (3.32) erfordert die Kenntnis der gefilterten bzw. geglätteten Versionen der Orts- und Geschwindigkeitsprozesse. Der Begriff des Filters ist nicht exakt geklärt und je nach Kontext und Fragestellung variiert die entsprechende Definition. In diesem Kapitel erfolgt die Charakterisierung gemäß der Konvention der digitalen

Signalverarbeitung, in der von *digitalen Filtern* oder *Systemen* die Rede ist [50; 68].

Es wird stets mit zeitdiskreten Signalen gearbeitet, die als Abtastungen kontinuierlicher Signale interpretiert werden können. Solche Signale können mathematisch als Folgen angesehen werden. Zwar werden je nach Kontext auch unbeschränkte Folgen betrachtet, in dieser Arbeit ist jedoch der Vektorraum l^∞ der beschränkten Folgen ausreichend. Der Folgenindex entspricht in der Regel dem Index des Abtastzeitpunktes. Ein *digitales Filter*, auch *System* genannt, ist ein Operator, der ein zeitdiskretes Signal in ein anderes Signal transformiert, d.h. es ist

$$\begin{aligned} \mathbf{F} : l^\infty &\longrightarrow l^\infty \quad , \\ x = \{x_k\}_{k \in \mathbb{Z}} &\longmapsto \{(\mathbf{F}x)_k\}_{k \in \mathbb{Z}} = \mathbf{F}x \quad . \end{aligned}$$

Ein wichtiges Signal, welches sowohl zur Analyse als auch zur Charakterisierung von Systemen verwendet wird, ist die sogenannte *Impulsfolge* δ [50]. Es gilt

$$\delta_k = \begin{cases} 1 & , k = 0 \\ 0 & , \text{sonst} \end{cases} .$$

Die Anwendung des Filters auf die Impulsfolge liefert das Signal $h := \mathbf{F}\delta$, welches als *Impulsantwort* bezeichnet wird. Eine wichtige Klasse mit vielen wünschenswerten Eigenschaften sind die linearen, zeitinvarianten Filter, die im Englischen LTI (Linear-Time-Invariant)-Systeme genannt werden. Die Zeitinvarianz besagt, dass der Operator \mathbf{F} unabhängig vom Zeitpunkt der Filterung erklärt ist. Für LTI-Systeme gilt

$$\begin{aligned} y_k := (\mathbf{F}x)_k &= \mathbf{F} \left(\sum_{i=-\infty}^{\infty} x_i \delta_{k-i} \right) && \text{(Eigenschaft der Impulsfolge)} \\ &= \sum_{i=-\infty}^{\infty} x_i (\mathbf{F}\delta)_{k-i} && \text{(Linearität)} \\ &= \sum_{i=-\infty}^{\infty} x_i h_{k-i} && \text{(Definition der Impulsantwort)} \\ &= \sum_{i=-\infty}^{\infty} x_{k-i} h_i && \text{(Zeitinvarianz)} \quad . \\ &= (x * h)_k && \text{(Definition der diskreten Faltung)} \end{aligned}$$

Die letzte Zeile besagt, dass sich bei zeitinvarianten Systemen die Filterung als diskrete Faltung des Signals mit der Impulsantwort schreiben lässt. Da durch die Vorgabe von h das System eindeutig bestimmt ist, werden LTI-Filter häufig über die Impulsantwort definiert. Spezielle LTI-Systeme entstehen durch Faltungen mit Fensterfolgen. Eine Folge $\{w_k\}_{k \in \mathbb{Z}}$ mit

$$w_k = \begin{cases} \alpha_k & , -M_1 \leq k \leq M_2 \\ 0 & , \text{sonst} \end{cases}$$

heißt *Fensterfolge* oder kurz ein *Fenster* der Länge $M := M_1 + M_2 + 1$, wenn die *Normalisierungsbedingung*

$$\sum_{k \in \mathbb{Z}} w_k = 1 \tag{3.37}$$

erfüllt ist. Diese garantiert, dass konstante Folgen exakt reproduziert werden. Dies kann als Plausibilitätskontrolle oder als Minimalanforderung an Filter gesehen werden. Da das Fenster nach Konstruktion eine Impulsantwort darstellt, werden die entsprechenden Systeme auch als *Finite-Impuls-Response(FIR)-Filter* bezeichnet. Diese Filter können aufgrund der endlichen Fensterfolge niemals instabil werden [68].

Als diskrete Signalfolgen dienen in dieser Arbeit die Realisierungen der Orts- bzw. Geschwindigkeitsprozesse. Seien also beispielsweise zu einem Zeitpunkt t_n die Werte $\mathbf{Y}_l := \mathbf{Y}_{t_l}$, $l \in \{0, \dots, n\}$ gegeben. Ziel ist es, mit Hilfe der FIR-Filter eine geglättete Version $\tilde{\mathbf{Y}}_{t_n-\tau}$ von $\mathbf{Y}_{t_n-\tau}$ zu berechnen. Die Zeitschrittweite Δt ist konstant und es gilt ohne Einschränkung $t_0 = 0$. Damit lässt sich jeder diskrete Zeitpunkt t_l in der Form $t_l = l\Delta t$ schreiben. Die Zeitverzögerung τ sei ein Vielfaches der Zeitschrittweite, d.h. es gilt $\tau = j\Delta t$ für ein $j \in \mathbb{N}$. Ist diese Bedingung nicht erfüllt, so liefert eine lineare Interpolation zwischen $\tilde{\mathbf{Y}}_{t_{n-1}-\tau^*}$ und $\tilde{\mathbf{Y}}_{t_n-\tau^*}$ das gewünschte Resultat, wobei $\tau^* = j^*\Delta t$ mit $j^* = \lfloor \tau/\Delta t \rfloor \in \mathbb{N}$ gilt. Die Glättung lässt sich nun in der Form einer diskreten Faltung schreiben:

$$\tilde{\mathbf{Y}}_{n-j} = \sum_{i=-M_1}^{M_2} \mathbf{Y}_{n-j-i} w_i \quad , \quad \text{wobei } M_1 \leq j \quad \text{und} \quad n-j \geq M_2 \quad .$$

Die Relation $M_1 \leq j$ besagt, dass lediglich Signale der Vergangenheit und der Gegenwart in den gefilterten Wert eingehen. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von kausalen Filtern. Diese Klasse von Systemen kann „online“ eingesetzt werden, d.h. die Filterung kann bereits während der Simulation erfolgen. Dies stellt für die Glättung der Zelltrajektorien in Hinblick auf die Interaktionsgleichungen eine Grundvoraussetzung dar. Im Folgenden werden nun einige prominente FIR-Filter vorgestellt und die jeweiligen Eigenschaften kurz erläutert.

Definition 3.10 (Moving Average, MA_M)

Das LTI-System mit den konstanten Fenstereinträgen

$$w_i = \begin{cases} \frac{1}{M} & , \quad -M_1 \leq i \leq M_2 \\ 0 & , \quad \text{sonst} \end{cases}$$

heißt *gleitendes Mittel oder Moving Average der Länge $M = M_1 + M_2 + 1$* . Der zugehörige Operator wird im Folgenden mit MA_M bezeichnet.

Das Filter besitzt für die Problemstellung dieser Arbeit die wünschenswerte Eigenschaft, dass spitze Amplituden sehr gut weggedämpft werden. In der digitalen Signalverarbeitung wird dies allerdings als Nachteil eingestuft, da die starke Glättung in der Regel mit einem Informationsverlust einhergeht. Da alle Filterkoeffizienten konstant sind, gilt

$$\tilde{\mathbf{Y}}_{n+1-j} = \tilde{\mathbf{Y}}_{n-j} + \frac{\mathbf{Y}_{n+1-j+M_1} - \mathbf{Y}_{n-j-M_2}}{M} \quad . \quad (3.38)$$

Mit nur eine Multiplikation pro Schritt können so die geglätteten Wert sehr effizient bestimmt werden.

Auch eine abnehmende Gewichtung mit zunehmender Entfernung zum Glättungszeitpunkt t_{n-j} erscheint sinnvoll. In diesem Fall werden die Informationen des Systems zum „gegenwärtigen“ Zeitpunkt t_{n-j} am stärksten gewichtet. Bei folgendem System nimmt die Gewichtung linear mit dem Abstand ab, womit sich auch der Name dieses Filters erklärt.

Definition 3.11 (Trianguläres Filter, TRI_M)

Für $c = 2/(M_1 + M_2 + 1)$ erfüllt das Fenster

$$w_i = \begin{cases} c \left(1 - \frac{i}{M_2+1}\right) & , \quad 0 < i \leq M_2 \\ c & , \quad i = 0 \\ c \left(1 + \frac{i}{M_1+1}\right) & , \quad -M_1 \leq i < 0 \\ 0 & , \quad \text{sonst} \end{cases}$$

die Normalisierungsbedingung und das System wird als trianguläres Filter (TRI_M) der Länge $M = M_1 + M_2 + 1$ bezeichnet.

Neben der linearen Gewichtungsabnahme sind auch Filter mit polynomialen oder exponentiellem Abfall konstruierbar [68]. Hierauf soll jedoch nicht näher eingegangen werden, weil die Thematik für diese Arbeit nicht von Relevanz ist.

Eine weitere bekannte Klasse von Filtern bzw. Glättern erhält man nach der Savitzky-Golay-Methode [78]. Die Idee ist, mit einem Abschnitt der Signalfolge eine lokale, polynomiale Regression durchzuführen. Die Aufgabe besteht also darin, für eine Menge von Wertepaaren

$$(t_{k-M_2}, Y_{k-M_2}), \dots, (t_k, Y_k), \dots, (t_{k+M_1}, Y_{k+M_1})$$

ein approximierendes Polynom niedrigen Grades zu finden, so dass die Summe der Fehlerquadrate minimal wird. Es bezeichne $P_k^{(N, M_1, M_2)}(t)$ das in t_k zentrierte Zielpolynom vom Grad N , d.h. es ist

$$P_k^{(N, M_1, M_2)}(t) = \sum_{j=1}^{N+1} c_j (t - t_k)^{j-1} \quad .$$

Die Summe S der Fehlerquadrate lautet mit $t_i = t_0 + i\Delta t$

$$S = \sum_{l=-M_2}^{M_1} \left\{ \sum_{j=1}^{N+1} \tilde{c}_j l^{j-1} - Y_{k+l} \right\}^2 \quad ,$$

wobei $\tilde{c}_j = c_j(\Delta t)^{j-1}$ gesetzt wurde. Das Ziel besteht nun darin, den Koeffizientenvektor $\tilde{\mathbf{c}}$ so zu bestimmen, dass die Summe S minimiert wird.

Durch Polynomauswertung in t_k erhält man den geglätteten Wert \tilde{Y}_k . Dieser entspricht aufgrund der Zentrierung gerade dem konstanten Summanden des Zielpolynoms, d.h. es gilt

$$\tilde{Y}_k = P_k^{(N, M_1, M_2)}(t_k) = c_1 = \tilde{c}_1 \quad .$$

Die Normalengleichung des linearen Ausgleichsproblems ist bekanntlich

$$\mathbf{A}^\top \mathbf{A} \tilde{\mathbf{c}} = \mathbf{A}^\top \mathbf{Y}$$

mit $\mathbf{Y} = (Y_{k-M_2}, \dots, Y_{k+M_1})^\top \in \mathbb{R}^{M_1+M_2+1}$ und $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{M \times (N+1)}$, wobei

$$a_{i,j} = l^{j-1} \quad \text{für } i \in \{-M_2, \dots, M_1\} \text{ und } j \in \{1, \dots, N+1\}$$

gilt. Da man nur an \tilde{c}_1 interessiert ist, muss in jedem Filterschritt \mathbf{Y} nur an die erste Zeile von $((\mathbf{A}^\top \mathbf{A})^{-1} \mathbf{A}^\top)^{-1}$ multipliziert werden. In ausgeschriebener Form erhält man die Darstellung

$$\tilde{c}_1 = \sum_{i=-M_1}^{M_2} \left\{ \sum_{j=1}^{N+1} (\mathbf{A}^\top \mathbf{A})_{1,j}^{-1} (-i)^{j-1} \right\} Y_{k-i} \quad ,$$

anhand der man durch Koeffizientenvergleich die Einträge der Fensterfolge ablesen kann. Zu beachten ist dabei, dass die Matrix $(\mathbf{A}^\top \mathbf{A})^{-1} \mathbf{A}^\top$ unabhängig vom Filterungszeitpunkt ist und sie somit a priori berechnet werden kann. Dies spiegelt gerade die oben erwähnte Eigenschaft der Zeitinvarianz wider. Zusammengefasst erhält man folgende Definition:

Definition 3.12 (Savitzky-Golay-Filter, $\text{SG}_{M,N}$)

Das FIR-Filter mit Fenster

$$w_i = \begin{cases} \sum_{j=1}^{N+1} (\mathbf{A}^\top \mathbf{A})_{1,j}^{-1} (-i)^{j-1} & , \quad -M_1 \leq i \leq M_2 \\ 0 & , \quad \text{sonst} \end{cases}$$

heißt Savitzky-Golay-Filter vom Grad N der Länge $M = M_1 + M_2 + 1$. Der zugehörige Operator wird mit $\text{SG}_{M,N}$ bezeichnet.

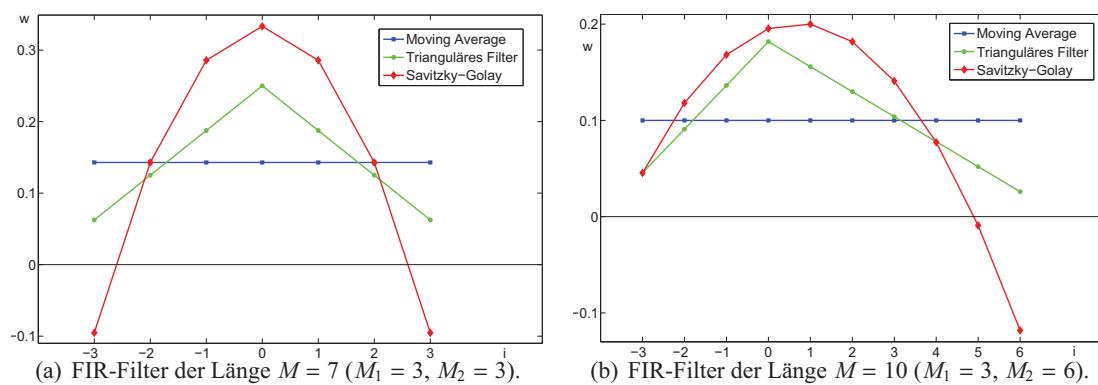


Abbildung 3.13: Fenster von verschiedenen Filtern unterschiedlicher Länge.

Wegen

$$\sum_{i=-M_1}^{M_2} (-i)^{j-1} = (\mathbf{A}^\top \mathbf{A})_{j,1}$$

kann die Normalisierungsbedingung schnell nachgerechnet werden. In *Abbildung 3.13* sind einige Fenster der vorgestellten Filter graphisch wiedergegeben.

Als Argument der Gewichtsfunktion w_i wird gemäß Gleichung (3.32) neben dem geglätteten Ortsprozess $\tilde{\mathbf{X}}$ der geglättete Geschwindigkeitsprozess $\tilde{\mathbf{V}}$ benötigt. Bei der deterministischen Ortsgleichung entspricht das verwendete ESO1.0-Verfahren dem expliziten Euler-Verfahren. Für den Ortsprozess erhält man in diesem Fall

$$\mathbf{X}_{n+1} = \mathbf{X}_n + \Delta t \mathbf{V}_n \quad \iff \quad \mathbf{V}_n = \frac{\mathbf{X}_{n+1} - \mathbf{X}_n}{\Delta t} \quad .$$

In der numerischen Umsetzung kann somit bei bekanntem Ortsprozess der Geschwindigkeitsprozess ermittelt werden. Würde diese Identität auch für die gefilterten Prozesse gelten, so käme dies einer enormen Aufwandsreduktion gleich, weil nur einer der beiden Prozesse geglättet werden müsste. Da die Filterung mit FIR-Filtern eine lineare Operation ist, folgt

$$\begin{aligned}
\tilde{\mathbf{V}}_{n-j} &= \sum_{i=-M_1}^{M_2} w_i \mathbf{V}_{n-j-i} && \text{(Definition)} \\
&= \sum_{i=-M_1}^{M_2} w_i \frac{\mathbf{X}_{n+1-j-i} - \mathbf{X}_{n-j-i}}{\Delta t} && \text{(Vorwärts-Differenzenquotient)} \\
&= \frac{1}{\Delta t} \left(\sum_{i=-M_1}^{M_2} w_i \mathbf{X}_{n+1-j-i} - \sum_{i=-M_1}^{M_2} w_i \mathbf{X}_{n-j-i} \right) \\
&= \frac{\tilde{\mathbf{X}}_{n+1-j} - \tilde{\mathbf{X}}_{n-j}}{\Delta t} . && \text{(Definition)}
\end{aligned}$$

Die gefilterten Werte erfüllen also dieselbe Differenzgleichung. Im Fall des Moving Average-Filters gilt nach Gleichung (3.38)

$$\tilde{\mathbf{V}}_{n-j} = \frac{\tilde{\mathbf{X}}_{n+1-j} - \tilde{\mathbf{X}}_{n-j}}{\Delta t} = \frac{\mathbf{X}_{n+1-j+M_1} - \mathbf{X}_{n-j-M_2}}{M\Delta t} ,$$

d.h. zur Berechnung von $\tilde{\mathbf{V}}_{n-j}$ wird der gefilterte Ortsprozess nicht benötigt. Auch die Anwendung des Savitzky-Golay-Filters liefert eine Approximation $\check{\mathbf{V}}_{n-j}$ der Ableitung des geglätteten Ortsprozesses. Es ist

$$\check{\mathbf{V}}_{n-j} = \frac{\partial P^{(N, M_1, M_2)}}{\partial t}(t_{n-j}) = c_2 = \frac{\tilde{c}_2}{\Delta t} = \frac{1}{\Delta t} \sum_{i=-M_1}^{M_2} \left\{ \sum_{j=1}^{N+1} (\mathbf{A}^\top \mathbf{A})_{2,j}^{-1} (-i)^{j-1} \right\} X_{n-j-i} .$$

Die Tatsache, dass das Savitzky-Golay-Filter eine Approximation an die Ableitung der abgetasteten Funktion liefert, ist einer der Gründe weswegen dieses Systeme in Anwendungen häufig zum Einsatz kommt.

Im Folgenden wird die Wirkungsweise der Filter anhand einer typischen Trajektorie aufgezeigt. Aus illustratorischen Gründen wird dabei lediglich der zweidimensionale Fall untersucht. Die Resultate in drei Dimensionen unterscheiden sich strukturell nicht von denen in der Ebene. Zur besseren Übersicht zeigt *Abbildung 3.14* den vollständigen Pfad. Einzelne Segmente der Trajektorie, samt ihrer geglätteten Versionen sind in *Abbildung 3.15* vergrößert aufgeführt.

Abbildung 3.15 illustriert, dass mit zunehmender Filterlänge der Glättungsgrad zunimmt. Unabhängig von der Filterlänge glättet das Moving-Average-Filter am stärksten, das Savitzky-Golay-System am wenigsten. So ist beispielsweise in *Abbildung 3.15(d)* zu erkennen, dass die mit dem $\text{SG}_{61,2}$ -System geglättete Trajektorie die Spitze des Ortsprozesses approximiert, wohingegen das MA_{61} -Filter diese Fluktuationen fast vollständig wegämpft. Aufgrund der äußerst effizienten Implementierungsmöglichkeit und der starken Glättung, selbst bei kurzen Längen, wird das Moving-Average-System in der vorliegenden Anwendung den anderen Filtern gegenüber bevorzugt.

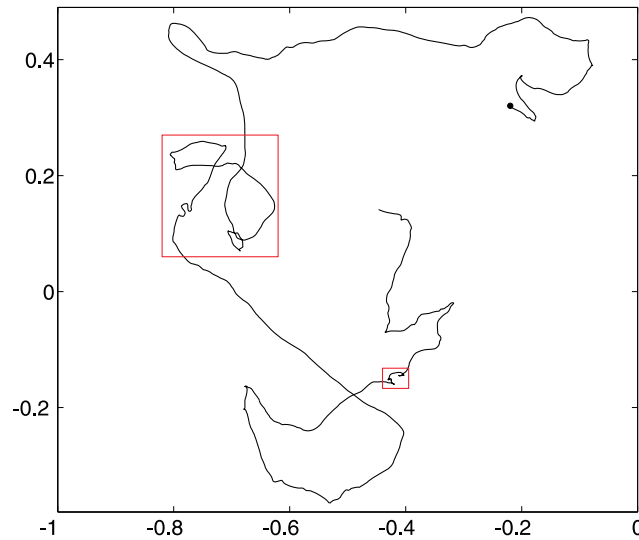


Abbildung 3.14: Typische Trajektorie des Ortsprozesses. Der Punkt am Ende der Trajektorie ist die finale Position des Partikels im Experiment. Die in den roten Rechtecken befindlichen Segmente werden zusammen mit ihren geglätteten Versionen in Abbildung 3.15 vergrößert abgebildet.

3.3.4 Numerische Umsetzung der Haptotaxis und Modifikation der extrazellulären Matrix

Anhand der vorhergehenden Kapiteln wird klar, dass die Haptotaxis in Verbindung mit der EZM-Modifikation deutlich schwieriger als die Chemotaxis zu modellieren ist. Der Grund liegt in der wechselseitigen Beeinflussung der entsprechenden Größen. Denn anders als bei der Chemotaxis wirken die Zellen auch auf das Vektorfeld des Fasermaterials. Dabei werden die Informationen der Zellen auf die Gittergröße projiziert (vgl. Abschnitt 3.3.3). Umgekehrt wird die Geschwindigkeit einer Zelle durch einen Richtungsimpuls verändert, der sich durch Interpolation des Vektorfeldes an der Stelle $\mathbf{X}_i^{(i)}$ ergibt. Diese abwechselnde Projektion und Interpolation der diskreten Variablen und der Kontinuum-Größe ist das Kennzeichen des Gleichungstyps hybrider Verfahren [15].

Ähnlich wie bei der Chemotaxis wird nun an einem vereinfachten Testszenario die Wirkungsweise der Haptotaxis und die Modifikation des Bindegewebes verdeutlicht. Es wird aufgrund der besseren Darstellung nur der zweidimensionale Fall betrachtet. Die initiale Faserverteilung sei ein konstantes Vektorfeld. Gemäß Gleichung (3.30) ergibt sich als Gleichgewichtskonstante der Faserdichte die Größe $r_s = p_f/d_f$. Bei den betrachteten physiologischen Prozessen ist die anfängliche Faserdichte in der Regel gering. Es wird daher in der Simulation als konstante Dichteverteilung r_i ein Wert gewählt, der unterhalb des Gleichgewichtszustands liegt. Das Faservektorfeld hat also zu Beginn die Dichte $r(0, \mathbf{x}) = 0.1$ und sei parallel zur x_1 -Achse ausgerichtet. Es gilt demnach:

$$\mathbf{f}(0, \mathbf{x}) = 0.1\mathbf{e}_1 \quad \text{für alle } \mathbf{x} \in \Omega \quad .$$

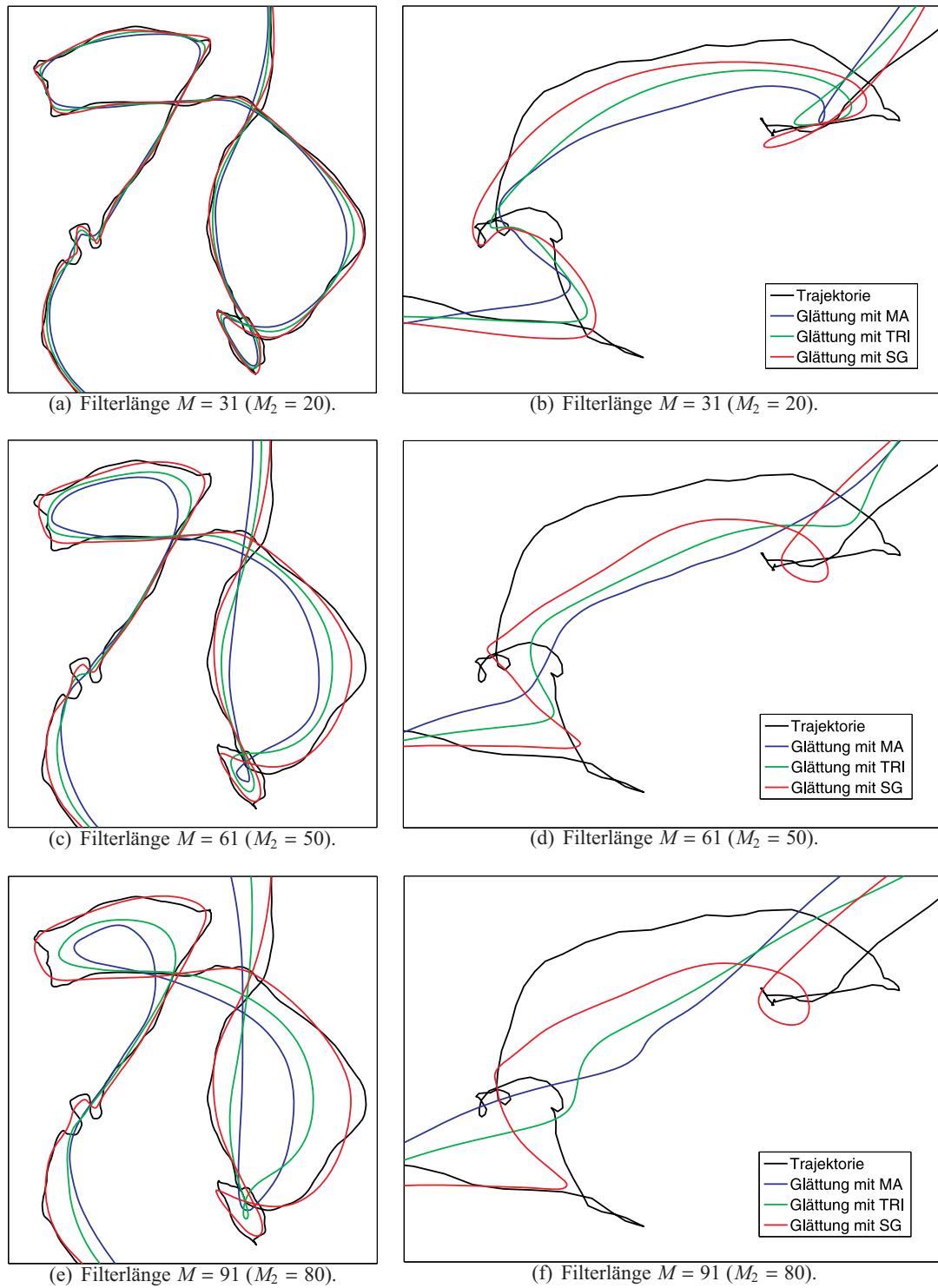


Abbildung 3.15: Geglättete Trajektorien mit Filtern verschiedener Länge. In allen Fällen wurde $M_1 = 10$ gewählt und der Grad des Savitzky-Golay-Filters ist $N = 2$.

Um die Ablenkung durch das Fasermaterial zu veranschaulichen, wird eine Realisierung betrachtet, die eine bevorzugte Migration in Richtung der positiven x_2 -Achse aufweist, falls keine Taxien wirken. Der Richtungsimpuls durch das Kollagen erfolgt somit etwa senkrecht zur Hauptrichtung des unbeeinflussten Migrationspfades.

Abbildung 3.16 zeigt verschiedene Trajektorien bei variierender Gewichtung des Feldvektors, aber identischen Realisierungen der Wiener-Prozesse. Die Ablenkung sowie die zurückgelegte Strecke und damit die Geschwindigkeit wachsen erwartungsgemäß mit zunehmendem Haptotaxiskoeffizienten κ_{hapto} .

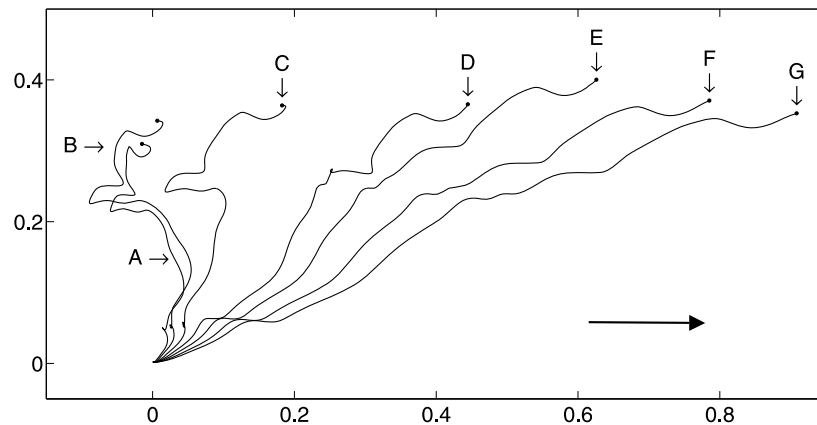


Abbildung 3.16: Trajektorien zu variierendem Haptotaxiskoeffizienten κ_{hapto} . Die restlichen Parameter sind $\Delta t = 2^{-3}$, $h = 0.1$, $\alpha = 0.23$, $\beta = 0.33$, $p_f = 0.064$, $d_f = 0.044$, $M_1 = 4$, $M_2 = 20$, $\kappa = 1$, $\varepsilon = 10^{-4}$. Der Pfeil im Bild rechts unten zeigt in Richtung des Vektorfeldes. Für κ_{hapto} werden die Werte gemäß der folgenden Tabelle gewählt:

Trajektorie	A	B	C	D	E	F	G
κ_{hapto}	0	3	5	7	10	15	20

In Abbildung 3.16 ist nur die Ablenkung einer Zelle im Vektorfeld wiedergegeben, die Modifikation des Fasermaterials ist aus anschaulichen Gründen nicht aufgeführt. In den Abbildungen 3.17 und 3.18 wird dies anhand eines typischen Migrationspfades ergänzt.

Als exemplarische Trajektorie fungiert der Pfad aus Abbildung 3.16 mit $\kappa_{\text{hapto}} = 0$. Der Faservektor $\mathbf{f}(t, \mathbf{x})$ an der Stelle \mathbf{x} zur Zeit t erfährt genau dann eine Modifikation, wenn wenigstens eine Gewichtsfunktion $w_i(t, \mathbf{x})$ positiv ist. Wie im vorherigen Abschnitt dargelegt, werden Dichte $r = \|\mathbf{f}\|$ und Richtung $\omega = \mathbf{f}/\|\mathbf{f}\|$ der Fasern separat modelliert. Zunächst wird auf die erste Größe näher eingegangen.

Der initiale konstante Dichtewert $r_i := 0.1$ liegt bei dem gewählten Parametersatz dabei deutlich unter dem Gleichgewichtswert $r_s = 16/11 \approx 1.45$. Die rechte Seite der Differentialgleichung (3.28) ist immer größer oder gleich Null, woraus folgt, dass die Dichte monoton wachsend ist. Der Zuwachs ist in Abbildung 3.17(b) zu erkennen.

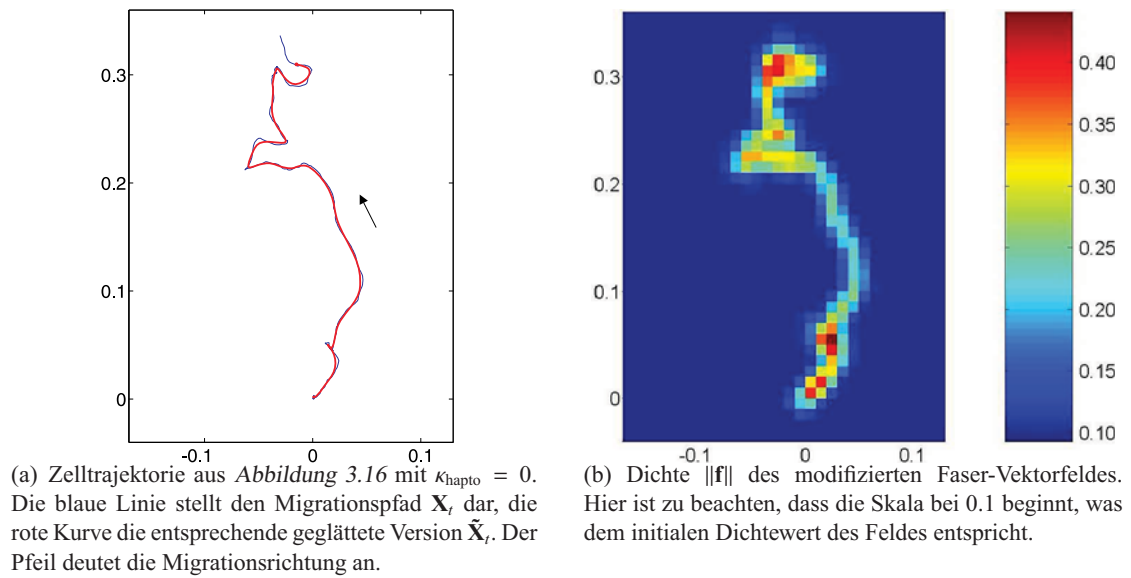


Abbildung 3.17: Migrationspfad und Dichteverteilung des Kollagens als Resultat der Modifikation des Faser-Vektorfeldes durch die Zelle während ihrer Migration.

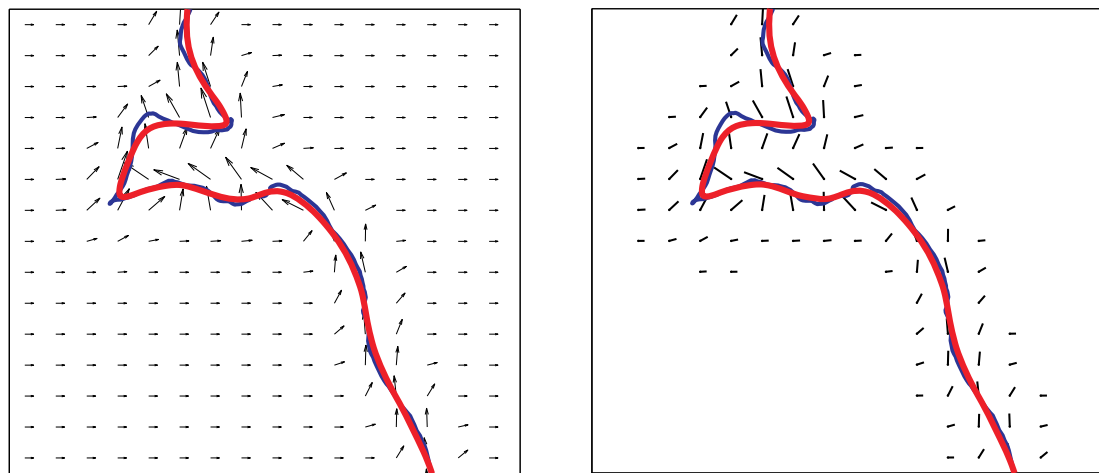


Abbildung 3.18: Migrationspfad und Orientierung des Faser-Vektorfeldes.

Die Gegenüberstellung der Abbildungen 3.17(a) und 3.17(b) zeigt, dass an Stellen, an denen sich die Zelle länger aufhält wesentlich mehr Kollagen produziert wird. Im Unterschied dazu fällt der Dichtezuwachs im mittleren Abschnitt der Trajektorie gering aus. Dort war die Bewegungsrichtung der Zelle eher geradlinig und die Verweildauer an diesen Stellen kurz, so dass dort nur wenig Fasermaterial abgelagert wurde.

Eine identische Skalierung der Faktoren p_f und d_f ändert aufgrund der Quotientenbildung nichts am Gleichgewichtszustand r_s . Man überlegt sich leicht, dass der Gleichgewichtszustand schneller angenähert wird, wenn die Parameter p_f und d_f um denselben Faktor vergrößert werden.

Die durch eine migrierende Zelle bedingte Winkeländerungen des Vektorfeldes sind in *Abbildung 3.18* dargestellt. Gemäß Gleichung (3.34) wird das Maß der Richtungsänderung durch den Parameter κ bestimmt und bei dieser Wahl ist deutlich die Orientierung der ursprünglichen Faservektoren parallel zur geglätteten Zelltrajektorie zu beobachten. In *Abbildung 3.18(a)* ist an jedem Gitterknoten \mathbf{x}_n der Faservektor $\mathbf{f}(\cdot, \mathbf{x}_n)$ als Pfeil dargestellt. Anhand dieser Darstellungen sind die Richtungs- und Längenänderungen gut zu erkennen. Um den lokalen Einfluss der Zellen zu veranschaulichen sind in *Abbildung 3.18(b)* lediglich die durch die Zellen modifizierten Feldvektoren dargestellt.

3.4 Algorithmische Aspekte des Migrationsmodells

3.4.1 Der Hauptalgorithmus

Zunächst werden die wesentlichen Gleichungen des Modells in kontinuierlicher Formulierung zusammengetragen. Die Details sind in den entsprechenden vorhergehenden Abschnitten angegeben.

Die charakteristischen Größen der i -ten Zelle sind der Ortsprozess $\mathbf{X}_t^{(i)}$ und der Geschwindigkeitsprozess $\mathbf{V}_t^{(i)}$. Die zentralen Gleichungen lauten in der kontinuierlichen Formulierung

$$d\mathbf{X}_t^{(i)} = \mathbf{V}_t^{(i)} dt \quad , \quad (3.39)$$

$$d\mathbf{V}_t^{(i)} = -\beta\mathbf{V}_t^{(i)} dt + \Psi_{\text{chemo}}(\mathbf{V}_t^{(i)}, \nabla c(t, \mathbf{X}_t^{(i)})) dt + \Psi_{\text{hapto}}(\mathbf{V}_t^{(i)}, \mathbf{f}(t, \mathbf{X}_t^{(i)})) dt + \alpha d\mathbf{W}_t^{(i)} \quad . \quad (3.40)$$

Die Gleichungen für das Faser-Vektorfeld $\mathbf{f}(t, \mathbf{x})$ an der Stelle \mathbf{x} zur Zeit t ergeben sich zusammengefasst wie folgt:

$$\begin{aligned} \frac{dr}{dt}(t, \mathbf{x}) &= (p_f - d_f r(t, \mathbf{x})) \sum_{i=1}^N w(\mathbf{x}, \tilde{\mathbf{X}}^{(i)}(t - \tau), \tilde{\mathbf{V}}^{(i)}(t - \tau)) \quad , \\ \frac{d\theta}{dt}(t, \mathbf{x}) &= -\kappa \|\hat{\mathbf{V}}\| \sin(\theta(t, \mathbf{x})) \quad , \\ \omega(t, \mathbf{x}) &= \mathbf{R}_n(\theta(t_0, \mathbf{x}) - \theta(t, \mathbf{x}))\omega(t_0, \mathbf{x}) \quad , \\ \mathbf{f}(t, \mathbf{x}) &= r(t, \mathbf{x})\omega(t, \mathbf{x}) \quad . \end{aligned}$$

Zur numerischen Realisierung müssen sowohl das Zeitintervall als auch das räumliche Gebiet, die „region of interest“ (ROI), diskretisiert werden.

Das Zeitintervall $[0, T]$ wird äquidistant mit der Schrittweite Δt zerlegt, d.h. für die Knoten der

Zeitvariablen gilt $t_j = j\Delta t$. Die Diskretisierung der ROI erfolgt der Einfachheit halber ebenfalls mit konstanter Schrittweite h in alle Richtungen und das resultierende Gitter wird mit Ω_h bezeichnet. Um nicht jeweils zwischen dem zwei- oder dreidimensionalen Fall unterscheiden zu müssen, werden die Stützstellen aus Ω_h in der Multiindex-Notation geschrieben. Entsprechend gilt für ein Element $\mathbf{x}_n \in \Omega_h$

$$\mathbf{x}_n = \begin{cases} (x_{n_1}, y_{n_2}) & , d = 2 \\ (x_{n_1}, y_{n_2}, z_{n_3}) & , d = 3 \end{cases} .$$

Das Verfahren ist in pseudocodeähnlicher Form in *Algorithmus 1* wiedergegeben. Zur vereinfachenden Schreibweise wird dabei $(\mathbf{X}_j^{(i)}, \mathbf{V}_j^{(i)}) := (\mathbf{X}_{t_j}^{(i)}, \mathbf{V}_{t_j}^{(i)})$ sowie $\mathbf{f}(j, \mathbf{x}_n) := \mathbf{f}(t_j, \mathbf{x}_n)$ gesetzt, wobei die letzte Notation analog für alle auf dem Gitter definierten Größen übertragen wird.

Algorithmus 1 : Fibroblastenmigration und EZM-Modifikation.

