Особенности моделирования злокачественных образований методом гибридного клеточного автомата

Ю.Б. Адмиральский

Кафедра системного анализа
факультет ВМиК МГУ им. М.В. Ломоносова

8 ноября 2018 г.

Актуальность

Тематика исследования является актуальной:

- Проблема описания раковых опухолей дискретными моделями является частью более общей актуальной проблемы применения математических методов к лечению рака;
- Применение достаточно подробных непрерывных моделей на основе уравнений в частных производных для описания простых опухолей приводит к необходимости решать сложные задачи со свободной границей[1];
- В имеющихся работах не рассмотрен ряд вопросов масштабируемости алгоритмов, реализующих решение подзадач.

[1] *H. M. Byrne, M. A. J. Chaplain.* Free boundary value problems associated with the growth and development of multicellular spheroids. 1997.

Цели исследования

При выполнении исследования преследовались следующие цели:

1. Соединение задачи диффузии с классическим клеточным автоматом;
2. Анализ подзадач, нетипичных для клеточного автомата, построение масштабируемых алгоритмов решения.

Модель диффузии

Модель диффузии

Будем считать, что все клетки расположены на прямоугольном участке ткани (прямоугольник с внутренней областью D). Также для удобства описания будем рассматривать более широкую область $\Omega : \ \bar{D} \in \Omega$.

Предполагается что прямоугольник может быть разбит на $K \cdot M$ непересекающихся квадратов со стороной Δx и внутренними областями D_{ij}.

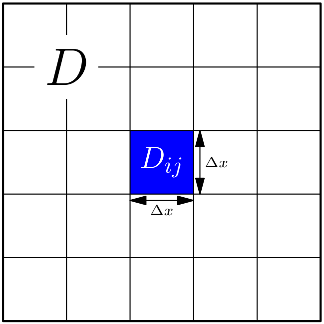


Рис.: Разбиение области D.

Модель диффузии

Основой для двухмерной модели диффузии выступит рассматриваемая на прямоугольной области D краевая задача для уравнения диффузии:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial u}{\partial t}(\bar{x},\, t) = D_0(t)\Delta u(\bar{x},\, t) + f(\bar{x},\, t), & \bar{x} \in D,\ t \in (t_0,\ T]\,; \\[2ex] u(\bar{x},\, 0) = u_0(\bar{x}), & \bar{x} \in \bar{D}; \\[2ex] \dfrac{\partial u}{\partial \bar{n}}(\bar{x},\, t)\Big|_{\bar{x}\in\partial D} = \psi(\bar{x},\, t), & t \in [t_0,\ T]\,. \end{cases} \tag{1}$$

У краевой задачи есть классическое решение при непрерывных $D_0(t)$ и $f(\bar{x},\, t)$ и $\psi(\bar{x},\, t)$. Это означает, что:

$$u(\bar{x},\, t) \in C\left(\bar{D},\, [t_0,\ T]\right);$$
$$u(\bar{x},\, t) \in C^{2,1}\left(D,\, (t_0,\ T]\right).$$

При построении гибридного клеточного автомата логично рассматривать кусочно постоянные по t функции $D_0(t)$ и $f(\bar{x},\, t)$. При этом $f(\bar{x},\, t)$ является непрерывной по $\bar{x}$.

Модель диффузии

Требуется дискретизировать задачу. Рассмотрим набор дискретных функций, зависящих от решения задачи диффузии в каждой квадратной области D_{ij} прямоугольника D:

$$Q_{ij}(t) = \iint\limits_{D_{ij}} u(\xi,\, t)\, d\xi; \quad Q_{ij,0} = \iint\limits_{D_{ij}} u(\xi,\, t_0)\, d\xi.$$

У данных функций есть физический смысл — это количество вещества внутри каждой из областей D_{ij}. Для функции $f(\bar{x},\, t)$ поступаем аналогично:

$$F_{ij}(t) = \iint\limits_{D_{ij}} f(\xi,\, t)\, d\xi.$$

Модель диффузии

После применения теоремы о дифференцировании под знаком интеграла и аналога теоремы Остроградского–Гаусса, получаем выражения переменных:

$$\dot{Q}_{ij}(t) = D_0(t)\left(-q^x_{(i-1)j}(t) + q^x_{ij}(t) - q^y_{i(j-1)}(t) + q^y_{ij}(t)\right) + F_{ij}(t).$$

Далее, рассматривая функцию специального вида, и разлагая ее в ряд Тейлора, приходим к следующему выражению:

$$q^x_{ij}(t) = \frac{Q_{(i+1)j}(t) - Q_{ij}(t)}{\Delta x^2}; \qquad q^y_{ij}(t) = \frac{Q_{i(j+1)}(t) - Q_{ij}(t)}{\Delta x^2}.$$

