



Institut für Theoretische Informatik

Universität zu Lübeck

# BACHELOR-ARBEIT

## **Partikelsimulation einer Reaktions-Diffusionsgleichung**

Bachelorstudiengang  
Molecular Life Science

vorgelegt von

Björn Hansen

Gutachter: 1. Prof. Dr. Till Tantau  
2. PD Dr. Dirk Langemann

---

Datum

# Erklärung

Ich versichere, die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und nur die angegebenen Quellen benutzt zu haben.

---

Unterschrift des Studierenden

---

Ort, Datum

# Kurzfassung

Mit dem drastischen Anstieg der Rechnerleistung in den letzten beiden Jahrzehnten haben sich neben den klassischen mathematischen Modellierungsmethoden durch Differentialgleichungssysteme auch Partikelsimulationen immer mehr zu einer nützlichen Methode innerhalb naturwissenschaftlicher Forschung entwickelt. Im Bereich der Immunologie basieren die meisten Simulationen, welche zur Voraussage und Bewertung von Versuchsergebnissen eingesetzt werden, auf dem Celada-Seiden-Modell. Da bei der Erstellung dieses Modells die Berücksichtigung thermodynamischer und kinetischer Gesetzmäßigkeiten nicht im Vordergrund stand, mangelt es dem Celada-Seiden-Modell immer noch an allgemeiner Akzeptanz.

Einige spezielle Reaktions-Diffusions-Systeme können mit Hilfe der Differentialgleichungen des FitzHugh-Nagumo-Modells dargestellt werden. In dieser Arbeit wurde das Celada-Seiden-Modell auf ein bistabiles System übertragen, für das bereits eine Partikelsimulation existiert, welche dieselben Ergebnisse liefert wie die FitzHugh-Nagumo-Gleichungen. Mit Hilfe einer im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Software wurden die genannten Modelle analysiert und Gemeinsamkeiten wie auch Unterschiede herausgearbeitet. Des Weiteren wurden zur Untersuchung der biophysikalischen Plausibilität des Celada-Seiden-Modells Simulationsparameter für dieses Modell ermittelt, die zur Ausbildung von stabilen labyrinthartigen Turingmustern führen.

## Schlüsselwörter

Celada-Seiden-Modell

Partikelsimulation

Reaktions-Diffusions-System

# Abstract

The increase of computer performance within the last two decades has made particle simulations to become a more and more useful adjunct to scientific research, complementing canonical mathematical modelling by differential equations. Many simulations used for predictions of experimental results and the evaluation of results in immunological research are based on the Celada-Seiden model. It has not been the concern of the designers to make this model complying with requirements of kinetic and thermodynamic laws, and so the Celada-Seiden model is still generally not accepted among scientists.

The differential equations of the FitzHugh-Nagumo model can be used to form reaction-diffusion systems. There is a particle simulation for a bistable system which provides the same results as the FitzHugh-Nagumo equations. In this bachelor thesis the Celada-Seiden model is used to simulate this bistable system. As an aid to analyze the mentioned models and characterize differences and similarities, a simulation program has been developed. Simulation parameters which lead to the formation of stable labyrinth patterns in the Celada-Seiden model have been calculated, in order to substantiate the biophysical plausibility of this model.

## Keywords

Celada-Seiden model

Particle simulation

Reaction-diffusion system

# Danksagung

Mit der vorliegenden Bachelorarbeit geht der erste Abschnitt meines Studiums zu Ende. Ich möchte mir deshalb an dieser Stelle die Zeit für ein paar Worte des Dankes nehmen. Allen voran möchte ich natürlich meinen Eltern danken, die mich mein ganzes Leben lang unterstützt haben und ohne die ich es niemals bis hierher geschafft hätte.