Input : $(\mathbf{X}_0^{(i)}, \mathbf{V}_0^{(i)})$ für alle $i \in \{1, \dots, N\}$,
 $\mathbf{f}(0, \mathbf{x}_n)$ und $\nabla c(0, \mathbf{x}_n)$ für alle $\mathbf{x}_n \in \Omega_h$
 $\tau = k\Delta t$ für ein $k \in \mathbb{N}$

for $j = 0, 1, 2, \dots$ **do**
 for $i = 1:N$ **do**
 Bestimme $\nabla c(j, \mathbf{X}_j^{(i)})$ und $\mathbf{f}(j, \mathbf{X}_j^{(i)})$ durch Interpolation
 Berechne $(\mathbf{X}_{j+1}^{(i)}, \mathbf{V}_{j+1}^{(i)})$
 end
 if $j \geq k$ **then**
 Berechne $(\tilde{\mathbf{X}}_{j-k}^{(i)}, \tilde{\mathbf{V}}_{j-k}^{(i)})$ für alle $i \in \{1, \dots, N\}$
 for $\mathbf{x}_n \in \Omega_h$ **do**
 Berechne $w(\mathbf{x}_n, \tilde{\mathbf{X}}_{j-k}^{(i)}, \tilde{\mathbf{V}}_{j-k}^{(i)})$ für alle $i \in \{1, \dots, N\}$
 Berechne $r(j+1, \mathbf{x}_n)$ und $\theta(j+1, \mathbf{x}_n)$ als numerische Lösungen der gewöhnlichen Differentialgleichungen

$$\dot{r}(t, \mathbf{x}_n) = (p_f - d_f r(t, \mathbf{x}_n)) \sum_{i=1}^N w(\mathbf{x}_n, \tilde{\mathbf{X}}^{(i)}(t - \tau), \tilde{\mathbf{V}}^{(i)}(t - \tau))$$

$$\dot{\theta}(t, \mathbf{x}_n) = -\kappa \|\tilde{\mathbf{V}}\| \sin(\theta(t, \mathbf{x}_n))$$

 mit den Anfangswerten

$$r(t_j, \mathbf{x}_n) = r(j, \mathbf{x}_n) \quad , \quad \theta(t_j, \mathbf{x}_n) = \theta(j, \mathbf{x}_n)$$

 Berechne die Rotationsachse $\mathbf{n} = (\mathbf{f}(j, \mathbf{x}_n) \times \bar{\mathbf{V}}) / \|\mathbf{f}(j, \mathbf{x}_n) \times \bar{\mathbf{V}}\|$
 Berechne $\omega(j+1, \mathbf{x}_n) = \mathbf{R}_{\mathbf{n}}(\theta(j, \mathbf{x}_n) - \theta(j+1, \mathbf{x}_n)) \omega(j, \mathbf{x}_n)$
 Setze $\mathbf{f}(j+1, \mathbf{x}_n) = r(j+1, \mathbf{x}_n) \omega(j+1, \mathbf{x}_n)$
 Berechne $\nabla c(j+1, \mathbf{x}_n)$
 end
 end
end

Algorithmus 1 repräsentiert eine sehr komprimierte Version der gesamten Modellierung. Neben den aufgeführten Hauptaspekten sind eine Vielzahl weiterer Details, Spezialfälle und zusätzlicher Modellierungsfragen zu behandeln. Dies wird in den nächsten Abschnitten systematisch erarbeitet.

3.4.2 Permeabilität des Gebietsrandes

Die Berandung der ROI stellt in der Regel keine räumliche Barriere für die Zellen dar, da meist nur ein Ausschnitt aus der EZM betrachtet wird, die sich über die Grenzen des Bildausschnitts hinaus fortsetzt. So kommt es natürlich vor, dass die Fibroblasten bei ihrer Migration den Rand des Gebiets überschreiten. Bei der numerischen Umsetzung werden diese Zellen dann aus der Simulation herausgenommen, d.h. ihre Trajektorien brechen ab. Ohne eine zusätzliche Impfung mit „neuen“ Zellen käme es somit im Verlauf der Simulation zu einer Verarmung an Fibroblasten. Aus Sicht der Modellierung gibt es mehrere sinnvolle Möglichkeiten, das Einführen neuer Zellen in die ROI zu gestalten. Im zweidimensionalen Fall besteht die einfachste Variante darin, nach der Entnahme eine neue Zelle willkürlich in die EZM zu setzen und die Simulation auf die übliche Weise fortzuführen. Dies kann biologisch dahingehend interpretiert werden, dass aus benachbarten Schichten Zellen in die Simulationsebene eindringen. Im dreidimensionalen Fall ist dies nicht möglich. Hier kann bspw. eine neue Zelle ebenfalls randomisiert in die EZM eingesetzt werden, jedoch muss dies in der Nähe einer anderen Zelle geschehen. Dies trägt dem natürlichen Prozess der Mitose (Zellteilung) Rechnung. Dabei wird zunächst vernachlässigt, dass sich eine teilende Zelle nicht oder nur mit geringer Geschwindigkeit fortbewegt. Eine andere Möglichkeit besteht darin, nach jedem Ausscheiden eine neue Zelle zufällig am Rand des Gebiets zu platzieren und ihren initialen Geschwindigkeitsvektor ins Gebietsinnere zu richten. Da nun aufgrund der Stochastizität der Prozesse nicht auszuschließen ist, dass die Zellen bald ihre Richtung ändern und das Gebiet wieder verlassen, würde dies zu einer unnatürlichen Erhöhung der Zell- und Faserdichte in der Nähe der Gebietsränder führen.

In realen Szenarien können sich Knochen, Organe oder anderes zelluläres Gewebe in der ROI befinden. Diese Strukturen stellen für die Zellen unüberwindbare Hindernisse dar. Trifft ein Fibroblast auf ein solches Hindernis, so ändert er seine Geschwindigkeit derart, dass er sich wieder vom Rand entfernt oder an ihm entlang gleitet. Eine algorithmische Behandlung solcher Kollisionsfälle wird im nächsten Unterabschnitt ausführlicher erarbeitet.

Der Austausch von Fibroblasten wird mathematisch in den Algorithmus integriert, indem jeder Zelle eine Boole'sche Funktion zugeordnet wird. Ihre Funktionswerte spiegeln wider, ob die Zelle zum betreffenden Zeitpunkt noch in der Simulation enthalten ist oder nicht. Dies setzt man numerisch mit einem Indexvektor um, dessen Einträge nur die Werte 0 oder 1 annehmen. Hat etwa der i -te Eintrag den Wert 1, so bedeutet dies, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Zelle i noch in der Simulation enthalten ist. Entsprechend laufen bei der numerischen Umsetzung von *Algorithmus 1* die Schleifen lediglich über die Indizes, bei denen die Boole'sche Funktion den Wert 1 liefert. Dies bedeutet einen enormen Laufzeitgewinn, da sich mitunter die Anzahl der Zellen in der Simulation rasch erhöhen kann.

3.4.3 Impermeable Strukturen

Wie bereits erwähnt, können in der ROI Strukturen enthalten sein, die für die Fibroblasten undurchdringliche Barrieren darstellen. Dabei kann es sich um natürliche Strukturen, wie Knochen oder Organe handeln, aber auch künstliche Implantate oder pathologische Strukturen sind möglich. Im zweidimensionalen Fall werden die Barrieren durch Polygonzüge, im dreidimensionalen Fall durch Oberflächensegmente wie beispielsweise Dreiecke repräsentiert.

Befinden sich solche Strukturen in der EZM, so ist in jedem Zeitschritt für jede Zelle zu überprüfen, ob die neu berechnete Position $\mathbf{X}_{j+1}^{(i)}$ im Innern einer Struktur liegt, bzw. ob die Strecke zwischen $\mathbf{X}_j^{(i)}$ und $\mathbf{X}_{j+1}^{(i)}$ die Struktur an einer Stelle schneidet. Lösungsansätze für derartige Kollisionstests sind seit langem bekannt [45; 48] und werden hier nicht weiter vertieft. Zu bemerken ist hier lediglich, dass die Schwierigkeit weniger in der mathematischen Formulierung, als in der Entwicklung von schnellen Algorithmen besteht.

Wird nun eine Kollision mit einer impermeablen Struktur detektiert, so kann die Translokation von \mathbf{X}_j nach \mathbf{X}_{j+1} nicht stattfinden. In diesem Fall wird die Zelle in stumpfem Winkel und tangential zur Oberfläche abgelenkt. Dabei reduziert sie gleichzeitig ihre Geschwindigkeit um einen Faktor $\eta_s \in (0, 1)$. Offensichtlich kann dieser Algorithmus bei konkaven Strukturen zu einem Festfahren in einer einspringenden Ecke führen. Dies wird vermieden, indem eine Zelle, die mehr als drei Kollisionen in einem Zeitschritt detektiert, der Simulation entnommen wird. Eine andere Möglichkeit wäre, die Richtung um 180° umzudrehen, so dass ein Entweichen aus der Sackgasse ermöglicht wird.

3.4.4 Attraktantenverteilung und Diffusion

Wie in Kapitel 3.1 beschrieben, produziert der Tumor Stoffe, die von Entzündungszellen enzymatisch abgebaut werden. Diese Zellen befinden sich vermehrt in der Nähe der Karzinome, wo sie katalytisch aktiv werden. Die Spaltprodukte diffundieren frei in der EZM und bewirken bei den Fibroblasten eine positive Chemotaxis. Um die mathematische Modellierung der Entzündungszellenpopulation zu vermeiden, wird die vereinfachte Annahme gemacht, dass der Tumor selbst den Chemoattraktanten produziert.

Die Ränder des Karzinoms und anderer histologischer Strukturen sind in der Regel äußerst komplex. In einem Segmentierungsprozess werden die Strukturen eines histologischen Schnittpräparats klassifiziert und die Umriss polygonal approximiert. Der Ablauf des Segmentierungsprozesses ist im Anhang ausführlich erläutert. In *Abbildung 3.19* sind ein realer Gewebeschnitt und das entsprechende Segmentierungsergebnis gegenübergestellt.

Beim gegenwärtigen Stand der Forschung stehen für den Attraktanten keine Angaben über reale Dichteverteilungen und Produktionsraten zur Verfügung. Aus diesem Grunde werden vereinfachte Annahmen gemacht, die es erlauben, eine sinnvolle Konzentrationsverteilung als Lösung einer geeigneten Diffusionsgleichung zu berechnen. Nach den Modellannahmen in Abschnitt 3.1 kann die Lösung der Diffusionsgleichung auf einem Gebiet mit komplexen inneren Rändern vermieden werden. Der Stoff diffundiert dabei auf ganz Ω , aber mit lokal unterschiedlichen Raten. Zur Vermeidung von Neumannschen Randbedingungen wird das Gebiet künstlich vergrößert und mit homogenen Dirichletdaten gerechnet. Um zusätzliche Notationen auszuschließen, wird das vergrößerte Gebiet ebenfalls mit Ω bezeichnet.

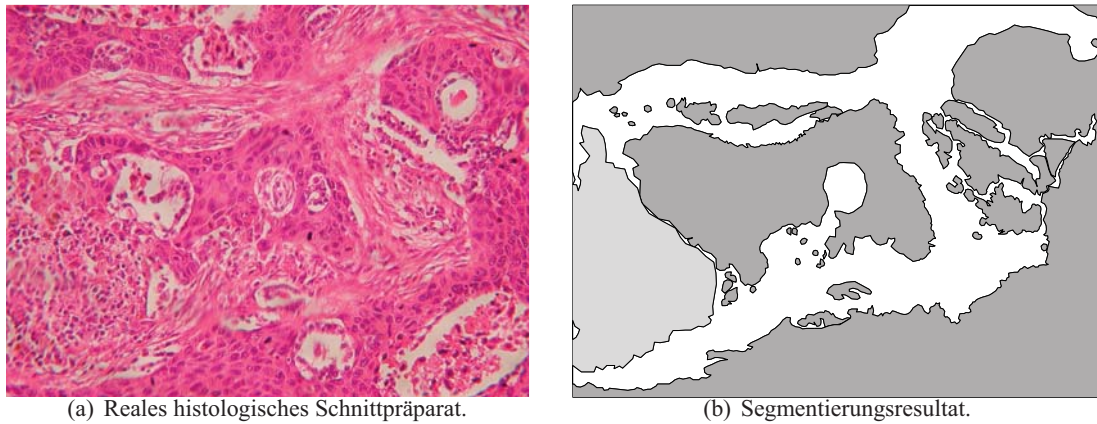


Abbildung 3.19: Gegenüberstellung des realen Bildes und des entsprechenden Segmentierungsergebnisses. Im rechten Bild ist Tumorgewebe dunkelgrau und gesundes Gewebe hellgrau unterlegt. Die weiß belassenen Gebiete repräsentieren die EZM.

Es sei also $\Omega \subset \mathbb{R}^d$ für $d \in \{2, 3\}$ und $c(t, \mathbf{x})$ bezeichne die Attraktantenkonzentration an der Stelle $\mathbf{x} \in \Omega$ zur Zeit $t \in [0, T]$. Da prinzipiell Quellen und Senken im Gebiet enthalten sein können, lautet das Anfangsrandwertproblem (ARWP) [53, Kap. 0.2]

$$\begin{aligned}
 \text{(PDGL)} \quad & c_t = \operatorname{div}(\mu(\mathbf{x})\operatorname{grad}(c)) + p(t, \mathbf{x}) \quad , \quad \mathbf{x} \in \Omega, t \in (0, T] \quad , \\
 \text{(AB)} \quad & c(0, \mathbf{x}) = c_0(\mathbf{x}) \quad , \quad \mathbf{x} \in \Omega \quad , \\
 \text{(RB)} \quad & c(t, \mathbf{x}) = 0 \quad , \quad \mathbf{x} \in \partial\Omega, t \in (0, T] \quad .
 \end{aligned}$$

Es bezeichnet χ_T die charakteristische Funktion des Karzinoms und χ_S die charakteristische Funktion des gesunden Gewebes. Der Diffusionskoeffizient μ nimmt nach den Modellannahmen nur zwei Werte $0 < \mu_1 \ll \mu_2$ an:

$$\mu(\mathbf{x}) = \begin{cases} \mu_1 & , \text{ falls } \chi_T(\mathbf{x}) = 1 \text{ oder } \chi_S(\mathbf{x}) = 1 \quad , \\ \mu_2 & , \text{ sonst} \quad . \end{cases} \quad (3.41)$$

Als numerisches Verfahren wird ein Differenzenverfahren mit konstanter Ortsschrittweite h verwendet. Die Zeitschrittweite Δt sei ebenfalls konstant. Bei expliziten Verfahren müssen h und Δt das parabolische Schrittweitenverhältnis erfüllen, um Stabilität zu gewährleisten. Dieses lautet für die relevanten Dimensionen [76]:

$$\Delta t \leq \begin{cases} \frac{h^2}{4D} & , \text{ falls } d = 2 \\ \frac{h^4}{6D} & , \text{ falls } d = 3 \end{cases} \quad ,$$

wobei $D := \sup\{\mu(\mathbf{x}) \mid \mathbf{x} \in \Omega\}$. Da die maximale Zeitschrittweite je nach Gebietsdiskretisierung und Diffusionskoeffizient sehr klein werden kann, wählt man zur Lösung des ARWPs in der Regel implizite oder semiimplizite Verfahren. In dieser Arbeit wird im zweidimensionalen Fall

eine semiimplizite ADI (alternating direction implicit)-Methode verwendet, die auf dem Crank-Nicolson-Verfahren basiert. Durch eine geschickte Bildung der Differenzenquotienten mit einer geeigneten Auswertung des Reaktionsterms $p(t, \mathbf{x})$ gelingt sowohl bezüglich der Zeit- als auch der Ortschaftweite eine Approximation der Ordnung zwei. Die Idee des ADI-Verfahrens besteht darin, zwei halbe implizite Zeitschritte zu berechnen, wobei der Differenzenquotient jeweils nur in eine Ortsrichtung wirkt. In der Literatur ist diese Technik unter dem Namen *Operator Splitting* zu finden [90, Kap. 7.3]. Der Vorteil ist, dass in diesem Fall lediglich tridiagonale Gleichungssysteme zu lösen sind, was auf direkte Art mit dem *Thomas-Algorithmus* realisiert werden kann [90, Kap. 3.4]. Der Aufwand wächst dabei lediglich linear mit der Anzahl der Knoten. Eine genauere Beschreibung und Analyse des verwendeten ADI-Verfahrens im zweidimensionalen Fall ist im Anhang zu finden.

3.5 Numerische Experimente

Die Algorithmen werden zunächst auf ein Testszenario angewendet, um die Auswirkung der Änderung der wesentlichen Parameter zu untersuchen. Dieses enthält zwei kreisförmige Strukturen: Die eine repräsentiert ein Karzinom, die andere fungiert nur als räumliche Barriere und dient somit der Kontrolle. Anschließend wird das Programm an Segmentierungsdaten getestet, die aus einem realen, histologischen Schnittpräparat gewonnen wurden. Numerische Experimente in drei Raumdimensionen bilden den zweiten Hauptteil dieses Kapitels. Beginnend mit dem einfachsten, werden die Versuchsaufbauten in den nachfolgenden Kapiteln näher erläutert.

3.5.1 Testszenario in 2D

In Bezug auf die realen Daten wird ein rechteckiges Gebiet derselben Größe, d.h. der Länge 213 Längeneinheiten (LE) und der Breite 155 LE betrachtet. In dieses sind zwei Kreisscheiben mit Radius $r = 20$ LE eingebettet (siehe *Abbildung 3.20*). Sofern nicht anders angegeben, ist in den Abbildungen aus darstellerischen Gründen die ROI auf $[0, 2.13] \times [0, 1.55]$ skaliert.

Die linke, dunkelgrau gefüllte Struktur repräsentiert das Karzinom, welches den Attraktanten produziert. Dieser wird in die extrazelluläre Matrix (EZM) abgegeben, wo er frei diffundieren kann. Für die nachfolgenden numerischen Experimente werden gemäß Gleichung (3.41) die Diffusionskonstanten $\mu_1 = 0.01$ und $\mu_2 = 1$ festgelegt. Die initiale Attraktantenverteilung ist $c(0, \mathbf{x}) = \chi_T(\mathbf{x})$. Nach 200 Zeitschritten des ADI-Verfahrens zur Schrittweite $\Delta t = 10^{-4}$ wird die Rechnung abgebrochen und die Konzentration als konstante Attraktantenverteilung in die Experimente integriert. *Abbildung 3.21* gibt die resultierende Verteilung, sowie die Norm des Gradienten graphisch wieder.

Die Stoffdichte nimmt außerhalb des Karzinoms rasch ab. Wegen der initialen Symmetrie ist der Stoff auch während der Diffusion in Tumornähe radialsymmetrisch um die Kreisscheibe verteilt. Der Attraktant kann auch in das gesunde Gewebe eindringen, worin er sich sehr langsam ausbreitet. Die Dichte im Innern der Kontrollstruktur ist allerdings sehr gering, so dass sie in *Abbildung 3.21(a)* kontrastlich nicht zu sehen ist. Lediglich der abrupte Übergang zwischen der EZM und der Struktur ist am linkem Kreisrand zu erkennen.

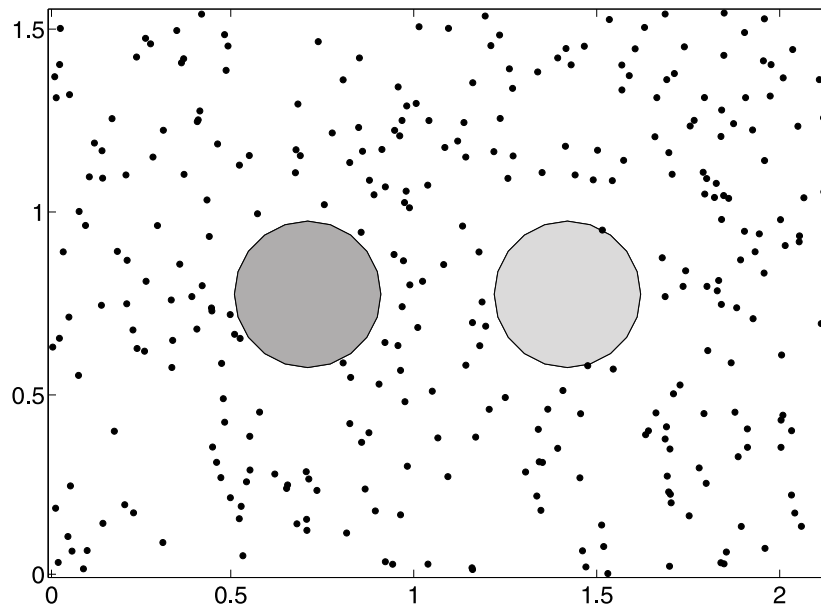


Abbildung 3.20: Einfaches Testszenario in 2D. Die linke Kreisscheibe repräsentiert ein Karzinom, die rechte stellt gesundes Gewebe dar. Letzteres bleibt chemotaktisch stumm und stellt für die Zellen lediglich eine räumliche Barriere dar. Die schwarzen Punkte sind die initialen Positionen der $N_0 = 312$ Zellen.

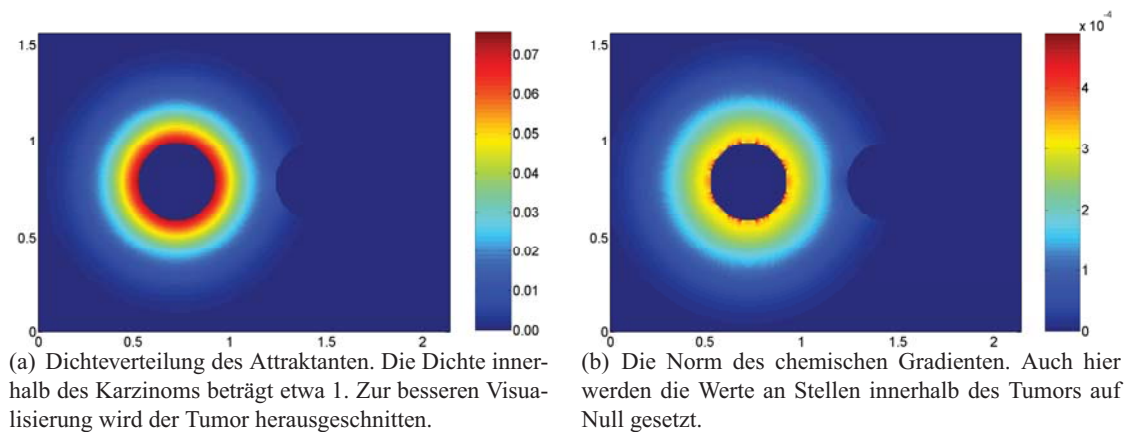


Abbildung 3.21: Dichteverteilung und Norm des chemischen Gradienten. Diese Verteilungen werden für die Dauer der Experimente als konstant vorausgesetzt.

Die Faserverteilung zu Beginn des Experiments hat starken Einfluss auf das Endresultat, was später am Beispiel demonstriert wird. Zunächst wird die initiale Dichte der Fasern auf Null gesetzt. Das hat zur Folge, dass das Fasermaterial ausschließlich während der Simulation durch die Zellen produziert und modifiziert wird. Zu Beginn werden in die EZM $N_0 = 312$ Zellen an zufällige Positionen gesetzt. Dies entspricht einer mittleren Zelldichte von etwa 100 Zellen pro Flächeneinheit. Die anfänglichen Geschwindigkeitsbeträge sind ebenfalls randomisiert gewählt, wobei eine Gleichverteilung auf dem Intervall $[0, 1]$ zugrunde gelegt wird. Dies entspricht einer physiologisch sinnvollen Maximalgeschwindigkeit von etwa $67\mu\text{m}/\text{h}$. Die initiale Richtung ist für jede Zelle ein zufälliger Vektor der Einheitssphäre \mathcal{S}^1 , wobei der Winkel gleichverteilt auf $[0, 2\pi]$ ist. Die Startpositionen $\mathbf{X}_0^{(i)}$ für $i \in \{1, \dots, N_0\}$ sind in *Abbildung 3.20* durch Punkte dargestellt. Die Zeitschrittweite beträgt $\Delta t = 2^{-3}$ Zeiteinheiten (ZE). Es werden bei den folgenden Simulationen jeweils 2688 Zeitschritte mit dem ESO1.0-Verfahren berechnet. Dies entspricht mit der gewählten Skalierung einem Beobachtungszeitraum von 42 Stunden.

Sowohl für Chemo-, als auch für Haptotaxis wird der Impulsterm gemäß Modell (M6) verwendet, wobei für den Glättungsparameter $\varepsilon = 10^{-4}$ gilt. In der Literatur ist für den Verzögerungsparameter τ ein Wert von neun Minuten angegeben [16]. In dieser Arbeit gilt $\tau = 3\Delta t$, was einer Zeitspanne von etwa 22 Minuten entspricht. Der Wert wurde erhöht, weil die verbesserte Approximation der Morphologie eine größere Zelllänge impliziert. Es vergeht also bei vergleichbarer Geschwindigkeit eine längere Zeit, bis der Fibroblast bei seiner Migration eine Stelle in der EZM überschreitet. Da nun nach den Modellannahmen das neue Fasermaterial am hinteren Ende der Zelle in der Matrix abgelegt wird, ist der Parameter τ entsprechend etwas größer angesetzt worden.

Als Glättungsoperator wird das Moving-Average-System der Länge $M = 24$ mit $M_1 = 3$ und $M_2 = 20$ verwendet. Mit dieser Wahl werden Werte bis zu drei Zeitschritte nach dem Glättungszeitpunkt $(t - \tau)$ berücksichtigt. Wegen $\tau = 3\Delta t$, ist $M_1 = 3$ gerade der maximale Wert, der möglich ist, um ein kausales Filter zu beschreiben. In die Berechnung des geglätteten Prozesses gehen also alle Informationen ein, die zu einem bestimmten Zeitpunkt verfügbar sind.

Mittels des beschriebenen Verfahrens und den geometrischen Eingaben gelingt eine anschauliche Darstellung der wesentlichen Mechanismen der modellierten Zellwanderung. Da Chemo- und Haptotaxis im Fokus der Modellierung gerichteter Migrationsphänomene stehen, werden sogenannte Auslassversuche durchgeführt. Dies bedeutet, dass wechselseitig die jeweiligen Impulse integriert oder vernachlässigt werden. Somit erhält man die vier in *Tabelle 3.4* aufgeführten Kombinationen.

Zuerst wird nun ein Kontrollexperiment durchgeführt, bei dem keinerlei gerichtete Impulse wirksam sind, d.h. sowohl Chemo- als auch Haptotaxis vernachlässigt werden. Anschließend wird die Chemotaxis als einziger gerichteter Impuls integriert und die Haptotaxis vernachlässigt. Der umgekehrte Fall ist Ausgangspunkt für das nächste Experiment. Bei der abschließenden Simulation beeinflussen dann beide Impulse die Geschwindigkeitsprozesse der Zellen.

Wirken keine äußeren Kräfte auf den Geschwindigkeitsvektor, so entspricht das stochastische Differentialgleichungssystem (3.39) und (3.40) gerade den Langevin-Gleichungen aus Kapitel 2.2.5, bzw. ist ein Spezialfall von Modell (M1). Nach Kapitel 2.2.5 wird der Ortsprozess \mathbf{X}_t durch den in \mathbf{X}_0 startenden Prozess

$$\tilde{\mathbf{X}}_t := \mathbf{X}_0 + \frac{\alpha}{\beta} \mathbf{W}_t$$

Tabelle 3.4: Die vier Varianten der Taxien. Der Haken bedeutet, dass der entsprechende Richtungsimpuls den Geschwindigkeitsprozess beeinflusst.

Simulation	Chemotaxis	Haptotaxis
a)		
b)	✓	
c)		✓
d)	✓	✓

approximiert. Es handelt sich also bei den Trajektorien in *Abbildung 3.23* im Wesentlichen um Brownsche Bewegungen. Da im betrachteten Zeitraum keine größeren Translokation der Zellen stattfinden, ergibt sich, dass der Projektionsterm $\sum_i w_i$ in Gleichung (3.28) an einigen Stellen über längere Zeit positiv bleibt. Daraus folgt, dass der Gleichgewichtszustand $r_s = p_f/d_f$ nahezu erreicht wird: Bei dem numerischen Experiment in *Abbildung 3.22(a)* beträgt die maximale Kollagendichte r_{\max} etwa 98.8% des Gleichgewichtszustands. Daneben finden sich jedoch auch Stellen in der EZM, die von den Fibroblasten nicht tangiert und an denen somit auch keine Fasern produziert wurden. Die Kollagendichte ist in diesem Experiment also stark heterogen verteilt (vgl. *Abbildung 3.22(a)*).

In Abschnitt 3.2.8 wurde bereits ansatzweise untersucht, dass chemotaktische, aber keine haptotaktischen Impulse wirken. Dort wurden die Trajektorien im konstanten Gradientenfeld bei variierendem Chemotaxisparameter κ_{chemo} studiert. In diesem Abschnitt ist das Feld variabel: Die Zellen erfahren einen Migrationsimpuls in Richtung des Tumorrepräsentanten. Da der Rand dieser Struktur für Fibroblasten eine unüberwindliche Barriere darstellt, kommt es dort zu einer erhöhten Zelldichte. Zwar werden die Zellen in diesem Fall nicht durch die Fasern in ihrer Migration beeinflusst, sie produzieren aber fortwährend neues Fasermaterial. Dies resultiert in einer ringförmigen Kollagenansammlung in der Umgebung des Tumors. Der maximale Dichtewert erreicht mit 99.2% nahezu den Gleichgewichtszustand. Die Faserdichte ist in *Abbildung 3.22(b)* graphisch dargestellt.

Die rechte Kontrollstruktur ist chemotaktisch stumm, weshalb es dort nicht zu einer Ansammlung von Fibroblasten kommt. Dies wiederum induziert eine signifikant niedrigere Kollagendichte in Randnähe.

Abbildung 3.23(b) zeigt die Trajektorien und illustriert deutlich die Tendenz der gerichteten Migration in Tumornähe. In größerer Entfernung zum Karzinom, wie etwa im rechten Viertel der ROI, ist augenscheinlich keine chemotaktisch induzierte Wanderung zu erkennen: Die Trajektorien ähneln dort den Brownschen Bewegungen.

Das Bild der Migrationspfade ändert sich grundlegend, wenn haptotaktische Impulse wirken. Ist bereits in der Nähe der gegenwärtigen Zellposition Fasermaterial vorhanden, so gilt $\Psi^{(\text{hapto})} \neq \mathbf{0}$ in der Geschwindigkeitsgleichung (3.40) und es wirkt ein Impuls parallel zum mittleren Faserlauf. Da die Richtungen des Vektorfeldes in der Regel lokal nur wenig variieren, folgt dass auch $\Psi^{(\text{hapto})}$ über einige Zeitschritte hinweg einen bevorzugten Kurs aufweist. Dadurch wird

sich wiederum die Orientierung des Geschwindigkeitsvektors über mehrere Zeitschritte hinweg nicht stark ändern. So kommt es insgesamt zu einer erhöhten Translokation, was die *Abbildungen 3.23(c)* und *3.23(d)* deutlich illustrieren. Weiterhin ist bei dieser Parameterwahl die Tendenz zur Ausbildung von Fasersträngen zu beobachten. Dieses Phänomen ist für die medizinische Implikation bedeutsam, da es ein diagnostisches Charakteristikum der DSR darstellt.

Ist in *Abbildung 3.22(c)* die Kollagendichte vergleichsweise homogen über die Fläche der EZM verteilt, so zeigt *Abbildung 3.22(d)* in der Umgebung der linken Kreisscheibe eine erhöhte Dichte. Dies ist das erwartete Resultat der Chemotaxis, die einen Migrationsimpuls in Richtung des Karzinoms bewirkt. Entsprechend kommt es in diesem Experiment zu einer erhöhten Fibroblastendichte im Randbereich des Tumors. Folglich werden dort mehr Fasern produziert, was im Verlauf des Experiments zur Ausbildung einer Kollagenkapsel um das Karzinom führt (vgl. *Abbildung 3.23(d)*). Eine solche Kapselbildung kann bei realen Tumoren für den Krankheitsverlauf von zentraler Bedeutung sein: Ist das umhüllende Kollagenfasergeflecht dicht genug, kann der Tumor mechanisch an der Ausbreitung gehindert werden. Im Idealfall bleibt die eingeschlossene Wucherung gutartig und eine Metastasierung entfällt.

Den Abschluss dieses Paragraphen bildet ein Experiment, das aufzeigen soll, inwiefern sich bereits initial vorhandenes Kollagen auf die Migrationsprozesse auswirkt. Wie bei den vorherigen Simulationen sind die beiden Kreisscheiben als impermeable Strukturen in die EZM integriert. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden lediglich in die obere Hälfte des betrachteten Gebiets Fasern eingefügt. Die untere Hälfte bleibt leer und dient der Kontrolle.

Es werden drei benachbarte rechteckige Gebiete generiert, auf denen jeweils ein konstantes Vektorfeld erklärt ist. Das mittlere Feld hat die Dichte $\|\mathbf{f}(t_0, \cdot)\| = 0.5$ und eine parallel zur x_1 -Achse verlaufende Richtung. Die beiden äußeren Vektorfelder weisen dieselben Normen auf, ihre Richtungen verlaufen jedoch parallel zur x_2 -Achse. Bis auf diese initiale Faserverteilung werden alle Größen und Parameter des Experiments von *Abbildung 3.22(c)* übernommen.

Abbildung 3.24(a) illustriert, dass in Gebieten mit vorgegebenem Vektorfeld die Trajektorien der Zellen nahezu parallel zum Vektorfeld verlaufen. Dieses Beibehalten der induzierten Bewegungsrichtung ist gerade ein charakteristisches Phänomen, welches durch die Haptotaxis beschrieben wird. Auffällig ist in *Abbildung 3.24(b)* die stark erhöhte Faserdichte an den Schnittstellen der drei Gebiete. Dies resultiert aus der Tatsache, dass diese Stellen vermehrt von den Fibroblasten überschritten wurden. Die Erklärung hierfür ist offensichtlich: Die Zellen folgen bevorzugt den bereits angelegten Bahnen und gemäß der Richtungsvektorenanordnung des Feldes werden sowohl aus der Horizontalen, als auch aus der Vertikalen die Fibroblasten zu den Schnittstellen hingeführt. Als Konsequenz der erhöhten Zellfrequentierung wird an diesen Stellen auch vermehrt Fasermaterial in der EZM abgelagert.

Als Folgerung des letzten Experiments kann formuliert werden, dass die Struktur eines initialen Feldes großen Einfluss auf den Migrationsverlauf nimmt. Deshalb ist es bei Simulationen mit realen Daten wünschenswert, nicht nur mit Segmentierungsdaten der Gewebeumrisse, sondern auch mit Informationen bezüglich Faserdichte und -richtung arbeiten zu können. Dies ist beim gegenwärtigen Stand der Forschungen noch nicht möglich. Erste Ideen und Ansätze zur Behebung dieses Defizits sind jedoch in der Entwicklung. Dazu werden nach Möglichkeit einzelne Fasern segmentiert. Eine sogenannte *Formfaktoranalyse* der Daten gibt dann Aufschlüsse über die Geometrien der Strukturen. Diese Informationen können möglicherweise zur Generierung besserer Eingabedaten verwendet werden.

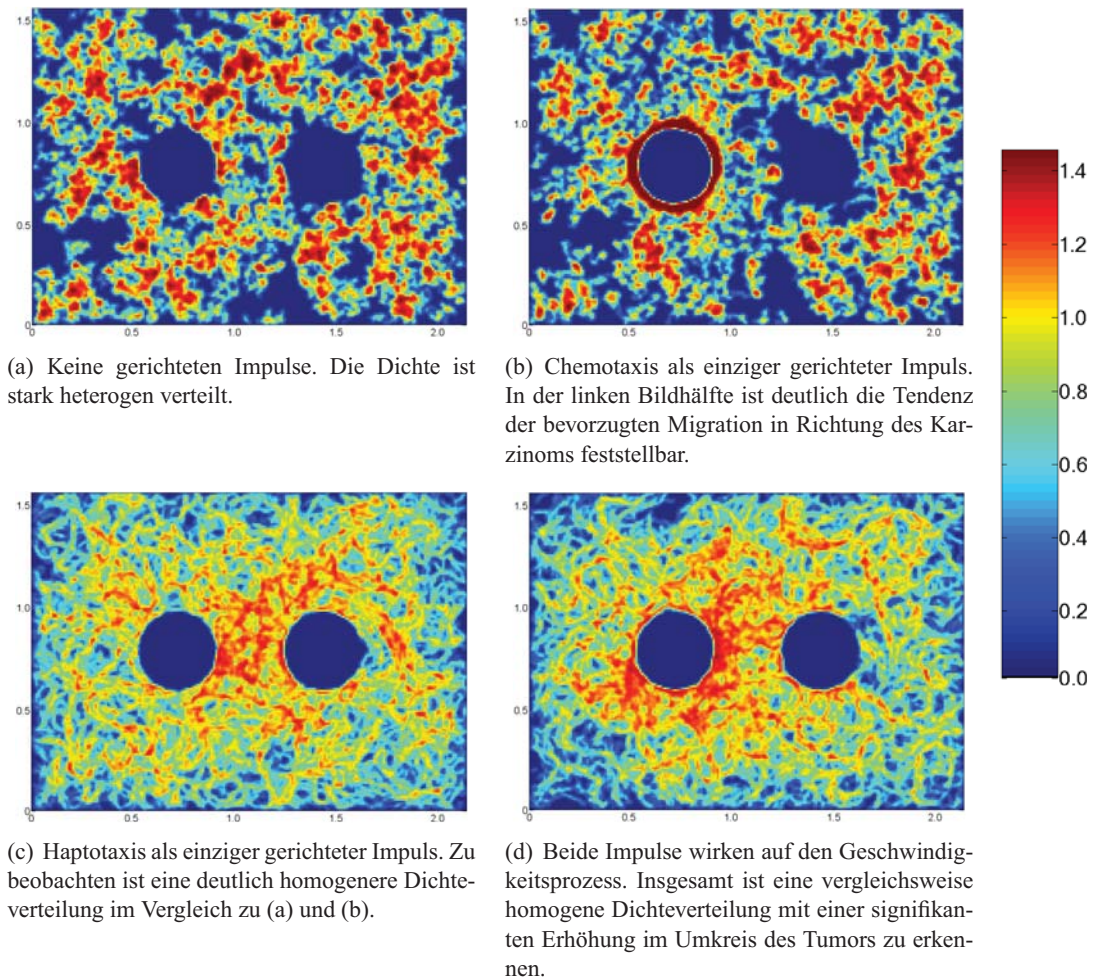
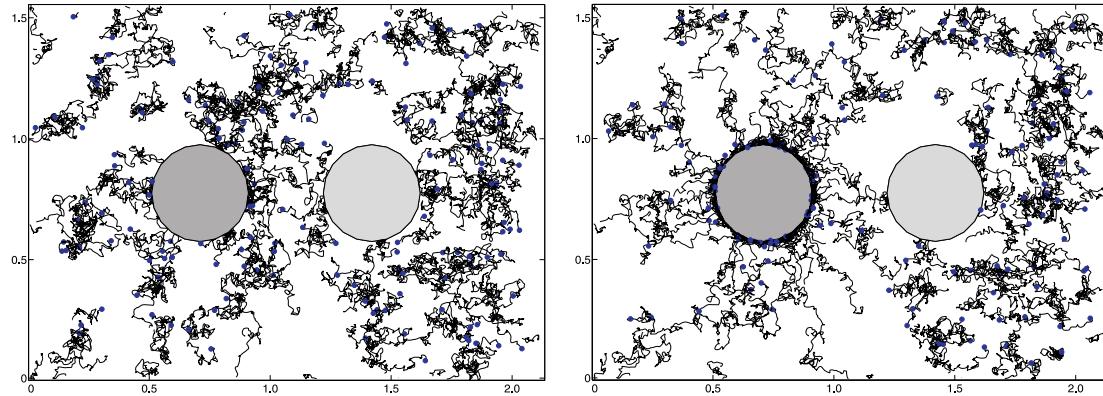
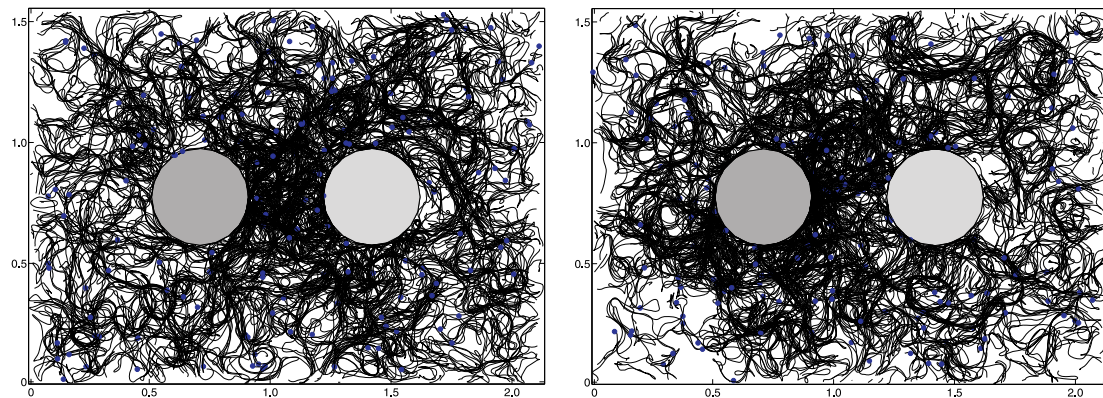


Abbildung 3.22: Darstellung der Faserdichten für die numerischen Experimente gemäß Tabelle 3.4. Die nicht im Text angegebenen Parameter sind: $\kappa_{chemo} = 800$, $\kappa_{hapto} = 20$, $\alpha = 0.25$, $\beta = 0.8$, $p_c = 0.064$, $d_c = 0.044$, $\kappa = 0.1$.



(a) Keine gerichteten Impulse wirken auf die Geschwindigkeitsprozesse der Zellen. Die Trajektorien der Ortsprozesse gleichen Brownschen Bewegungen.

(b) Chemotaxis als einziger gerichteter Impuls. In der linken Bildhälfte ist deutlich die Tendenz der bevorzugten Migration in Richtung des Karzinoms erkennbar.



(c) Haptotaxis als einziger gerichteter Impuls. Die Zellen legen im Vergleich zu (a) und (b) deutlich größere Strecken zurück. Lokal sind Faserstrangbildungen sind zu beobachten.

(d) Beide gerichtete Impulse üben Einfluss auf den Geschwindigkeitsprozess aus. Die Trajektorien sind vergleichbar mit (c), jedoch ist aufgrund der Chemotaxis die Zelldichte in der Umgebung des Tumors erhöht.

Abbildung 3.23: Darstellung der geglätteten Trajektorien für die Auslassversuche gemäß Tabelle 3.4. Zur besseren Übersicht wird nur jeder zweite simulierte Zellpfad dargestellt. Die blauen Punkte markieren die Endpositionen der Fibroblasten. Die Parameter sind in Abbildung 3.22 angegeben.