Дискретизируя по времени, получаем:

$$Q^{k+1}_{ij} = Q^k_{ij} + D_0\left(h^{x,k}_{ij} + h^{y,k}_{ij} - h^{x,k}_{(i-1)j} - h^{y,k}_{i(j-1)}\right)\Delta t + F^k_{ij}\Delta t + O(\Delta t^2).$$

Задача деления

Задача деления

Определение

Клеточным автоматом *мы назовём совокупность объектов* $(C, \mathcal{S}, \mathcal{N}(\bar{r}), \varphi)$, *где:*

- C — *регулярная сетка клеток–автоматов (считаем кубической);*
- $\mathcal{S}$ — *конечное непустое множество состояний;*
- $\mathcal{N}(\bar{r})$ — *локальное множество соседства:*

$$\mathcal{N}(\bar{r}) = \left\{ \bar{r} + \Delta_i \,\middle|\, i = \overline{1, \ldots, M} \right\};$$

- φ — *функция перехода:*

$$S_t(\bar{r}) = \varphi\left(S_{t-1}(\mathcal{N}(\bar{r}))\right).$$

Задача деления

Для упрощения всех рассуждений будем рассматривать задачу деления на одномерной сетке. Мы не будем воспроизводить весь клеточный цикл, а определим лишь самые необходимые состояния как элементы множества $\mathcal{S}$:

- D — состояние деления, соответствующее клетке, для которой должна быть выполнена попытка деления на текущей итерации;
- S — специализированное состояние, соответствующее клетке, которая не пытается делиться по каким–либо причинам. В это состояние должны перейти модельные клетки в состоянии деления, для которых попытка деления была успешна;
- N — клетка–потомок, соответствующая новой клетке, получившейся в результате успешного деления соседней клетки;
- F — модельная клетка является свободной и может быть использована для размещения клетки–потомка для какой–либо из делящихся клеток по–соседству (будем считать таким размещением переход свободной модельной клетки в состояние клетки–потомка);
- B — дополнительное состояние, которое обозначает модельную клетку–границу области вычислений.

Задача деления

От каждого алгоритма деления клеток потребуем следующих переходов:

- Модельная клетка в состоянии S переходит только в состояние S;
- Модельная клетка в состоянии B переходит только в состоянии B;
- Модельная клетка в состоянии F может перейти как в состояние F (нет деления соседней клетки в данную свободную клетку), так и в N (успешное деление соседней клетки);
- Модельная клетка в состоянии D может перейти как в состояние D (провалившаяся попытка деления), так и в S (успешное деление или контактное торможение, когда свободных модельные клеток по–соседству не найдено).

Задача деления

Рассмотрим типичный алгоритм деления клетки[2]:

1. Клетка ищет свободное место для новой клетки, начиная с ближайших соседей в пределах радиуса пролиферации до тех пор. Поиск завершается либо нахождением свободного места, либо выводом о том, что свободного места в пределах радиуса пролиферации нет;
2. Если свободного места не найдено, тогда клетка переходит в специализированное состояние.

Стоит отметить, что данный алгоритм не вполне типичен для клеточного автомата, в котором размещение новой клетки может произойти только за счет функции перехода, значение которой зависит от соседей вакантной модельной клетки, но не от соседей самой делящейся клетки.

[2] *A. R. Kansal* et al. Simulated Brain Tumor Growth Dynamics Using a Three-Dimensional Cellular Automaton. 2000.

Задача деления

Пример

Рассмотрим работу алгоритма на конечной одномерной сетке и трех вычислителях, которые параллельно рассчитывают клеточную динамику для трех частей сетки, а после обмениваются информацией о состояниях модельных клеток на границе этих частей сетки. Пусть вычислители 1 и 3 рассчитывают части сетки с границами области вычислений, а вычислитель 2 рассчитывает часть сетки между ними, не включающую границы области вычислений. Пусть также на обеих границах присутствуют свободные модельные клетки, которые имеют двух делящихся модельных клеток–соседей (так, что один делящийся сосед рассчитывается одним вычислителем, а второй - другим).

В случае если оба вычислителя в результате последовательного перебора принимают решение поместить новую клетку в свободную модельную клетку на границе, то возникает вычислительная коллизия — вычислителям необходимо разрешить, какая именно делящаяся клетка будет считаться разделившейся. Это нужно, например, чтобы вычислитель с неразделившейся клеткой продолжил поиск свободного места по–соседству.