Ich möchte mich auch bei Johannes Textor für eine sehr gute Betreuung und viele hilfreiche Ratschläge bedanken. Vielen Dank auch an Prof. Till Tantau für zwei außerordentlich gute Informatik-Vorlesungen, die mein Interesse an der Thematik aufs Neue geweckt haben.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Kurzfassung .....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>2</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>3</b>
<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund .....	7
1.2 Zielsetzung der Arbeit .....	8
1.3 Vorgehensweise .....	8
<b>2 Theoretische Grundlagen.....</b>	<b>10</b>
2.1 Reaktions-Diffusions-Systeme.....	10
2.2 FitzHugh-Nagumo-Modell.....	11
2.3 Partikelsimulationen.....	11
2.4 Celada-Seiden-Modell.....	12
2.5 Chemische Reaktionen .....	12
2.6 Diffusion.....	14
2.7 Diffusionsgetriebene Instabilität .....	15
2.8 Bistabile Systeme .....	15
<b>3 Aufbau und Funktionsweise des Simulationsprogramms.....</b>	<b>16</b>
3.1 Simulationsprogramm .....	16
3.2 Simulationsgitter .....	17
3.3 Simulationsschritte .....	17

3.4	Reaktionsgleichungen .....	18
3.5	Grafische Darstellung.....	19
3.6	Simulationsparameter.....	21
3.7	Simulationsalgorithmen.....	22
3.7.1	Algorithmus zur Berechnung der Diffusion im FHN-Modell.....	22
3.7.2	Diffusionsalgorithmus der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral.....	22
3.7.3	Diffusionsalgorithmus des Celada-Seiden-Modells .....	23
3.7.4	Algorithmus zur Berechnung der Reaktion im FHN-Modell.....	24
3.7.5	Reaktionsalgorithmus der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral.....	25
3.7.6	Reaktionsalgorithmen des Celada-Seiden-Modells.....	25
<b>4</b>	<b>Vergleich der Simulationsmodelle.....</b>	<b>27</b>
4.1	Einfluss der Simulationsparameter auf die Musterbildung .....	27
4.2	Unterschiede zwischen einer Partikelsimulation und dem FHN-Modell.....	31
4.3	Vergleich der Reaktionskinetiken .....	33
4.4	Vergleich der Diffusionsprozesse .....	37
4.5	Überprüfung der ermittelten Simulationsparameter.....	39
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>42</b>
5.1	Ergebnisse .....	42
5.2	Ausblick .....	42
	<b>Quellen.....</b>	<b>44</b>
	Literatur .....	44
	Weblinks.....	45
	Software.....	45
	<b>Glossar.....</b>	<b>46</b>

# 1 Einleitung

Der Wunsch von Naturwissenschaftlern, biologische Systeme am Computer zu simulieren, ist fast so alt wie der Computer selbst. Neben den klassischen mathematischen Modellierungsmethoden durch Differentialgleichungssysteme kommen nun im Zeitalter von Hochleistungscomputern auch Partikelsimulationen zur Modellierung von biologischen Systemen in Frage. Solche Partikelsimulationen können alle Teilchen von Atomen bis zu Makromolekülen oder auch ganzen Zellen einzeln berücksichtigen und sind damit weit weniger abstrakt als die genannten Differentialgleichungssysteme. Das Celada-Seiden-Modell, welches im Bereich der theoretischen Immunologie zum Einsatz kommt, ist eine solche Partikelsimulation und eignet sich zur Simulation von sowohl zellulären als auch humoralen Aspekten des Immunsystems. In der Tat ist dieses 1992 erstmals vorgeschlagene agentenbasierte Modell des Immunsystems das bis heute bedeutendste seiner Art geblieben [4].