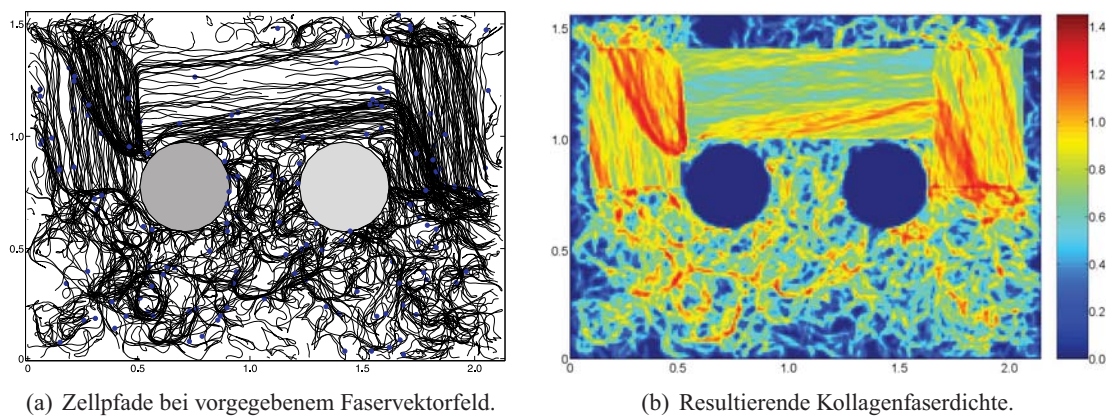


Abbildung 3.24: Simulationsergebnisse bei Vorgabe eines initialen Faservektorfeldes, wenn ausschließlich Haptotaxis als gerichteter Impuls auf den Geschwindigkeitsprozess der Zellen wirkt. Wie in den vorherigen Simulationen gilt $\kappa_{\text{hapto}} = 20$ und die Anzahl der Zeitschritte ist $T = 2000$. Alle weiteren Parameter wurden wie oben gewählt und sind in der Abbildung 3.22 bzw. im Text angegeben. Zur besseren Übersicht wird nur jeder zweite simulierte Zellpfad in a) dargestellt. Die blauen Punkte markieren die Endpositionen der Fibroblasten.

3.5.2 Reale Segmentierungsdaten

Basis dieser Experimente sind Informationen über die Morphologie und Histologie von Gewebestrukturen eines realen histologischen Schnittpräparats. Das fixierte und gefärbte Schnittpräparat wurde bereits in *Abbildung 3.1* dargestellt. Die festen Strukturen, d.h. die Karzinome und das gesunde Gewebe wurden manuell von medizinischem Fachpersonal mit der prototypischen Software SeViSe segmentiert. Eine Beschreibung der Arbeitsschritte ist im Anhang aufgeführt. Bei sämtlichen Flächen außerhalb der genannten Strukturen handelt es sich um die extrazelluläre Matrix. In dieser können sich die Fibroblasten frei bewegen und reagieren auf chemo- und haptotaktische Impulse.

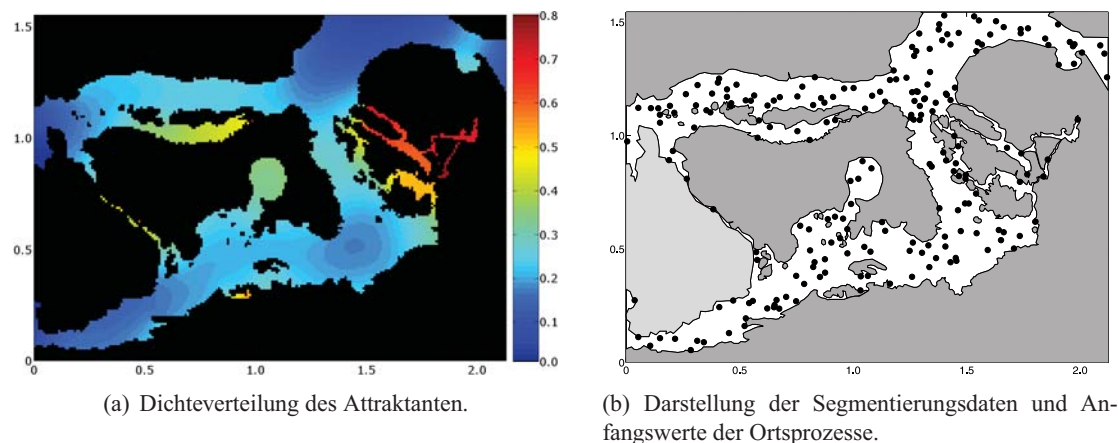


Abbildung 3.25: Anfangsdaten der Simulationen, wenn die Geometrie auf den realen Gewebestrukturen basieren.

Die Annahmen bezüglich der Verteilung des Attraktanten sind mit denen des einfachen Test-szenarios identisch. Die numerisch bestimmte Stoffdichte ist in *Abbildung 3.25(a)* graphisch dargestellt. Auffällig ist hier die erhöhte Konzentration innerhalb der schmalen Kanäle im rechten Bildteil. Auch in Buchten des Tumorgewebes kommt es zu einer verstärkten Ansammlung des Attraktanten.

Dies beruht auf der Tatsache, dass zwar die Konzentration in den Kanälen sehr hoch ist, die Norm des Gradienten und somit die Konzentrationsunterschiede gering sind. Aufgrund dieses flachen Konzentrationsgefälles kommt es nicht zu einem raschen Abfließen aus den Kanälen und Buchten.

Zu Beginn der Experimente werden $N_0 = 210$ Zellen randomisiert in der EZM verteilt. Der Ausschnitt des Gewebepräparats entspricht einem Rechteck der Länge 2.13 mm und der Breite 1.55 mm. Anhand der Segmentierungsdaten kann die Fläche der EZM über eine Maskierung der Strukturen geschätzt werden. Demnach beläuft sich die initiale Dichte auf etwa 200 Zellen pro Quadratmillimeter.

Bei den numerischen Experimenten ist $1 \text{ ZE} = 1h$ und $1 \text{ LE} = 100\mu\text{m}$, d.h. das Gebiet hat die Größe $213 \times 155 \text{ LE}^2$. Wie im vorhergehenden Abschnitt wird die ROI in den Abbildungen auf $[0, 2.13] \times [0, 1.55]$ skaliert. Zur besseren Vergleichbarkeit sind alle Parameter identisch mit

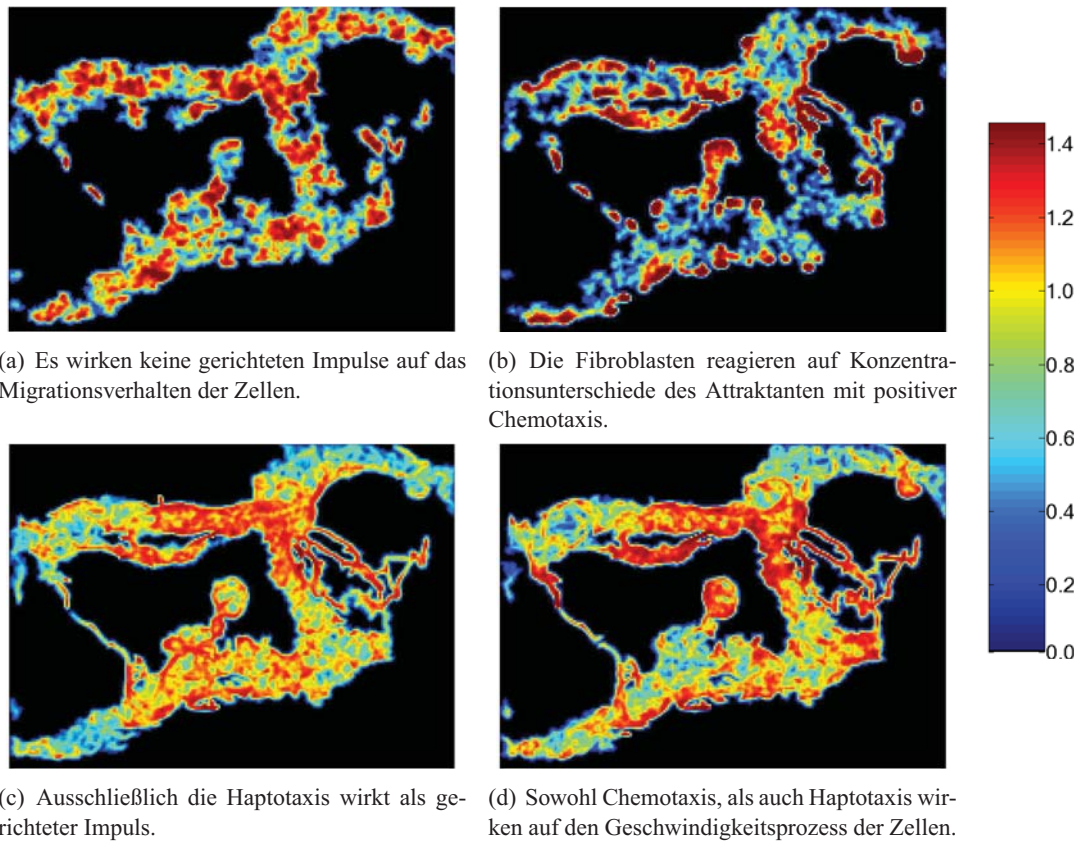
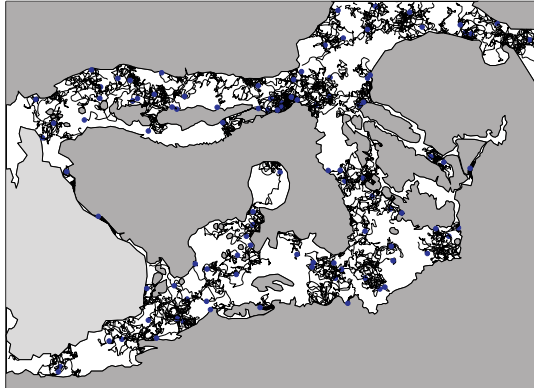


Abbildung 3.26: Dichteverteilungen des Fasermaterials als Resultat der Simulationen gemäß Tabelle 3.4. Zur besseren Visualisierung ist die Maske der Gewebestrukturen jeweils schwarz eingefärbt. Die Parameter der Simulationen sind in der Unterschrift zur Abbildung 3.22 bzw. im Text angegeben.

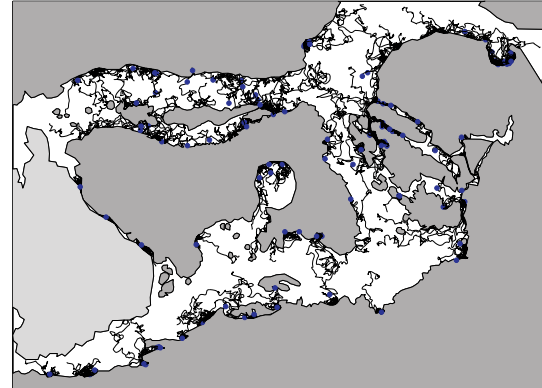
denen des vorherigen Abschnitts gewählt. Wie zuvor werden auch hier vier Auslassversuche gemäß Tabelle 3.4 durchgeführt und die Resultate gegenübergestellt.

Im Wesentlichen zeigen sich bei den realen Segmentierungsdaten die gleichen charakteristischen Merkmale bezüglich Trajektorienverlauf und Dichteverteilung wie beim Testszenario. Wirken keine gerichteten Impulse auf die Geschwindigkeitsprozesse der Zellen, so entsprechen die Trajektorien den Fluktuationen eines Wiener-Prozesses und die Zellen entfernen sich nicht weit von ihrer Ausgangsposition. Es kommt somit nicht zu größeren Translokationen der Zellen. Da die Fibroblasten ständig Kollagen produzieren, kommt es lokal zu hohen Dichten, was *Abbildung 3.26(a)* deutlich illustriert. Insgesamt zeigt sich also ein stark anisotropes Dichtebild.

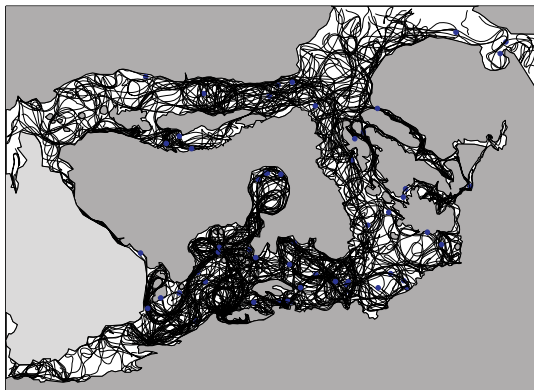
Reagieren die Fibroblasten auf chemische Reize mit einer positiven Chemotaxis, so kommt es erwartungsgemäß zu einer Zellaggregation an den Rändern der Tumore. Folglich wird in diesen Gebieten verstärkt Kollagen abgelagert (vgl. *Abbildung 3.26(b)*).



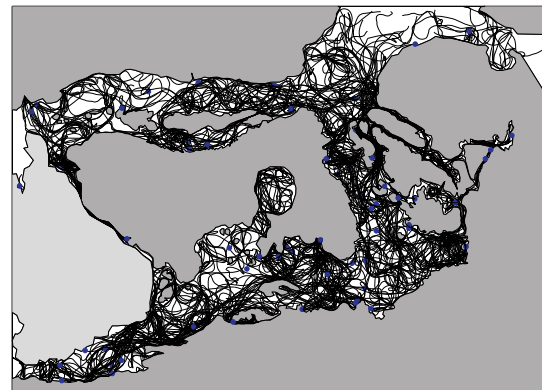
(a) Es wirken keine gerichteten Impulse auf die Geschwindigkeitsprozesse der Zellen. Die Trajektorien der Ortsprozesse gleichen den Brownschen Bewegungen.



(b) Chemotaxis als einziger gerichteter Impuls. Deutlich ist die Tendenz der bevorzugten Migration in Richtung der Tumorrepräsentanten feststellbar.



(c) Haptotaxis als einziger gerichteter Impuls. Die Zellen legen im Vergleich zu (a) und (b) deutlich größere Strecken zurück. Lokal sind Faserstrangbildungen zu beobachten.



(d) Beide gerichteten Impulse üben Einfluss auf den Geschwindigkeitsprozess aus. Die Trajektorien sind vergleichbar mit (c), jedoch ist die Zelldichte in der Umgebung der Tumorstrukturen erhöht.

Abbildung 3.27: Darstellung der geglätteten Trajektorien für die Auslassversuche gemäß Tabelle 3.4. Zur besseren Übersicht werden in (a) und (b) nur jeder zweite, in (c) und (d) jeder vierte simulierte Zellpfad dargestellt. Die blauen Punkte markieren die Endpositionen der Fibroblasten. Die Parameter sind im Text bzw. in Abbildung 3.22 angegeben.

Wirkt hingegen die Haptotaxis, d.h. erfolgt die bevorzugte Migration entlang der Adhäsionsgradienten, so fällt die Faserverteilung deutlich homogener aus. Bei Betrachtung der Trajektorien sind Gebiete auszumachen, die von den Zellen bevorzugt in paralleler Richtung durchlaufen werden. Dies bedeutet, dass es zu einer Faserstrangbildung kommt, was ein charakteristisches Merkmal der Haptotaxis darstellt.

Antworten die Zellen sowohl auf chemische Konzentrationsunterschiede als auch auf Adhäsionsgradienten, so ist wie im vorherigen Experiment das Kollagen relativ homogen in der EZM verteilt. Im Vergleich zu *Abbildung 3.26(c)* kommt es hier aufgrund der Chemotaxis zu einer verstärkten Migration in Richtung der Tumorstrukturen bzw. zu einer Wanderung entlang der betreffenden Ränder. Das letztere Verhalten zeigt sich insbesondere dann, wenn bereits parallel verlaufende Fasern an den Strukturrändern vorhanden sind. Dies kann zu einer Kapselbildung im Umfeld der Karzinome führen.

3.5.3 TestszENARIO in 3D

Beim gegenwärtigen Stand der Forschung sind keine realen Segmentierungsdaten vorhanden, die für numerische Simulationen in drei Raumdimensionen genutzt werden können. Aus diesem Grund wird zunächst ein TestszENARIO generiert. Dazu sind zwei Kugeln B_1, B_2 desselben Radius $R = 0.2$ LE in einem Quader $\Omega = [0; 2] \times [0; 1.5] \times [0; 1.5]$ LE³ platziert (siehe *Abbildung 3.28*). Die Kugel B_1 mit Mittelpunkt $M_1(0.67 | 0.75 | 0.75)$ repräsentiert einen Tumor. Die zweite Kugel B_2 mit Mittelpunkt $M_2(1.33 | 0.75 | 0.75)$ stellt eine gesunde Gewebestruktur dar. Gemäß der Modellannahmen produziert der Tumor den Attraktanten, der sich durch Diffusion in der ROI verteilt. Es wird die Annahme gemacht, dass die Stoffkonzentration c auf dem Rand der Kugel B_1 konstant ist, d.h. es gilt

$$c(\mathbf{x}, t) = c_0 \quad , \quad \mathbf{x} \in \partial B_1 \quad , \quad t \in [0, T] \quad .$$

Die Struktur B_2 sei für den Attraktanten ebenso permeabel wie die extrazelluläre Matrix. Das Gebiet wird unter Beibehaltung der Notationen so verschoben, dass der Mittelpunkt von B_1 im Ursprung liegt.

Der Gleichgewichtszustand c_s der Diffusionsgleichung ist für alle $\mathbf{x} \notin B_1$ die Lösung der Laplace-Gleichung

$$\Delta c_s(\mathbf{x}) = 0 \quad . \quad (3.42)$$

Unter der Annahme, dass sich das Diffusionsgebiet ins Unendliche erstreckt, ergeben sich die Randbedingungen

$$c_s(\mathbf{x}) = c_0 \quad , \quad \mathbf{x} \in \partial B_1$$

$$\lim_{\|\mathbf{x}\| \rightarrow \infty} c_s(\mathbf{x}) = 0 \quad .$$

Wegen der Radialsymmetrie des Gebiets hängt die Lösung von Gleichung (3.42) nur vom Radius $r := \|\mathbf{x}\|$ ab. Der dreidimensionale Laplace-Operator in Kugelkoordinaten lautet [27]:

$$\Delta = \frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial}{\partial r} + \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \sin \theta \frac{\partial}{\partial \theta} + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2}{\partial \phi^2}$$

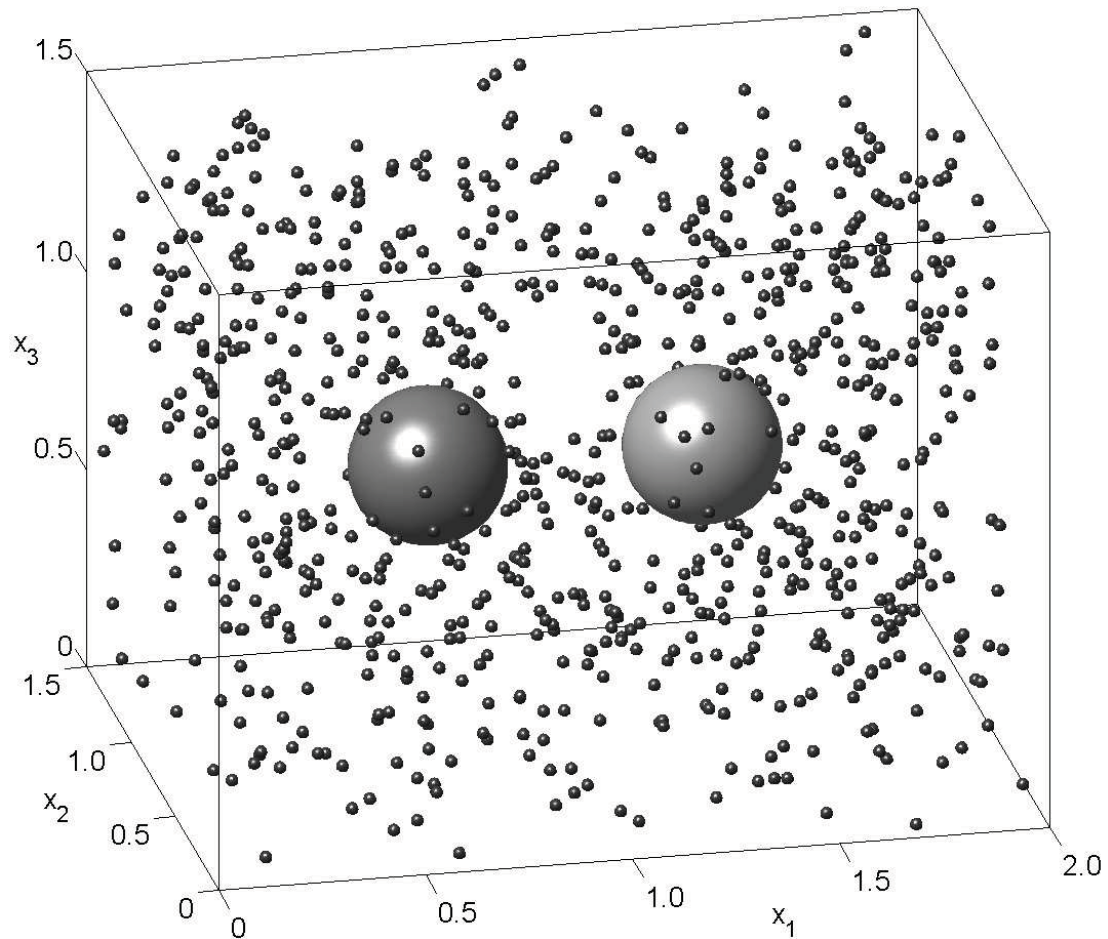


Abbildung 3.28: Geometrie des Testszenarios und initiale Zellverteilung. Die linke, dunkelgraue Kugel repräsentiert den Tumor, welcher den Attraktanten produziert. Die rechte, hellgraue Kugel bleibt chemotaktisch stumm und dient als Kontrollstruktur. In das quaderförmige Gebiet werden initial $N_0 = 800$ Fibroblasten geimpft, deren Positionen durch kleine schwarze Kugeln gekennzeichnet sind.

Aufgrund der Radialsymmetrie verschwinden alle Richtungsableitungen und die Laplace-Gleichung reduziert sich auf eine gewöhnliche Differentialgleichung. Die Gleichung zweiter Ordnung für $c_s = c_s(r)$ lautet

$$c_s''(r) + \frac{2}{r}c_s'(r) = 0 \quad , \quad r \geq R$$

mit den Randbedingungen

$$c_s(R) = c_0 \quad \text{und} \quad \lim_{r \rightarrow \infty} c_s(r) = 0 \quad .$$

Die Lösung ist

$$c_s(r) = \frac{Rc_0}{r}$$

und nach Rücktransformation des Gebiets ergibt sich für den Gradienten in kartesischen Koordinaten:

$$\nabla c_s(\mathbf{x}) = \frac{Rc_0}{\|\mathbf{m}_1 - \mathbf{x}\|^3}(\mathbf{m}_1 - \mathbf{x}) \quad ,$$

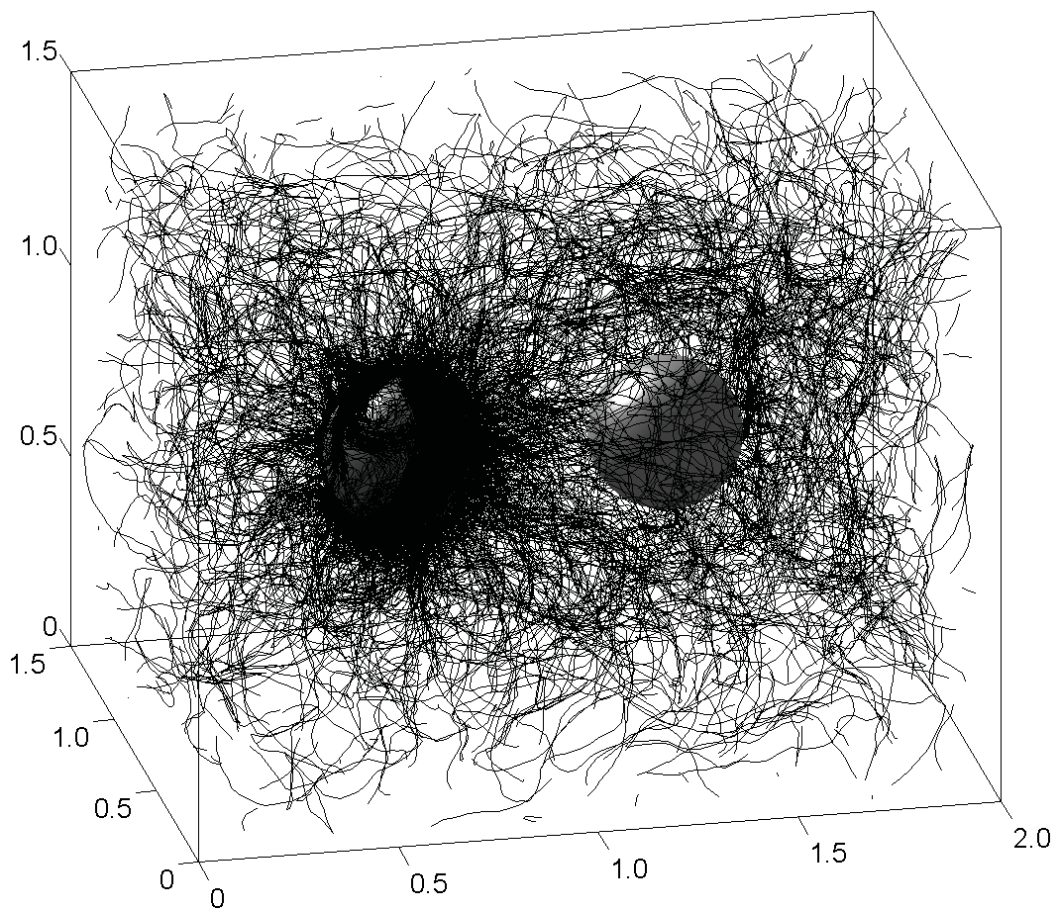
wobei \mathbf{m}_1 den Ortsvektor des Kugelmittelpunkts M_1 bezeichnet. In Ω werden außerhalb der beiden Kugeln $N_0 = 800$ Zellen zufällig verteilt (siehe *Abbildung 3.28*). Die Beträge der Anfangsgeschwindigkeiten sind wie im zweidimensionalen Fall zwischen 0 und 1 gewählt und die Anfangsrichtungen sind beliebige Vektoren der Einheitssphäre S^2 .

Erwartungsgemäß kommt es aufgrund der Chemotaxis zu einer erhöhten Fibroblastenaggregation in der Nähe der Tumorstruktur (vgl. *Abbildung 3.29(a)*). Da die Zellen Kollagen produzieren, entstehen auf der Kugeloberfläche lokal erhöhte Dichtewerte. Dies ist in *Abbildung 3.30* gut erkennbar, in der die Kollagendichten in neun verschiedenen Schnittebenen parallel zur x_1 - x_2 -Ebene dargestellt sind.

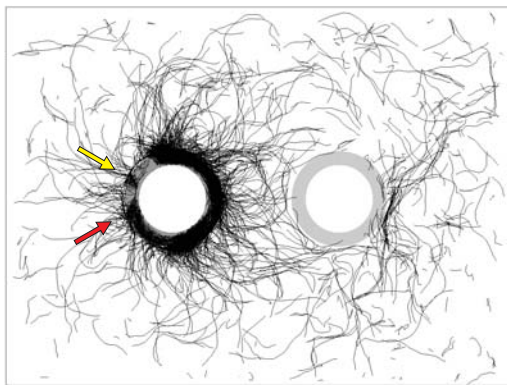
Die Ebenen schneiden die x_3 -Achse an den Stellen 0.71, 0.73, ..., 0.85; 0.87. Die erste Schnittebene ($x_3 = 0.71$) liegt oberhalb des Kugelmittelpunkts und die weiteren Ebenen folgen in äquidistanten Abständen. Der entsprechende Quader des Gebietsausschnitts $[0; 2] \times [0; 1.5] \times [0.71; 0.87]$ ist in *Abbildung 3.29(b)* aus der Vogelperspektive wiedergegeben.

Da neben der Chemotaxis die Haptotaxis auf den Geschwindigkeitsprozess der Fibroblasten wirkt, sind Zellen und Fasern nicht gleichmäßig auf der Kugeloberfläche verteilt, sondern es kommt zu einer Faserbündelung (siehe *Abbildung 3.29(c)*). Auffällig ist hier insbesondere, dass sich ein Ring aus überwiegend parallel verlaufenden Fasern bildet, der etwa äquatorial die Kugel umschließt. Dieser Torus ist auf den ersten drei Dichtedarstellungen von *Abbildung 3.30* zu erkennen. Da er in dieser Höhe etwa transversal getroffen wird, sind die lokalen Maxima im oberen und unteren Bereich der Schnittkreisscheibe gut zu erkennen. Daneben gibt es weitere Kollagenfaserbündel, die mit gelben bzw. roten Pfeilen in den *Abbildungen 3.29(b)* und *3.29(c)* markiert sind. Die zu diesen Fasersträngen gehörigen Dichteerhöhungen spiegeln sich auch in *Abbildung 3.30* wider.

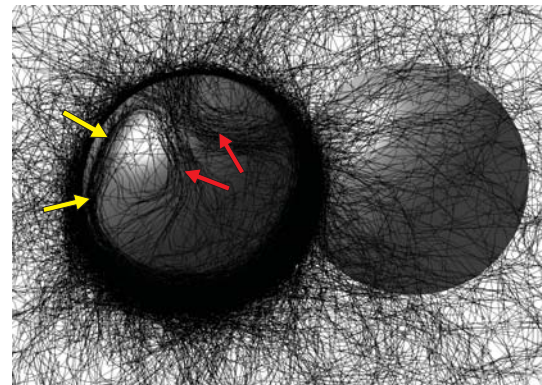
Sowohl *Abbildung 3.29* als auch *3.30* macht deutlich, dass manche Stellen auf der Kugeloberfläche nahezu ausgespart bleiben. Dies ist ein markanter Unterschied zum zweidimensionalen Fall, wo die Kreisscheibe praktisch vollständig von Kollagen umschlossen wird (vgl. *Abbildung 3.22(d)*).



(a) Geglättete Fibroblastentrajektorien nach 2000 Zeitschritten der Länge $\Delta t = 2^{-3}$.



(b) Ausschnitt von Ω samt den geglätteten Zelltrajektorien. Die begrenzenden Schnittebenen sind $x_3 = 0.71$ und $x_3 = 0.87$.



(c) Vergrößerte perspektivische Darstellung der Faserbündel auf der Kugel, die den Tumor repräsentiert.

Abbildung 3.29: Simulationsergebnisse in drei Dimensionen bei positiver Chemotaxis bezüglich der dunkelgrauen Kugel. Nicht im Text angegebene Modellparameter sind: $\alpha = 0.25$, $\beta = 0.8$, $\kappa_{\text{chemo}} = 40$, $\kappa_{\text{hapto}} = 50$, $p_c = 0.19$, $d_c = 0.13$.

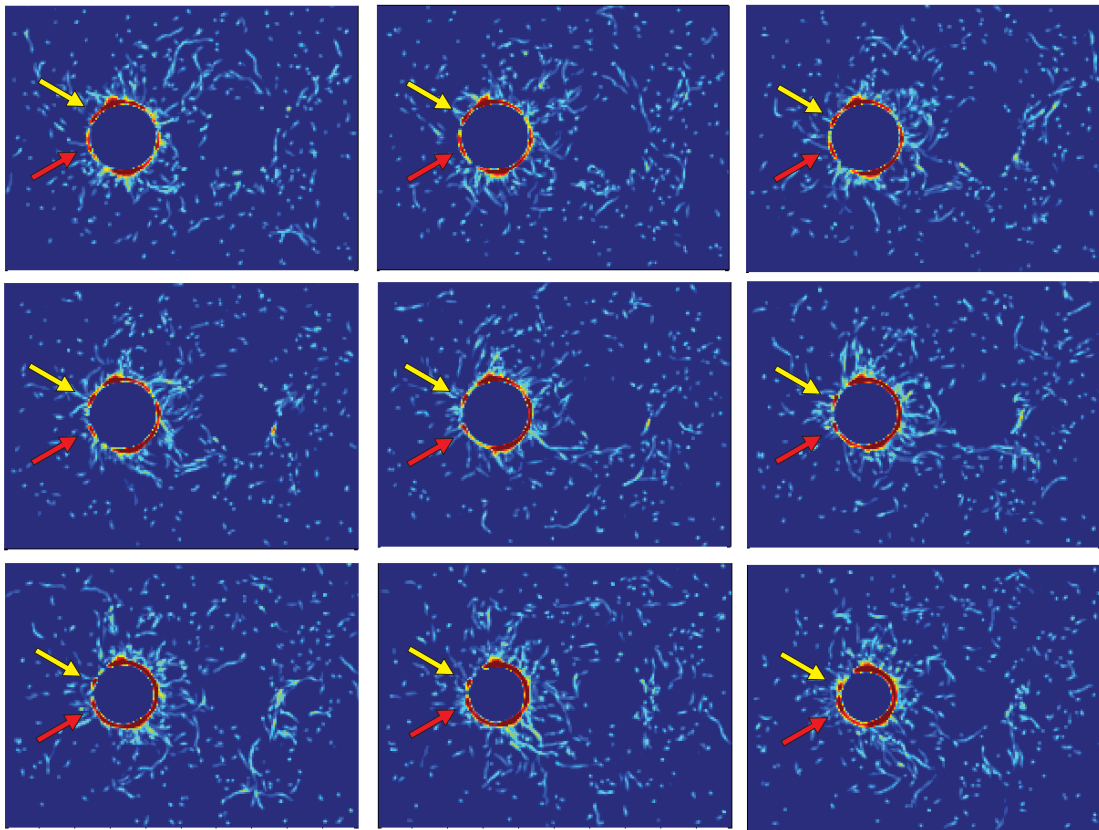


Abbildung 3.30: Parallel zur x_1 - x_2 -Ebene verlaufende Querschnitte der Faserdichte. Die erste Ebene schneidet die x_3 -Achse an der Stelle $x_3^{(1)} = 0.71$, die anderen folgen in äquidistanten Schritten der Länge 0.02 LE entlang der x_3 -Achse. Der rote bzw. gelbe Pfeil zeigt auf dasselbe Faserbündel wie in Abbildung 3.29.

3.6 Zusammenfassung

Die Zellen werden als Punktobjekte betrachtet, die durch ihre Position \mathbf{X}_t und Geschwindigkeit \mathbf{V}_t zur Zeit t charakterisiert sind. Beide Größen stellen verallgemeinerte Ornstein-Uhlenbeck-Prozesse dar. Diese Prozesse sind die Lösungen der verallgemeinerten Langevin-Gleichung

$$d \begin{bmatrix} \mathbf{X}_t \\ \mathbf{V}_t \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{I} \\ \mathbf{0} & -\beta \mathbf{I} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{X}_t \\ \mathbf{V}_t \end{bmatrix} dt + \begin{bmatrix} \mathbf{0} \\ \boldsymbol{\Psi}^{(\text{ext})} \end{bmatrix} dt + \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \alpha \mathbf{I} \end{bmatrix} d\mathbf{W}_t \quad .$$

Die Beschreibung eines gerichteten Impulses erfordert die Darstellung des externen Kraftterms $\boldsymbol{\Psi}^{(\text{ext})}$. Eingangs wurden verschiedene Taxis-Modelle vorgestellt und diskutiert. Dabei wurden sie in Bezug auf biologische Fragestellungen sowie auf analytische und numerische Aspekte hin untersucht. Auf der Basis eines Ansatzes von Cynthia Stokes [89] wurde ein neuer Impulsterm entwickelt, der sowohl zur Beschreibung der Chemotaxis als auch der Haptotaxis geeignet ist. Stellt die Beschreibung der Chemotaxis eine vergleichsweise einfache Aufgabe dar, so ist die Haptotaxis in Verbindung mit der Modifikation der EZM wesentlich komplexer. Der Grund liegt in der ständigen gegenseitigen Beeinflussung von Zellen und Fasern. Die wesentlichen Ideen für die Interaktionsgleichungen entstammen einer Arbeit von Dallan et al. [16].

Die Gesamtheit der Fasern wird als Vektorfeld beschrieben, das auf der ganzen ROI definiert ist. Der Betrag $\|\mathbf{f}(t, \mathbf{x})\|$ wird in diesem Kontext als mittlere Faserdichte an der Stelle \mathbf{x} zur Zeit t interpretiert. Der Einheitsvektor $\mathbf{f}(t, \mathbf{x})/\|\mathbf{f}(t, \mathbf{x})\|$ ist dann die mittlere Richtung.

Bei der numerischen Umsetzung wird die EZM als festes räumliches Gitter diskretisiert. Die Interaktion erfolgt, indem die Informationen der Zellen auf das Gitter projiziert und Werte von \mathbf{f} an Zellpositionen \mathbf{X}_t interpoliert werden (siehe *Abbildung 3.31*).

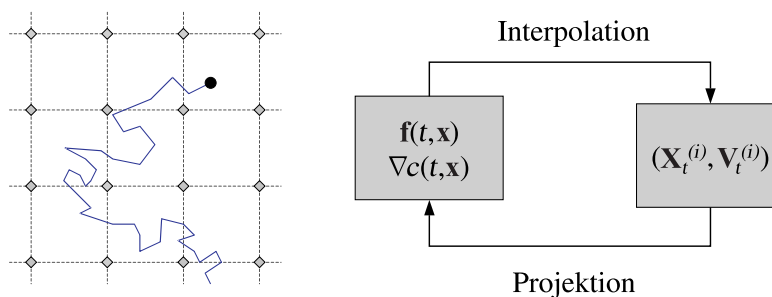


Abbildung 3.31: Linke Seite: Trajektorie eines Wiener-Prozesses innerhalb eines kartesischen Gitters. Die Gitterknoten sind mit grauen Rauten gekennzeichnet. Rechte Seite: Interaktion der Zielgrößen.

Die Projektion wird mit einer Gewichtsfunktion realisiert, die gewissermaßen als Approximation der Zellmorphologie betrachtet werden kann. Ihre Eigenschaften und Definition ähneln dabei der *point spread function* [37].

Das ursprüngliche Modell ist auf den zweidimensionalen Fall beschränkt und arbeitet mit einer algebraischen Gleichung für die Migrationsgeschwindigkeit. In dieser Arbeit erfolgte die Übertragung auf stochastische Prozesse, wobei die neuen Formulierungen ebenso im dreidimensionalen Raum gültig sind.

Zur Darstellung der Gewichtsfunktionen war es nötig, die stochastischen Prozesse \mathbf{X}_t und \mathbf{V}_t zu filtern, um den glatten Verlauf der Faserspur wiederzugeben. Es wurden dabei verschiedene Filter vorgestellt und deren Eigenschaften untersucht.

Die erarbeiteten Algorithmen wurden an zwei- und dreidimensionalen Szenarien getestet. An der Geometrie einer realen Vorgabe wurde zudem der Verlauf einer desmoplastischen Stromreaktion simuliert.

3.7 Diskussion

Im Kontext dieser Arbeit wurden alle Fasern simultan als Vektorfeld modelliert. Aufgrund dessen ist es möglich, Interaktionsgleichungen für die gesuchten Zielgrößen aufzustellen (vgl. *Abbildung 3.31*). Die Beschreibung einzelner Fasern hätte zur Folge, dass jeweils separate Gleichungen zu lösen sind, welche die entsprechenden chemischen und mechanischen Eigenschaften widerspiegeln. Ein möglicher Ansatz hierfür wäre, Fasern als eindimensionale Sequenzen viskoelastischer Segmente zu betrachten. Krümmung und Biegekräfte könnten dann beschrieben werden, indem neben Länge und Longitudinalkraft auch die Winkel zwischen zwei Abschnitten einbezogen werden. Mathematische Zugänge, die auf ein derart angelegtes Fasermodell grundsätzlich anwendbar wären, findet man bspw. bei Fauci [26]. Allerdings sind in der ROI im Allgemeinen sehr viele Fasern vorhanden, was einen großen Rechenaufwand mit sich bringt. Zudem werden in diesen Ansätzen Zug- und Reibungskräfte, die zwischen den Molekülketten entstehen, nicht berücksichtigt.

Modelle zur Zellmigration bei gleichzeitiger Modifikation des umgebenden Mediums in unipotenter Formulierung bezüglich der Raumdimension $d \in \{2, 3\}$ sind in der Literatur bisher nicht zu finden. Obwohl das vorgestellte Modell in vielerlei Hinsicht Vorteile gegenüber vergleichbaren Ansätzen aufweist, bleiben manche Aspekte der desmoplastischen Stromreaktion unberücksichtigt oder werden stark vereinfacht. Ein wesentliches Manko ist, dass die Gewebestrukturen, insbesondere Tumore, nicht expansiv sind. Deren Wachstum kann nicht unabhängig von den anderen Zielgrößen betrachtet werden. Denn einerseits verdrängt eine sich ausdehnende Struktur die Zellen in ihrer Nähe, wodurch sich ihre Trajektorien ändern. Andererseits verdichtet der wachsende Tumor die EZM in seiner Umgebung. Die mechanische Zugfestigkeit der Kollagenfasern kann wiederum das Wachstum beschränken. Wie diese biologischen Phänomene mathematisch erfasst und in das gegenwärtige Modell integriert werden können, muss in zukünftigen Forschungsarbeiten geklärt werden.