Задача деления — основной алгоритм

Алгоритм перебора направлений. Рассмотрим следующий алгоритм:

1. Проведём для каждой делящейся модельной клетки общий поиск соседней свободной модельной клетки по направлению к одной из границ сетки. Это эквивалентно поиску для каждой свободной модельной клетки соответствующей ей делящейся модельной клетки в противоположном направлении;
2. Переведем все свободные модельные клетки, для которых найдена делящаяся модельная клетка в предыдущем пункте, в состояние разделившейся клетки (поместим клетку–потомка). Переведем все делящиеся модельные клетки, для которых найдена свободная модельная клетка в предыдущем пункте, в специализированное состояние;
3. С учетом результатов переходов предыдущего пункта повторим два предыдущих пункта по направлению к противоположной границе расчетной сетки.

Таким образом, мы разбили подзадачу деления на 2 последовательные подзадачи деления в заданном направлении. В силу того, что при решении подзадачи деления по направлению каждой свободной модельной клетке соответствует не более одной модельной делящейся клетки, то коллизий вычисления в подзадачах не возникает.

Задача деления — основной алгоритм

Алгоритм можно реализовать с помощью клеточного автомата:

- $F_1(q_0)$ — возвращает два значения q и r. Значение q — состояние клетки (потомок, если место свободно и есть делящаяся клетка по соседству в направлении $-\bar{v}$, q_0 в противном случае). Значение r — является ли q клеткой-потомком (1 если да, 0 иначе);
- $F_2(r, q)$ — возвращает новое состояние клетки (состояние законченного деления если q — делящаяся и $r = 1$, q иначе).

Задача деления — основной алгоритм

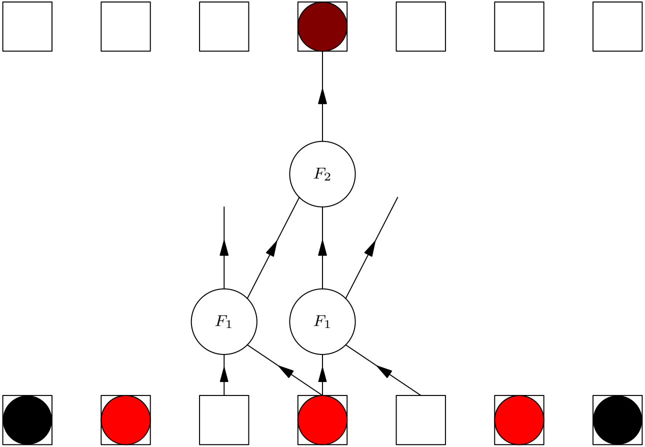


Рис.: Схема КА для алгоритма.

Задача деления — основной алгоритм

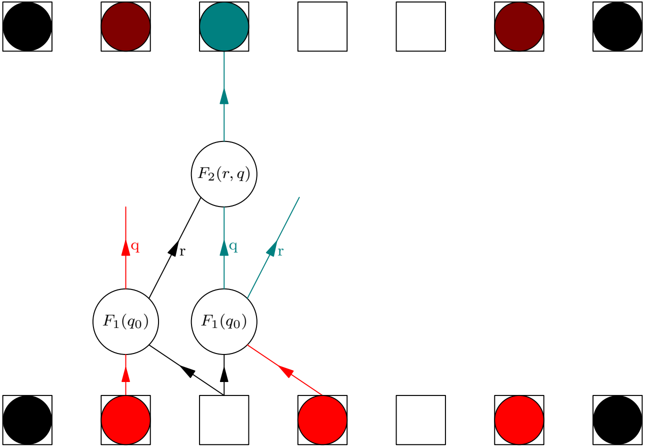


Рис.: Пример работы.

Задача деления — основной алгоритм

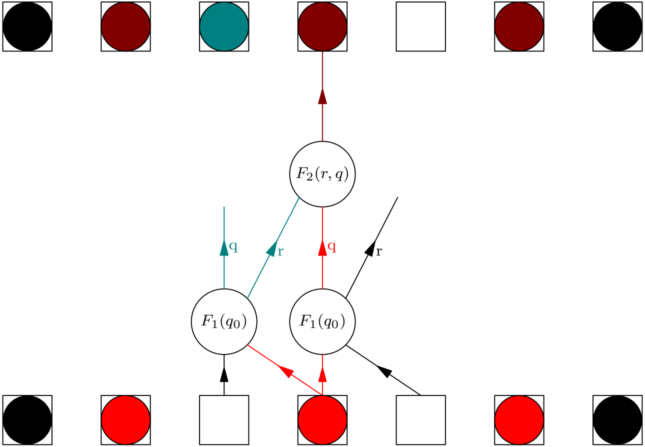


Рис.: Пример работы.