Reaktions-Diffusions-Systeme sind Differentialgleichungssysteme zur Modellierung von Reaktions- und Diffusionsprozessen, die erstmals von Alan Turing in seiner berühmten Arbeit „*The Chemical Basis of Morphogenesis*“ vorgeschlagen wurden [1]. Er konnte zeigen, dass solche Reaktions-Diffusions-Systeme unter bestimmten Umständen vielfältige Muster, die nach ihm benannten Turing-Muster, ausbilden können. Ein Typ dieser Turing-Muster sind die Labyrinthmuster, wie sie bei der Modellierung eines bistabilen Systems beobachtet werden können. Die bereits erwähnten Partikelsimulationen stellen eine alternative Möglichkeit zur Simulation von Reaktions- und Diffusions-Prozessen dar. Für ein bistabiles System konnten die Chemiker Anatoly Malevanets und Raymond Kapral eine Partikelsimulation entwerfen, welche die Charakteristika eines bistabilen Systems in gleicher Weise wiedergeben kann wie das FitzHugh-Nagumo-Modell, ein anerkanntes Differentialgleichungssystem zur Darstellung von erregbaren, oszillierenden und bistabilen Systemen [6-8]. Insbesondere konnten auch die labyrinthartigen Turing-Muster beobachtet werden, was die Plausibilität dieser Partikelsimulation unterstreicht.

Für das Celada-Seiden-Modell konnte dagegen bisher nicht abschließend geklärt werden, inwiefern auch dieses Modell als biophysikalisch plausibel angesehen werden kann. Das

Celada-Seiden-Modell war ursprünglich nicht für quantitative Auswertungen gedacht, sondern sollte vielmehr eine qualitative Bewertung immunologischer Vorgänge ermöglichen. Dies erklärt, warum bei der Kreation des Modells Gesetze der physikalischen Chemie wie das Massenwirkungsgesetz und die Fickschen Gesetze nicht ausreichend berücksichtigt wurden, sondern stattdessen mehr Wert auf die algorithmische Einfachheit gelegt wurde. Neben der Tatsache, dass im Vergleich zu Differentialgleichungssystemen bisher ohnehin nur wenig wissenschaftliche Erfahrung mit Partikelsimulationen gesammelt wurde, ist dies Ursache dafür, dass viele Wissenschaftler den Simulationsergebnissen des Celada-Seiden-Modells kritisch gegenüber stehen.

Aus diesem Grund ist versucht worden, das Celada-Seiden-Modell auf mathematischem Wege zu analysieren: Zumindest der Diffusionsalgorithmus des Celada-Seiden-Modells lässt sich durch eine Differentialgleichung ausdrücken, die dem zweiten Fickschen Gesetz entspricht. Der Reaktionsalgorithmus ließ sich dagegen nur rechnergestützt untersuchen und zeigte keine Übereinstimmung mit dem Massenwirkungsgesetz [9].

Die vorliegende Arbeit setzte diese Analyse fort: Das Celada-Seiden-Modell wurde auf ein bistabiles System übertragen, für welches bereits Malevanets und Kapral erfolgreich zeigen konnten, dass die von ihnen entworfene Partikelsimulation die geforderten Eigenschaften eines bistabilen Systems abbildet. Anschließend wurden die Simulationsergebnisse des Celada-Seiden-Modells mit denen der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral und der numerischen Lösung der FitzHugh-Nagumo-Gleichungen verglichen und Unterschiede in der Art der Musterbildung protokolliert.

## 1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Reaktions-Diffusions-Systeme gehen auf den Mathematiker Alan Mathison Turing zurück, der diese 1952 in seiner Arbeit „*Chemical Basis of Morphogenesis*“ vorschlug [1]. Zeitgleich entwickelten der Biochemiker Alan Lloyd Hodgkin und der Biophysiker und Physiologe Andrew Fielding Huxley gemeinschaftlich das nach ihnen benannte Hodgkin-Huxley-Modell [2]. Dieses mathematische Modell beschreibt die Entstehung und Weiterleitung von Aktionspotentialen in Axonen. Richard FitzHugh und Jin-Ichi Nagumo veröffentlichten in den Jahren 1961 und 1962 unabhängig voneinander eine vereinfachte Version des Hodgkin-Huxley-Modells [3][15]. Dieses Modell, welches heute unter dem Namen FitzHugh-Nagumo-Modell bekannt ist, hat sich zu einem wichtigen Werkzeug in vielen Bereichen angewandter

Mathematik entwickelt. Es eignet sich neben der Modellierung erregbarer Systeme auch zur Beschreibung einiger spezieller Reaktions-Diffusions-Systeme.