Evaluierung und Parameterbestimmung des gesamten Modells sind sehr schwierig. Bezüglich der Zellmigration gibt es relevante Ansätze. Ein Großteil der in der Literatur zu findenden Arbeiten bezieht sich auf die klassische Langevin-Gleichung (siehe Abschnitt 2.2.5) für die ungegerichtete Bewegung [21; 22]

$$\begin{aligned} d\mathbf{X}_t &= \mathbf{V}_t dt \quad , \\ d\mathbf{V}_t &= -\beta \mathbf{V}_t dt + \alpha d\mathbf{W}_t \quad . \end{aligned}$$

An späterer Stelle wird die Schätzung der Parameter α und β nochmals aufgegriffen und vertieft. Die Untersuchung gerichteter Bewegungsimpulse gestaltet sich weitaus komplizierter. Erste Ansätze werden in einem Artikel von Wolfgang Alt [5] beschrieben, in dem auch der *chemotrope*

Index (chemotropism index) eingeführt wird. Dieses Konzept wird in späteren Arbeiten des öfteren verwendet [25; 88; 92]. Fortgeführt wird die Thematik in der Dissertation von Edward Ionides [46], in welcher mittels *Maximum-Likelihood-Methoden* die Parameter der Modelle (M1) und (M2) geschätzt werden. Da dort von einem konstanten Feld ausgegangen wird, sind die Verfahren jedoch nicht ohne Weiteres auf das Migrationsmodell dieser Arbeit übertragbar. Eine Evaluierung bezüglich der Faserbeschreibung kann zurzeit nur bedingt geleistet werden. Aufgrund der komplexen Zusammenhänge bei den Interaktionsgleichungen ist das gesamte Modell zu untersuchen. Mit vereinfachter Gewichtsfunktion und einem deterministischen Migrationsansatz wird dies in einem Artikel von Dallon et al. [16] ausführlich diskutiert. Schwierig ist unter anderem die Quantifizierung der Zielgrößen: Da das Gewebe zuvor fixiert werden muss, ist die Erstellung von Zeitreihen histologischer Schnittpräparate unmöglich. Neuerdings finden sich erste Ansätze, die sich mit der Quantifizierung der biophysikalischen Faktoren auseinandersetzen [99]. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt der Forschung kann nur eine visuelle Bewertung der Resultate durch medizinisches Fachpersonal erfolgen. Ein potentieller Zugang zur Quantifizierung von Strukturen in histologischen Schnittpräparaten ist die Nutzung von sogenannten morphometrischen Werten, die aus segmentierten Daten gewonnen werden können. Diese Beschreibung geometrischer Objekte ist in der Informatik als *shape* oder *morphometric analysis* bekannt [101].

4 Rezeptorenverteilung und Zellmigration

In diesem zweiten Hauptteil der Arbeit wird ein Ansatz zur mathematischen Modellierung der Zellmigration vorgestellt, der sowohl zeitlich als auch räumlich auf einer kleineren Skala operiert. Wird in Kapitel 3 der Einfluss migrierender Zellen auf die extrazelluläre Matrix studiert, so lautet nun die Frage, wie sich molekulare Prozesse in der Zellmembran auf das Verhalten der Zelle auswirken. Dieser zweite Ansatz betrachtet dabei die Zellen nicht als Punktobjekte, sondern als Volumina bzw. Flächen, bei denen an verschiedenen Membransegmenten unterschiedliche chemische und physikalische Prozesse stattfinden können.

Die wesentlichen biologischen Grundlagen zur Zellmigration wurden bereits in Kapitel 1 ausführlich dargelegt. Zur Wiederholung und zum Verständnis der biologischen und physikalischen Basisannahmen des folgenden Modells werden die wichtigsten Fakten kurz aufgegriffen. Anschließend wird, basierend auf vereinfachenden Annahmen, ein physikalisches Modell erstellt. Eine mathematische Analyse sowie numerische Experimente schließen sich an.

4.1 Einleitung

Tierische Zellen besitzen im Gegensatz zu pflanzlichen Zellen keine Zellwand, sondern eine mehr oder weniger flexible Zellmembran. Manche tierische Zellen sind nicht fest in ein Gewebe eingebunden, sondern sind gewissermaßen frei beweglich. Beispiele hierfür sind Leukozyten (weiße Blutkörperchen), Fibroblasten oder Spermien beim Menschen. Auch bei Einzellern, wie etwa Amöben, Pantoffel- oder Geißeltierchen treten Migrationserscheinungen auf. Bei diesen Wanderungen kann man grundsätzlich zwischen zwei Bewegungsarten unterscheiden: Schwimmen und Kriechen. Schwimmende Zellen, wie etwa die Pantoffeltierchen, besitzen einen schlagenden oder rotierenden Schwanz bzw. kleine Haare, welche durch Flimmerbewegungen einen Antrieb erzeugen können. Kriechende Zellen benötigen ein Substrat, mit dem sie eine kurze Bindung eingehen und auf das sie durch diese Haftung Kräfte übertragen können. Dazu werden von der Zellmembran kleine fingerhandschuhartige Scheinfüßchen (sog. Pseudopodien) ausgestülpt, welche mit dem Substrat eine reversible Bindung eingehen können. Einzelne Zellen besitzen keine Muskeln und können nicht wie Vielzeller aktiv ihr Gewicht verlagern. Die Gewichtsverlagerung geschieht hier durch Plasmaströme im Zellinnern, die durch ein Druckausgleichbestreben zustande kommen. Ähnlich wie Muskelzellen besitzen einzellige Organismen jedoch intrazelluläre Eiweißstrukturen, das sogenannte Cytoskelett, welches stark verzweigt das gesamte Cytoplasma durchzieht und in der Zellmembran verankert ist. Es dient neben der Formstabilisierung auch der Übertragung und Generierung von Zugkräften, da für kurze Zeit kontraktile Elemente aufgebaut werden können.

In der Zellmembran sitzen viele Makromoleküle, die mit Stoffen des umgebenden Mediums Komplexe bilden können. Bei den extrazellulären Stoffen spricht man von Liganden, welche an

die spezifischen Rezeptoren andocken können. Kommt eine solche Bindung zustande, kann dies eine lawinenartige Kettenreaktion in der Zellmembran und im Zellinnern bewirken. Das externe Signal ist somit in ein internes übersetzt worden.

Bei den Liganden kann es sich um frei diffundierende Chemikalien handeln oder auch um Komplexe, die fest im Medium verankert sind, sodass eine direkte Kraftübertragung möglich ist. Induziert das Andocken eines Liganden eine bevorzugte Bildung von Pseudopodien in der Nähe der Andockstelle und kommt es zur Membran-Substrat-Bindung, so ist die Zelle durch die oben beschriebenen Mechanismen bestrebt, ihren Schwerpunkt dorthin zu verlagern. Ein wiederholter Ablauf solcher Prozesse bewirkt, dass sich die Zelle bevorzugt in Richtung der höheren Konzentration der Liganden bewegt. Handelt es sich bei diesen Stoffen um eine spezielle Chemikalie, so wird diese als Attraktant und das Verhalten der Zelle als *positive Chemotaxis* bezeichnet. Stellen die Liganden im Medium verankerte Moleküle dar, so ist die Rede von *Haptotaxis*. Beide Prozesse können aufgrund der vergleichbaren Mechanismen prinzipiell ähnlich modelliert werden [20].

Wie oben dargelegt, steuern molekulare Prozesse in und an der Zellmembran das Migrationsverhalten. Auf dieses Phänomen wird in diesem Teil der Arbeit näher eingegangen. Aus dem physikalischen Modell der Starrkörperbewegung ergeben sich die gewöhnlichen Differentialgleichungen für die rotatorische und translatorische Geschwindigkeit. Im weiteren Verlauf erfolgt eine Einschränkung auf den zweidimensionalen Fall. Zum einen können damit die wesentlichen Merkmale des Ansatzes aufgezeigt und untersucht werden, zum anderen gestalten sich die Rechnungen deutlich einfacher.

4.2 Physikalisches Modell

Eine grundlegende Annahme besteht darin, die Zelle als ein Objekt zu betrachten, welches seine Morphologie im zeitlichen Verlauf konstant hält. Das physikalische Analogon zur Zellmigration ist in diesem Fall die Starrkörperbewegung im viskosen Medium. Die Bewegungen eines solchen Körpers werden in der Physik durch sechs Koordinaten charakterisiert: die Translationsgeschwindigkeit $\mathbf{v} \in \mathbb{R}^3$ und die Winkelgeschwindigkeit $\boldsymbol{\omega} \in \mathbb{R}^3$. Bei der zweiten Variablen handelt es sich um eine pseudovektorielle Größe: Die Richtung von $\boldsymbol{\omega}$ ist parallel zur Drehachse des Körpers und der Betrag $\|\boldsymbol{\omega}\|$ entspricht der Winkelgeschwindigkeit aus der Punktmechanik [32]. Das Ziel ist es nun, für diese Größen im Kontext der Zellmigration entsprechende Gleichungen herzuleiten.

Zellen bewegen sich sehr langsam: In der Literatur wird die Maximalgeschwindigkeit von Fibroblasten mit etwa $1 \mu\text{m}/\text{min}$ veranschlagt [100]. Die Volumina dieser Zellen können auf etwa $10^{-5} - 10^{-2} \text{ mm}^3$ geschätzt werden. Der beschriebene Mechanismus der Zellmigration erfordert im Gegensatz zur schwimmenden Fortbewegungsweise eine gewisse Viskosität des umgebenden Mediums. In einer Arbeit zur dreidimensionalen Fibroblastenmigration wird ein Wert von 10 Poise für die Viskosität der Grundsubstanz angegeben [98]. Obwohl die genannten Parameter sicher natürlichen Schwankungen unterliegen, werden im Allgemeinen Reynolds-Zahlen veranschlagt, die im Bereich von 10^{-5} bis 10^{-2} liegen [66; 71; 75]. Die Zellmigration relativ zum umgebenden Medium kann also als laminare Strömung modelliert werden. Da zudem aufgrund der obigen Annahmen sowohl Trägheits- als auch Schwerkraft vernachlässigt werden können,

wirken auf den Körper also lediglich Reibungs- und Zugkräfte.

Im Folgenden werden nun basierend auf der Annahme der mechanischen Gleichgewichtszustände Formeln hergeleitet, welche die Position und Rotation der Zelle in Abhängigkeit von der Zeit zu beschreiben vermögen.

4.2.1 Herleitung der translatorischen und rotatorischen Geschwindigkeiten

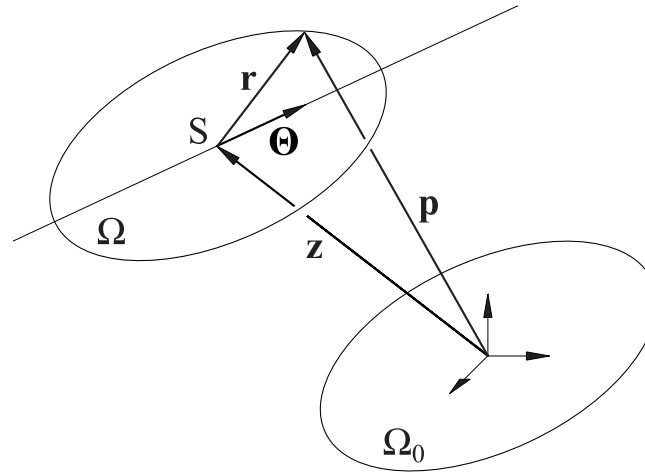


Abbildung 4.1: Schematische Skizze der Zellmorphologie.

Das Zellvolumen Ω sei rotationssymmetrisch mit der Symmetrieachse Θ . Der Schwerpunkt des Körpers sei S , der entsprechende Ortsvektor werde mit \mathbf{z} bezeichnet (vgl. *Abbildung 4.1*). Weiterhin bezeichne Ω_0 das in den Koordinatenursprung verschobene Zellvolumen, d.h. es ist $S = 0$. Für einen Ortsvektor \mathbf{p} eines Punkts der Zelloberfläche $\partial\Omega$ gilt die Zerlegung

$$\mathbf{p} = \mathbf{z} + \mathbf{r} \quad .$$

Differentiation auf beiden Seiten nach der Zeit liefert mit der üblichen Notation der Punkt-schreibweise

$$\dot{\mathbf{p}} = \dot{\mathbf{z}} + \dot{\mathbf{r}} \quad \text{bzw.} \quad \dot{\mathbf{p}} = \mathbf{v} + \dot{\mathbf{r}} \quad (4.1)$$

mit der (Translations-) Geschwindigkeit $\mathbf{v} := \dot{\mathbf{z}}$. Gemäß der Annahme, dass sich das System in einem mechanischen Gleichgewicht befindet, heben sich Reibungs- und Zugkräfte auf der Körperoberfläche auf. Bezeichnen \mathbf{T}_Z und \mathbf{T}_R die durch Zug bzw. Reibung bedingten Spannungsvektoren, so erhält man folgende Formel für das Kräftegleichgewicht:

$$\int_{\partial\Omega} \mathbf{T}_Z(\mathbf{p}) dS + \int_{\partial\Omega} \mathbf{T}_R(\mathbf{p}) dS = \mathbf{0} \quad . \quad (4.2)$$

Die Einheit der Spannungsvektoren ist N/m^2 , weswegen das Produkt $\mathbf{T}_Z dS$ die Einheit der Kraft hat.

Unter der Voraussetzung der viskosen Reibung ist \mathbf{T}_R an der Stelle \mathbf{p} proportional zur Geschwindigkeit $\dot{\mathbf{p}}$ [32]:

$$\mathbf{T}_R(\mathbf{p}) = -\beta \dot{\mathbf{p}} \quad . \quad (4.3)$$

Das negative Vorzeichen drückt aus, dass die Reibung entgegengesetzt der Geschwindigkeit wirkt. Da \mathbf{z} den Ortsvektor des Schwerpunkts von Ω bezeichnet und es sich um eine Starrkörperbewegung handelt, gilt in der Notation von *Abbildung 4.1* für alle $\mathbf{r} \in \partial\Omega$ [32, S.66]:

$$\dot{\mathbf{r}} = \boldsymbol{\omega} \times \mathbf{r} \quad \stackrel{\mathbf{r}=\mathbf{p}-\mathbf{v}}{\iff} \quad \dot{\mathbf{p}} - \mathbf{z} = \boldsymbol{\omega} \times (\mathbf{p} - \mathbf{z}) \quad . \quad (4.4)$$

Integration auf beiden Seiten über die Oberfläche von Ω liefert:

$$\stackrel{(4.3)}{\iff} \quad \int_{\partial\Omega} \dot{\mathbf{p}} \, dS - \int_{\partial\Omega} \mathbf{v} \, dS = \boldsymbol{\omega} \times \int_{\partial\Omega} \mathbf{p} - \mathbf{z} \, dS$$

$$-\frac{1}{\beta} \int_{\partial\Omega} \mathbf{T}_R(\mathbf{p}) \, dS - \mathbf{v} \int_{\partial\Omega} dS = \boldsymbol{\omega} \times \int_{\partial\Omega_0} \mathbf{r} \, dS \quad .$$

Mit Einführung der Konstanten

$$A := \int_{\partial\Omega} dS = \int_{\partial\Omega_0} dS \quad ,$$

der winkelabhängigen Größe

$$\mathbf{R} := \int_{\partial\Omega_0} \mathbf{r} \, dS$$

und aufgrund des Kräftegleichgewichts (4.2) folgt schließlich:

$$\mathbf{v} = \frac{1}{\beta A} \int_{\partial\Omega} \mathbf{T}_Z(\mathbf{p}) \, dS - \frac{1}{A} \boldsymbol{\omega} \times \mathbf{R} \quad . \quad (4.5)$$

Im Folgenden wird nun eine explizite Darstellung der Winkelgeschwindigkeit $\boldsymbol{\omega}$ erarbeitet. Unter der Annahme des Drehmomentengleichgewichts berechnet man:

$$\begin{aligned} \int_{\partial\Omega} (\mathbf{p} - \mathbf{z}) \times \mathbf{T}_Z(\mathbf{p}) \, dS &= - \int_{\partial\Omega} (\mathbf{p} - \mathbf{z}) \times \mathbf{T}_R(\mathbf{p}) \, dS && \text{(Drehmomentengleichgewicht)} \\ &= - \int_{\partial\Omega_0} \mathbf{r} \times \mathbf{T}_R(\mathbf{z} + \mathbf{r}) \, dS && \text{(Gebietstransformation)} \\ &= \beta \int_{\partial\Omega_0} \mathbf{r} \times (\mathbf{v} + \dot{\mathbf{r}}) \, dS && \text{(nach Gleichung (4.3))} \\ &= -\beta \mathbf{v} \times \int_{\partial\Omega_0} \mathbf{r} \, dS + \beta \int_{\partial\Omega_0} \mathbf{r} \times \dot{\mathbf{r}} \, dS \\ &= -\beta \mathbf{v} \times \mathbf{R} + \beta \int_{\partial\Omega_0} \mathbf{r} \times (\boldsymbol{\omega} \times \mathbf{r}) \, dS && \text{(nach Gleichung (4.4))} \quad . \end{aligned}$$

Eine kurze Rechnung zeigt, dass

$$\mathbf{r} \times (\boldsymbol{\omega} \times \mathbf{r}) = \|\mathbf{r}\|^2 \boldsymbol{\omega} - \langle \mathbf{r}, \boldsymbol{\omega} \rangle \mathbf{r}$$

gilt. Mit einer weiteren Gebietstransformation, der Konstanten

$$I := \int_{\partial\Omega_0} \|\mathbf{r}\|^2 dS$$

und der Variablen

$$\mathbf{N} := \int_{\partial\Omega_0} \langle \mathbf{r}, \boldsymbol{\omega} \rangle \mathbf{r} dS$$

folgt schließlich:

$$\int_{\partial\Omega_0} \mathbf{r} \times \mathbf{T}_Z(\mathbf{z} + \mathbf{r}) dS = -\beta \mathbf{v} \times \mathbf{R} + \beta I \boldsymbol{\omega} - \beta \mathbf{N} \quad . \quad (4.6)$$

Aus Gleichung (4.5) ergibt sich durch Rechtsmultiplikation mit $\times \mathbf{R}$:

$$\begin{aligned} \mathbf{v} \times \mathbf{R} &= -\frac{1}{\beta A} \mathbf{R} \times \int_{\partial\Omega} \mathbf{T}_Z(\mathbf{p}) dS - \frac{1}{A} (\boldsymbol{\omega} \times \mathbf{R}) \times \mathbf{R} \\ &= -\frac{1}{\beta A} \mathbf{R} \times \int_{\partial\Omega} \mathbf{T}_Z(\mathbf{p}) dS + \frac{1}{A} \|\mathbf{R}\|^2 \boldsymbol{\omega} - \frac{1}{A} \langle \boldsymbol{\omega}, \mathbf{R} \rangle \mathbf{R} \quad . \end{aligned}$$

Einsetzen von $\mathbf{v} \times \mathbf{R}$ in (4.6) liefert

$$\beta I \boldsymbol{\omega} = \int_{\partial\Omega_0} \mathbf{r} \times \mathbf{T}_Z(\mathbf{z} + \mathbf{r}) dS + \beta \mathbf{N} - \frac{1}{A} \mathbf{R} \times \int_{\partial\Omega_0} \mathbf{T}_Z(\mathbf{z} + \mathbf{r}) dS + \frac{\beta}{A} \|\mathbf{R}\|^2 \boldsymbol{\omega} - \frac{\beta}{A} \langle \boldsymbol{\omega}, \mathbf{R} \rangle \mathbf{R} \quad .$$

Mit einer Multiplikation von A/β auf beiden Seiten und der Auflösung nach $\boldsymbol{\omega}$ erhält man folgende Gleichung

$$(AI - \|\mathbf{R}\|^2) \boldsymbol{\omega} = \frac{A}{\beta} \int_{\partial\Omega_0} \mathbf{r} \times \mathbf{T}_Z(\mathbf{z} + \mathbf{r}) dS + A \mathbf{N} - \frac{1}{\beta} \mathbf{R} \times \int_{\partial\Omega_0} \mathbf{T}_Z(\mathbf{z} + \mathbf{r}) dS - \langle \boldsymbol{\omega}, \mathbf{R} \rangle \mathbf{R} \quad . \quad (4.7)$$

Die Cauchy-Schwarzsche Ungleichung besagt, dass stets $\|\mathbf{R}\|^2 \leq AI$ gilt. Gleichheit tritt genau dann ein, wenn eine Konstante $c > 0$ existiert mit $\|\mathbf{r}\| = c$ [24, Kap. IV.1]. Sofern die Zellmorphologie also nicht einer Kugel entspricht, ist der Faktor $(AI - \|\mathbf{R}\|^2)$ positiv und man erhält nach Division durch den betreffenden Faktor in Gleichung (4.7) eine explizite Darstellung für $\boldsymbol{\omega}$.

Wie in der Einleitung angekündigt, erfolgen die Betrachtungen nun für den zweidimensionalen Fall. Ohne Einschränkung der Allgemeinheit liege die Zellfläche in der x - y -Ebene und die Rotationsachse $\boldsymbol{\omega}$ sei parallel zur z -Achse:

$$\boldsymbol{\omega} = \omega \mathbf{e}_3 \quad , \quad (4.8)$$

mit der skalaren Größe $\omega \in \mathbb{R}$. Die Rotation des Körpers in der Ebene wird durch den zeitlichen Verlauf des Winkels der Zell-Symmetrieachse $\boldsymbol{\Theta}$ beschrieben. Es sei also

$$\theta = \angle(\boldsymbol{\Theta}, \mathbf{e}_1)$$

der übliche Polarwinkel der Achse $\boldsymbol{\Theta}$. Da alle Vektoren $\mathbf{r} \in \partial\Omega_0$ in der x - y -Ebene liegen, gilt $\langle \mathbf{r}, \boldsymbol{\omega} \rangle = 0$ und somit $\mathbf{N} = \mathbf{0}$. Ebenso hat \mathbf{R} keinen Anteil in z -Richtung, d.h. auch hier verschwindet das Skalarprodukt $\langle \boldsymbol{\omega}, \mathbf{R} \rangle$. Zusammen ergibt sich also folgende Darstellung für $\boldsymbol{\omega}$:

$$\boldsymbol{\omega} = \frac{A}{\beta(AI - \|\mathbf{R}\|^2)} \left\{ \int_{\partial\Omega_0} \mathbf{r} \times \mathbf{T}_Z(\mathbf{z} + \mathbf{r}) dS - \frac{1}{A} \left(\mathbf{R} \times \int_{\partial\Omega_0} \mathbf{T}_Z(\mathbf{z} + \mathbf{r}) dS \right) \right\} \quad . \quad (4.9)$$

Die skalare Größe ω erhält man schließlich aus Gleichung (4.8) durch Skalarmultiplikation mit \mathbf{e}_3 . Die explizite Darstellung der Translationsgeschwindigkeit gestaltet sich schließlich folgendermaßen:

$$\mathbf{v} = \frac{1}{\beta A} \int_{\partial\Omega_0} \mathbf{T}_Z(\mathbf{z} + \mathbf{r}) dS - \frac{\omega}{A} \mathbf{e}_3 \times \mathbf{R} \quad . \quad (4.10)$$

Mit diesen Gleichungen für ω und \mathbf{v} resultieren schließlich die gewöhnlichen Differentialgleichungen zur Beschreibung der zeitlichen Evolution der Zielgrößen θ und \mathbf{v} :

$$\dot{\theta} = \omega \quad , \quad \dot{\mathbf{z}} = \mathbf{v} \quad . \quad (4.11)$$

In der Mechanik ist es üblich den Spannungsvektor in der Form

$$\mathbf{T}(\mathbf{p}) = \boldsymbol{\sigma}(\mathbf{p}) \mathbf{n}(\mathbf{p})$$

zu schreiben. Dabei bezeichnet $\boldsymbol{\sigma}(\mathbf{p})$ den Spannungstensor und $\mathbf{n}(\mathbf{p})$ die äußere Oberflächennormale an der Stelle $\mathbf{p} \in \partial\Omega$. Es wird die Annahme gemacht, dass die auf die Zellmembran gerichteten Kräfte senkrecht zum Oberflächensegment wirken. Es treten als keine Scher- sondern lediglich Normalkräfte auf. Im Kontext dieser Arbeit wird die Annahme gemacht, dass es sich bei dem Spannungstensor um ein Vielfaches der Einheitsmatrix handelt:

$$\boldsymbol{\sigma} = \sigma \mathbf{I} \quad .$$

Damit folgt sofort:

$$\mathbf{T}(\mathbf{p}) = \sigma \mathbf{n}(\mathbf{p}) \quad .$$

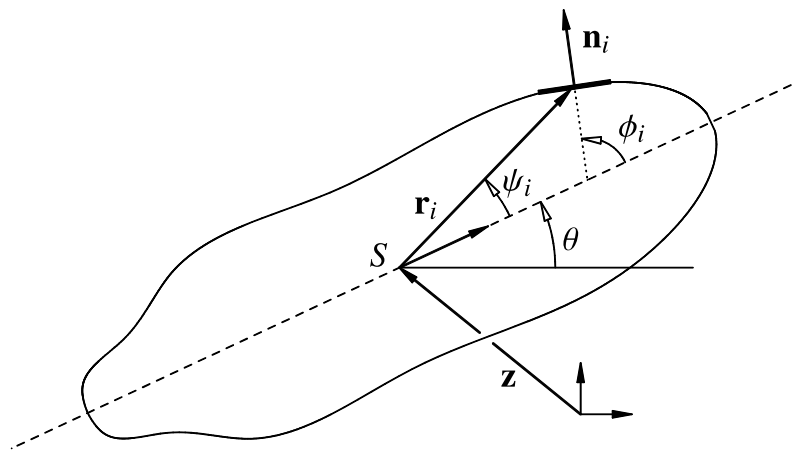


Abbildung 4.2: Übersicht über die relevanten Größen des i -ten Membranabschnitts O_i für ein $i \in \mathbb{N}$. Vektoren sind im Gegensatz zu den Winkeln durch ausgefüllte Pfeilköpfe gekennzeichnet.

Die Zellmembran wird diskretisiert in n Teilstrecken O_1, \dots, O_n mit Ortsvektoren

$$\mathbf{p}_i = \mathbf{z} + \mathbf{r}_i \quad , \quad i \in \{1, \dots, n\} \quad ,$$

die jeweils im Streckenmittelpunkt enden (vgl. *Abbildung 4.2*). Anfangs- und Endpunkt des i -ten Membransegments seien durch die Vektoren $\mathbf{z} + \mathbf{q}_i$ und $\mathbf{z} + \mathbf{q}_{i+1}$ festgelegt, wobei $\mathbf{q}_{n+1} = \mathbf{q}_1$ gilt. In dieser Notation ergibt sich die Darstellung

$$\mathbf{r}_i = \frac{\mathbf{q}_i + \mathbf{q}_{i+1}}{2} \quad .$$

Für die Oberflächennormale \mathbf{n}_i im i -ten Membranabschnitt gilt nach *Abbildung 4.2*:

$$\mathbf{n}_i = \begin{bmatrix} \cos(\theta + \phi_i) \\ \sin(\theta + \phi_i) \end{bmatrix} \quad .$$

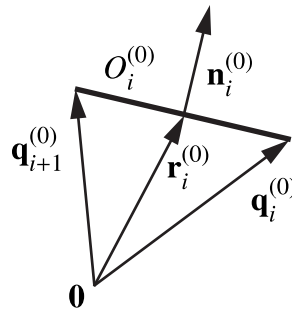


Abbildung 4.3: Detailskizze des i -ten Membransegments $O_i^{(0)}$ von $\partial\Omega_0^{(0)}$ für ein $i \in \{1, \dots, n\}$, wenn als Symmetrieachse der erste Einheitsvektor angenommen wird: $\Theta^{(0)} = \mathbf{e}_1$.

Mit der Diskretisierung der Zellmembran und den obigen Annahmen ergibt sich für die auf das i -te Segment wirkende Kraft:

$$\mathbf{F}_i = \int_{O_i} \mathbf{T}_Z(\mathbf{p}) dS = \ell_i \sigma(\mathbf{p}_i) \mathbf{n}_i \quad ,$$

wobei $\ell_i = \ell(O_i)$ die Länge des entsprechenden Oberflächensegments bezeichnet. Die genaue Modellierung des Kraftbetrags F_i mit

$$F_i := \|\mathbf{F}_i\| = \ell_i \sigma(\mathbf{p}_i)$$

erfolgt im anschließenden Kapitel. Zunächst werden einige Folgerungen aus der diskreten Darstellung der Zellmembran gezogen. Dazu bezeichnet $\Omega_0^{(0)}$ das zur x -Achse symmetrische Zellvolumen mit $\mathbf{z} = \mathbf{0}$. Dieses Gebiet dient im Folgenden als Referenzobjekt. Die auftretenden Variablen vieler Formeln können auf Werte von $\Omega_0^{(0)}$ zurückgeführt werden. Diese können bereits im Vorfeld bestimmt werden, was die Rechnungen häufig deutlich vereinfacht und beschleunigt. Es ist also $\Theta^{(0)} = \mathbf{e}_1$ die initiale Symmetrieachse mit Winkel $\theta^{(0)} = 0$. Weiter bezeichne nun \mathbf{D}^θ die Rotationsmatrix, welche eine Drehung in der x - y -Ebene um den Winkel θ in die mathematisch positive Richtung beschreibt, d.h.

$$\mathbf{D}^\theta = \begin{bmatrix} \cos \theta & -\sin \theta \\ \sin \theta & \cos \theta \end{bmatrix} \quad \text{oder} \quad \mathbf{D}^\theta = \begin{bmatrix} \cos \theta & -\sin \theta & 0 \\ \sin \theta & \cos \theta & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad ,$$

je nach Anwendungskontext. Für die Vektoren \mathbf{r}_i und beliebiges θ gilt somit folgende Darstellung (vgl. Abbildung 4.3):

$$\mathbf{r}_i = \mathbf{D}^\theta \mathbf{r}_i^{(0)} \quad .$$

Dies überträgt sich analog auf \mathbf{n}_i , \mathbf{p}_i und \mathbf{q}_i .

Satz 4.1

Das Gebiet Ω und seine Diskretisierung seien symmetrisch zur Achse Θ . Dann gelten folgende Darstellungen für die geometrischen Konstanten der Gleichungen (4.9) und (4.10):

$$A = \sum_{i=1}^n \ell_i \quad ,$$

$$I = \sum_{i=1}^n \langle \mathbf{q}_{i+1}, \mathbf{q}_i \rangle \ell_i + \frac{1}{3} \ell_i^3 \quad .$$

Weiterhin gilt mit $r_i := \|\mathbf{r}_i^{(0)}\|$:

$$\mathbf{R} = \mathbf{D}^\theta \mathbf{R}^{(0)} \quad , \quad \text{wobei} \quad \mathbf{R}^{(0)} = \sum_{i=1}^n r_i \ell_i \begin{bmatrix} \cos \psi_i \\ \sin \psi_i \\ 0 \end{bmatrix} \quad .$$

Die Integrale berechnen sich zu:

$$\int_{\partial\Omega_0} \mathbf{T}_Z(\mathbf{z} + \mathbf{r}) dS = \sum_{i=1}^n F_i \mathbf{n}_i = \sum_{i=1}^n F_i \begin{bmatrix} \cos(\theta + \phi_i) \\ \sin(\theta + \phi_i) \\ 0 \end{bmatrix} \quad ,$$

$$\int_{\partial\Omega_0} \mathbf{r} \times \mathbf{T}_Z(\mathbf{z} + \mathbf{r}) dS = \sum_{i=1}^n r_i F_i \sin(\phi_i - \psi_i) \mathbf{e}_3 \quad ,$$

$$\mathbf{R} \times \int_{\partial\Omega_0} \mathbf{T}_Z(\mathbf{z} + \mathbf{r}) dS = c_1 \sum_{i=1}^n \sin \phi_i F_i \mathbf{e}_3 \quad \text{mit} \quad c_1 = \sum_{k=1}^n r_k \ell_k \cos \psi_k \quad .$$

Beweis: Das Integral über die Oberfläche $\partial\Omega_0$ reduziert sich im Zweidimensionalen auf ein Linienintegral. Da die Oberfläche in n Teilstrecken zerlegt ist, berechnet sich das Integral als Summe von Integralen über Strecken $\overline{\mathbf{q}_i \mathbf{q}_{i+1}}$. Für einen Vektor \mathbf{r} des Segments O_i wird folgende Parametrisierung gewählt:

$$\mathbf{r} = \mathbf{D}^\theta \left\{ \mathbf{q}_i^{(0)} + t(\mathbf{q}_{i+1}^{(0)} - \mathbf{q}_i^{(0)}) \right\} \quad , \quad t \in [0, 1] \quad .$$

Der Betrag der Funktionaldeterminante berechnet sich zu:

$$|\mathbf{J}_r(t)| = \left\| \mathbf{q}_{i+1}^{(0)} - \mathbf{q}_i^{(0)} \right\| = \ell_i \quad .$$

Mit Hilfe der Additionstheoreme für die trigonometrischen Funktionen und der Symmetrieeigenschaft von $\Omega_0^{(0)}$ lassen sich die Gleichungen im Satz einfach nachrechnen. \square

Durch Einsetzen der im Satz aufgeführten Größen in Gleichung (4.9) kann man nachweisen, dass wie erwartet die ersten beiden Komponenten von ω verschwinden. Für die skalare Winkelgeschwindigkeit erhält man somit folgende Darstellung:

$$\omega = \frac{A}{\beta(AI - \|\mathbf{R}^{(0)}\|^2)} \left\{ \sum_{i=1}^n \left(r_i \sin(\phi_i - \psi_i) - \frac{c_1}{A} \sin(\phi_i) \right) F_i \right\} . \quad (4.12)$$

Entsprechend ergibt sich für die Translationsgeschwindigkeit \mathbf{v} nach Gleichung (4.10), dass die dritte Komponente des Vektors verschwindet. Daher wird diese im Folgenden vernachlässigt ohne dass eine Umbenennung erfolgt. Die diskrete Darstellung schreibt sich in der Form:

$$\mathbf{v} = \mathbf{D}^\theta \left\{ \frac{1}{\beta A} \sum_{i=1}^n F_i \mathbf{n}_i^{(0)} - \frac{\omega}{A} \mathbf{D}^{\frac{\pi}{2}} \mathbf{R}^{(0)} \right\} . \quad (4.13)$$

Bevor nun die Modellierung der bisher nicht näher erläuterten Kraftbeträge F_i erfolgt, wird im nächsten Abschnitt eine Eliminierung der Einheiten für die translatorische und rotatorische Geschwindigkeiten \mathbf{v} und ω durchgeführt. Dies erlaubt eine sinnvolle Skalierung und in der Folge die numerische Umsetzung der entsprechenden Gleichungen.

4.2.2 Elimination der Einheiten

Die Eliminierung der physikalischen Einheiten wird direkt an den diskreten, zweidimensionalen Gleichungen (4.12) und (4.13) vollzogen. Die Betrachtungen im allgemeinen Fall laufen vollkommen analog, sind jedoch mit etwas mehr Aufwand verbunden. Zur besseren Übersicht werden die SI-Einheiten in *Tabelle 4.1* zusammengefasst.

Tabelle 4.1: Physikalische Einheiten der betrachteten Größen.

	Größe	SI-Einheit
Zielgrößen	ω	s^{-1}
	\mathbf{v}	ms^{-1}
	F_i	N
Konstanten	β	sNm^{-2}
	A, r_i	m
	\mathbf{R}, c_1	m^2
	I	m^3

Es sei nun L eine Strecke mit Einheit $[L] = \text{m}$ und T ein Zeitintervall mit $[T] = \text{s}$. Im Folgenden werden dimensionslose Größen mit einem Hut gekennzeichnet, die skalierte Zeitvariable sei τ :

$$t = T\hat{\tau} . \quad (4.14)$$

Das Ziel ist es nun, das Differentialgleichungssystem (4.11) für θ und \mathbf{z} so zu skalieren, dass ohne Einheiten gerechnet werden kann. Für die im System vorkommenden morphologischen Konstanten gilt nach obiger Notation:

$$A = L\hat{A} \quad , \quad r_i = L\hat{r}_i \quad , \quad \mathbf{R} = L^2\hat{\mathbf{R}} \quad , \quad I = L^3\hat{I} \quad , \quad c_1 = L^2\hat{c}_1 \quad .$$

Die Kraftbeträge F_i seien von der Form

$$F_i = f\hat{F}_i$$

mit einem Kraftbetrag f (Einheit N). Für die skalierte physikalische Konstante $\hat{\beta}$ gilt demnach

$$\beta = \frac{Tf}{L^2}\hat{\beta} \quad . \quad (4.15)$$

Man berechnet:

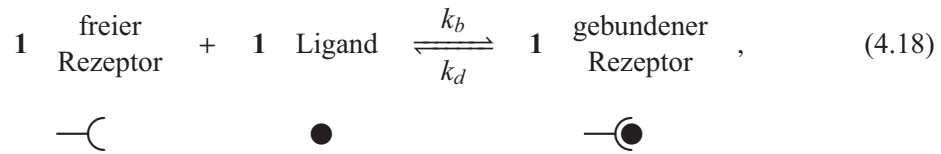
$$\frac{d\theta}{d\tau} = \frac{d\theta}{dt} \frac{dt}{d\tau} = T\omega = \hat{\omega} = \frac{\hat{A}}{\hat{\beta}(\hat{A}\hat{I} - \|\hat{\mathbf{R}}^{(0)}\|^2)} \left\{ \sum_{i=1}^n \left(\hat{r}_i \sin(\phi_i - \psi_i) - \frac{\hat{c}_1}{\hat{A}} \sin(\phi_i) \right) \hat{F}_i \right\} \quad , \quad (4.16)$$

$$\frac{d\hat{\mathbf{z}}}{d\tau} = \frac{1}{L} \frac{d\mathbf{z}}{dt} \frac{dt}{d\tau} = \frac{T}{L} \mathbf{v} = \mathbf{D}^\theta \left\{ \frac{1}{\hat{\beta}\hat{A}} \sum_{i=1}^n \hat{F}_i \mathbf{n}_i^{(0)} - \frac{\hat{\omega}}{\hat{A}} \mathbf{D}^{\frac{\pi}{2}} \hat{\mathbf{R}}^{(0)} \right\} \quad . \quad (4.17)$$

Die rechten Seiten der Differentialgleichungen werden also wesentlich durch die Kraftbeträge bestimmt, die auf die einzelnen Membransegmente wirken. Die entstehenden Kräfte hängen vom „Zustand“ der Membran ab, welcher wiederum durch innere und äußere Einflüsse, wie beispielsweise Chemikalien beeinflusst wird. Im Folgenden wird dieser Sachverhalt näher erläutert.

4.2.3 Rezeptorzustände

In Biomembranen sitzen Rezeptoren, die mit spezifischen Liganden, d.h. potentiellen Bindungspartnern einen Komplex bilden können. Dies wiederum kann über eine Enzymkaskade zu einem chemischen oder elektrischen Potential in der Zelle führen, was schließlich spezifische Reaktionen, etwa Migrationsimpulse nach sich ziehen kann. Die Rezeptor-Liganden-Bindung ist in der Regel reversibel, das Loslösen des angedockten Moleküls von seiner Bindungsstelle wird als Dissoziation bezeichnet. Dieser Prozess der Bindung und Dissoziation von Liganden kann als eine chemische Reaktion interpretiert werden. Diese lässt sich mit folgender stöchiometrischer bzw. symbolischer Gleichung wiedergeben:



wobei k_b die konstante Bindungs- und k_d die konstante Dissoziationsrate bezeichnet.

Es wird die grundlegende Annahme gemacht, dass der Kraftbetrag F_i proportional zur Anzahl der gebundenen Rezeptoren im Segment i ist. Es bezeichne $R_i^{(b)}$ die Anzahl der gebundenen und

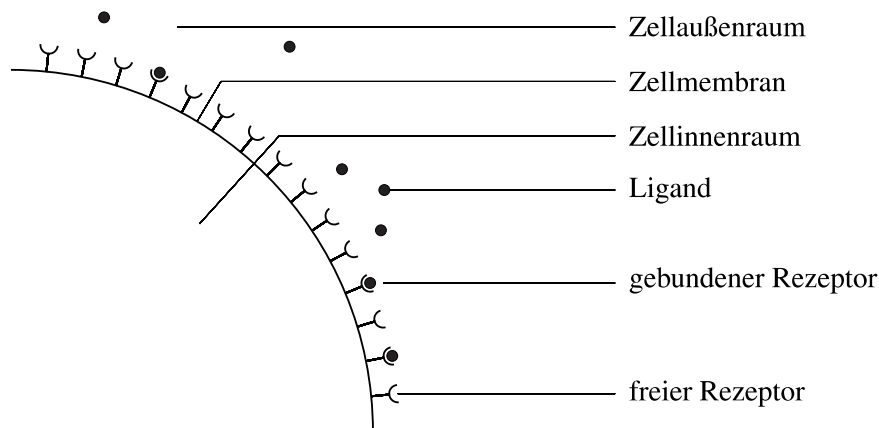


Abbildung 4.4: Schematische Darstellung eines stark vergrößerten Membranausschnitts mit Rezeptoren und den spezifischen Liganden.