Задача деления — основной алгоритм

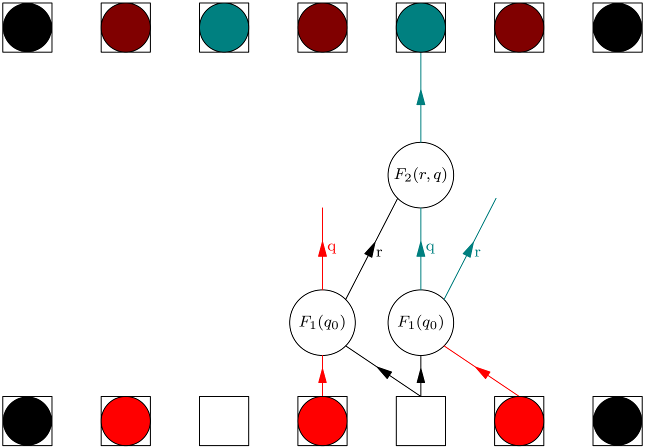


Рис.: Пример работы.

Задача деления — решение с помощью КА

Определение

Пусть дан клеточный автомат $A = (C, \mathcal{S}, \mathcal{N}(\bar{r}), \varphi)$, в котором множество соседей задается с помощью введенного на сетке C расстояния $\rho(\bar{r}, \bar{r}^*)$ следующим образом:

$$\bar{r}^* \in \mathcal{N}(\bar{r}) \iff \rho(\bar{r}, \bar{r}^*) \leqslant k, \quad k \geqslant 0.$$

Нелокальностью клеточного автомата $\mathcal{G}(A)$ мы назовём минимальное неотрицательное число l, для которого выполнено:

$$\forall i \in I \quad \rho(\bar{r}, \bar{r}_i) \leqslant l,$$

где I — множество индексов существенных переменных функции φ. Если множество I — пустое то, по определению, считаем нелокальность такого клеточного автомата равной 0.

Задача деления — решение с помощью КА

Пусть далее автоматы A и B определены над одной сеткой модельных клеток C и имеют одинаковое множество состояний $\mathcal{S}$:

$$A = (C, \mathcal{S}, \mathcal{N}_A(\bar{r}), \varphi_A)\,;$$
$$B = (C, \mathcal{S}, \mathcal{N}_B(\bar{r}), \varphi_B)\,.$$

Определение

Простой композицией *клеточных автоматов A и B мы назовем клеточный автомат Q, определяемый следующим образом:*

$$Q = A \circ B = (C, \mathcal{S}, \mathcal{N}_Q(\bar{r}), \varphi_Q)$$
$$\mathcal{N}_Q(\bar{r}) = \bigcup_{\bar{r}_A \in \mathcal{N}_A(\bar{r})} \mathcal{N}_B(\bar{r}_A);$$
$$\varphi_Q(S_{Q,1}, \dots, S_{Q,M}) = \varphi_A(\varphi_B(S(\mathcal{N}_B(\bar{r}_{A,1}))), \dots, \varphi_B(S(\mathcal{N}_B(\bar{r}_{A,M^*})))),$$
$$M = |\mathcal{N}_Q(\bar{r})|\,,\; M^* = |\mathcal{N}_A(\bar{r})|\,.$$

Задача деления — решение с помощью КА

В работе доказан следующий факт:

Утверждение

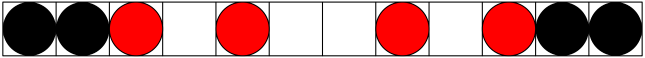
Для любого клеточного автомата A и $n > 1$ выполнено:

$$\mathcal{G}(A^n) = \mathcal{G}(\underbrace{A \circ \ldots \circ A}_{n}) \leqslant n\mathcal{G}(A).$$

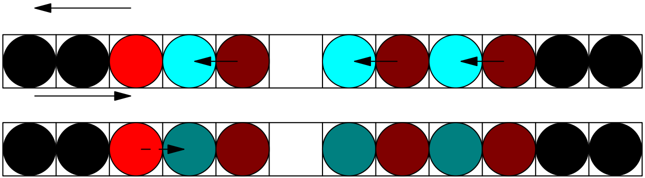
Учитывая данный факт, будем говорить, что клеточный автомат A с нелокальностью l *решает некоторую задачу* для произвольной допустимой начальной конфигурации A_0, если произвольное решение задачи для конфигурации A_0 получается за 1 итерацию применения клеточного автомата A к конфигурации A_0.