$R_i^{(f)}$ die Anzahl der freien Rezeptoren im i -ten Membranabschnitt. Die Proportionalitätskonstante f_r (Einheit N) sei dabei in allen Segmenten konstant. Damit gilt für alle $i \in \{1, \dots, n\}$:

$$F_i = f_r R_i^{(b)} \quad . \quad (4.19)$$

Zur Vereinfachung der Notation wird der Vektor $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^{2n}$ eingeführt, der als Zustandsvektor der Membran betrachtet werden kann:

$$x_{2i-1} := R_i^{(f)} \quad , \quad x_{2i} := R_i^{(b)} \quad , \quad (4.20)$$

d.h. $\mathbf{x} = (R_1^{(f)}, R_1^{(b)}, R_2^{(f)}, R_2^{(b)}, \dots, R_n^{(f)}, R_n^{(b)})^\top \in \mathbb{R}^{2n}$. Weiterhin bezeichnet N_R die Gesamtanzahl der Rezeptoren im System, welche für die Beobachtungsdauer als konstant angenommen wird:

$$N_R = \sum_{j=1}^{2n} x_j \quad . \quad (4.21)$$

Da alle Einträge von \mathbf{x} nicht negativ sind, entspricht N_R gerade der L_1 -Norm von \mathbf{x} , d.h. es ist $N_R = \|\mathbf{x}\|_1$. Mit Gleichung (4.19) und Verwendung des Zustandsvektors \mathbf{x} statt $R_i^{(f)}$ und $R_i^{(b)}$ ergeben sich also folgende Darstellungen:

$$\frac{d\theta}{d\tau} = \hat{\omega} = \frac{\hat{A}}{\hat{\beta}(\hat{A}\hat{I} - \|\hat{\mathbf{R}}^{(0)}\|^2)} \left\{ \sum_{i=1}^n \left(\hat{r}_i \sin(\phi_i - \psi_i) - \frac{\hat{c}_1}{\hat{A}} \sin(\phi_i) \right) x_{2i} \right\} \quad , \quad (4.22)$$

$$\frac{d\hat{\mathbf{z}}}{d\tau} = \mathbf{D}^\theta \left\{ \frac{1}{\hat{\beta}\hat{A}} \sum_{i=1}^n x_{2i} \mathbf{n}_i^{(0)} - \frac{\hat{\omega}}{\hat{A}} \mathbf{D}^{\frac{\pi}{2}} \hat{\mathbf{R}}^{(0)} \right\} \quad , \quad (4.23)$$

wobei die Kraftkonstante f_r nun gerade die Rolle der bisher nicht näher spezifizierten Konstante f im Zähler von $\hat{\beta}$ übernimmt, d.h. es gilt:

$$\hat{\beta} = \frac{L^2}{T f_r} \beta \quad .$$

4.2.4 Vom Markov-Prozess zur Fokker-Planck-Gleichung mit linearem Drift- und konstantem Diffusionsterm

Bevor die detaillierte mathematische Modellierung der zeitlichen Entwicklung des Zustandsvektors $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^{2n}$ erfolgt, wird zunächst der allgemeine Fall eines Reaktionsnetzwerks mit einer beliebigen Anzahl an Reaktanten betrachtet. Anhand des allgemeinen Falls werden dann die verschiedenen mathematischen Methoden vorgestellt. Wie sich herausstellt, können die Reaktionen in bzw. an der Zellmembran leicht in dieses Schema eingepasst werden. Die einzelnen Schritte sind übersichtlich in *Abbildung 4.5* dargestellt.

Markov-Prozesse

Ein stochastischer Prozess ist, wie in Kapitel 2 ausführlich erläutert, nichts anderes als eine zeitabhängige multivariate Zufallsvariable. Im Folgenden sei nun \mathbf{X}_t ein n -dimensionaler stochastischer Prozess, welcher die Markov-Eigenschaft besitzt. Diese ist üblicherweise über die bedingte Wahrscheinlichkeit definiert und besagt im Wesentlichen, dass bei einem Markov-Prozess mit bekannter Gegenwart die Zukunft nicht von der Vergangenheit abhängt [7, Kap. 2.1]. In der stochastischen Terminologie wird die bedingte Wahrscheinlichkeit

$$P(t, B; s, \mathbf{x}) := P(\mathbf{X}_t \in B | \mathbf{X}_s = \mathbf{x}) \quad , \quad s < t, B \in \mathcal{B}^n$$

auch als Übergangswahrscheinlichkeit bezeichnet [52, Kap. 1.7]. Für feste s, t, \mathbf{x} ist $P(t, \cdot; s, \mathbf{x})$ eine Wahrscheinlichkeitsfunktion. Mit der Annahme dass diese eine Übergangsdichte $p(t, \cdot; s, \mathbf{x})$ besitzt, existiert für alle $B \in \mathcal{B}^n$ eine Darstellung der Form

$$P(t, B; s, \mathbf{x}) = \int_B p(t, \mathbf{y}; s, \mathbf{x}) d\mathbf{y} \quad .$$

Aufgrund der Markov-Eigenschaft gilt die Chapman-Kolmogorov-Gleichung

$$p(t, \mathbf{y}; s, \mathbf{x}) = \int_{\mathbb{R}^n} p(t, \mathbf{y}; \tau, \mathbf{z}) p(\tau, \mathbf{z}; s, \mathbf{x}) d\mathbf{z} \quad (4.24)$$

für alle $s \leq \tau \leq t$ und $\mathbf{x}, \mathbf{y} \in \mathbb{R}^n$. Für die Übergangswahrscheinlichkeit lautet die entsprechende Form [52, Kap. 1.7], [7, Kap. 2.2]:

$$P(t, B; \tau, \mathbf{z}) = \int_{\mathbb{R}^n} P(t, B; \tau, \mathbf{z}) P(\tau, d\mathbf{z}; s, \mathbf{x}) \quad .$$

Aufgrund der einfacheren Handhabbarkeit wird im Folgenden zumeist mit den Dichten gerechnet. Offensichtlich besitzt Gleichung (4.24) den Spezialfall

$$p(t + \Delta t, \mathbf{x}; t_0, \mathbf{x}_0) = \int_{\mathbb{R}^n} p(t + \Delta t, \mathbf{x}; t, \mathbf{z}) p(t, \mathbf{z}; t_0, \mathbf{x}_0) d\mathbf{z} \quad .$$

Bezieht sich die Bedingung auf den initialen Zustand \mathbf{x}_0 zur Zeit t_0 , so schreibt man:

$$p(t, \mathbf{x}) = p(t, \mathbf{x}; t_0, \mathbf{x}_0) \quad .$$

Diese Notation wird nun zur Darstellung der differentiellen Chapman-Kolmogorov-Gleichung verwendet.

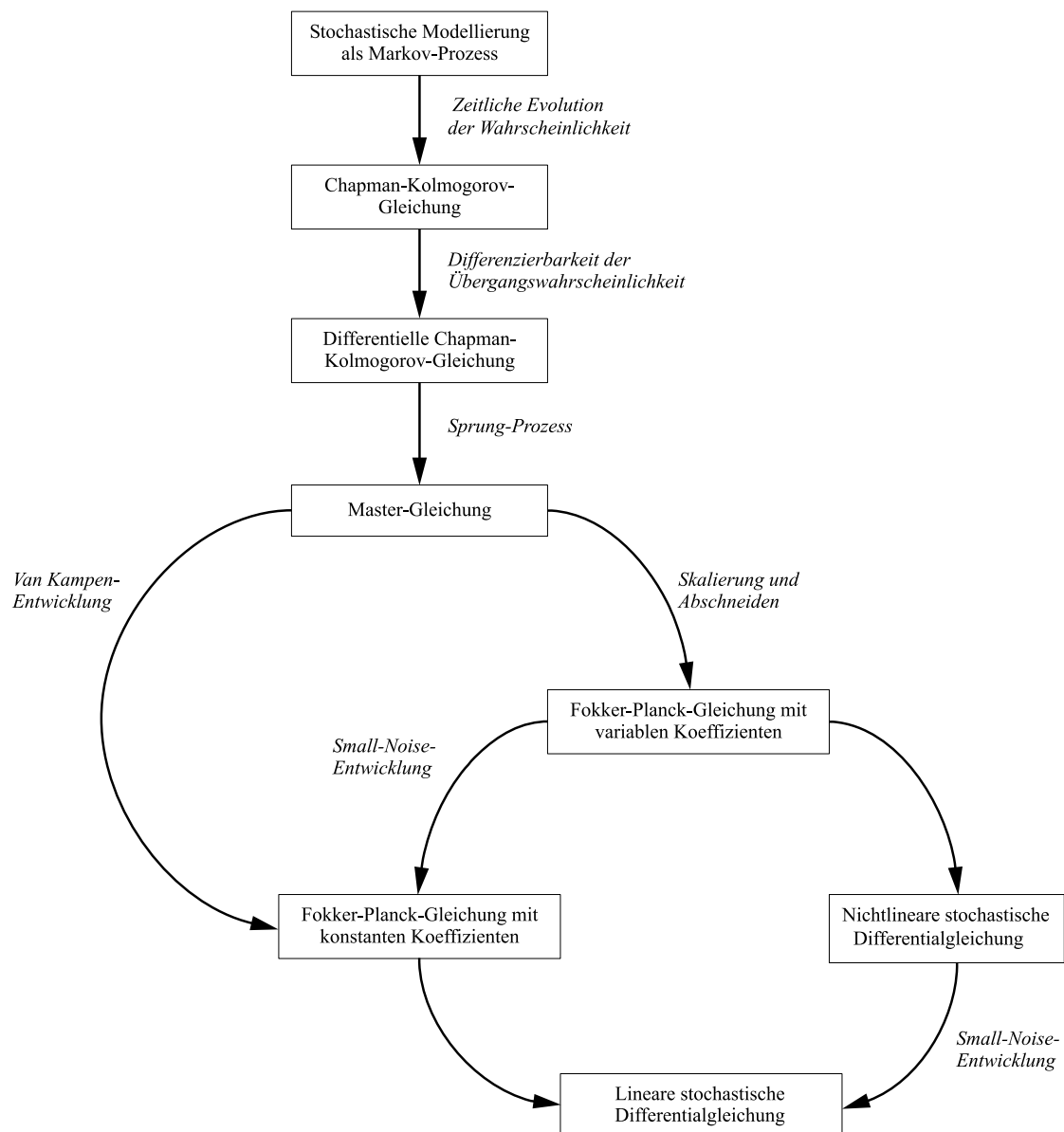


Abbildung 4.5: Schematische Darstellung der Arbeitsschritte und Zwischenresultate der sukzessiven Reduktion von der Modellierung als Markov-Prozess hin zu einer linearen stochastischen Differentialgleichung für den Membranzustandsvektor.

Die differentielle Chapman-Kolmogorov-Gleichung

Unter der Annahme, dass $p(t, \cdot)$ in t differenzierbar ist, gilt die differentielle Chapman-Kolmogorov-Gleichung [93; 30, Kap. 3.4]:

$$\frac{\partial}{\partial t} p(t, \mathbf{x}) = - \sum_{i=1}^n \frac{\partial}{\partial x_i} [A_i(t, \mathbf{x}) p(t, \mathbf{x})] + \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^n \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} [B_{i,j}(t, \mathbf{x}) p(t, \mathbf{x})] + \int_{\mathbb{R}^n} W(t, \mathbf{x}|\mathbf{z}) p(t, \mathbf{z}) - W(t, \mathbf{z}|\mathbf{x}) p(t, \mathbf{x}) d\mathbf{z} \quad . \quad (4.25)$$

Dabei sei vorausgesetzt, dass folgende Grenzwerte gleichmäßig für alle $\mathbf{x}, \mathbf{z} \in \mathbb{R}^n$, sowie für alle t und $\varepsilon > 0$ gelten [30, Kap. 3.4]:

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{p(t + \Delta t, \mathbf{x}; t, \mathbf{z})}{\Delta t} = W(t, \mathbf{x}|\mathbf{z}) \quad \text{für } \|\mathbf{x} - \mathbf{z}\| \geq \varepsilon \quad , \quad (4.26)$$

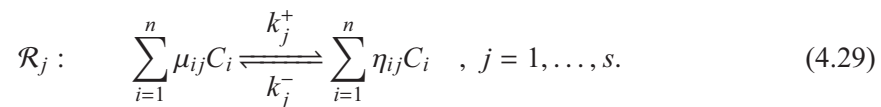
$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int_{\|\mathbf{y}-\mathbf{x}\| < \varepsilon} (y_i - x_i) p(t + \Delta t, \mathbf{y}; t, \mathbf{x}) d\mathbf{y} = A_i(t, \mathbf{x}) + O(\varepsilon) \quad , \quad (4.27)$$

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int_{\|\mathbf{y}-\mathbf{x}\| < \varepsilon} (y_i - x_i)(y_j - x_j) p(t + \Delta t, \mathbf{y}; t, \mathbf{x}) d\mathbf{y} = B_{ij}(t, \mathbf{x}) + O(\varepsilon) \quad . \quad (4.28)$$

Gleichung (4.25) wird häufig verwendet um Systeme zu beschreiben, bei denen die zeitliche Entwicklungen durch individuelle Begegnungen zwischen einzelnen Objekten einer Gesamtmenge gesteuert wird. Neben der chemischen Reaktionskinetik finden sich auch Anwendungen in der Populationsdynamik und Epidemiologie [30, Kap. 7.5], sowie der Modellierungen der Genregulation [43; 49]. In den letztgenannten Beispielen ist es häufig die Regel, dass die Zufallsvariable nur diskrete Werte annimmt. In diesem Fall verschwinden die Integrale in (4.27) und (4.28), d.h. es gilt $A_i = B_{ij} = 0$ für alle i, j . Speziell in der chemischen Reaktionskinetik beschreibt die Zufallsgröße meist die Anzahl der Moleküle im Gemisch, was natürlich bedeutet, dass die Zustände ganzzahlig sind. In diesem Fall reduziert sich das Integral (4.25) auf eine Summe und man spricht von der *chemischen Master-Gleichung* [34]. Die wesentlichen physikalischen Grundlagen, welche eine Modellierung dieser kinetischen Prozesse in der genannten Weise erlauben, sind zum einen die homogene Durchmischung des Mediums, welches im zeitlichen Verlauf das Volumen nicht ändert. Dies erlaubt eine Modellierung, welche unabhängig von räumlichen Einflüssen ist. Zum anderen wird vorausgesetzt, dass die Temperatur im Verlauf der Reaktionen konstant bleibt, was zu konstanten Reaktionsraten führt [34].

Die chemische Master-Gleichung

Betrachtet wird ein Reaktionssystem mit n Reaktanten und s Reaktionen. Die j -te Reaktion \mathcal{R}_j schreibt sich folgendermaßen [96; 30, Kap. 7.5]:



Der Term C_i steht für den i -ten Reaktionspartner, die Zahlen $\mu_{ij}, \eta_{ij} \in \mathbb{N} \cup \{0\}$ stellen die stöchiometrischen Koeffizienten der j -ten Reaktion dar. Die Reaktionen laufen aufgrund der physikalischen Annahmen mit konstanten Reaktionsraten $k_j^+, k_j^- \in \mathbb{R}^+$ ab. Bezeichnet nun x_i die Anzahl der Moleküle des Stoffs C_i und fasst man diese Werte zu einem Vektor zusammen, so erhält man einen n -dimensionalen Zustandsvektor

$$\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)^\top .$$

Auch die stöchiometrischen Koeffizienten können zusammengefasst werden:

$$\begin{aligned} \mathbf{M}^{(j)} &= (\mu_{1j}, \dots, \mu_{nj})^\top \in \mathbb{R}^n , \\ \mathbf{N}^{(j)} &= (\eta_{1j}, \dots, \eta_{nj})^\top \in \mathbb{R}^n . \end{aligned}$$

Damit ist

$$\mathbf{r}^{(j)} = \mathbf{N}^{(j)} - \mathbf{M}^{(j)} \quad (4.30)$$

gerade der Änderungsvektor der j -ten Reaktion:

$$\mathbf{x} \longrightarrow \mathbf{x} \pm \mathbf{r}^{(j)} ,$$

je nachdem ob die Reaktion vorwärts (+) oder rückwärts (-) abläuft. Anhand der Ausführungen in Gardiner [30, Kap. 7.1 und 7.5] lässt sich folgende allgemeine Darstellung ableiten:

$$W(t, \mathbf{z}|\mathbf{x}) = \sum_{j=1}^s t_j^+(\mathbf{x}) \delta(\mathbf{x} + \mathbf{r}^{(j)} - \mathbf{z}) + t_j^-(\mathbf{x}) \delta(\mathbf{x} - \mathbf{r}^{(j)} - \mathbf{z}) , \quad (4.31)$$

wobei

$$t_j^+(\mathbf{x}) = k_j^+ \prod_{i=1}^n \frac{x_i!}{(x_i - \mu_{ij})!} \quad \text{und} \quad t_j^-(\mathbf{x}) = k_j^- \prod_{i=1}^n \frac{x_i!}{(x_i - \eta_{ij})!} \quad (4.32)$$

gilt. Damit reduziert sich das Integral in Gleichung (4.25) auf eine Summe und es ergibt sich schließlich die chemische Master-Gleichung [93; 30, Kap. 7.5]:

$$\frac{\partial}{\partial t} p(t, \mathbf{x}) = \sum_{j=1}^s t_j^+(\mathbf{x} - \mathbf{r}^{(j)}) p(t, \mathbf{x} - \mathbf{r}^{(j)}) + t_j^-(\mathbf{x} + \mathbf{r}^{(j)}) p(t, \mathbf{x} + \mathbf{r}^{(j)}) - \{t_j^+(\mathbf{x}) + t_j^-(\mathbf{x})\} p(t, \mathbf{x}) . \quad (4.33)$$

Approximation der chemischen Master-Gleichung durch eine vereinfachte Fokker-Planck-Gleichung

Für die chemische Master-Gleichung (4.33) bzw. für ihre Integralform

$$\frac{\partial}{\partial t} p(t, \mathbf{x}) = \int_{\mathbb{R}^d} W(t, \mathbf{x}|\mathbf{z}) p(t, \mathbf{z}) - W(t, \mathbf{z}|\mathbf{x}) p(t, \mathbf{x}) d\mathbf{z} \quad (4.34)$$

existiert nur in einfachen Fällen eine explizite Lösungsdarstellung und numerische Verfahren sind häufig aufwendig [36]. Aufgrund des breiten Anwendungsfelds gibt es viele Ansätze mit

dem Ziel eine Approximation an (4.33) bzw. (4.34) zu finden, welche die wesentlichen Charakteristiken der Verteilung konservieren, aber Rechnungen vereinfachen. Hier sind, wie *Abbildung 4.5* illustriert, zwei unterschiedliche Verfahren bekannt.

Die eine basiert auf dem Abschneiden der Kramers-Moyal-Entwicklung der Master-Gleichung (4.34) nach Termen zweiter Ordnung. Dies führt zu einer Fokker-Planck(FP)-Gleichung mit ortsabhängigem Drift- und Diffusionsterm [30; 91]. Im Anschluss erfolgt eine Small-Noise-Entwicklung der FP-Gleichung. Hintergrund dieser zweiten Reihenentwicklung ist die Idee einer Variablentransformation: Die Zielgröße wird geschrieben als Summe einer deterministischen Funktion und einer Störgröße mit „kleinem“ Rauschen. Man rechnet nach, dass unter diesen Voraussetzungen die Fokker-Planck-Gleichung für die Störung eine Gleichung mit linearem Drift- und konstantem Diffusionsterm ist. Für die deterministische Größe ist dabei lediglich ein gewöhnliches Anfangswertproblem zu lösen. Dieser Weg, welcher auch von Tranquillo und Alt [91] beschritten wurde, ist jedoch nicht ohne zusätzliche Voraussetzungen möglich, weil die Summanden der Kramers-Moyal-Entwicklung in der Regel keine fallende Folge beschreiben [33; 51]. Es kann also im Allgemeinen nicht ohne weiteres garantiert werden, dass der abgeschnittene Restterm klein ist. Eine ausführliche Diskussion dieses Sachverhalts findet sich etwa in [33; 51].

Gillespie [33] hat jedoch nachgewiesen, dass bei ganzzahligen Sprüngen der Maximallänge eins, d.h. $\mathbf{r}^{(j)} \in \{0, \pm 1\}^n$, die durch das Abschneiden der Kramers-Moyal-Entwicklung entstehende FP-Gleichung eine „legitime“ Approximation an die chemische Master-Gleichung (4.33) darstellt. Für Sprünge mit größerer Weite, $|r_i^{(j)}| \geq 2$, müssen weitere Terme der Kramers-Moyal-Entwicklung hinzugenommen werden, um eine entsprechende Asymptotik zu gewährleisten.

Van Kampen beschreibt eine Methode, welche in einem Schritt eine asymptotisch korrekte Approximation an die chemische Master-Gleichung liefert [51; 30, Kap. 7.2.3]. Die Idee dieses Verfahrens ist, von einer großen Stoffmenge auszugehen und Konzentrationen statt Molekülanzahlen zu betrachten. Da zudem die Sprünge relativ zur Gesamtanzahl gering ausfallen, können diese als Störung einer deterministischen Größe interpretiert werden. Es werden also auch hier Argumente angeführt, welche mit der Small-Noise-Entwicklung vergleichbar sind. Hervorgehoben sei an dieser Stelle, dass beide Techniken für die Anwendungen in dieser Arbeit die identischen Gleichungen für die deterministische Funktion und die stochastische Störgröße liefern. Die Verfahren werden nun kurz vorgestellt, wobei der Fokus auf die Applikationen im Kontext der aktuellen Fragestellungen gerichtet ist.

Abschneiden der Kramers-Moyal-Entwicklung und Small-Noise-Entwicklung

Die eindimensionale Kramers-Moyal-Entwicklung der Master-Gleichung in Integralform (4.34) -auch Kramers-Moyal-Gleichung genannt- lautet [35]

$$\frac{\partial}{\partial t} p(t, x) = \sum_{k=1}^{\infty} \frac{(-1)^k}{k!} \frac{\partial^k}{\partial x^k} \{ \alpha_k(x) p(t, x) \} \quad (4.35)$$

mit

$$\alpha_k(x) = \int_{\mathbb{R}} (z - x)^k W(t, z|x) dz \quad (4.36)$$

bzw. bei Integration über die Sprungweite $y = z - x$:

$$\alpha_k(x) = \int_{\mathbb{R}} y^k W(t, x + y|x) dy \quad . \quad (4.37)$$

Auf analoge Weise ergibt sich die n -dimensionale Reihenentwicklung bei Anwendung auf ein System mit $s \in \mathbb{N}$ chemischen Reaktionen. Es wird die Summendarstellung der chemischen Master-Gleichung gewählt, da diese Version für die Beschreibung der Membranzustände relevant ist. Die Kramers-Moyal-Gleichung lautet nun in der Multiindexschreibweise wie folgt:

$$\frac{\partial}{\partial t} p(t, \mathbf{x}) = \sum_{j=1}^s \sum_{|\boldsymbol{\beta}|=1}^{\infty} \frac{1}{\boldsymbol{\beta}!} (\mathbf{r}^{(j)})^{\boldsymbol{\beta}} D_{\mathbf{x}}^{\boldsymbol{\beta}} \{ (t_j^-(\mathbf{x}) + (-1)^{|\boldsymbol{\beta}|} t_j^+(\mathbf{x})) p(t, \mathbf{x}) \} \quad (4.38)$$

Wie oben bereits erwähnt, werden Terme der Ordnung $|\boldsymbol{\beta}| \geq 3$ vernachlässigt. Die resultierende FP-Gleichung stellt nach den Bemerkungen im vorherigen Unterabschnitt für $|r_i^{(j)}| \leq 1$, d.h. für Sprünge der Weite eins eine Approximation an die chemische Master-Gleichung (4.33) dar [33]. Die explizite Darstellung der FP-Gleichung unter Vermeidung der Multiindexnotation lautet:

$$p_t(t, \mathbf{x}) = - \sum_{i=1}^n \frac{\partial}{\partial x_i} \{ A_i(\mathbf{x}) p(t, \mathbf{x}) \} + \frac{1}{2} \sum_{i,k=1}^n \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_k} \{ B_{ik}(\mathbf{x}) p(t, \mathbf{x}) \} \quad (4.39)$$

mit Driffterm

$$A_i(\mathbf{x}) = \sum_{j=1}^s r_i^{(j)} (t_j^+(\mathbf{x}) - t_j^-(\mathbf{x})) \quad , \quad i \in \{1, \dots, n\} \quad (4.40)$$

und Diffusionsterm

$$B_{ik}(\mathbf{x}) = \sum_{j=1}^s r_i^{(j)} r_k^{(j)} (t_j^+(\mathbf{x}) + t_j^-(\mathbf{x})) \quad , \quad i, k \in \{1, \dots, n\} \quad . \quad (4.41)$$

Der oben beschriebene Markov-Prozess des zeitlichen Verlaufs der Molekülanzahlen weist ganzzahlige Sprünge auf, er kann demnach nicht stetig sein. Insbesondere in der chemischen Reaktionskinetik geht man jedoch häufig davon aus, dass die Gesamtanzahl N der an der Reaktion beteiligten Moleküle sehr groß ist. Damit sind für kleine $r_i^{(j)}$ die Sprünge in Relation zu N klein. So macht es aus zweierlei Gründen Sinn, nicht die Absolutzahlen x_i , sondern die relativen Anteile bzw. „Konzentrationen“ $\tilde{x}_i := x_i/N$ zu betrachten. Zum einen sind die Sprünge in $\tilde{\mathbf{x}}$ klein, so dass entsprechende Approximationen vorgenommen werden können, zum anderen lassen sich auf einfache Weise Übergangswahrscheinlichkeiten \tilde{t}^{\pm} definieren, welche nicht von der Systemgröße abhängen, da sie ausschließlich mit Konzentrationen formuliert sind. Zur besseren Unterscheidung haben in der Literatur zwei verschiedene Begriffe für t^{\pm} und \tilde{t}^{\pm} Eingang gefunden: Die erste Größe, t^{\pm} , wird als Übergangsintensität, die zweite, \tilde{t}^{\pm} , als Übergangsrate bezeichnet [18]. Da die Variablentransformation nur unvollständig [30] bzw. fehlerhaft [91] in den relevanten Arbeiten zu finden ist, wird sie an dieser Stelle präzisiert. Zunächst werden die

Übergangintensitäten betrachtet. Nach Gardiner ist für eine multimolekulare Reaktion folgende Substitution für die kinetische Konstante k_j^+ durchzuführen [30, Kap. 7.5.3]:

$$k_j^+ = \tilde{k}_j^+ N^{1-\sum_{i=1}^n \mu_{ij}} \quad .$$

Damit berechnet man:

$$\begin{aligned} t_j^+(\mathbf{x}) &= \tilde{k}_j^+ N^{1-\sum_{i=1}^n \mu_{ij}} \prod_{i=1}^n \frac{x_i!}{(x_i - \mu_{ij})!} \\ &= \tilde{k}_j^+ N \prod_{i=1}^n x_i(x_i - 1) \dots (x_i - \mu_{ij} + 1) N^{-\mu_{ij}} \\ &= \tilde{k}_j^+ N \prod_{i=1}^n \tilde{x}_i \left(\tilde{x}_i - \frac{1}{N} \right) \dots \left(\tilde{x}_i - \frac{\mu_{ij} - 1}{N} \right) \end{aligned}$$

Falls nun die weitesten Sprünge mit Länge μ_{ij} im Verhältnis zur entsprechenden Molekülanzahl x_i gering sind, gilt folgende Approximation:

$$\tilde{x}_i \left(\tilde{x}_i - \frac{1}{N} \right) \dots \left(\tilde{x}_i - \frac{\mu_{ij} - 1}{N} \right) \approx \tilde{x}_i^{\mu_{ij}} \quad .$$

In diesem Fall ist dann:

$$\tilde{t}_j^+(\tilde{\mathbf{x}}) := \tilde{k}_j^+ \prod_{i=1}^n \tilde{x}_i^{\mu_{ij}} \approx \frac{1}{N} t_j^+(\mathbf{x}) \quad . \quad (4.42)$$

Für kleine Molekülanzahlen N ist diese Approximation jedoch nicht legitim. Gleichheit gilt in Formel (4.42) offensichtlich genau dann, wenn $\mu_{ij} \in \{0, 1\}$ ist. Die analogen Aussagen ergeben sich für $t_j^-(\mathbf{x})$.

Satz 4.2

Die maximale Sprunglänge für das Reaktionssystem sei eins, d.h. $\mu_{ij}, \eta_{ij} \in \{0, 1\}$. Dann lautet die chemische Kramers-Moyal-Gleichung für die transformierte Variable $\tilde{\mathbf{x}} = \mathbf{x}/N \in \mathbb{R}^n$ folgendermaßen

$$p_t(t, \tilde{\mathbf{x}}) = \sum_{j=1}^s \sum_{|\beta|=1}^{\infty} \frac{N^{1-|\beta|}}{\beta!} (\mathbf{r}^{(j)})^\beta D_{\tilde{\mathbf{x}}}^\beta \left\{ (\tilde{t}_j^-(\tilde{\mathbf{x}}) + (-1)^{|\beta|} \tilde{t}_j^+(\tilde{\mathbf{x}})) p(t, \tilde{\mathbf{x}}) \right\} \quad (4.43)$$

Beweis: Da eine einfache Skalierung mit einem konstanten Faktor vorliegt, gilt für die Wahrscheinlichkeitsdichte die Transformationsformel [30, Kap. 5.3.1]

$$p(t, \mathbf{x}) = p(t, \tilde{\mathbf{x}}) |\mathbf{J}_{\tilde{\mathbf{x}}}(\mathbf{x})| = N^{-n} p(t, \tilde{\mathbf{x}}) \quad .$$

Nach der Voraussetzung zur maximalen Sprunglänge und Formel (4.42) ist

$$t^\pm(\mathbf{x}) = N \tilde{t}^\pm(\tilde{\mathbf{x}}) \quad .$$

Mit den beiden Transformationsdarstellungen und Multiplikation mit N^n auf beiden Seiten lautet die zu (4.38) äquivalente Kramers-Moyal-Gleichung:

$$p_t(t, \tilde{\mathbf{x}}) = \sum_{j=1}^s \sum_{|\beta|=1}^{\infty} \frac{N}{\beta!} (\mathbf{r}^{(j)})^\beta D_{\tilde{\mathbf{x}}}^\beta \left\{ (\tilde{t}_j^-(\tilde{\mathbf{x}}) + (-1)^{|\beta|} \tilde{t}_j^+(\tilde{\mathbf{x}})) p(t, \tilde{\mathbf{x}}) \right\} . \quad (4.44)$$

Man beweist induktiv nach der Ordnung $|\beta| \in \mathbb{N}$ des Multiindex:

$$D_{\tilde{\mathbf{x}}}^\beta f(\tilde{\mathbf{x}}) = D_{\tilde{\mathbf{x}}}^\beta f(\tilde{\mathbf{x}}) N^{-|\beta|} . \quad (4.45)$$

Mit

$$f(\tilde{\mathbf{x}}) = (\tilde{t}_j^-(\tilde{\mathbf{x}}) + (-1)^{|\beta|} \tilde{t}_j^+(\tilde{\mathbf{x}})) p(t, \tilde{\mathbf{x}})$$

in Gleichung (4.45) folgt schließlich die Behauptung. \square

Korollar 4.3

Die durch das Abschneiden der Terme mit Ordnung $|\beta| \geq 3$ resultierende Fokker-Planck-Gleichung für die transformierte Variable $\tilde{\mathbf{x}} \in \mathbb{R}^n$ lautet unter Vermeidung der Multiindexnotation:

$$p_t(t, \tilde{\mathbf{x}}) = - \sum_{i=1}^n \frac{\partial}{\partial \tilde{x}_i} \left\{ \tilde{A}_i(\tilde{\mathbf{x}}) p(t, \tilde{\mathbf{x}}) \right\} + \frac{1}{2N} \sum_{i,k=1}^n \frac{\partial^2}{\partial \tilde{x}_i \partial \tilde{x}_k} \left\{ \tilde{B}_{ik}(\tilde{\mathbf{x}}) p(t, \tilde{\mathbf{x}}) \right\} \quad (4.46)$$

mit

$$\begin{aligned} \tilde{A}_i(\tilde{\mathbf{x}}) &:= \sum_{j=1}^s r_i^{(j)} (\tilde{t}_j^+(\tilde{\mathbf{x}}) - \tilde{t}_j^-(\tilde{\mathbf{x}})) , \\ \tilde{B}_{ik}(\tilde{\mathbf{x}}) &:= \sum_{j=1}^s r_i^{(j)} r_k^{(j)} (\tilde{t}_j^+(\tilde{\mathbf{x}}) + \tilde{t}_j^-(\tilde{\mathbf{x}})) . \end{aligned}$$

Da N groß ist, wird der Diffusionsterm in der Fokker-Planck-Gleichung (4.46) mit einem kleinen Faktor gewichtet. Dieser Term beschreibt die zufälligen Fluktuationen, welche aufgrund der Gewichtung klein ausfallen. Es bietet sich daher eine *Small-Noise-Entwicklung* an. Bei dieser asymptotischen Entwicklung wird der Prozess aufgespalten in einen deterministischen stetigen Teil und einen stochastischen Prozess, welcher das Rauschen beschreibt.

Im Folgenden werden zur Verbesserung der Lesbarkeit bei allen Variablen und Termen die Tilden vernachlässigt, da lediglich Konzentrationen und keine Absolutzahlen auftreten.

Small-Noise- Entwicklung

Der Ansatz der Small-Noise(SN)-Entwicklung basiert auf der Idee, die Größe \mathbf{x} aufzuspalten in eine zu bestimmende deterministische Funktion $\phi(t)$, welche die Rolle des Mittelwerts übernimmt und einen stochastischen Prozess \mathbf{y} , welcher als Störgröße interpretiert wird. Man schreibt:

$$\mathbf{x} = \phi(t) + \varepsilon \mathbf{y} \quad \text{mit} \quad \varepsilon := N^{-\frac{1}{2}} .$$

In der Literatur sind zwei Varianten für die SN-Entwicklung bekannt: Die eine beruht auf der Fokker-Planck-Gleichung (4.46), die andere auf der korrespondierenden stochastischen Differentialgleichung. Beide Versionen liefern das selbe Resultat, wenn Terme der Ordnung $\mathcal{O}(\varepsilon^2)$ vernachlässigt werden. Für Approximationen höherer Ordnungen können die Ergebnisse differieren [30].

Die SN-Entwicklung der FP-Gleichung basiert auf der Definition

$$\hat{p}(t, \mathbf{y}) = \varepsilon^n p(t, \mathbf{x}) \quad . \quad (4.47)$$

Für nichtkonstantes $\phi = \phi(t)$ entspricht \hat{p} im Allgemeinen jedoch nicht der Wahrscheinlichkeitsdichte für den stochastischen Prozess \mathbf{Y}_t . Gleichung (4.47), welche die Basis der Transformation bildet und auch von van Kampen [51] implizit verwendet wird, ist also nicht klar motiviert und wird in den genannten Arbeiten nur skizzenhaft diskutiert. Die Small-Noise-Entwicklung der stochastischen Differentialgleichung erfolgt in Gardiner [30, Kap. 6.2] präziser und eine Validität der Approximation wird nachgewiesen.

Die SN-Entwicklung ist in der Literatur lediglich für den skalaren Fall zu finden, weswegen die wesentlichen Schritte des allgemeinen multivariaten Falls kurz nachgerechnet werden. Die zur Fokker-Planck-Gleichung (4.46) korrespondierende stochastische Differentialgleichung lautet [7, Kap. 9.3], [30, Kap. 5.3.1]:

$$d\mathbf{X}_t = \mathbf{A}(\mathbf{X}_t)dt + \mathbf{G}(\mathbf{X}_t)d\mathbf{W}_t \quad , \quad (4.48)$$

wobei \mathbf{W}_t einen m -dimensionalen Wiener-Prozess bezeichnet und \mathbf{G} eine $n \times m$ -Matrix mit der Eigenschaft

$$\mathbf{B} = \mathbf{G}\mathbf{G}^\top \quad (4.49)$$

darstellt. Die Zerlegung (4.49) existiert, falls \mathbf{B} symmetrisch und positiv semidefinit ist, sie ist jedoch nicht eindeutig. Diese Mehrdeutigkeit ist jedoch unerheblich, wenn es um Prozesse geht, welche in der Anfangsverteilung und den Übergangswahrscheinlichkeiten übereinstimmen [7, Kap. 9.3], [29, Kap. 3.3]. Der Prozess \mathbf{X}_t wird aufgespalten in eine Reihe

$$\mathbf{X}_t = \sum_{m=0}^{\infty} \varepsilon^m \mathbf{X}_t^{(m)} \quad . \quad (4.50)$$

Die Expansion des Drift-Terms gestaltet sich folgendermaßen:

$$\begin{aligned} A_i(\mathbf{x}) &= A_i\left(\mathbf{x}^{(0)} + \sum_{m=1}^{\infty} \varepsilon^m \mathbf{x}_i^{(m)}\right) \\ &= \sum_{|\beta|=0}^{\infty} \frac{1}{\beta!} D_{\mathbf{x}^{(0)}}^\beta A_i\left(\mathbf{x}^{(0)}\right) \left(\sum_{m=1}^{\infty} \varepsilon^m \mathbf{x}_i^{(m)}\right)^\beta \quad . \end{aligned}$$

Bezeichnet S_m die Summe der Koeffizienten von ε^m , so berechnet man für $0 \leq m \leq 3$:

$$\begin{aligned} S_0 &= A_i(\mathbf{x}^{(0)}) \quad , \\ S_1 &= \sum_{k=1}^n x_k^{(1)} \frac{\partial}{\partial x_k^{(0)}} A_i(\mathbf{x}^{(0)}) \quad , \\ S_2 &= \sum_{k=1}^n x_k^{(2)} \frac{\partial}{\partial x_k^{(0)}} A_i(\mathbf{x}^{(0)}) + \frac{1}{2} \sum_{j,k=1}^n x_j^{(1)} x_k^{(1)} \frac{\partial^2}{\partial x_j^{(0)} \partial x_k^{(0)}} A_i(\mathbf{x}^{(0)}) \quad , \\ S_3 &= \sum_{k=1}^n x_k^{(3)} \frac{\partial}{\partial x_k^{(0)}} A_i(\mathbf{x}^{(0)}) + \sum_{j,k=1}^m x_j^{(1)} x_k^{(2)} \frac{\partial^2}{\partial x_j^{(0)} \partial x_k^{(0)}} A_i(\mathbf{x}^{(0)}) + \sum_{|\beta|=3}^3 \frac{1}{\beta!} (\mathbf{x}^{(1)})^\beta D_{\mathbf{x}^{(0)}}^\beta A_i(\mathbf{x}^{(0)}) \quad . \end{aligned}$$

Auffällig ist, dass S_m nur von $\mathbf{x}^{(0)}, \dots, \mathbf{x}^{(m)}$ und jeweils nur der erste Summand von der Variable mit dem Maximalindex, $\mathbf{x}^{(m)}$ abhängt. Induktiv setzt sich dies für alle m fort und man kann für $r \geq 1$ folgende abkürzende Notation einführen:

$$\mathbf{A}^{(r)}(\mathbf{x}^{(0)}, \dots, \mathbf{x}^{(r)}) = \mathbf{J}_A(\mathbf{x}^{(0)}) \mathbf{x}^{(r)} + \mathfrak{A}^{(r)}(\mathbf{x}^{(0)}, \dots, \mathbf{x}^{(r-1)}) \quad . \quad (4.51)$$

Analoge Rechnungen können mit den Spalten \mathbf{G}_l , $l = 1, \dots, m$ der Diffusionsmatrix durchgeführt werden. Es ergeben sich analog zu $\mathbf{A}^{(r)}$ Terme $\mathbf{G}_l^{(r)}(\mathbf{x}^{(0)}, \dots, \mathbf{x}^{(r)})$, welche ebenfalls nur von den ersten $r+1$ Größen $\mathbf{x}^{(0)}, \dots, \mathbf{x}^{(r)}$ abhängen.

Differentiation von (4.50) nach der Zeit und Koeffizientenvergleich bezüglich der Monome ε^r liefert eine Folge von Differentialgleichungen

$$\begin{aligned} d\mathbf{X}_t^{(0)} &= \mathbf{A}(\mathbf{X}_t^{(0)}) \quad , \\ d\mathbf{X}_t^{(r)} &= \{ \mathbf{J}_A(\mathbf{X}_t^{(0)}) \mathbf{X}_t^{(r)} + \mathfrak{A}^{(r)}(\mathbf{x}^{(0)}, \dots, \mathbf{x}^{(r-1)}) \} dt + \sum_{l=1}^m \mathbf{G}_l^{r-1}(\mathbf{X}^{(0)}, \dots, \mathbf{X}^{(r-1)}) dW_{l,t} \quad , \quad r \geq 1 . \end{aligned}$$

Die entsprechenden Anfangswerte sind [30, Kap. 6.2]:

$$\begin{aligned} \mathbf{X}_0^{(0)} &= \mathbf{X}_0 \quad , \\ \mathbf{X}_0^{(r)} &= \mathbf{0} \quad , \quad r \geq 1 \quad . \end{aligned}$$

Es kann weiterhin gezeigt werden, dass für die Qualität der Approximation gilt [30, Kap. 6.2.1]:

$$\mathbf{X}_t = \sum_{m=0}^r \varepsilon^m \mathbf{X}_t^{(m)} + \mathcal{O}(\varepsilon^{r+1}) \quad .$$

Dabei ist die Konvergenz im stochastischen Sinn, d.h. in der Wahrscheinlichkeit zu verstehen. Für eine Näherung zweiter Ordnung bezüglich ε genügt es also, die ersten beiden Gleichungen zu betrachten,

$$\dot{\boldsymbol{\phi}} = \mathbf{A}(\boldsymbol{\phi}) \quad , \quad \boldsymbol{\phi}(0) = \boldsymbol{\phi}_0 \quad , \quad (4.52)$$

$$d\mathbf{Y}_t = \mathbf{J}_A(\boldsymbol{\phi}) \mathbf{Y}_t dt + \mathbf{G}(\boldsymbol{\phi}) d\mathbf{W}_t \quad , \quad \mathbf{Y}_0 = \mathbf{0} \quad , \quad (4.53)$$

wobei in obiger Notation der SN-Entwicklung $\phi = \mathbf{X}^{(0)}$ und $\mathbf{Y} = \mathbf{X}^{(1)}$ gesetzt wurde. Dies entspricht exakt der auf der Fokker-Planck-Gleichung basierenden Small-Noise-Entwicklung, sowie der Methode von van Kampen [51]. Letztgenannte ist deutlich aufwändiger in der konkreten Rechnung, weshalb an dieser Stelle auf eine Ausarbeitung verzichtet und auf die Literatur verwiesen wird [51; 30, Kap. 7.2.3].

Die beiden Gleichungen (4.52) und (4.53) stellen die gewünschten Approximationen an den durch die chemische Master-Gleichung beschriebenen Prozess dar und bilden somit das Fazit dieses Abschnitts. Um die so erhaltenen theoretischen Ergebnisse auf die aktuelle Fragestellung der Rezeptorenverteilung anzuwenden, sind bezüglich der physikalischen und chemischen Mechanismen die entsprechenden Übergangintensitäten t^\pm zu konkretisieren, da diese nach obigen Rechnungen gerade für die Gestalt des Drift- und Diffusionsterms verantwortlich sind.

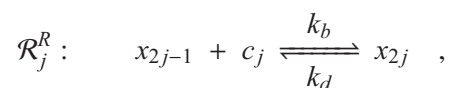
4.3 Drift- und Diffusionsterm für Reaktion und Diffusion

In dieser Arbeit werden Reaktion und Diffusion als die Mechanismen betrachtet, welche die Rezeptorenverteilungen in der Zellmembran steuern. Genauer handelt es sich hierbei nach Kapitel 4.2.3 um die Konzentration der gebundenen bzw. freien Rezeptoren im entsprechenden Membranabschnitt. Bei der Reaktion wird gemäß der stöchiometrischen Gleichung (4.18) die reversible Rezeptor-Liganden-Bindung betrachtet. Unter Diffusion wird in diesem Kontext ein Mechanismus verstanden, welcher sich ausschließlich in der Membran vollzieht und Liganden im extrazellulären Medium keine Rolle spielen. Nach dem *Fluid Mosaic Modell* der Zellmembran können sich viele Proteinkörper in der Zellmembran mehr oder weniger frei bewegen. Streben diese Körper auf der Oberfläche einen Konzentrationsausgleich an, so spricht man von *lateraler Diffusion* [85]. Es wird angenommen, dass nur die freien Rezeptoren diese Fähigkeit besitzen. Zwar können auch die gebundenen Rezeptoren in geringem Grad diffundieren; dies wird jedoch im Folgenden vernachlässigt.

Ziel ist es nun, für die beiden biologischen Prozesse entsprechende Reaktionsgleichungen analog zu Gleichung (4.29) zu formulieren, da dies einen direkten mathematischen Zugang erlaubt. Es können somit schließlich Übergangsraten bestimmt werden, aus welchen sich wiederum nach Satz 4.3 Drift- und Reaktionsterm zusammensetzen. Zunächst wird die Reaktion betrachtet, die Diffusion folgt im Anschluss.

4.3.1 Übergangsraten und Sprungvektoren bei der Reaktion

Die wesentliche Vorarbeit ist bereits in Kapitel 4.2.3 geleistet worden. Zur Erinnerung sei erwähnt, dass nach Gleichung (4.20) im Zustandsvektor $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^{2n}$ die Komponenten mit ungeradem Index die Anteile der freien Rezeptoren und die Einträge mit geradem Index diejenigen der gebundenen Rezeptoren bezeichnen. Nach Gleichung (4.18) lautet also die j -te Reaktion \mathcal{R}_j^R für $j = 1, \dots, n$:



wobei c_j den Liganden bezeichnet, welcher im j -ten Membransegment andockt. Gemäß Gleichung (4.30) ergibt sich für den Sprungvektor die Darstellung

$$\mathbf{r}^{(j)} = \mathbf{e}_{2j} - \mathbf{e}_{2j-1} \quad (4.54)$$

und für die Reaktionsraten $t_j^{R,\pm}$ gilt nach Gleichung (4.32):

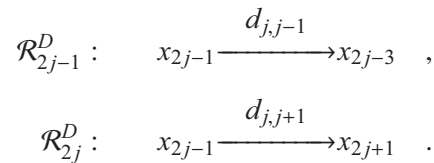
$$\begin{aligned} t_j^{R,+}(\mathbf{x}) &= k_b c_j x_{2j-1} \quad , \\ t_j^{R,-}(\mathbf{x}) &= k_d x_{2j} \quad . \end{aligned}$$

Zur späteren Verwendung ist die Komponentenschreibweise des Sprungvektors vorteilhaft:

$$r_l^{(j)} = \delta_{l,2j} - \delta_{l,2j-1} \quad , \quad l \in 1, \dots, 2n \quad . \quad (4.55)$$

4.3.2 Übergangsraten und Sprungvektoren bei der Diffusion

Nach den Modellannahmen diffundieren ausschließlich die freien Rezeptoren. Desweiteren kann ein Partikel eines Membranabschnitts nur in einen der beiden unmittelbar benachbarten Abschnitte fließen. Dabei ist zu beachten, dass die Zellmembran geschlossen ist, d.h. auch Übergänge zwischen dem ersten und letzten Segment möglich sind. Für jeden Abschnitt $j \in \{1, \dots, n\}$ sind zwei Reaktionsgleichungen zu formulieren:



Die erste Gleichung beschreibt, dass ein Partikel vom j -ten Segment in das $(j-1)$ -te diffundiert, die zweite Gleichung beschreibt einen Übergang in den $(j+1)$ -ten Abschnitt. Da für jeden Membranabschnitt zwei Gleichungen bestimmt werden, gibt es also für die Diffusion insgesamt $2n$ Reaktionen. Als Diffusionskoeffizienten werden gemäß Dickinson et al. [18] folgende Darstellungen gewählt:

$$d_{j+1,j} := \frac{d}{\|\mathbf{r}_{j+1} - \mathbf{r}_j\|^2} \quad , \quad (4.56)$$

wobei \mathbf{r}_j den Ortsvektor des j -ten Segments (vgl. *Abbildung 4.3*) und d eine positive Konstante bezeichnet. Offensichtlich sind die Diffusionskoeffizienten symmetrisch, d.h. $d_{j+1,j} = d_{j,j+1}$, weswegen eine verkürzte Notation eingeführt wird. Um weitere Variablennamen zu vermeiden, werden diese Koeffizienten ebenfalls mit d bezeichnet:

$$\begin{aligned} d_j &:= d_{j+1,j} \quad , \quad j \in \{1, \dots, n-1\} \quad , \\ d_n &:= d_{1,n} \quad . \end{aligned}$$

Da die Reaktionen \mathcal{R}_{2j-1}^D und \mathcal{R}_{2j}^D nur in eine Richtung ablaufen, entfallen die Raten $t_{2j-1}^{D,-}$ sowie $t_{2j}^{D,-}$ und es gilt

$$t_{2j-1}^{D,+}(\mathbf{x}) = d_{j-1} x_{2j-1} \quad , \quad (4.57)$$

$$t_{2j}^{D,+}(\mathbf{x}) = d_j x_{2j-1} \quad . \quad (4.58)$$

Für die Sprungvektoren berechnet man

$$\mathbf{r}^{(2j-1)} = \begin{cases} \mathbf{e}_{2n-1} - \mathbf{e}_1 & , j = 1 \\ \mathbf{e}_{2j-3} - \mathbf{e}_{2j-1} & , j > 1 \end{cases} ,$$

$$\mathbf{r}^{(2j)} = \begin{cases} \mathbf{e}_{2j+1} - \mathbf{e}_{2j-1} & , j < n \\ \mathbf{e}_1 - \mathbf{e}_{2n-1} & , j = n \end{cases} ,$$

wobei \mathbf{e}_i den i -ten kanonischen Einheitsvektor bezeichnet. In der Komponentenschreibweise gilt

$$r_l^{(2j-1)} = \begin{cases} \delta_{l,2n-1} - \delta_{l,1} & , j = 1 \\ \delta_{l,2j-3} - \delta_{l,2j-1} & , j > 1 \end{cases} , \quad (4.59)$$

$$r_l^{(2j)} = \begin{cases} \delta_{l,2j+1} - \delta_{l,2j-1} & , j < n \\ \delta_{l,1} - \delta_{l,2n-1} & , j = n \end{cases} \quad (4.60)$$

für $l \in \{1, \dots, 2n\}$. Da zur Darstellung des Drift- bzw. Reaktionsterms nach Satz 4.3 über die Gesamtheit aller Reaktionen summiert wird, können die Summen über die Reaktionen \mathcal{R}^R bzw. Diffusionen \mathcal{R}^D separat betrachtet werden:

$$A_l(\mathbf{x}) = A_l^R(\mathbf{x}) + A_l^D(\mathbf{x}) , \quad (4.61)$$

$$B_{lk}(\mathbf{x}) = B_{lk}^R(\mathbf{x}) + B_{lk}^D(\mathbf{x}) . \quad (4.62)$$

Die jeweiligen Darstellungen werden im nächsten Satz zusammengefasst:

Satz 4.4

Für die Driftvektoren \mathbf{A}^R und \mathbf{A}^D bzw. für die Diffusionsmatrizen \mathbf{B}^R und \mathbf{B}^D gelten folgende Darstellungen:

$$A_l^R(\mathbf{x}) = \begin{cases} -(k_b c_i x_{2i-1} - k_d x_{2i}) & , l = 2i - 1 \\ k_b c_i x_{2i-1} - k_d x_{2i} & , l = 2i \end{cases} , \quad 1 \leq i \leq n$$

$$A_l^D(\mathbf{x}) = \begin{cases} -(d_n + d_1)x_1 + d_1 x_3 + d_n x_{2n-1} & , l = 1 \\ d_{i-1} x_{2i-3} - (d_{i-1} + d_i)x_{2i-1} + d_i x_{2i+1} & , l = 2i - 1 , 1 < i < n \\ d_n x_1 + d_{n-1} x_{2n-3} - (d_{n-1} + d_n)x_{2n-1} & , l = 2n - 1 \\ 0 & , l = 2i , 1 \leq i \leq n \end{cases}$$

$$B_{l,k}^R(\mathbf{x}) = \begin{cases} k_b c_i x_{2i-1} + k_d x_{2i} & , l = k \\ -(k_b c_i x_{2i-1} + k_d x_{2i}) & , \begin{cases} l = 2i & \text{und } k = l - 1 \\ \text{oder} \\ l = 2i - 1 & \text{und } k = l + 1 \end{cases} \\ 0 & , \text{sonst} \end{cases}$$

$$B_{l,k}^D(\mathbf{x}) = \begin{cases} (d_n + d_1)x_1 + d_1 x_3 + d_n x_{2n-1} & , l = k = 1 \\ d_{i-1} x_{2n-3} + (d_{i-1} + d_i)x_{2i-1} + d_i x_{2n+1} & , l = k = 2i - 1, 1 < i < n \\ d_n x_1 + d_{n-1} x_{2n-3} + (d_{n-1} + d_n)x_{2n-1} & , l = k = 2n - 1 \\ -d_{i-1}(x_{2i-1} + x_{2i-3}) & , \begin{cases} l = 2i - 1 \text{ und } k = l - 2 \\ \text{oder} \\ l = 2i - 3 \text{ und } k = l + 2 \end{cases} , 1 < i \leq n \\ -d_n(x_1 + x_{2n-1}) & , \begin{cases} l = 1 & \text{und } k = 2n - 1 \\ \text{oder} \\ l = 2n - 1 \text{ und } k = 1 \end{cases} \\ 0 & , \text{sonst} \end{cases}$$

Beweis: Exemplarisch wird die Darstellung von $A_{2i-1}^{D,+}(\mathbf{x})$, $1 < i < n$ nachgerechnet, alle weiteren Identitäten ergeben sich analog. Es gilt:

$$A_{2i-1}^{D,+}(\mathbf{x}) = \sum_{k=1}^{2n} r_{2i-1}^{(k)} t_k^{D,+}(\mathbf{x}) \quad (\text{Satz 4.3})$$

$$= r_{2i-1}^{(1)} t_1^{D,+}(\mathbf{x}) + \sum_{j=2}^n r_{2i-1}^{(2j-1)} t_{2j-1}^{D,+}(\mathbf{x}) + \sum_{j=1}^{n-1} r_{2i-1}^{(2j)} t_{2j}^{D,+}(\mathbf{x}) + r_{2i-1}^{(2n)} t_{2n}^{D,+}(\mathbf{x})$$

$$= \sum_{j=2}^n (\delta_{2i-1,2j-3} - \delta_{2i-1,2j-1}) t_{2j-1}^{D,+}(\mathbf{x}) + \sum_{j=1}^{n-1} (\delta_{2i-1,2j+1} - \delta_{2i-1,2j-1}) t_{2j}^{D,+}(\mathbf{x}) \quad (4.59), (4.60)$$

$$= t_{2i+1}^{D,+}(\mathbf{x}) - t_{2i-1}^{D,+}(\mathbf{x}) + t_{2(i-1)}^{D,+}(\mathbf{x}) - t_{2i}^{D,+}(\mathbf{x})$$

$$= d_{i-1} x_{2i-3} - (d_{i-1} + d_i) x_{2i-1} + d_i x_{2i+1} \quad (4.57), (4.58)$$

□

Faktorisierung der Diffusionsmatrix

Die Matrix $\mathbf{B} = \mathbf{B}(\mathbf{x})$ ist offensichtlich symmetrisch und somit positiv semidefinit. Eine Möglichkeit die Faktorisierung der Form $\mathbf{B} = \mathbf{G}\mathbf{G}^\top$ zu berechnen, ist im Allgemeinen die folgende: Da \mathbf{B} symmetrisch ist, existiert eine Zerlegung der Form

$$\mathbf{B} = \mathbf{V}\mathbf{\Lambda}\mathbf{V}^\top \quad ,$$

wobei $\mathbf{\Lambda} = \text{diag}(\lambda_1, \dots, \lambda_{2n})$ eine Diagonalmatrix mit den Eigenwerten von \mathbf{B} und \mathbf{V} eine Orthogonalmatrix ist. Da \mathbf{B} positiv semidefinit ist, gilt $\lambda_j \geq 0$ für alle $j \in \{1, \dots, 2n\}$, was die Definition einer Matrix $\mathbf{\Lambda}^{1/2} := \text{diag}(\sqrt{\lambda_1}, \dots, \sqrt{\lambda_{2n}})$ erlaubt. Die Matrix $\mathbf{G} := \mathbf{V}\mathbf{\Lambda}^{1/2}\mathbf{V}^\top$ besitzt dann die gewünschte Eigenschaft.

Die Faktorisierung gelingt im vorliegenden Fall aber auch analytisch. Zur besseren Übersicht werden folgende Abkürzungen eingeführt:

$$a_i := k_b c_i x_{2i-1} + k_d x_{2i} \quad , \quad i \in \{1, \dots, n\} \quad (4.63)$$

und

$$b_i := \begin{cases} d_i(x_{2i-1} + x_{2i+1}) & , \quad 1 \leq i < n \\ d_n(x_{2n-1} + x_1) & , \quad i = n \end{cases} \quad (4.64)$$

Somit sind die a_i gerade die Koeffizienten, welche sich aus der Membranreaktion ergeben, die b_i stammen aus der lateralen Diffusion. Die Matrix \mathbf{B} hat dann mit den soeben eingeführten Abkürzungen folgende Gestalt:

$$\mathbf{B} = \begin{array}{c} \left[\begin{array}{cc|cc|cc|cc|cc} b_n + b_1 + a_1 & -a_1 & -b_1 & 0 & & & & & -b_n & 0 \\ -a_1 & a_1 & 0 & 0 & & & & & 0 & 0 \\ \hline -b_1 & 0 & b_1 + b_2 + a_2 & -a_2 & -b_2 & 0 & & & & \\ 0 & 0 & -a_2 & a_2 & 0 & 0 & & & & \\ \hline & & -b_2 & 0 & b_2 + b_3 + a_3 & -a_3 & -b_3 & 0 & & \\ & & & \ddots & & \ddots & & \ddots & & \\ \hline & & & & -b_{n-2} & 0 & b_{n-1} + b_{n-2} + a_{n-1} & -a_{n-1} & -b_{n-1} & 0 \\ & & & & 0 & 0 & -a_{n-1} & +a_{n-1} & 0 & 0 \\ \hline -b_n & 0 & & & & & -b_{n-1} & 0 & b_n + b_{n-1} + a_n & -a_n \\ 0 & 0 & & & & & 0 & 0 & -a_n & a_n \end{array} \right] \quad . \end{array}$$

Es seien 2×2 -Matrixen definiert durch:

$$\mathbf{1} := \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad \text{und} \quad \mathbf{0} := \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad .$$

Damit ergeben sich eine verallgemeinerte Permutationsmatrix $\mathbf{P} \in \mathbb{R}^{2n \times 2n}$ und eine verallgemeinerte Einheitsmatrix $\mathbf{I} \in \mathbb{R}^{2n \times 2n}$ durch

$$\mathbf{P} := \begin{bmatrix} 0 & & & 1 \\ 1 & 0 & & \\ & \ddots & \ddots & \\ & & 1 & 0 \end{bmatrix} \quad \text{und} \quad \mathbf{I} := \begin{bmatrix} 1 & & & \\ & 1 & & \\ & & \ddots & \\ & & & 1 \end{bmatrix} .$$

Da alle b_i nichtnegativ sind, ist folgende Diagonalmatrix $\mathbf{D} \in \mathbb{R}^{2n \times 2n}$ sinnvoll erklärt:

$$\mathbf{D} := \text{diag}(\sqrt{b_1}, 0, \sqrt{b_2}, 0, \dots, \sqrt{b_n}, 0) .$$

Lemma 4.5

Es sei

$$\mathbf{M}_1 := (\mathbf{I} - \mathbf{P})\mathbf{D} . \quad (4.65)$$

Dann gilt für die Diffusionsmatrix \mathbf{B}^D aus Gleichung (4.62):

$$\mathbf{B}^D = \mathbf{M}_1 \mathbf{M}_1^\top . \quad (4.66)$$

Beweis: Schreibe \mathbf{B}^D als Summe zweier Matrizen \mathbf{S}_1 und \mathbf{S}_2 mit

$$\mathbf{S}_1 := \begin{bmatrix} b_n \mathbf{1} & & & -b_n \mathbf{1} \\ -b_1 \mathbf{1} & b_1 \mathbf{1} & & \\ & \ddots & \ddots & \\ & & -b_{n-1} \mathbf{1} & b_{n-1} \mathbf{1} \end{bmatrix} \quad \text{und} \quad \mathbf{S}_2 := \begin{bmatrix} b_1 \mathbf{1} & -b_1 \mathbf{1} & & \\ & \ddots & \ddots & \\ & & b_{n-1} \mathbf{1} & -b_{n-1} \mathbf{1} \\ -b_n \mathbf{1} & & & b_n \mathbf{1} \end{bmatrix} .$$

Eine einfache Rechnung zeigt, dass $\mathbf{S}_1 = \mathbf{D}^2(\mathbf{I} - \mathbf{P})$ und $\mathbf{S}_2 = \mathbf{D}^2(\mathbf{I} - \mathbf{P})^\top$ gilt. Ebenso wie für Permutationsmatrizen im engeren Sinn, gilt für die oben eingeführte verallgemeinerte Permutationsmatrix \mathbf{P} :

$$\mathbf{P}\mathbf{P}^\top = \mathbf{P}^\top\mathbf{P} = \mathbf{I} . \quad (4.67)$$

Elementare Umformungen ergeben, dass $\mathbf{P}\mathbf{D}^2\mathbf{P}^\top = \mathbf{D}^2$ ist. Es gilt also mit $\mathbf{D} = \mathbf{D}^\top$:

$$\begin{aligned} \mathbf{B}^D &= \mathbf{S}_1 + \mathbf{S}_2 \\ &= \mathbf{P}\mathbf{D}^2\mathbf{P}^\top(\mathbf{I} - \mathbf{P}) + \mathbf{D}^2(\mathbf{I} - \mathbf{P})^\top \\ &= \mathbf{P}\mathbf{D}^2\mathbf{P}^\top - \mathbf{P}\mathbf{D}^2 + \mathbf{D}^2 - \mathbf{D}^2\mathbf{P}^\top \\ &= \mathbf{P}(\mathbf{P}\mathbf{D})^\top - \mathbf{P}\mathbf{D}\mathbf{D} - \mathbf{D}(\mathbf{P}\mathbf{D})^\top + \mathbf{D}^2 \\ &= (\mathbf{P}\mathbf{D} - \mathbf{D})(\mathbf{P}\mathbf{D} - \mathbf{D})^\top \\ &= \mathbf{M}_1 \mathbf{M}_1^\top . \end{aligned}$$

□

Wegen $a_i \geq 0$ für alle $i \in \{1, \dots, n\}$ ist die Blockdiagonalmatrix $\mathbf{M}_2 \in \mathbb{R}^{2n \times 2n}$ mit

$$\mathbf{M}_2 := \text{diag} \left(\begin{bmatrix} 0 & -\sqrt{a_1} \\ 0 & \sqrt{a_1} \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} 0 & -\sqrt{a_2} \\ 0 & \sqrt{a_2} \end{bmatrix}, \dots, \begin{bmatrix} 0 & -\sqrt{a_n} \\ 0 & \sqrt{a_n} \end{bmatrix} \right)$$

sinnvoll erklärt. Es gilt

$$\begin{bmatrix} 0 & -\sqrt{a_i} \\ 0 & \sqrt{a_i} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ -\sqrt{a_i} & \sqrt{a_i} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_i & -a_i \\ -a_i & a_i \end{bmatrix}$$

für alle $i \in \{1, \dots, n\}$, womit unmittelbar

$$\mathbf{B}^R = \mathbf{M}_2 \mathbf{M}_2^\top$$

folgt. Mit dieser Vorarbeit ergibt sich schließlich die Faktorisierung von \mathbf{B} :

Satz 4.6 (Faktorisierung von \mathbf{B})

Mit \mathbf{M}_1 und \mathbf{M}_2 wie oben und $\mathbf{G} := \mathbf{M}_1 + \mathbf{M}_2$ gilt: $\mathbf{B} = \mathbf{G} \mathbf{G}^\top$.

Beweis: Es ist:

$$\begin{aligned} \mathbf{G} \mathbf{G}^\top &= (\mathbf{M}_1 + \mathbf{M}_2)(\mathbf{M}_1 + \mathbf{M}_2)^\top \\ &= \underbrace{\mathbf{M}_1 \mathbf{M}_1^\top}_{\mathbf{B}^D} + \mathbf{M}_1 \mathbf{M}_2^\top + \mathbf{M}_2 \mathbf{M}_1^\top + \underbrace{\mathbf{M}_2 \mathbf{M}_2^\top}_{\mathbf{B}^R} \\ &= \mathbf{B} + \mathbf{M}_1 \mathbf{M}_2^\top + (\mathbf{M}_1 \mathbf{M}_2^\top)^\top \end{aligned}$$

Die Behauptung folgt, falls $\mathbf{M}_1 \mathbf{M}_2^\top = \mathbf{0}$ ist.

Anhand der Definitionen liest man ab:

$$\begin{aligned} (\mathbf{M}_1)_{\cdot, 2i} &= 0 \quad \text{für alle } i \in \{1, \dots, n\} \quad , \\ (\mathbf{M}_2)_{\cdot, 2i-1} &= 0 \quad \text{für alle } i \in \{1, \dots, n\} \quad . \end{aligned}$$

Für beliebige $k, l \in \{1, \dots, 2n\}$ folgt dann:

$$(\mathbf{M}_1 \mathbf{M}_2^\top)_{k,l} = \sum_{i=1}^n (\mathbf{M}_1)_{k, 2i-1} \underbrace{(\mathbf{M}_2)_{l, 2i-1}}_{=0} + \underbrace{(\mathbf{M}_1)_{k, 2i}}_{=0} (\mathbf{M}_2)_{l, 2i} = 0 \quad .$$

□

Bemerkung 4.7

Die Matrix \mathbf{G} lautet in ausgeschriebener Form:

$$\mathbf{G} = \begin{bmatrix} -\sqrt{b_1} & \sqrt{a_1} & & & & & \sqrt{b_n} & 0 \\ 0 & -\sqrt{a_1} & & & & & 0 & 0 \\ \sqrt{b_1} & 0 & -\sqrt{b_2} & \sqrt{a_2} & & & & \\ 0 & 0 & 0 & -\sqrt{a_2} & & & & \\ & \sqrt{b_2} & 0 & -\sqrt{b_3} & \sqrt{a_3} & & & \\ & 0 & 0 & 0 & -\sqrt{a_3} & & & \\ & & & \ddots & \ddots & & & \\ & & & & \ddots & & & \\ & & & & & \sqrt{b_{n-2}} & 0 & -\sqrt{b_{n-1}} & \sqrt{a_{n-1}} \\ & & & & & 0 & 0 & 0 & -\sqrt{a_{n-1}} \\ & & & & & \sqrt{b_{n-1}} & 0 & -\sqrt{b_n} & \sqrt{a_n} \\ & & & & & 0 & 0 & 0 & -\sqrt{a_n} \end{bmatrix}.$$

mit den Abkürzungen (4.63) und (4.64).

Aufgrund der expliziten Darstellung des Driftvektors und der Diffusionsmatrix in Satz 4.4 ergeben sich weitere Folgerungen.

Korollar 4.8

Der Driftterm $\mathbf{A}(\mathbf{x})$ ist linear in \mathbf{x} :

$$\mathbf{A}(\mathbf{x}) = \mathbf{A}\mathbf{x}$$

mit einer Matrix $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{2n \times 2n}$.

Die Komponenten von \mathbf{A} sind abhängig von den Konzentrationen $c_i = c_i(t)$, womit die Matrix nicht konstant, sondern indirekt zeitabhängig ist. Mit diesen Beobachtungen stellt die gewöhnliche Differentialgleichung (4.52) für $\phi = \phi(t)$ nun ein lineares System dar:

$$\dot{\phi} = \mathbf{A}(t)\phi, \quad \phi(0) = \phi_0. \quad (4.68)$$

Offensichtlich sind die Komponenten beschränkt, weshalb die Norm von \mathbf{A} ebenfalls beschränkt ist für alle $t \in [0, T]$. Damit sind Existenz und Eindeutigkeit einer Lösung des Anfangswertproblems (4.68) gesichert [94, §14 VI]. Aufgrund der Linearität von \mathbf{A} gilt für den Driftterm der stochastischen Differentialgleichung (4.53):

$$\mathbf{J}_{\mathbf{A}}(\phi) = \mathbf{A}. \quad (4.69)$$

Wie \mathbf{A} ist auch \mathbf{G} beschränkt und die Bedingungen des Existenz und Eindeutigkeitssatzes 2.24 sind offensichtlich erfüllt. Aufgrund des verschwindenden Anfangswerts $\mathbf{Y}_0 = \mathbf{0}$ folgt nach Satz 2.27:

$$E[\mathbf{Y}_t] = \mathbf{0}. \quad (4.70)$$

Zur Beschreibung der Rezeptorzustände genügt es jedoch nicht die beiden Anfangswertprobleme für ϕ und \mathbf{Y} zu betrachten. Wie in Kapitel 4.2.3 erwähnt, wird die Anzahl der Rezeptoren als konstant angenommen, was durch Gleichung (4.21) wiedergegeben ist. Nun ist \mathbf{X}_t als skaliertes Zustandsvektor ein stochastischer Prozess. Daher lautet die entsprechende Normalisierungsbedingung:

$$\|E[\mathbf{X}_t]\|_1 \stackrel{!}{=} 1 \quad .$$

Es gilt:

$$E[\mathbf{X}_t] = E[\phi + \varepsilon \mathbf{Y}_t] = E[\phi] + \varepsilon E[\mathbf{Y}_t] = \phi \quad .$$

Dies bedeutet aber, dass ϕ neben dem Anfangswertproblem (4.68) noch die algebraische Gleichung

$$\sum_{j=1}^{2n} \phi_j \stackrel{!}{=} 1 \quad (4.71)$$

erfüllen muss. Differential-algebraische Systeme sind, wie dies auch hier der Fall ist, theoretisch und numerisch meist nicht einfach zu handhaben [41]. Dieser Umstand kann jedoch umgangen werden, wenn man beachtet, dass die Translokation der Zelle im Vergleich zu den Membranreaktionen sehr viel langsamer abläuft. Da die Konzentrationsunterschiede der Liganden in kleinen Volumen entlang der Zellmembran gering sind, wird angenommen, dass diese über eine gewisse Zeitspanne hin konstant sind. Dieses Einfrieren der Konzentrationen bedeutet einen enormen Vorteil, was weiter unten präzise ausgearbeitet wird.

Zu lösen ist also nun eine lineare Anfangswertaufgabe mit „eingefrorener“ konstanter Koeffizientenmatrix \mathbf{A} :

$$\dot{\phi} = \mathbf{A}\phi \quad , \quad \phi(0) = \phi_0 \quad , \quad (4.72)$$

wobei ϕ die zusätzliche algebraische Nebenbedingung (4.71) erfüllen muss. Zunächst werden nun die Eigenschaften der Matrix \mathbf{A} präzisiert.

Lemma 4.9

Für den nichttrivialen Nullraum $N_{\mathbf{A}}$ von \mathbf{A} gilt:

$$N_{\mathbf{A}} = \text{span} \{ \phi_{N_{\mathbf{A}}} \}$$

mit

$$\phi_{N_{\mathbf{A}},j} = \begin{cases} 1 & , j = 2i - 1 \\ \frac{k_b}{k_d} c_i & , j = 2i \end{cases} \quad , \quad 1 \leq i \leq n \quad .$$

Folglich besitzt \mathbf{A} also den Rang $2n - 1$. Erweitert man die Matrix um den Zeilenvektor $\mathbf{1}^T := (1, 1, \dots, 1)$, d.h. betrachtet man

$$\tilde{\mathbf{A}} := \begin{bmatrix} \mathbf{A} \\ \mathbf{1}^T \end{bmatrix}$$

so drückt die letzte Zeile des überbestimmten linearen Gleichungssystems

$$\tilde{\mathbf{A}}\phi \stackrel{!}{=} \mathbf{e}_{2n+1} \quad (4.73)$$

gerade die algebraische Nebenbedingung (4.71) aus. Es gilt:

Satz 4.10

Die Matrix $\tilde{\mathbf{A}}$ besitzt den Rang $2n$ und die eindeutige Lösung ϕ_s des erweiterten Systems (4.73) lautet:

$$\phi_{s,j} = \begin{cases} q & , j = 2i - 1 \\ q \frac{k_b}{k_d} c_i & , j = 2i \end{cases} , \quad 1 \leq i \leq n$$

mit

$$q := \frac{k_d}{k_d n + k_b \|\mathbf{c}\|_1} .$$

Beweis: Mittels Gauß-Algorithmus, d.h. Transformation auf Dreiecksgestalt, weist man den behaupteten Rang der Matrix nach. Entweder durch Rückwärtseinsetzen oder direkte Berechnung von $\tilde{\mathbf{A}}\phi_s$ zeigt man, dass ϕ_s Lösungsvektor des erweiterten Systems (4.73) ist. \square

Offensichtlich ist $\phi_s \in N_{\mathbf{A}}$, d.h. ϕ_s ist ein Gleichgewichtspunkt der Differentialgleichung. Setzt man $\phi_0 = \phi_s$, so ist dieser Gleichgewichtspunkt die eindeutige Lösung der entsprechenden Anfangswertaufgabe und erfüllt zudem die algebraische Nebenbedingung. Dies bedeutet aber, dass ϕ_s eine und damit die eindeutige Lösung des differential-algebraischen Systems darstellt.

Für die Einheiten der Konstanten gilt [18]:

$$\begin{aligned} [k_d] &= [k_b c_i] = \text{s}^{-1} \\ [d] &= \text{m}^2 \text{s}^{-1} \end{aligned}$$

und nach Gleichung (4.56) sowie *Tabelle 4.1* ist

$$[d_i] = \left[\frac{d}{L^2 \|\hat{\mathbf{r}}_{i+1} - \hat{\mathbf{r}}_i\|^2} \right] = \text{s}^{-1} .$$

Zur Verkürzung der Notation sei

$$K := \frac{k_d}{k_b}$$

die Rezeptor-Liganden Dissoziations-Gleichgewichtskonstante [56]. Damit ist

$$C_i := \frac{c_i}{K} \tag{4.74}$$

die dimensionslose Ligandenkonzentration am i -ten Membransegment [18]. Für ϕ_s gilt dann folgende Darstellung

$$\phi_{s,j} = \begin{cases} q & , j = 2i - 1 \\ C_i q & , j = 2i \end{cases} , \quad 1 \leq i \leq n \tag{4.75}$$

mit

$$q = \frac{1}{n + \|\mathbf{C}\|_1} .$$

Wie zuvor in Abschnitt 4.2.2 erfolgt eine Skalierung der Zeitvariable,

$$t = T\tau ,$$

wobei T eine Zeitspanne mit SI-Einheit s^{-1} besitzt. Für den Wiener-Prozess gilt dann [82]:

$$\mathbf{W}_t = \mathbf{W}_{T\tau} = \sqrt{T}\mathbf{W}_\tau \quad . \quad (4.76)$$

Die dimensionslose stochastische Differentialgleichung für die Fluktuationsvariable \mathbf{Y}_τ lautet schließlich

$$d\mathbf{Y}_\tau = \hat{\mathbf{A}}\mathbf{Y}_\tau d\tau + \hat{\mathbf{G}}d\mathbf{W}_\tau \quad (4.77)$$

mit

$$\hat{\mathbf{A}} := T\mathbf{A} \quad , \quad \hat{\mathbf{G}} := \sqrt{T}\mathbf{A} \quad .$$

Die wesentlichen Gleichungen zur Modellierung der durch Ligandenbindung beeinflussten Zellmigration können mit einigen Substitutionen kompakt geschrieben werden. In diesem Zusammenhang seien $\mathbf{U} \in \mathbb{R}^{2n}$, $\mathbf{M} \in \mathbb{R}^{2 \times 2n}$ mit

$$U_j := \begin{cases} 0 & , j = 2i - 1 \\ N_R \frac{\hat{A}r_i \sin(\phi_i - \psi_i) - \hat{c}_1 \sin(\phi_i)}{\hat{\beta}(\hat{A} - \|\hat{\mathbf{R}}^{(0)}\|^2)} & , j = 2i \end{cases} ; \quad 1 \leq i \leq n \quad , \quad (4.78)$$

$$M_{j,k} := \begin{cases} 0 & , k = 2i - 1 , j = 1, 2 \\ \frac{N_R n_{1,i}^{(0)}}{\hat{A}\hat{\beta}} & , k = 2i \quad , j = 1 \\ \frac{N_R n_{2,i}^{(0)}}{\hat{A}\hat{\beta}} & , k = 2i \quad , j = 2 \end{cases} ; \quad 1 \leq i \leq n \quad (4.79)$$

und

$$\mathbf{V} := \frac{1}{\hat{A}} \mathbf{D}^{\frac{\pi}{2}} \hat{\mathbf{R}}^{(0)} \in \mathbb{R}^2 \quad .$$

Damit ergeben sich die Anfangswertaufgaben

$$\boxed{\begin{aligned} \frac{d\theta}{d\tau} &= \omega = \langle \mathbf{U}, \boldsymbol{\phi}_s + \varepsilon \mathbf{Y}_\tau \rangle & , & \quad \theta(0) = \theta_0 \quad , & (4.80a) \\ \frac{d\mathbf{z}}{d\tau} &= \mathbf{D}^\theta \{ \mathbf{M}(\boldsymbol{\phi}_s + \varepsilon \mathbf{Y}_t) - \omega \mathbf{V} \} & , & \quad \mathbf{z}(0) = \mathbf{z}_0 \quad , & (4.80b) \\ d\mathbf{Y}_\tau &= \hat{\mathbf{A}}\mathbf{Y}_\tau d\tau + \hat{\mathbf{G}}d\mathbf{W}_\tau & , & \quad \mathbf{Y}_0 = \mathbf{0} \quad . & (4.80c) \end{aligned}}$$

Mit der Variablensubstitution

$$\mathbf{X}_t = \boldsymbol{\phi}_s + \varepsilon \mathbf{Y}_t$$

ergibt sich mit dem Lemma von Itô (Lemma 2.28) folgende alternative Darstellung:

$$\boxed{\begin{aligned} \frac{d\theta}{d\tau} &= \omega = \langle \mathbf{U}, \mathbf{X}_\tau \rangle & , & \quad \theta(0) = \theta_0 \quad , & (4.81a) \\ \frac{d\mathbf{z}}{d\tau} &= \mathbf{D}^\theta (\mathbf{M}\mathbf{X}_t - \omega \mathbf{V}) & , & \quad \mathbf{z}(0) = \mathbf{z}_0 \quad , & (4.81b) \\ d\mathbf{X}_\tau &= \varepsilon \hat{\mathbf{A}}\mathbf{X}_\tau d\tau + \varepsilon \hat{\mathbf{G}}d\mathbf{W}_\tau & , & \quad \mathbf{X}_0 = \boldsymbol{\phi}_s \quad . & (4.81c) \end{aligned}}$$

4.4 Numerische Umsetzung

Nach den Ausführungen des vorhergehenden Kapitels sind drei gekoppelte Differentialgleichungen zu lösen. Das Anfangswertproblem für die Orientierung θ der Zelle ist formal eine skalare gewöhnliche Differentialgleichung, deren rechte Seite von einem stochastischen Prozess abhängt. Das Gleiche gilt für die Position \mathbf{z} des Körpers, wobei diese Zielgröße vektoriell ist. Die dritte Gleichung beschreibt schließlich die fluktuierenden Rezeptorzustände. Es handelt sich hierbei um eine im engeren Sinne lineare stochastische Differentialgleichung mit additivem Rauschen.

4.4.1 Modellparameter

In das Modell gehen mehrere chemische, mechanische und morphologische Parameter ein. Die meisten Zahlenwerte basieren – sofern nicht anders angegeben – auf einer Arbeit von Dickinson und Tranquillo [18]. Die verwendeten Konstanten sind umgerechnet in SI-Einheiten in *Tabelle 4.2* zusammengefasst.

Tabelle 4.2: Numerische Werte der im Modell verwendeten Konstanten und deren Bedeutung.

N_R	10^5	Anzahl der Rezeptoren
L	$55 - 60 \mu m$	Länge einer Zelle
W	$12 - 35 \mu m$	Breite einer Zelle
f_r	$5 \cdot 10^{-15} N$	Kraftbetrag pro gebundenem Rezeptor
k_d	$3 s^{-1}$	Liganden-Rezeptor Dissoziationskonstante
d	$10^{-2} \mu m^2 s^{-1}$	Rezeptor-Diffusionskoeffizient

Der Reibungskoeffizient β unterscheidet sich von $\beta_t = 6 \cdot 10^{-11} \mu m^{-1} N s$, dem Koeffizienten in [18], weil die physikalischen Ansätze zur Beschreibung desselben Phänomens differieren. Ein direkter Vergleich zeigt jedoch, dass der Zusammenhang

$$\beta = \frac{\beta_t}{A}$$

gilt, womit auch die entsprechenden Einheiten korrekt wiedergegeben werden. Die Größe

$$K = \frac{k_d}{k_b}$$

ist die Membranreaktions-Gleichgewichtskonstante. Sie findet im Modell ausschließlich bei der Skalierung der Ligandenkonzentration Verwendung (vgl. Formel (4.74)). Eine Formulierung der Ergebnisse in Abhängigkeit von den dimensionslosen Ligandenkonzentrationen erfordert daher keine Schätzung des Parameters k_b bzw. K [18].

Die Dissoziationskonstante k_d dient der Skalierung der Zeitvariable, d.h. es gilt in Gleichung (4.14)

$$T = k_d \quad .$$

Es werden zwei Zellmorphologien betrachtet, wobei die eine künstlich erzeugt wurde und die andere auf realen Vorgaben basiert. Für jede Geometrie werden zunächst zwei Versuchsreihen berechnet. Die jeweils erste betrachtet eine konstante Gewichtung des Kraftbetrags pro Rezeptor f_r . Bei der zweiten Simulation variieren diese Größen, d.h. sie hängen von der Lage des i -ten Membranabschnitts im Zellkörper ab. Es gilt

$$f_r^{(i)} = \lambda_i f_r$$

mit $\lambda_i \in (0, 1]$. Dieser Ansatz ist motiviert durch die Tatsache, dass in bestimmten Bereichen bevorzugt Pseudopodien ausgebildet werden, die mit dem Substrat Bindungen eingehen können. Eine solche Tendenz ist im vorderen Teil, insbesondere bei Vorhandensein einer *leading lamella* zu beobachten [10]. Diese Verbreiterung wird auch *leading edge* bezeichnet, da er etwa senkrecht zur Symmetrieachse der Zelle verlaufen kann [1; 10]. Im hinteren Bereich müssen bei der Kriechbewegung die Membran-Substrat-Bindungen gelöst werden [60]. Diese Kräfte wirken entgegen der translatorischen Geschwindigkeit, hemmen also eine Vorwärtsbewegung. Die beschriebenen Beobachtungen führen zu einer reduzierten Gewichtung der Kraftbeträge im mittleren Teil des Zellkörpers.

Bei allen Versuchsreihen werden $M = 20$ Zellen betrachtet, die zur selben Zeit $t_0 = 0$ im Koordinatenursprung starten. Die initiale Polarisationsachse der j -ten Zelle ist

$$\theta_{j,0} = \frac{j-1}{M} 2\pi \quad .$$

Es werden $2.5 \cdot 10^6$ Iterationen des EM-Verfahrens mit Schrittweite $\Delta t = 0.1$ berechnet. Die Rekursion für das SAWP (4.80) lautet für $m = 0, 1, 2, \dots$

$$\theta^{(m+1)} = \omega^{(m)} = \theta^{(m)} + \Delta t \langle \mathbf{U}, \boldsymbol{\phi}_s^{(m)} + \varepsilon \mathbf{Y}^{(m)} \rangle \quad , \quad \theta^{(0)} = \theta_0 \quad , \quad (4.82a)$$

$$\mathbf{z}^{(m+1)} = \mathbf{z}^{(m)} + \Delta t \mathbf{D}^\theta \left\{ \mathbf{M} \left(\boldsymbol{\phi}_s^{(m)} + \varepsilon \mathbf{Y}^{(m)} \right) - \omega^{(m)} \mathbf{V} \right\} \quad , \quad \mathbf{z}^{(0)} = \mathbf{z}_0 \quad , \quad (4.82b)$$

$$\mathbf{Y}^{(m+1)} = \mathbf{Y}^{(m)} + \Delta t \hat{\mathbf{A}} \mathbf{Y}^{(m)} + \hat{\mathbf{G}}^{(m)} \Delta \mathbf{W} \quad , \quad \mathbf{Y}^{(0)} = \mathbf{0} \quad . \quad (4.82c)$$

4.4.2 Zellgeometrien

Artifizielle Geometrie mit einer leading Lamella

Bei dieser Zellgeometrie handelt es sich um einen Umriss, welcher nicht auf exakten realen Vorgaben basiert. Die Morphologie ist einem Fibroblasten nachempfunden, wie er exemplarisch in Dunn et al. [22] dargestellt ist. Diese Gestalt nehmen Fibroblasten an, wenn sie sich auf einer Oberfläche, wie bspw. einem Objektträger kriechend fortbewegen.