Задача оптимального деления

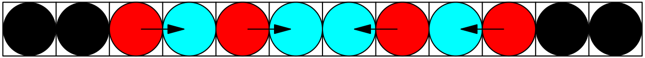
Рассмотрим решение, которое находит алгоритм перебора направлений для следующей конфигурации:



Ход работы алгоритма выглядит следующим образом:



Оптимальное (с точки зрения количества разделившихся клеток) выглядит следующим образом:



Задача оптимального деления

Определение

Пусть на сетке S, содержащей n модельных клеток, все модельные клетки принимают одно из состояний множества $\mathcal{S} = \{F, D, N\}$, где:

- *F — свободная ячейка;*
- *D — делящаяся клетка–предок;*
- *N — клетка–потомок, результат деления.*

Конфигурацию модельных клеток $A = [A_1, \ldots, A_n] \in \mathcal{S}^n = A_1 A_2 \ldots A_n$ мы назовем ***допустимой начальной конфигурацией****, если любая модельная клетка конфигурации принимает состояния F или D.*

Определение

Назовем ***множеством вакантных мест*** *i-й модельной клетки допустимой конфигурации A следующее множество:*

$$V(A, i) = \{j \in \{1, \ldots, n\} \mid A_j = F, \; |i - j| = 1\}.$$

Задача оптимального деления

Определение

Пусть дана допустимая начальная конфигурация модельных клеток A размера n. Тогда ***решением задачи оптимального деления*** *для допустимой конфигурации A мы назовем произвольную конфигурацию $A^{'} \in \mathcal{S}^n$, которая удовлетворяет свойствам:*

1. $\forall i \in \{1, \dots, n\} \quad A_i = D \Leftrightarrow A_i^{'} = D;$
2. $\forall i \in \{1, \dots, n\} \quad A_i^{'} = N \Rightarrow \exists j \in \{1, \dots, n\}, \; A_j = D,$ $i \in V(A, j);$
3. $\left\{ i \,\middle|\, A_i^{'} = N \right\} \neq \varnothing \quad \Longrightarrow \quad \exists f : \left\{ i \,\middle|\, A_i^{'} = N \right\} \to \{ i \mid A_i = D \},$ $\forall i, i' \in \{1, \dots, n\}, \quad i \neq i', \, i \in V(A, f(i)), \, i' \in V(A, f(i'))$ $f(i) \neq f(i').$
4. *Не существует конфигурации $A^{''}$, удовлетворяющей ограничениям 1–3, и имеющей большее количество модельных клеток в состоянии N, чем $A^{'}$.*

Задача оптимального деления

Задача оптимального деления является задачей дискретной оптимизации, которые как известно, не всегда имеют простые с вычислительной точки зрения алгоритмы решения. Для данной задачи в работе доказана теорема, которая демонстрирует ограничения масштабируемости подобных алгоритмов.

Теорема

Не существует клеточного автомата, который для произвольной допустимой начальной конфигурации размера $n > 1$ находит решение задачи оптимального деления и имеет нелокальность не больше $\frac{n-1}{2}$.

Выводы

Выводы

По результатам исследования достигнуты следующие результаты:

1. Применена уточнённая модель диффузии;
2. Проанализирована подзадача деления клеток, построен масштабируемый алгоритм деления с помощью клеточного автомата;
3. Проведено исследование оптимальности алгоритмов деления, реализуемых клеточными автоматами, с точки зрения количества делений.

Список литературы

K. M. Zapolski, Y. B. Admiralskiy, A. S. Bratus. Hybrid Cellular Automaton Method for Homogeneous Tumour Growth Modelling. // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling, vol. 29, no. 5, pp. 319–329, 2014.

A. Tovar et al. Topology Optimization Using a Hybrid Cellular Automaton Method With Local Control Rules. // Journal of Mechanical Design, vol. 128, no. 6, pp. 1205–1216, 2006.

S. Wolfram. Computation Theory of Cellular Automata. // Communications in Mathematical Physics, vol. 96, no. 1, pp. 15–57, 1984.

M. A. Nowak, S. Bonhoeffer, R. M. May. More spatial games. // International Journal of Bifurcation and Chaos, vol. 4, no. 1, pp. 33–56, 1994.

H. M. Byrne, M. A. J. Chaplain. Free boundary value problems associated with the growth and development of multicellular spheroids. // European Journal of Applied Mathematics, vol. 8, no. 6, pp. 639–658, 1997.

A. R. Kansal et al. Simulated Brain Tumor Growth Dynamics Using a Three-Dimensional Cellular Automaton. // Journal of Theoretical Biology, vol. 203, no. 4, pp. 367–382, 2000.

Спасибо за внимание!