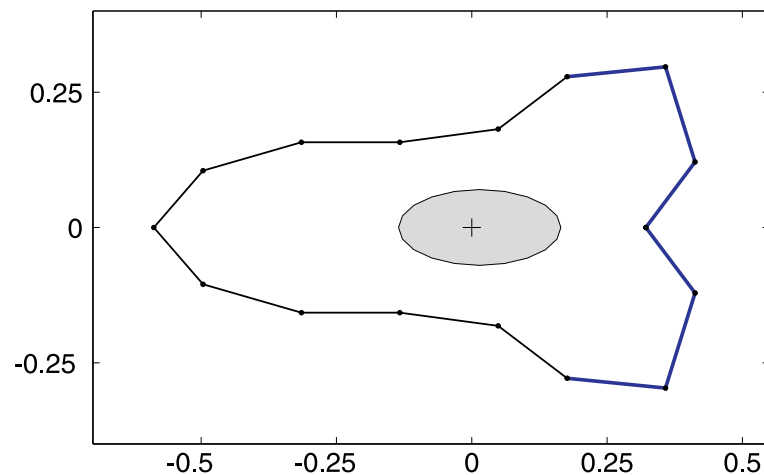


Abbildung 4.6: Approximierter, symmetrischer Zellumriss eines Fibroblasten mit einer leading lamella (blaue Linie). Der elliptische, graue Zellkern spielt im Modell keine Rolle, sondern dient lediglich der verbesserten Optik. Die Zelle ist so verschoben, dass ihr Schwerpunkt im Ursprung zu liegen kommt. Dieser ist mit einem „+“ gekennzeichnet.

Der spitz zulaufende Teil in *Abbildung 4.6* kennzeichnet den hinteren Bereich, die Front ist zur leading lamella verbreitert. Die Länge dieser Modellzelle wird mit $55 \mu\text{m}$ veranschlagt, die maximale Breite der leading Lamella liegt bei $35 \mu\text{m}$. Der Polygonzug besteht aus 16 Strecken, die spiegelbildlich zur Rotationsachse angeordnet sind. Die Indizierung beginnt bei der positiven x_1 -Achse und verläuft gegen den Uhrzeigersinn. Die Faktoren zur Gewichtung der Kraftbeiträge sind in *Tabelle 4.3* angegeben.

Tabelle 4.3: Skalierungsfaktoren der artifiziellen Morphologie.

i	1	2	3	4	5	6	7	8
λ_i	1	1	1	0.5	0.3	0.3	0.3	0.9

Reale Geometrie

Diese Geometrie basiert auf Daten, die aus der Segmentierung eines realen Fibroblasten gewonnen wurden. Hierzu wurde eine digitalisierte Aufnahme eines histologischen Schnittpräparats manuell segmentiert. Die Zelle ist ungefähr in ihrem Längsschnitt, d.h. in der Mitte ihrer Körperachse getroffen. Es werden nur die Daten auf einer Seite der geschätzten Symmetrieachse verwendet, die andere Seite wird durch Spiegelung generiert. Der Zellkern wird komplett übernommen und erscheint daher nicht symmetrisch.

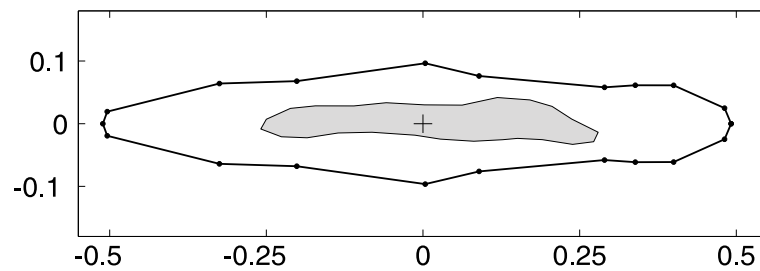


Abbildung 4.7: Approximierter, symmetrischer Zellumriss eines realen Fibroblasten.

Die spindelförmige Gestalt erklärt sich durch die Einbettung des Fibroblasten in das entsprechende Gewebe: Sowohl die extrazelluläre Matrix als auch benachbarte Zellen üben einen Gewebedruck aus, welcher die gezeigte langgezogene Gestalt induziert. Die Länge ist in diesem Beispiel $L = 60 \mu\text{m}$ und die Breite $W = 12 \mu\text{m}$. Die polygonale Umrandung besteht aus 20 Strecken. Die Faktoren zur Gewichtung der Kraftbeiträge sind in *Tabelle 4.4.2* angegeben.

Tabelle 4.4: Skalierungsfaktoren der realen Geometrie.

i	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
λ_i	1	1	0.9	0.9	0.9	0.1	0.1	0.1	0.9	0.9

4.4.3 Numerische Experimente

In Kapitel 4.2.3 wurde die Annahme gemacht, dass der Kraftbetrag, welcher auf einen Membranabschnitt wirkt, proportional zur Anzahl der dort befindlichen gebundenen Rezeptoren ist. Sind keine Liganden vorhanden, so gibt es nur freie Rezeptoren und der Zellkörper erfährt keine Lageänderung. Dieser Sachverhalt ist für die mit dem EM-Verfahren (4.82) berechnete Lösung nicht offensichtlich und wird im nächsten Satz bewiesen.

Satz 4.11

Wenn für alle Ligandenkonzentrationen

$$C_i = 0$$

gilt, so ist

$$\theta^{(m)} = \theta_0 \quad \text{und} \quad \mathbf{z}^{(m)} = \mathbf{z}_0$$

für alle $m \geq 0$.

Beweis: Es ist zu zeigen, dass

$$\omega^{(m)} = 0 \quad \text{und} \quad \mathbf{M}(\boldsymbol{\phi}_s^{(m)} + \varepsilon \mathbf{Y}^{(m)}) = \mathbf{0}$$

für alle m gilt. Zunächst erhält man nach Gleichungen (4.75) folgende Darstellung für $\boldsymbol{\phi}_s^{(m)}$:

$$\phi_{j,s}^{(m)} = \begin{cases} \frac{1}{n}, & j = 2i - 1 \\ 0, & j = 2i \end{cases} \quad 1 \leq i \leq n \quad .$$

Nach den Definitionen in den Gleichung (4.78) und (4.79) folgt

$$\langle \mathbf{U}, \boldsymbol{\phi}_s^{(m)} \rangle = 0 \quad \text{und} \quad \mathbf{M}\boldsymbol{\phi}_s^{(m)} = \mathbf{0}$$

und es verbleibt

$$\langle \mathbf{U}, \mathbf{Y}^{(m)} \rangle = 0 \quad \text{und} \quad \mathbf{M}\mathbf{Y}^{(m)} = \mathbf{0}$$

zu zeigen. Nach Konstruktion sind die letzten beiden Gleichungen äquivalent zu

$$\sum_{i=1}^n U_{2i} Y_{2i}^{(m)} \stackrel{!}{=} 0$$

und

$$\sum_{i=1}^n M_{k,2i} Y_{2i}^{(m)} \stackrel{!}{=} 0 \quad \text{für } k = 1, 2 \quad .$$

Wegen $U_{2i}, M_{k,2i} \neq 0$ muss $Y_{2i}^{(m)} = 0$ für alle $i \in \{1, \dots, n\}$ gelten. Der Nachweis erfolgt mit vollständiger Induktion nach $m \geq 0$.

Induktionsanfang: $m = 0$.

Nach Voraussetzung gilt $\mathbf{Y}^{(0)} = \mathbf{0}$.

Induktionsvoraussetzung:

Für beliebiges $m \geq 0$ sei die Behauptung wahr.

Induktionsschritt: $m \rightarrow m + 1$.

Die $2i$ -te Zeile in Gleichung (4.82c) ist

$$Y_{2i}^{(m+1)} = Y_{2i}^{(m)} + \Delta t (\hat{\mathbf{A}}\mathbf{Y}^{(m)})_{2i} + (\hat{\mathbf{G}}^{(m)} \Delta \mathbf{W})_{2i} .$$

Es wird zunächst der Summand $\hat{\mathbf{A}}\mathbf{Y}^{(m)}$ betrachtet. Wegen $C_i = 0$ gilt nach Satz 4.4 und der Induktionsbehauptung

$$(\hat{\mathbf{A}}\mathbf{Y}^{(m)})_{2i} = k_b C_i Y_{2i-1}^{(m)} + k_d Y_{2i}^{(m)} = 0 .$$

Des Weiteren ist

$$\begin{aligned} (\hat{\mathbf{G}}^{(m)} \Delta \mathbf{W})_{2i} &= \sum_{l=1}^{2n} \hat{G}_{2i,l}^{(m)} \Delta W_l \\ &= -\sqrt{a_i} \Delta W_{2i} && \text{(Bemerkung 4.7)} \\ &= -\sqrt{k_b C_i Y_{2i-1}^{(m)} + k_d Y_{2i}^{(m)}} \Delta W_{2i} && \text{(Gleichung (4.63))} \\ &= 0 && \text{(Induktionsvoraussetzung)} \end{aligned}$$

Damit folgt die Behauptung des Satzes. □

Zur Untersuchung der Taxis wird die Konzentrationsfunktion

$$C(\mathbf{x}) = \min \{ \delta, m x_1 + b \} \tag{4.83}$$

mit $m, b \geq 0$ und $\delta = 10^{-4}$ verwendet. Da nach Satz 4.11 für $C(\mathbf{x}) = 0$ keine Bewegung erfolgt, bewirkt die Begrenzung von C nach unten durch eine kleine positive Konstante, dass die Zellen bei der Simulation ihre Migration nicht abbrechen. Es gilt für die Ligandenkonzentration am i -ten Membransegment

$$C_i = C(\mathbf{z} + \mathbf{D}^\theta \mathbf{r}_i^{(0)}) .$$

In den Simulationen wird – sofern nicht anders angegeben – stets $b = 0.2$ verwendet. Die variierenden Steigungen sind in *Tabelle 4.5* zusammengefasst.

Tabelle 4.5: Steigungen für die Konzentrationsfunktion C .

Experiment	a)	b)	c)	d)	e)	f)
m	0	0.0025	0.005	0.01	0.015	0.02

Das Gradientenfeld ist nach Gleichung (4.83) konstant:

$$\nabla C(\mathbf{x}) = \begin{cases} \mathbf{0} & , x_1 < \frac{\delta-b}{m} \\ m\mathbf{e}_1^\top & , \text{sonst} \end{cases} .$$

Die Resultate der Simulationen sind am Ende des Kapitels auf den Seiten 161 – 164 dargestellt. Zur verkürzten Notation bezeichne „ART“ die künstliche und „REAL“ die segmentierte Zellmorphologie. Des Weiteren steht „u“ für ungewichtete und „w“ für gewichtete Kraftbeiträge. Es sind sowohl die Trajektorien als auch die Endpositionen abgebildet, wobei im letzteren Fall der Mittelwert mit einem roten Punkt gekennzeichnet ist.

Bei allen Experimenten ist die Zunahme der Taxis mit wachsendem Gradientenbetrag zu erkennen.

4.4.4 Parametervergleich mit dem Ornstein-Uhlenbeck-Prozess

Es sei X_t die Lösung der klassischen eindimensionalen Langevin-Gleichung (vgl. Kapitel 2.2.5). Es gilt für den Erwartungswert der mittleren Entfernung (mean square displacement) [21]:

$$E[|X_{t+s} - X_t|^2] = \frac{\alpha^2}{\beta^3} (\beta s - 1 + e^{-\beta s}) .$$

Nach dem Satz des Pythagoras und unter der Annahme, dass die Komponenten in jeder Dimension unabhängig sind, ergibt sich die Gleichung für den d -dimensionalen Langevin-Prozess [72]:

$$E[\|\mathbf{X}_{t+s} - \mathbf{X}_t\|^2] = d \frac{\alpha^2}{\beta^3} (\beta s - 1 + e^{-\beta s}) . \quad (4.84)$$

Aus den numerischen Simulationen kann nun für verschiedene Zeitinkremente s der Erwartungswert (4.84) approximiert werden. Mittels einer nichtlinearen Regression können Schätzungen für α und β bestimmt werden. Diese Methode wurde in einer speziell auf die Zellmigration fokussierten Arbeit verbessert, wobei insbesondere die Verwendung überlappender Zeitintervalle studiert wurde [19].

Mit den beiden Parametern ergeben sich die *Zellgeschwindigkeit* S und die *Persistenz* P mit [88]:

$$S = \frac{\alpha}{\sqrt{\beta}} \quad \text{und} \quad P = \frac{1}{\beta} .$$

Die physikalischen Einheiten werden üblicherweise in μm und Stunden angegeben, d.h. es ist

$$[S] = \mu\text{m} h^{-1} \quad \text{und} \quad [P] = h .$$

Die Bedeutung von S ist klar. Die Persistenz P drückt die „Beharrlichkeit“ gegenüber den Fluktuationen aus. Ist diese klein, so sind häufige Richtungswechsel zu beobachten. Umgekehrt behält die Zelle bei großem P ihren Kurs länger bei. Für Fibroblasten finden sich folgende Werte in der Literatur [89]:

$$S = 29.6 \mu\text{m} h^{-1} \quad \text{und} \quad P = 5.4 h .$$

Die beiden Indizes S und P können für die Simulationen in dieser Arbeit berechnet werden. Zunächst werden für $b = 0.2$ die Resultate der Versuchsreihen tabellarisch zusammengefasst (siehe *Tabelle 4.6*). Anschließend werden die Indizes für variable Grundkonzentrationen bestimmt (vgl. *Tabelle 4.7*). Es zeigt sich bei allen Versuchsreihen, dass die Zellgeschwindigkeit S im physiologisch sinnvollen Bereich liegt, wohingegen die Persistenz deutlich zu hoch ist. Dies kann ein Indikator für (stochastische) Einflüsse sein, die in diesem Modell nicht erfasst werden. *Tabelle 4.7* zeigt, dass S und P von der Liganden-Grundkonzentration b abhängt. Mit wachsendem b steigt auch die Zellgeschwindigkeit, wohingegen die Persistenz abnimmt. Eine theoretische Analyse dieser Zusammenhänge ist sehr komplex und wird in dieser Arbeit nicht weiter vertieft.

Tabelle 4.6: Persistenz P (in h) und Geschwindigkeit S (in $\mu m h^{-1}$) für verschiedene Versuchsreihen mit $b = 0.2$.

	ART		REAL	
	u	w	u	w
S	0.72	3.4	1.14	1.45
P	$4.49 \cdot 10^4$	$8.18 \cdot 10^4$	$4.81 \cdot 10^4$	$6.27 \cdot 10^4$

Tabelle 4.7: Persistenz P (in h) und Geschwindigkeit S (in $\mu m h^{-1}$) für variable Konzentrationen b für die reale Zellmorphologie bei ungewichteten Kraftbeiträgen.

b	S	P
0.05	0.33	$74.05 \cdot 10^4$
0.10	0.63	$25.75 \cdot 10^4$
0.20	1.14	$4.81 \cdot 10^4$
0.25	1.36	$3.23 \cdot 10^4$
0.50	2.20	$1.21 \cdot 10^4$
0.75	2.76	$0.80 \cdot 10^4$
1.00	2.76	$0.80 \cdot 10^4$

4.4.5 Der chemotrope Index

Der bereits in Abschnitt 3.7 erwähnte chemotrope Index (CI) wurde erstmals von Alt [5] eingeführt und seither häufig eingesetzt um Taxis-Bewegungen zu quantifizieren [60; 69; 88]. Seine Definition ist allerdings auf Gradientenfelder \mathbf{g} mit konstanter Richtung beschränkt.

Es bezeichne $\mathbf{X}_{\text{term}}^{(i)}$ die Position der i -ten Zelle am Ende des Beobachtungszeitraums. Des Weiteren sei $\bar{\mathbf{V}}^{(i)} := \mathbf{X}_{\text{term}}^{(i)} - \mathbf{X}_0^{(i)}$ der Translationsvektor der Ortsänderung seit Messbeginn. Der chemotrope Index ist dann definiert durch

$$\text{CI} := E \left[\frac{\langle \bar{\mathbf{V}}, \mathbf{g} \rangle}{\|\bar{\mathbf{V}}\| \|\mathbf{g}\|} \right] = E \left[\cos(\angle(\bar{\mathbf{V}}, \mathbf{g})) \right] \in [-1, 1] \quad .$$

Dabei muss die Zeitspanne ($t_{\text{term}} - t_0$) größer sein als die Persistenz. Ist diese Forderung nicht erfüllt, so muss ein Korrekturfaktor ergänzt werden [60].

Erfolgt keine Reaktion auf das externe Kraftfeld, dann ist $\text{CI} = 0$. Für positive Taxis ist $\text{CI} > 0$ und umgekehrt. Je stärker die gerichtete Migration ausfällt, desto näher ist $|\text{CI}|$ an der eins. Die chemotropen Indizes für die Simulationen in dieser Arbeit sind in *Tabelle 4.8* angegeben.

Tabelle 4.8: Der chemotrope Index für verschiedene Versuchsreihen.

m	ART		REAL	
	u	w	u	w
0	-0.2946	0.0650	0.0484	0.1281
0.0025	-0.1861	0.0877	0.2755	0.1872
0.005	-0.0774	0.1368	0.3603	0.3343
0.01	0.2553	0.6322	0.5674	0.7699
0.015	0.5659	0.7521	0.8005	0.7597
0.02	0.6843	0.7024	0.8025	0.7659

Aufgrund der geringen Stichprobe ($M = 20$) kann nur von Trends gesprochen werden. Eine statistisch gesicherte Analyse wird in dieser Arbeit nicht durchgeführt und stellt einen Ansatz für kommende Untersuchungen dar.

Die Resultate in *Tabelle 4.8* lassen vermuten, dass die Ausprägungen der Taxis mit dem Konzentrationsgradienten korrelieren. Es handelt sich hierbei um eine positive Rückkopplung: Je größer die Steigung, desto größer ist der CI. Bei niedriger Konzentration ist häufig ein linearer Zusammenhang festzustellen. Ob dies auch für die vorliegenden Simulationen gilt, kann zum gegenwärtigen Stand der Forschung nicht beantwortet werden.

4.4.6 Ausblick

Das in diesem Kapitel vorgestellte Modell zur Beschreibung der Zellmigration untersucht die Auswirkungen molekularer Reaktionen an und in der Zellmembran. Damit wird eine Verbindung zwischen molekularer und zellulärer Ebene hergestellt. Der Ansatz bietet die Möglichkeit, viele Aspekte wie beispielsweise morphologische Formen und physiologische Parameter anhand der resultierenden Trajektorien zu untersuchen. Es gibt jedoch noch eine Vielzahl von Erweiterungsmöglichkeiten und offene Fragen für weitere Studien.

Neben der Rezeptor-Liganden-Bindung und der lateralen Diffusion können weitere Reaktionen wie etwa Endo- und Exocytose (Membranein- bzw. -ausstülpung) beschrieben werden [18]. Ob und wie in einer solchen Erweiterung die Differentialgleichung (4.68) mit der algebraischen Nebenbedingung (4.71) zu lösen ist, muss genauer untersucht werden. Das Gleiche gilt bei einer Erweiterung auf drei Dimensionen.

Interessante Fragestellungen finden sich in der Modellierung der lateralen Diffusion. Physikalisch wird hierbei der Konzentrationsausgleich auf einer geschlossenen Oberfläche mit Quellen und Senken betrachtet. In dieser Arbeit erfolgt zuerst eine Diskretisierung der Membran und eine anschließende Formulierung der Diffusion zwischen zwei benachbarten Segmenten. In zukünftigen Forschungen kann versucht werden, zuerst die Diffusionsgleichung auf der Zelloberfläche zu lösen und anschließend Kraftübertragungen zwischen Zelle und Medium zu formulieren. Die räumlichen Ableitungen bei der Oberflächendiffusion werden durch den sogenannten *Laplace-Beltrami-Operator* beschrieben, welcher von der Körpergeometrie abhängt [97].

Eine weitere Verallgemeinerung ist die Beschreibung einer variablen statt festen Zellmorphologie. Zwar bietet die Beschreibung eines starren Körpers den Vorteil der einfachen Herleitung entsprechender Geschwindigkeitsgleichungen, diese Herangehensweise ist aus biologischer Sicht jedoch sehr restriktiv. Hier sind weitere Untersuchungen nötig, um bei variabler Gestalt die Auswirkungen von Prozessen in der Membran auf Translation und Rotation beschreiben zu können. Eine weitere interessante Frage ist, wie die entsprechenden Parameter zu ändern sind, dass beispielsweise die Indizes Zellgeschwindigkeit S und Persistenz P besser an die gemessenen Daten angepasst werden können.

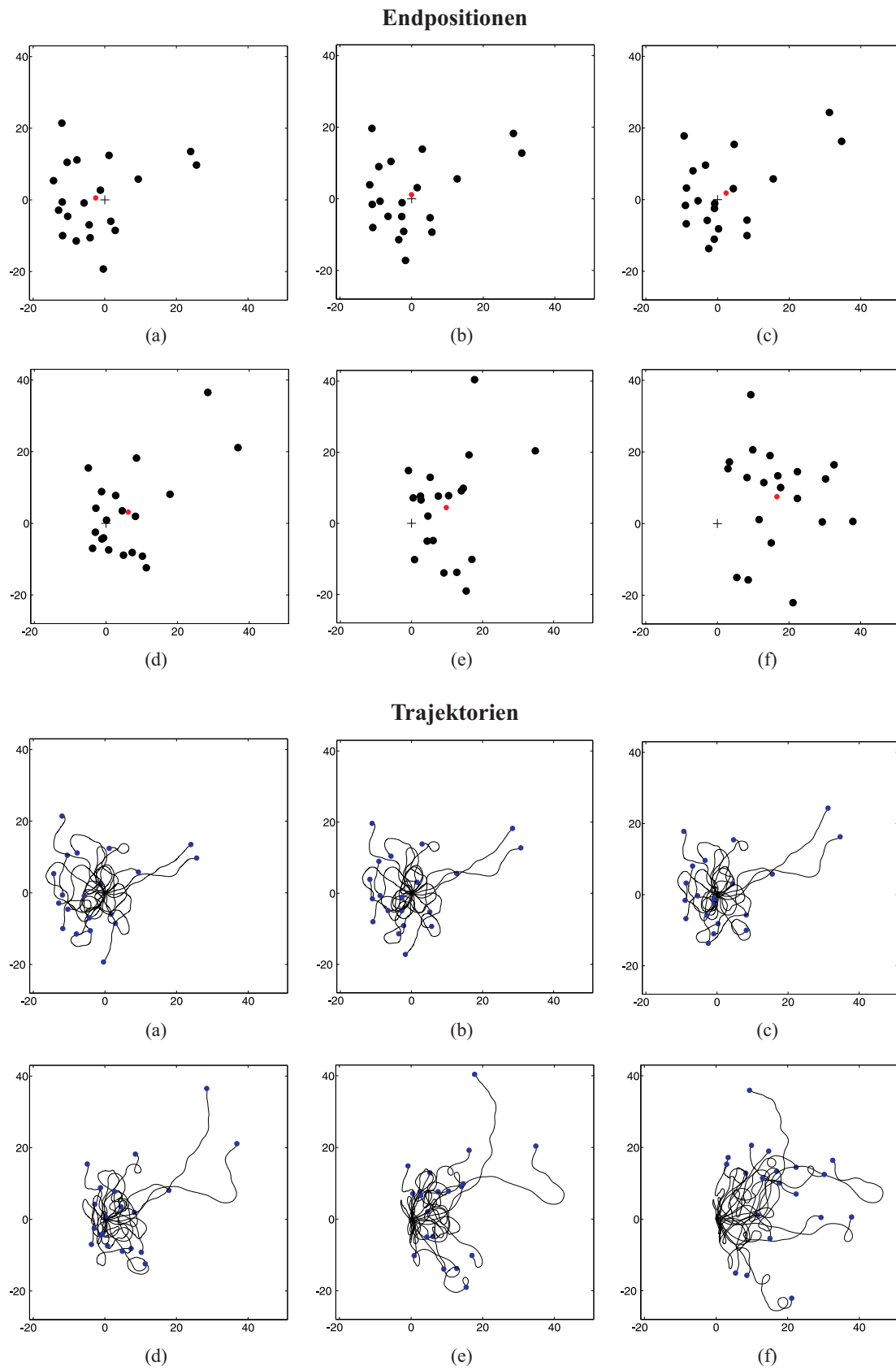
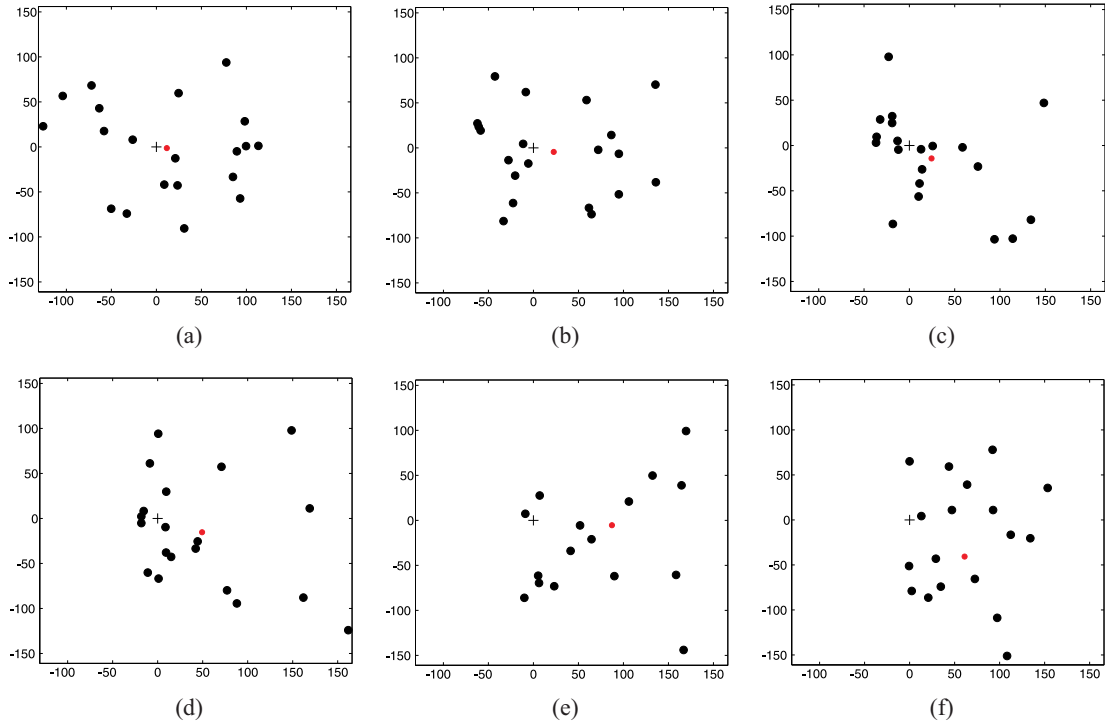


Abbildung 4.8: ART u.

Endpositionen



Trajektorien

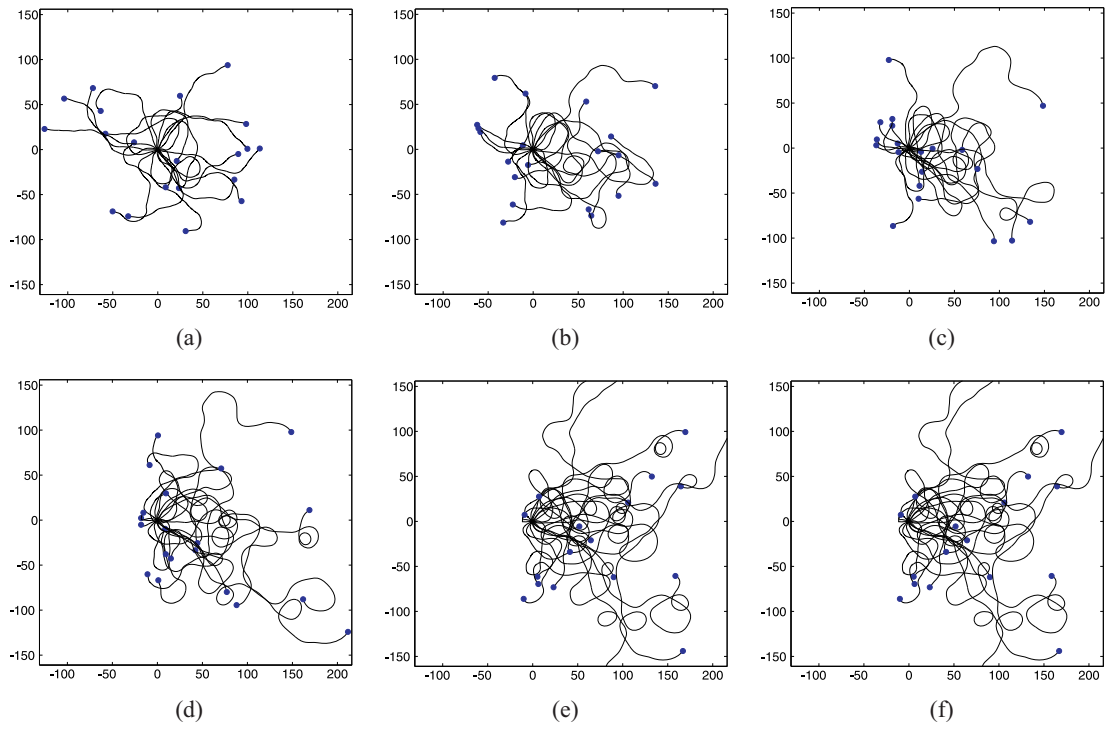


Abbildung 4.9: ART g.

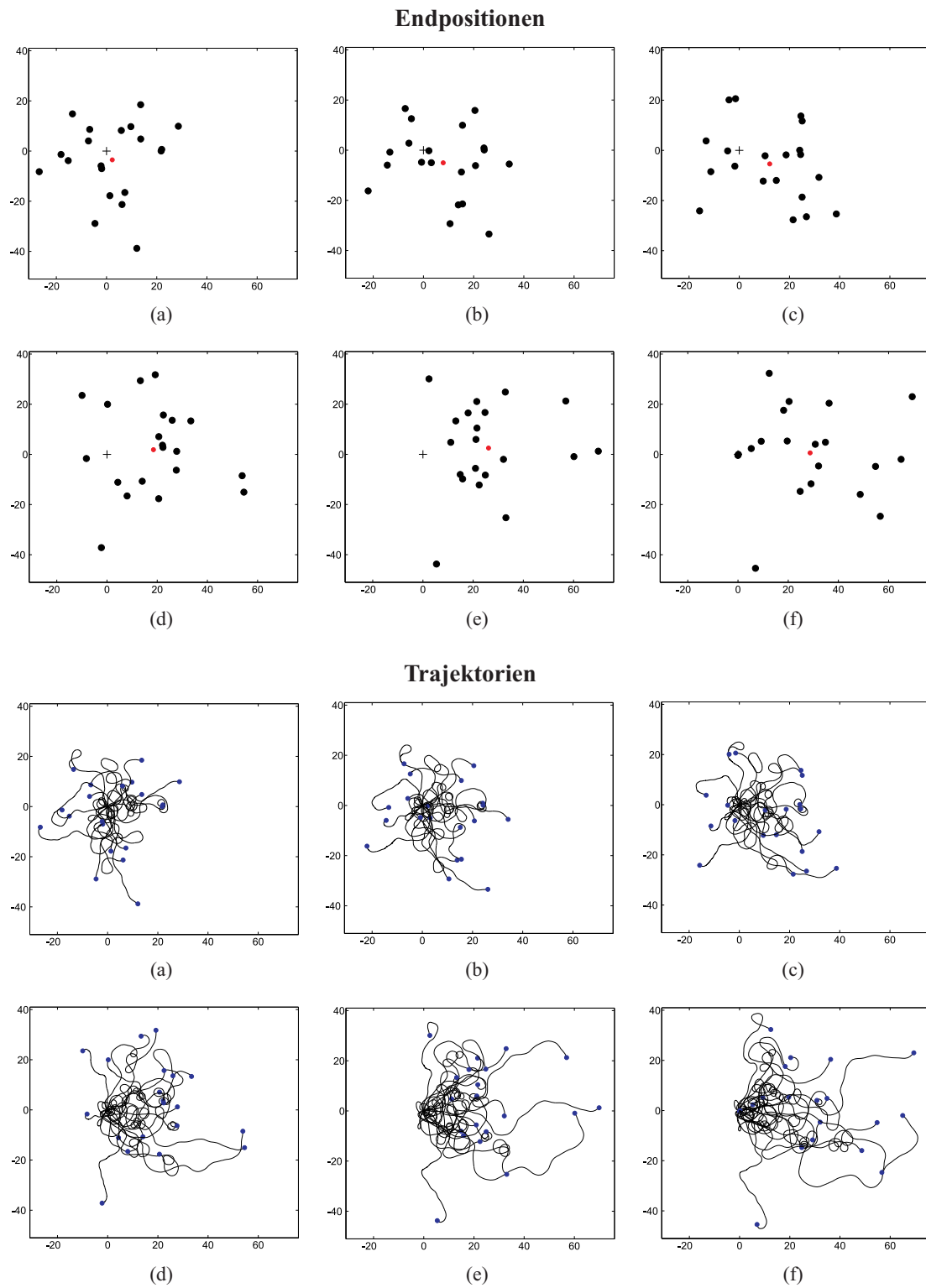
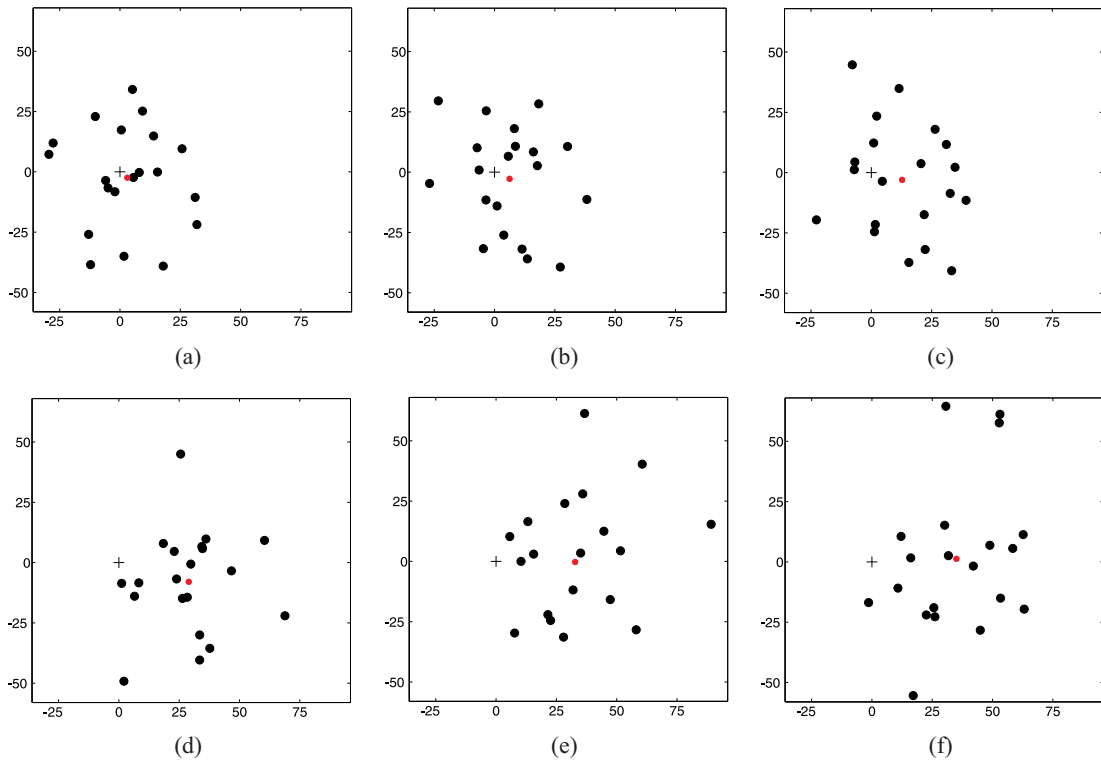


Abbildung 4.10: REAL u.

Endpositionen



Trajektorien

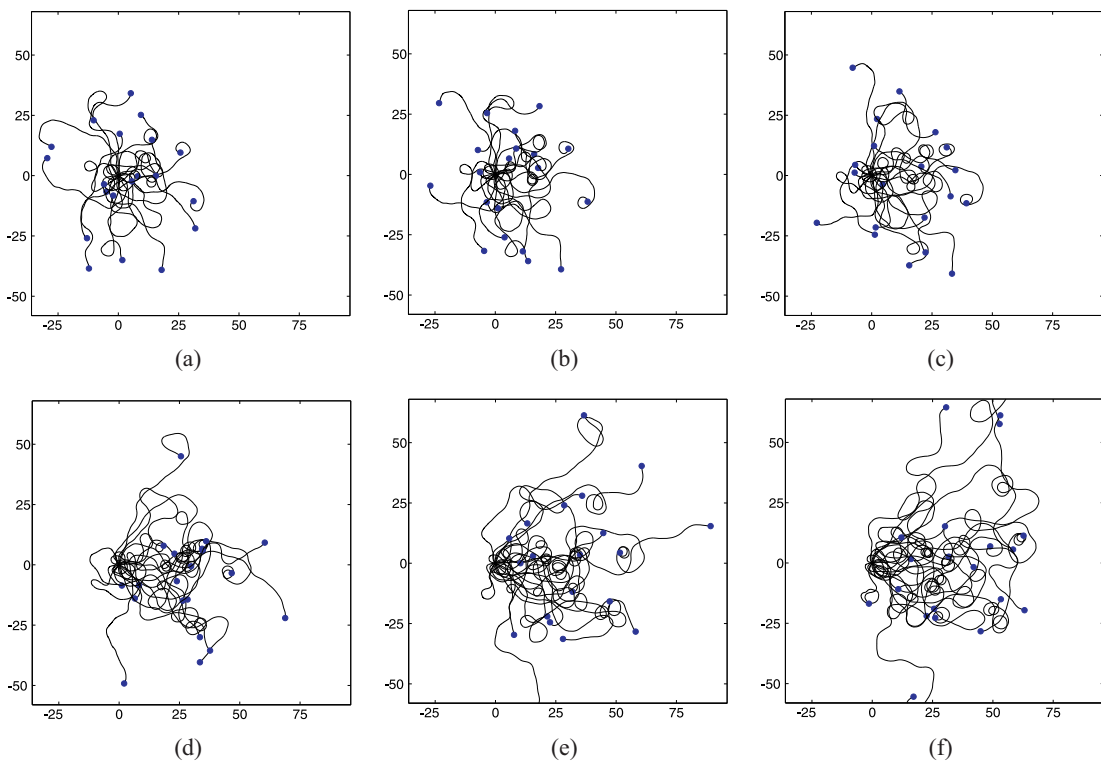


Abbildung 4.11: REAL g.

A Diffusion

A.1 Die Diffusionsgleichung

Es sei $\Omega \subset \mathbb{R}^d$ offen, $d \in \mathbb{N}$ und $t \in [0, T]$ für ein $T > 0$. Die skalare Funktion $u(\mathbf{x}, t)$ bezeichne die Dichte des diffundierenden Stoffs an der Stelle \mathbf{x} zur Zeit t . Das Anfangsrandwertproblem zur Beschreibung der zeitlichen Evolution der Zielgröße u mit homogenen Dirichletdaten und Quellterm p lautet [53]:

$$\begin{aligned}
 \text{(PDGL)} \quad & \frac{\partial u}{\partial t} = \operatorname{div}(\mu(\mathbf{x})\operatorname{grad}(u)) + p(\mathbf{x}, t) \quad , \quad \mathbf{x} \in \Omega, t \in (0, T] \\
 \text{(AB)} \quad & u(\mathbf{x}, 0) = u_0(\mathbf{x}) \quad , \quad \mathbf{x} \in \Omega \\
 \text{(RB)} \quad & u(\mathbf{x}, t) = 0 \quad , \quad \mathbf{x} \in \partial\Omega
 \end{aligned} \tag{A.1}$$

Im Folgenden bezeichne wie üblich ein Subindex die entsprechende partielle Ableitung. Der lineare Differentialoperator L sei definiert durch

$$Lu := u_t - \operatorname{div}(\mu(\mathbf{x})\operatorname{grad}(u)) \quad ,$$

womit sich die partielle Differentialgleichung verkürzt auf

$$Lu = p \quad .$$

Komponentenweise schreibt sich L mit der abkürzenden Notation für die partiellen Ableitungen folgendermaßen:

$$Lu = u_t - \sum_{i=1}^d \mu_{x_i} u_{x_i} + \mu u_{x_i x_i} \quad ,$$

bzw. mit den linearen Differentialoperatoren $A_i u := \mu_{x_i} u_{x_i} + \mu u_{x_i x_i}$ für $i \in \{1, \dots, d\}$:

$$Lu := u_t - \sum_{i=1}^d A_i u \quad .$$

A.1.1 Numerische Lösung: das Crank-Nicolson-Verfahren

Bei den Differenzenverfahren wird eine numerische Approximation für u zu diskreten Zeitpunkten an den Knoten eines räumlichen Gitters Ω_h berechnet. Der Einfachheit halber sei die Ortschrittweite h_i entlang der i -ten Raumkoordinate konstant. Ebenso sei das Zeitintervall $[0, T]$ äquidistant zerlegt mit Schrittweite k . Für die Knoten von Ω_h werde die Multiindexschreibweise gewählt:

$$\mathbf{x}_{\mathbf{j}} = (x_{j_1}^1, \dots, x_{j_d}^d) \in \mathbb{R}^d \quad .$$

Mit dieser Notation bezeichnet $u_{\mathbf{j}}^n$ die Approximation an $u(\mathbf{x}_{\mathbf{j}}, t_n)$ für einen Zeitpunkt $t_n = nk$. Weiterhin bezeichne $D_{x_i}^+$ den vorwärtsgerichteten Differenzenquotienten in Richtung der i -ten Raumkoordinate. Analog steht $D_{x_i}^-$ für den rückwärtsgerichteten Differenzenquotienten. Definiert man

$$A_{i,h}u_{\mathbf{j}}^n := D_{x_i}^+ a_{\mathbf{j}}^{(i)} D_{x_i}^- u_{\mathbf{j}}^n$$

mit der Gitterfunktion

$$a_{\mathbf{j}}^{(i)} := \frac{1}{2} \left(\mu(\mathbf{x}_{\mathbf{j}}) + \mu(\mathbf{x}_{\mathbf{j}-e_i}) \right) ,$$

wobei e_i den i -ten Einheitsvektor im \mathbb{R}^d bezeichnet, so lautet der Differenzenoperator L_h für das Crank-Nicolson-Verfahren folgendermaßen [90]:

$$\begin{aligned} (L_h u_h)_{\mathbf{j}}^n &:= D_t^+ u_{\mathbf{j}}^n - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^d A_{i,h} u_{\mathbf{j}}^{n+1} - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^d A_{i,h} u_{\mathbf{j}}^n \\ &= D_t^+ u_{\mathbf{j}}^n - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^d D_{x_i}^+ a_{\mathbf{j}}^{(i)} D_{x_i}^- u_{\mathbf{j}}^{n+1} - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^d D_{x_i}^+ a_{\mathbf{j}}^{(i)} D_{x_i}^- u_{\mathbf{j}}^n \\ &= \frac{u_{\mathbf{j}}^{n+1} - u_{\mathbf{j}}^n}{k} - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^d \frac{1}{h_i} \left(a_{\mathbf{j}+e_i}^{(i)} \frac{u_{\mathbf{j}+e_i}^{n+1} - u_{\mathbf{j}}^{n+1}}{h_i} - a_{\mathbf{j}}^{(i)} \frac{u_{\mathbf{j}}^{n+1} - u_{\mathbf{j}-e_i}^{n+1}}{h_i} \right) \\ &\quad - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^d \frac{1}{h_i} \left(a_{\mathbf{j}+e_i}^{(i)} \frac{u_{\mathbf{j}+e_i}^n - u_{\mathbf{j}}^n}{h_i} - a_{\mathbf{j}}^{(i)} \frac{u_{\mathbf{j}}^n - u_{\mathbf{j}-e_i}^n}{h_i} \right) . \end{aligned}$$

Weiterhin sei

$$(p_h)_{\mathbf{j}}^n := p \left(x_{\mathbf{j}}, t_n + \frac{k}{2} \right) .$$

Das Crank-Nicolson-Verfahren zur Lösung von (A.1) lautet schließlich:

$$(L_h u_h)_{\mathbf{j}}^n = (p_h)_{\mathbf{j}}^n .$$

Das Verfahren ist implizit, d.h. es muss ein lineares Gleichungssystem zur Bestimmung von $u_{\mathbf{j}}^{n+1}$ gelöst werden. Es ist unbedingt stabil und der Konsistenzfehler besitzt die Größenordnung $O(h^2 + k^2)$, wobei $h := \max\{h_i\}$ gilt [39].

A.1.2 Alternating Direction Implicit (ADI)-Methode

Die ADI-Methode basiert auf der Idee durch ein Operator-Splitting das d -dimensionale Problem in mehrere eindimensionale Probleme zu zerlegen [90]. Im Folgenden wird der für diese Arbeit relevante zweidimensionale Fall betrachtet. Das vorgestellte Verfahren ist in der Literatur auch unter dem Namen *Douglas-Rachford Splitting Algorithmus* zu finden.

Numerisch gelingt das Operator-Splitting durch Einführung eines modifizierten Crank-Nicolson-Differenzenoperators \tilde{L}_h , der die selbe Approximationsordnung wie L_h besitzt. Die Definition von \tilde{L}_h ist folgendermaßen:

$$(\tilde{L}_h u_h)_{\mathbf{j}}^n := (L_h u_h)_{\mathbf{j}}^n + \frac{k}{2} A_{1h} A_{2h} (u_{\mathbf{j}}^{n+1} - u_{\mathbf{j}}^n) ,$$

mit L_h wie oben. Damit gelten die Äquivalenzen:

$$\begin{aligned}
 & (\tilde{L}_h u_h)_j^n - (p_h)_j^n = 0 \\
 \Leftrightarrow & \frac{u^{n+1} - u^n}{k} - \frac{1}{2}(A_{1h} + A_{2h})u^{n+1} = \frac{1}{2}(A_{1h} + A_{1h})u^n - \frac{k}{2}A_{1h}A_{2h}(u_j^{n+1} - u_j^n) + p_h^n \\
 \Leftrightarrow & (I - \frac{k}{2}A_{1h} - \frac{k}{2}A_{1h} + \frac{k^2}{4}A_{1h}A_{2h})u^{n+1} = (I + \frac{k}{2}A_{1h} + \frac{k}{2}A_{1h} + \frac{k^2}{4}A_{1h}A_{2h})u^n + kp_h^n \\
 \Leftrightarrow & (I - \frac{k}{2}A_{1h})(I - \frac{k}{2}A_{2h})u^{n+1} = (I + \frac{k}{2}A_{1h})(I + \frac{k}{2}A_{2h})u^n + kp_h^n .
 \end{aligned}$$

Da $(I + \frac{k}{2}A_{1h})$ und $(I - \frac{k}{2}A_{1h})^{-1}$ kommutieren ist dies äquivalent zu

$$(I - \frac{k}{2}A_{2h})u^{n+1} = (I + \frac{k}{2}A_{1h}) \underbrace{\left[(I - \frac{k}{2}A_{1h})^{-1} (I - \frac{k}{2}A_{2h})u^n \right]}_{u^{n+\frac{1}{2}} :=} + \underbrace{(I - \frac{k}{2}A_{1h})^{-1} kp_h^n}_{\psi^{n+\frac{1}{2}} :=} ,$$

wobei der Ortsindex j zur besseren Übersicht vernachlässigt wurde. Die Berechnung von u_j^{n+1} erfolgt nun schrittweise:

1. Schritt: Löse die beiden Gleichungssysteme

$$\begin{aligned}
 (I - \frac{k}{2}A_{1h})u^{n+\frac{1}{2}} &= (I + \frac{k}{2}A_{2h})u^n \\
 (I - \frac{k}{2}A_{1h})\psi^{n+\frac{1}{2}} &= kp_h^n
 \end{aligned}$$

simultan.

2. Schritt: Verwende $u^{n+\frac{1}{2}}$ und $\psi^{n+\frac{1}{2}}$ zur Darstellung der rechten Seite von

$$(I - \frac{k}{2}A_{2h})u^{n+1} = (I + \frac{k}{2}A_{1h})u^{n+\frac{1}{2}} + \psi^{n+\frac{1}{2}}$$

und löse das lineare Gleichungssystem.

Der Vorteil ist offensichtlich: Man hat nun Systeme von tridiagonalen Gleichungssystemen zu lösen, was in linearem Aufwand, etwa mit dem Thomas-Algorithmus durchführbar ist [90].

Tabelle A.1: **Aufwandsanalyse.** Anzahl der Multiplikationen pro Zeitschritt.

1. Schritt	Initialisierung	$(Q-1)(5P-1)$
	Lösung	$(Q-1)(9P-15)$
2. Schritt	Initialisierung	$(P-1)(5Q-1)$
	Lösung	$(P-1)(5Q-1)$
Zusammen		$24(P-1)(Q-1) + 8P + 2Q - 6$

Man hat nach Tabelle A.1 bei $(P-1)(Q-1)$ Unbekannten lediglich rund $24(P-1)(Q-1)$

Multiplikationen pro Zeitschritt durchzuführen. Im Vergleich dazu ist das explizite Differenzenverfahren bei deutlich reduzierter Zeitschrittweite mit etwa $6(P-1)(Q-1)$ Multiplikationen pro Zeitschritt nur um den Faktor vier schneller.

Abschließend sei erwähnt dass analoge Konzepte, insbesondere das ADI-Verfahren, ebenso in drei oder mehr Raumdimensionen existieren. Da dies für die aktuellen Anwendungen nicht von Relevanz ist, wird hier jedoch auf die Ausarbeitung der Verallgemeinerung verzichtet.

B Algorithmen zur Gewichtsfunktion

B.1 Der zweidimensionale Fall

Algorithmus 2 : Berechnung der Gewichtsfunktion in 2D

Es ist:

$$\mathbf{E}(\phi) = \begin{bmatrix} a \cos(\phi) \\ b \sin(\phi) \end{bmatrix}, \quad b > a > 0$$

Input : $\mathbf{x}, \mathbf{X}, \mathbf{V} \in \mathbb{R}^2$

Output : $w(\mathbf{x}, \mathbf{X}, \mathbf{V})$

$d = \|\mathbf{x} - \mathbf{X}\|$

if $d = 0$ **then**

 | $q = 0$

else

$$\tilde{\mathbf{x}} = \frac{\mathbf{x} - \mathbf{X}}{d}$$

$$\varphi = \text{sign}(V_2) \arccos\left(\frac{V_1}{\|\mathbf{V}\|}\right)$$

$$\mathbf{\Omega} = \mathbf{D}^\varphi = \begin{bmatrix} \cos(\varphi) & -\sin(\varphi) \\ \sin(\varphi) & \cos(\varphi) \end{bmatrix}$$

$$\boldsymbol{\omega} = \mathbf{\Omega}^\top \tilde{\mathbf{x}}$$

$$D = \frac{1}{\sqrt{\left(\frac{\omega_1}{a}\right)^2 + \left(\frac{\omega_2}{b}\right)^2}}$$

$$q = \frac{d}{D}$$

end

$$w(\mathbf{x}, \mathbf{X}, \mathbf{V}) = \max\{1 - g(q), 0\}$$

B.2 Der dreidimensionale Fall

Algorithmus 3 : Berechnung der Gewichtsfunktion in 3D

Es ist:

$$\mathbf{E}(\phi, \theta) = \begin{bmatrix} a \cos(\theta) \cos(\phi) \\ a \cos(\theta) \sin(\phi) \\ b \sin(\theta) \end{bmatrix}, \quad b > a > 0$$

Input : $\mathbf{x}, \mathbf{X}, \mathbf{V} \in \mathbb{R}^3$

Output : $w(\mathbf{x}, \mathbf{X}, \mathbf{V})$

$d = \|\mathbf{x} - \mathbf{X}\|$

if $d = 0$ **then**

 | $q = 0$

else

$\tilde{\mathbf{x}} = (\mathbf{x} - \mathbf{X})/d$

$\tilde{\mathbf{V}} = \mathbf{V}/\|\mathbf{V}\|$

if $|\tilde{V}_3| \neq 1$ **then**

$$\mathbf{r} = \frac{\mathbf{e}_3 \times \tilde{\mathbf{V}}}{\|\mathbf{e}_3 \times \tilde{\mathbf{V}}\|} = \frac{1}{\sqrt{V_1^2 + V_2^2}} (-V_2, V_1, 0)^\top$$

$$\varphi = \arccos(\tilde{V}_3), \quad c = \cos(\varphi), \quad s = \sin(\varphi), \quad t = 1 - c$$

$$\mathbf{\Omega} = \begin{bmatrix} tr_1^2 + c & tr_1 r_2 - sr_3 & tr_1 r_3 + sr_2 \\ tr_1 r_2 + sr_3 & tr_2^2 + c & tr_2 r_3 - sr_1 \\ tr_1 r_3 - sr_2 & tr_3 r_2 + sr_1 & tr_3^2 + c \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} tr_1^2 + c & tr_1 r_2 & sr_2 \\ tr_1 r_2 & tr_2^2 + c & -sr_1 \\ -sr_2 & sr_1 & c \end{bmatrix}$$

$$\boldsymbol{\omega} = \mathbf{\Omega}^\top \tilde{\mathbf{x}}$$

else

 | $\boldsymbol{\omega} = \tilde{\mathbf{x}}$

end

$$D = \frac{1}{\sqrt{\left(\frac{\omega_1}{a}\right)^2 + \left(\frac{\omega_2}{a}\right)^2 + \left(\frac{\omega_3}{b}\right)^2}}$$

$$q = \frac{d}{D}$$

end

$$w(\mathbf{x}, \mathbf{X}, \mathbf{V}) = \max\{1 - g(q), 0\}$$

C Segmentierungsschritte und SeViSe

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Proben stammen aus dem Operationsgut der Universitätsklinik des Saarlandes. Unmittelbar nach Entnahme setzt in den Geweben die Autolyse (Selbstersetzung) ein. Das Material muss deshalb sofort frisch bearbeitet oder fixiert werden. Unterbleibt dies, kommt es zu histomorphologisch relevanten Form- und Strukturveränderungen. Daher wurde die Proben unmittelbar nach Entnahme für mindestens 24 Stunden in eine 4%-ige Formaldehydlösung verbracht. Das fixierte Material wurde standardisiert durchnummeriert und makroskopisch untersucht, wobei insbesondere alle mit bloßem Auge erkennbaren Veränderungen beschrieben wurden. Das Untersuchungsgut wurde automatisch entwässert und bei 62 °C mit dem Einbettmittel *HISTO-COMP56°C* durchtränkt. Dieses Einbettmittel besitzt einen Erstarrungspunkt von 56 °C, was dazu führt, dass Gewebe oberhalb dieser Temperatur in Paraffinblöcke eingegossen werden kann. Von den abgekühlten Paraffinblöcken wurden bis zu zehn etwa 2 µm bis 3 µm dicke Schnitte hergestellt, die mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt wurden. Diese histologischen Schnittpräparate wurden mit Hilfe des Durchlichtmikroskops und einer handelsüblichen Digitalkamera digitalisiert. Eine Voraussetzung für die weitergehende computergestützte Erfassung und Analyse histologischer Schnittpräparate besteht in der Generierung semantisch assoziierter Regionen im Bild. Diese Zusammenfassung von Segmenten, die zu sinnvollen Objekten oder Objektteilen gehören, wird Segmentierung genannt.

Gefärbte histologische Schnittpräparate weisen keine einheitliche Farbe, sondern vielmehr eine durch die Ansammlung von Organellen strukturgebundene Textur auf. Damit dies nicht dazu führt, dass eine einzelne Zelle in viele kleine Objekte ohne jeweilige biologische Bedeutung zerlegt wird (Übersegmentierung), wurde die manuelle Bearbeitung von Bildern histologischer Schnittpräparate der automatisierten Variante vorgezogen. Da irrelevante Bildteile vernachlässigt werden sollen, erfordert manuelles Segmentieren problemspezifisches Expertenwissen. Zur Vermeidung von Artefakten werden von dem zur Segmentierung genutzten Computerprogramm Objekte mit weniger als drei Punkten als fehlerhaft interpretiert und dementsprechend verworfen.

Bei manuellem Segmentieren ist menschliches Urteilsvermögen und Fachwissen in das Erstellen der Einteilung der Bildinformation einbezogen. Die Zuordnung von Bildpunkten oder einem Areal zu einem Objekt ist jedoch nicht nur von erfahrungsabhängigen Faktoren geprägt, sie ist in schwierigen Fällen bisweilen arbiträr. So kann es bei der Zuordnung zu einer intra- und interindividuellen Variabilität kommen. Dies trifft auch für die „Korrektur“ von Segmentierungsergebnissen eines beliebigen Benutzers durch einen anderen Benutzer mit gleichem Kenntnisstand zu. Zur Zeit gibt es noch keinen allgemein anerkannten objektiven Standard anhand dessen die Ergebnisse einer Segmentierung beliebiger histologischer Präparate evaluiert werden könnten. Aus der Segmentierung resultiert eine polygonale Beschreibung der biologischen Kompartimente. Die Umrisse relevanter Objekte wurden daher auf dem Rasterbild mit Hilfe der prototypischen Segmentierungs- und Klassifizierungssoftware *SeViSe* von Programm Benutzern mit

Expertenwissen entlang subjektiv wahrgenommener Farbkontraste mit der Computermaus nachgezeichnet [55].

Entlang des Randes eines Objekts werden mit Hilfe einer Computermaus Segmentierungspunkte gesetzt, die vom Programm automatisch mit einer Linie verbunden werden. Die Umrisslinien zahlreicher biologischer Objekte entsprechen dann mehr oder weniger geometrisch komplexen Polygonen (siehe *Abbildung C.1*).

Die Konturen können einer lichtmikroskopisch sichtbaren Modifikation unterliegen. Durch die separate Kennzeichnung der Konturen von Objekten und Unterobjekten wurden die digitalen Bilder in eine Komponentenhierarchie zerlegt. In die aktuelle Arbeit flossen Daten zu Umrissen von Zellen und Geweben ein. Die für diese Arbeit relevante strukturelle Organisation der Biosphäre ist hierarchisch unter anderem gegliedert in Gewebe (Tumorgewebe), Zellen (Fibroblasten), Organellen (Zellmembranen) und Moleküle (Kollagenfasern). Die histomorphologischen Daten wurden vor dem Hintergrund der Möglichkeiten objektorientierten Programmierens für mathematische Modellierungen aufgearbeitet. Mit Hilfe von SeViSe können hierfür klinische Angaben mit den oben beschriebenen morphologischen Daten verknüpft werden.

Es ist vorteilhaft, wenn Daten, die mit Hilfe unterschiedlicher Ansätze erstellt wurden, in standardisierter Form vorliegen, bevor sie in einem übergeordneten Konzept zusammengeführt werden. XML ist als vereinfachte Form der Standard Generalized Markup Language eine Metasprache, welche die standardisierte Erstellung strukturierter Dokumente erlaubt [74]. Aus diesem Grund fungierte XML als Schnittstelle für den Datentransfer zwischen *SeViSe* und *Matlab*.

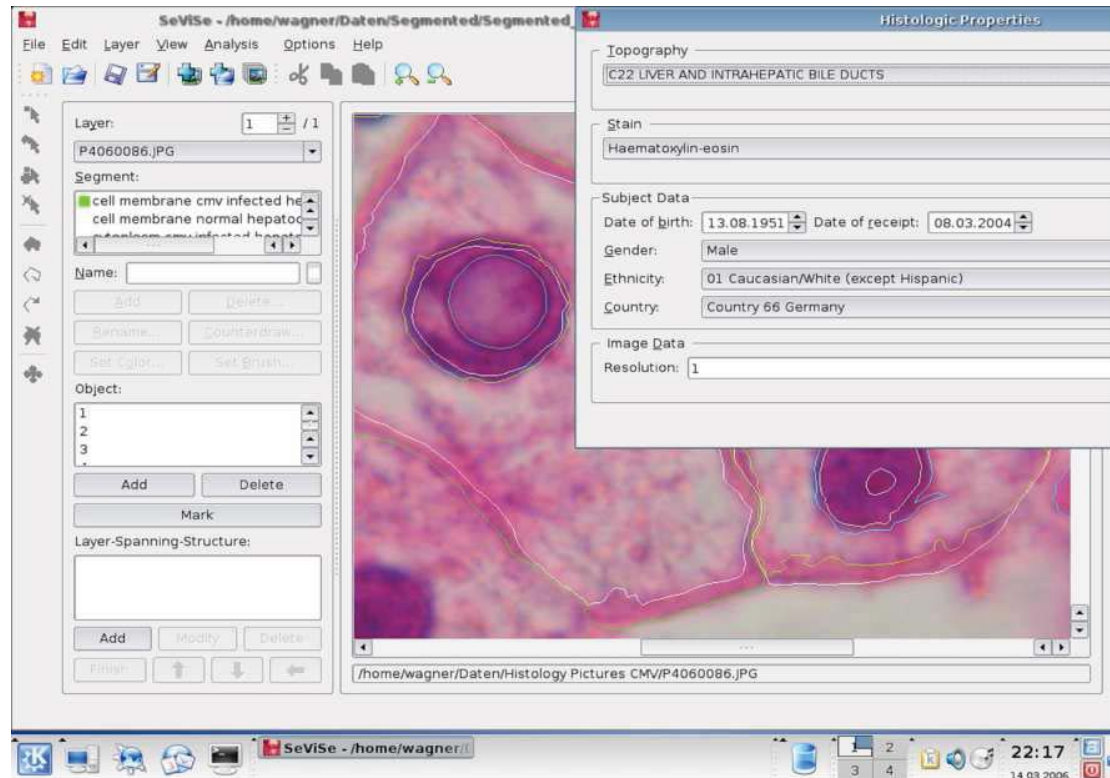


Abbildung C.1: Screenshot der Segmentierungssoftware SeViSe. Segmentiert und klassifiziert wurden hier Hepatozyten aus der Zone 2 eines Patienten mit einer Cytomegalievirusinfektion; Objektivvergrößerung: 100×; Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

Literaturverzeichnis

- [1] ABERCROMBIE, M. ; HEAYSMAN, J. E. M. ; PEGRUM, S. M.: The locomotion of fibroblasts in culture: IV. Electron microscopy of the leading lamella. In: *Experimental Cell Research* 67 (1971), August, S. 359–367
- [2] ALARCÓN, T. ; BYRNE, H. M. ; MAINI, P. K.: A cellular automaton model for tumour growth in inhomogeneous environment. In: *Journal of Theoretical Biology* 225 (2003), November, S. 257–274
- [3] ALBER, M. ; KISKOWSKI, M. ; GLAZIER, J. ; JIANG, Y. . *Mathematical Systems Theory in Biology, Communications, Computation, and Finance. On cellular automaton approaches to modeling biological cells.* September 2003
- [4] ALBERTS, B. ; BRAY, D. ; LEWIS, J. ; RAFF, M. ; ROBERTS, K. ; WATSON, J. D.: *Molecular biology of the cell.* 1. New York : Garland Publishing, 1989
- [5] ALT, W. : Biased random walk models for chemotaxis and related diffusion approximations. In: *Journal of Mathematical Biology* 9 (1980), April, Nr. 2, S. 147–177
- [6] ANDERSON, A. R. ; WEAVER, A. M. ; CUMMINGS, P. T. ; QUARANTA, V. : Tumor Morphology and Phenotypic Evolution Driven by Selective Pressure from the Microenvironment. In: *Cell* 127 (2006), December, Nr. 5, S. 905–915
- [7] ARNOLD, L. : *Stochastische Differentialgleichungen.* 1. München, Wien : R. Oldenbourg Verlag, 1973
- [8] BÜHLING, K. J.: *Intensivkurs, allgemeine und spezielle Pathologie zum GK2 und GK.* 3. München : Urban & Schwarzenberg, 1995
- [9] BOTTINO, D. C. ; FAUCI, L. J.: A computational model of ameboid deformation and locomotion. In: *European Biophysics Journal* 27 (1998), Nr. 5, S. 532–539
- [10] BOTTINO, D. C. ; MOGILNER, A. ; ROBERTS, T. ; STEWART, M. ; OSTER, G. F.: How nematode sperm crawl. In: *Journal of Cell Science* 115 (2002), S. 367–384
- [11] BROMBEREK, B. A. ; ENEVER, P. A. ; SHREIBER, D. I. ; CALDWELL, M. D. ; TRANQUILLO, R. T.: Macrophages influence a competition of contact guidance and chemotaxis for fibroblast alignment in a fibrin gel coculture assay. In: *Experimental Cell Research* 275 (2002), May, S. 230–242
- [12] CHAPLAIN, M. A. ; McDOUGALL, S. R. ; ANDERSON, A. R.: Mathematical Modeling of Tumor-Induced Angiogenesis. In: *Annual Review of Biomedical Engineering* 8 (2006), April, Nr. 1, S. 233–257

- [13] COX, G. ; O'BYRNE, K. J.: Matrix metalloproteinases and cancer. In: *Anticancer Research* 21 (2001), November–December, Nr. 6B, S. 4207–4219
- [14] CYGANOWSKI, S. : A MAPLE package for stochastic differential equations. In: *Computational techniques and applications: CTAC95 (Melbourne, 1995)*. River Edge, NJ : World Sci. Publishing, 1996, S. 223–230
- [15] DALLON, J. C.: Numerical Aspects of discrete and continuum hybrid Models in Cell Biology. In: *Applied Numerical Mathematics* 32 (2000), February, S. 137–159
- [16] DALLON, J. C. ; SHERRATT, J. A. ; MAINI, P. K.: Mathematical modelling of extracellular matrix dynamics using discrete cells: fibre orientation and tissue regeneration. In: *Journal of Theoretical Biology* 199 (1999), S. 449–471
- [17] DICKINSON, R. B. ; GUIDO, S. ; TRANQUILLO, R. T.: Biased cell migration of fibroblasts exhibiting contact guidance in oriented collagen gels. In: *Annals of Biomedical Engineering* 22 (1994), Nr. 4, S. 342–356
- [18] DICKINSON, R. B. ; TRANQUILLO, R. T.: A stochastic model for adhesion-mediated cell random motility and haptotaxis. In: *Journal of Mathematical Biology* 31 (1993), S. 563–600
- [19] DICKINSON, R. B. ; TRANQUILLO, R. T.: Optimal estimation of cell movement indices from the statistical analysis of cell tracking data. In: *AIChE Journal* 39 (1993), December, Nr. 12, S. 1995–2010
- [20] DICKINSON, R. B. ; TRANQUILLO, R. T.: Transport Equations and Indices for random and biased Cell Migration based on single cell properties. In: *SIAM Journal on Applied Mathematics* 55 (1995), October, Nr. 5, S. 1419–1454
- [21] DOOB, J. L.: The Brownian Movement and Stochastic Equations. In: *Annals of Mathematics* 43 (1942), April, Nr. 2, S. 351–369
- [22] DUNN, G. A. ; BROWN, A. F.: A unified Approach to analysing Cell Motility. In: *Journal of cell science - Supplement* 8 (1987), S. 81–102
- [23] DUSENBERY, D. B.: Performance of basic strategies for following gradients in two dimensions. In: *Journal of Theoretical Biology* 208 (2001), February, S. 345–360
- [24] ELSTRODT, J. : *Maß- und Integrationstheorie*. Berlin, Heidelberg, New York, u.a. : Springer, 1996
- [25] ERBAN, R. ; OTHMER, H. G.: Taxis equations for amoeboid cells. In: *Journal of Mathematical Biology* 54 (2007), June, Nr. 6, S. 847–885
- [26] FAUCI, L. ; PESKIN, C. S.: A computational Model of aquatic Animal Locomotion. In: *Journal of Computational Physics* 77 (1988), S. 85–108

- [27] FORSTER, O. : *Analysis 3*. 3. Braunschweig, Wiesbaden : Vieweg, 1999 (Vieweg Studium - Aufbaukurs Mathematik)
- [28] GAIL, M. H. ; BOONE, C. W.: The Locomotion of Mouse Fibroblasts in Tissue Culture. In: *Biophysical Journal* 10 (1970), October, Nr. 10, S. 980–993
- [29] GARD, T. C.: *Introduction to Stochastic Differential Equations*. New York, Basel : Marcel Dekker, 1988 (Monographs and textbooks in pure and applied mathematics 114)
- [30] GARDINER, C. W.: *Handbook of stochastic methods*. 2. Berlin, Heidelberg, New York, u.a. : Springer, 1985
- [31] GERISCH, A. ; CHAPLAIN, M. A.: Robust numerical methods for taxis-diffusion-reaction systems: Applications to biomedical problems. In: *Mathematical and Computer Modelling* 43 (2003), January, Nr. 1–2, S. 49–75
- [32] GERTHSEN, C. ; VOGEL, H. : *Physik : Ein Lehrbuch zum Gebrauch neben Vorlesungen*. 17. Berlin, Heidelberg, New York, u.a. : Springer, 1993
- [33] GILLESPIE, D. T.: Approximating the master equation by Fokker–Planck-type equations for single-variable chemical systems. In: *Journal of Chemical Physics* 72 (1980), May, Nr. 10, S. 5363–5370
- [34] GILLESPIE, D. T.: A rigorous derivation of the chemical master equation. In: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 188 (1992), September, Nr. 1–3, S. 404–425
- [35] GILLESPIE, D. T.: The chemical Langevin equation. In: *Journal of Chemical Physics* 113 (2000), July, Nr. 1, S. 297–306
- [36] GILLESPIE, D. T.: Stochastic Simulation of Chemical Kinetics. In: *Annual Review of Physical Chemistry* 58 (2007), Nr. 1, S. 35–55
- [37] GONZALEZ, R. C. ; WOODS, R. E.: *Digital Image Processing*. 2. Upper Saddle River : Prentice Hall, January 2002
- [38] GREGOIRE, M. ; LIEUBEAU, B. : The role of fibroblasts in tumor behavior. In: *Cancer Metastasis Reviews* 14 (1995), December, Nr. 4, S. 339–350
- [39] GROSSMANN, C. ; ROOS, H.-G. : *Numerik partieller Differentialgleichungen*. 2. Stuttgart : Teubner, 1994 (Teubner Studienbücher: Mathematik)
- [40] HADELER, K. P. ; HILLEN, T. ; LUTSCHER, F. : The Langevin or Kramers Approach to Biological Modeling. In: *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences* 14 (2004), October, Nr. 10, S. 1561–1583
- [41] HAIRER, E. ; WANNER, G. : *Solving Ordinary Differential Equations 2: Stiff and Differential-Algebraic Problems*. Berlin, Heidelberg, New York, u.a. : Springer, 1996 (Springer Series in Computational Mathematics 14)

- [42] HAUGH, J. M. ; CODAZZI, F. ; TERUEL, M. ; MEYER, T. : Spatial Sensing in Fibroblasts Mediated by 3' Phosphoinositides. In: *Journal of Cell Biology* 151 (2000), December, S. 1269–1280
- [43] HEMBERG, M. ; BARAHONA, M. : Perfect Sampling of the Master Equation for Gene Regulatory Networks. In: *Biophysical Journal* 93 (2007), Nr. 2, S. 401–410
- [44] HIGHAM, D. J.: An algorithmic introduction to numerical simulation of stochastic differential equations. In: *SIAM Review* 43 (2001), Nr. 3, S. 525–546
- [45] HORMANN, K. ; AGATHOS, A. : The point in polygon problem for arbitrary polygons. In: *Computational Geometry* 20 (2001), Nr. 3, S. 131–144
- [46] IONIDES, E. L.: *Statistical Analysis of Cell Motion*. Berkley, California, University of California, Diss., 2001
- [47] IONIDES, E. L. ; FANG, K. S. ; ISSEROFF, R. R. ; OSTER, G. F.: Stochastic Models of Cell Motion and Taxis. In: *Journal of Mathematical Biology* 48 (2004), S. 23–37
- [48] JIMÉNEZ, P. ; THOMAS, F. ; TORRAS, C. : 3D Collision Detection: A Survey. In: *Computers and Graphics* 25 (2001), April, Nr. 2, S. 269–285
- [49] DE JONG, H. : *Modeling and Simulation of Genetic Regulatory Networks: Positive Systems*. Berlin, Heidelberg, New York, u.a. : Springer, 2004 (Lecture Notes in Control and Information Sciences)
- [50] KAMMEYER, K. D.: *Digitale Signalverarbeitung*. 4. Stuttgart : Teubner, 1998 (Monographs and textbooks in pure and applied mathematics 114)
- [51] VAN KAMPEN, N. G.: A power series expansion of the master equation. In: *Canadian journal of physics* 39 (1961), S. 551–567
- [52] KLOEDEN, P. E. ; PLATEN, E. : *Numerical Solution of Stochastic Differential Equations*. 3. Berlin, Heidelberg, New York : Springer, 1999 (Applications of Mathematics, Stochastic Modelling and Applied Probability 23)
- [53] KNABNER, P. ; ANGERMANN, L. : *Numerik partieller Differentialgleichungen*. 1. Berlin, Heidelberg, New York, u.a. : Springer, 2000
- [54] KOUMOUTSAKOS, P. : Multiscale Flow Simulations using Particles. In: *Annual Review of Fluid Mechanics* 37 (2005), Nr. 1, S. 457–487
- [55] LANDES, C. A. ; WEICHERT, F. ; GEIS, P. ; FRITSCH, H. ; WAGNER, M. : Evaluation of two 3D virtual computer reconstructions for comparison of cleft lip and palate to normal fetal microanatomy. In: *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology* 288A (2006), March, S. 248–262
- [56] LAUFFENBURGER, D. A.: A simple Model for the effects of receptor-mediated Cell-Substratum Adhesion of Cell Migration. In: *Chemical Engineering Science* 44 (1989), Nr. 9, S. 1903–1914

- [57] LIU, J. ; KOSHIZUKA, S. ; OKA, Y. : A hybrid particle-mesh method for viscous, incompressible, multiphase flows. In: *Journal of Computational Physics* 202 (2005), Nr. 1, S. 65–93
- [58] LOUIS, A. K.: *Inverse und schlecht gestellte Probleme*. Stuttgart : Teubner, 1989 (Teubner Studienbücher Mathematik)
- [59] LUBKIN, S. R. ; JACKSON, T. L.: Multiphase Mechanics of Capsule Formation in Tumors. In: *Journal of Biomechanical Engineering* 124 (2002), April, S. 237–243
- [60] MAHESHWARI, G. ; LAUFFENBURGER, D. A.: Deconstructing (and Reconstructing) Cell Migration. In: *Microscopy Research and Technique* 43 (1998), S. 358–368
- [61] MANTZARIS, N. V. ; WEBB, S. ; OTHMER, H. G.: Mathematical modelling of tumor-induced angiogenesis. In: *Journal of Mathematical Biology* 49 (2004), August, Nr. 2, S. 111–187
- [62] MARCHANT, B. P. ; NORBURY, J. ; SHERRATT, J. A.: Travelling Wave Solutions to a haptotaxis-dominated model of malignant invasion. In: *Nonlinearity* 14 (2001), S. 1653–1671
- [63] MCCARTNEY, M. D. ; BUCK, R. C.: Comparison of the degree of contact guidance between tumor cells and normal cells in vitro. In: *Cancer Research* 41 (1981), August, S. 3046–3051
- [64] MCDUGALL, S. ; DALLON, J. C. ; SHERRATT, J. A. ; MAINI, P. K.: Fibroblast migration and collagen deposition during dermal wound healing: mathematical modelling and clinical implications. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 364 (2006), June, Nr. 1843, S. 1385–1405
- [65] MUNEVAR, S. ; LI WANG, Y. ; DEMBO, M. : Distinct Roles of Frontal and Rear Cell-Substrate Adhesions in Fibroblast Migration. In: *Molecular Biology of the Cell* 12 (2001), December, Nr. 12, S. 3947–3954
- [66] NACHTIGALL, W. : Review: Hydromechanics and Biology. In: *Biophysics of Structure and Mechanism* 8 (1981), Nr. 1, S. 1–22
- [67] ØKSENDAL, B. : *Stochastic Differential Equations*. 5. Berlin, Heidelberg, New York : Springer, 1998 (Universitext)
- [68] OPPENHEIM, A. V. ; SCHAFER, R. W.: *Digital Signalprocessing*. Englewood Cliffs : Prentice Hall, 1975
- [69] OTHMER, H. G. ; DUNBAR, S. R. ; ALT, W. : Models of dispersal in biological systems. In: *Journal of Mathematical Biology* 26 (1988), June, Nr. 3, S. 263–298
- [70] PAINTER, K. J. ; SHERRATT, J. A.: Modelling the movement of interacting cell populations. In: *Journal of Theoretical Biology* 225 (2003), December, S. 327–339

- [71] PALSSON, E. : A three-dimensional model of cell movement in multicellular systems. In: *Future Generation Computer Systems* 17 (2001), Nr. 7, S. 835–852
- [72] PARKHURST, M. R. ; SALTZMAN, W. M.: Quantification of human Neutrophil Motility in three-dimensional Collagen Gels: Effect of Collagen Concentration. In: *Biophysical Journal* 61 (1992), February, S. 306–315
- [73] PERUMPANANI, A. J. ; SHERRATT, J. A. ; NORBURY, J. : Mathematical modelling of capsule formation and multinodularity in benign tumour growth. In: *Nonlinearity* 10 (1997), S. 1599–1614
- [74] PHILIPPI, S. ; KÖHLER, J. : Using XML technology for the ontology-based semantic integration of life science databases. In: *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine* 8 (2004), June, S. 154–160
- [75] PURCELL, E. M.: Life at low Reynolds number. In: *American Journal of Physics* 45 (1977), January, Nr. 1, S. 3–11
- [76] RADŽIŪNAS, M. ; IVANAUSKAS, F. : The stability conditions of finite difference schemes for Schrödinger, Kuramoto-Tszuki and heat equations. In: *Mathematical Modelling and Analysis* 3 (1998), S. 177–194
- [77] RUYMGAART, P. A. ; T.SOONG, T. : *Springer Series in Information Sciences*. Bd. 14: *Mathematics of Kalman-Bucy Filtering*. 2. Berlin, Heidelberg, New York, u.a. : Springer, 1988
- [78] SAVITZKY, A. ; GOLAY, M. J. E.: Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares. In: *Analytical Chemistry* 36 (1964), July, Nr. 8, S. 1627–1639
- [79] SCHACHERMAYER, W. ; TEICHMANN, J. : Wie K. Itô den stochastischen Kalkül revolutionierte. In: *Internationale Mathematische Nachrichten* 205 (2007), August, S. 11–22
- [80] SCHIENBEIN, M. ; FRANKE, K. ; GRULER, H. : Random walk and directed movement: comparison between inert particles and self-organized molecular machines. In: *Physical Review* 49 (1994), June, Nr. 6, S. 5462–5471
- [81] SCHIENBEIN, M. ; GRULER, H. : Langevin equation, Fokker-Planck equation and cell migration. In: *Bulletin of Mathematical Biology* 55 (1993), May, Nr. 3, S. 585–608
- [82] SCHUSS, Z. : *Theory and Application of Stochastic Differential Equations*. 3. New York : John Wiley & Sons, 1980 (Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics)
- [83] SCHWARZ, U. : *Biochemische und Molekularbiologische Charakterisierung der Wechselwirkungen zwischen Humanen Thrombozyten und Endothelzellen*. Würzburg, Germany, Bayerische Julius-Maximilians- Universität Würzburg, Diss., 2001
- [84] SCHWEITZER, F. ; SCHIMANSKY-GEIER, L. : Clustering of “active” walkers in a two-component system. In: *Physica A Statistical Mechanics and its Applications* 206 (1994), May, S. 359–379

- [85] SHEETS, E. D. ; SIMSON, R. ; JACOBSON, K. : New insights into membrane dynamics from the analysis of cell surface interactions by physical methods. In: *Current Opinion in Cell Biology* 7 (1995), S. 707–714
- [86] SHERRATT, J. A. ; CHAPLAIN, M. A.: A new mathematical model for avascular tumour growth. In: *Journal of Mathematical Biology* 43 (2001), S. 291–312
- [87] STEVENS, A. : A Stochastic Cellular Automaton Modelling Gliding and Aggregation of Myxobacteria. In: *SIAM Journal on Applied Mathematics* 61 (2000), Nr. 1, S. 172–182
- [88] STOKES, C. L. ; LAUFFENBURGER, D. A.: Analysis of the Roles of Microvessel Endothelial Cell Random Motility and Chemotaxis in Angiogenesis. In: *Journal of Theoretical Biology* 152 (1991), S. 377–403
- [89] STOKES, C. L. ; LAUFFENBURGER, D. A.: Migration of individual microvessel endothelial cells: stochastic model and parameter measurement. In: *Journal of Cell Science* 99 (1991), S. 419–430
- [90] STRIKWERDA, J. C.: *Finite Difference Schemes and Partial Differential Equations*. Boca Raton : Chapman & Hall/CRC, 1989
- [91] TRANQUILLO, R. T. ; ALT, W. : Stochastic model of receptor-mediated cytomechanics and dynamic morphology of leukocytes. In: *Journal of Mathematical Biology* 34 (1996), S. 361–412
- [92] TRANQUILLO, R. T. ; LAUFFENBURGER, D. A.: Stochastic Model of Leukocyte chemosensory Movement. In: *Journal of Mathematical Biology* 25 (1987), July, S. 229–262
- [93] ULLAH, M. ; WOLKENHAUER, O. : A family tree of Markov models in systems biology. In: *IET Systems Biology* 1 (2007), July, S. 247–254
- [94] WALTER, W. : *Gewöhnliche Differentialgleichungen*. 6. Berlin, Heidelberg, New York, u.a. : Springer, 1996
- [95] WELTER, M. ; BARTHA, K. ; RIEGER, H. : Emergent vascular network inhomogenities and resulting blood flow patterns in a growing tumor. In: *Journal of Theoretical Biology* 250 (2007), January, S. 257–280
- [96] WOLKENHAUER, O. ; ULLAH, M. ; KOLCH, W. ; CHO, K.-H. : Modeling and simulation of intracellular dynamics: choosing an appropriate framework. In: *IEEE Transactions on Nano-Bioscience* 3 (2004), September, Nr. 3, S. 200–207
- [97] XU, G. : Discrete Laplace-Beltrami operators and their convergence. In: *Computer Aided Geometric Design* 21 (2004), October, S. 767–784
- [98] ZAMAN, M. H. ; KAMM, R. D. ; MATSUDAIRA, P. ; LAUFFENBURGER, D. A.: Computational Model for Cell Migration in Three-Dimensional Matrices. In: *Biophysical Journal* 89 (2005), August, S. 1389–1397

-
- [99] ZAMAN, M. H. ; TRAPANI, L. M. ; SIEMINSKI, A. L. ; MACKELLAR, D. ; GONG, H. ; KAMM, R. D. ; WELLS, A. ; LAUFFENBURGER, D. A. ; MATSUDAIRA, P. : Migration of tumor cells in 3D matrices is governed by matrix stiffness along with cell-matrix adhesion and proteolysis. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103 (2006), Nr. 29, S. 10889–10894
- [100] ZIGMOND, S. : Recent quantitative studies of actin filament turnover during cell locomotion. In: *Cell Motility Cytoskeleton* 25 (1993), S. 309–316
- [101] ZUZÁG, F. : *Compact Standardized Shape Description*. Pilsen, University of West Bohemia, Diss., 2000
- [102] ZYGOURAKIS, K. : Quantifikation and Regulation of Cell Migration. In: *Tissue Engineering* 2 (1996), Nr. 1, S. 1–16