Im Jahre 1992 publizierte der Immunologe Franco Celada zusammen mit dem Physiker Philip Seiden einen probabilistischen Automaten, der bis heute als einflussreichster agentenbasierter Automat zur Simulation des Immunsystems gilt [4]. Im selben Jahr konnte erstmals gezeigt werden, dass die von den Reaktions-Diffusions-Systemen bekannten Turing-Muster auch von einem solchen Automaten reproduziert werden können [5].

Die Chemiker Anatoly Malevanets und Raymond Kapral veröffentlichten 1996 eine von ihnen entwickelte Partikelsimulation, welche zur Simulation eines bistabilen Systems geeignet ist, und bewiesen, dass ihre Simulation dem FitzHugh-Nagumo-Modell gleichwertige Ergebnisse liefert [6-8].

Eine mathematische Analyse des Celada-Seiden-Modells zur Untersuchung der biophysikalischen Plausibilität erfolgte erstmals 2006 [9].

## 1.2 Zielsetzung der Arbeit

Die These, dass das Celada-Seiden-Modell Reaktions- und Diffusionsprozesse naturgetreu wiedergeben kann, wurde bisher nicht formal gezeigt. Dies kann auch im Rahmen dieser Arbeit nicht geleistet werden. Der Nachweis von stabilen Labyrinthmustern innerhalb eines vom Celada-Seiden-Modell simulierten bistabilen Systems würde allerdings zumindest für den untersuchten Parameterbereich die Plausibilität des Modells beweisen. Ziel dieser Arbeit war es deshalb, Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen dem Celada-Seiden-Modell, der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral und dem FitzHugh-Nagumo-Modell herauszuarbeiten. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf den Vergleich der genannten Modelle in Hinblick auf Reaktionskinetiken und Diffusionsraten gelegt. Darauf aufbauend waren Simulationsparameter zu bestimmen, welche die Ausbildung stabiler labyrinthförmiger Turingmuster zulassen.

## 1.3 Vorgehensweise

Zur Umsetzung der vorgestellten Zielsetzung wurde zunächst eine Software entwickelt, die in der Lage ist, ein bistabiles System wahlweise mit einem der drei genannten Modelle zu simulieren sowie den Reaktionsverlauf aufzuzeichnen und grafisch darzustellen. Mit dieser Software wurden als erstes die intrinsischen Eigenschaften des studierten bistabilen Systems

untersucht und am Beispiel der Simulation nach Malevanets und Kapral typische Charakteristika einer Partikelsimulation herausgearbeitet. Als nächstes wurden für das Celada-Seiden-Modell Reaktions- und Diffusionskonstanten ermittelt, welche Simulationsbedingungen erzeugen, die mit der von Malevanets und Kapral entworfenen Partikelsimulation übereinstimmen. Diese Simulationsparameter wurden im Celada-Seiden-Modell verwendet und die resultierende Musterbildung des bistabilen Systems analysiert.

## 2 Theoretische Grundlagen

### 2.1 Reaktions-Diffusions-Systeme

Reaktions-Diffusions-Systeme sind Differentialgleichungssysteme zur Beschreibung der reaktions- und diffusionsabhängigen zeitlichen und räumlichen Konzentrationsänderung von Substanzen in einem chemischen System. Sie gehen auf den englischen Mathematiker Alan Turing zurück, der diese erstmals 1952 vorschlug. Da in realen Reaktionen stets Myriaden von Teilchen involviert sind, kommen stetige Funktionen der Wirklichkeit sehr nahe. Für die Änderung der Konzentration einer Substanz  $A_i$  mit der Zeit kann folgende allgemeine Schreibweise einer Reaktions-Diffusions-Gleichung formuliert werden [16]:

$$\frac{\partial}{\partial t}[A_i] = \underbrace{f([A_1],[A_2],\dots,[A_n])}_{\text{Reaktion}} + \underbrace{D_i \cdot \Delta[A_i]}_{\text{Diffusion}}$$

Hierbei steht  $[A_i]$  für die Konzentration einer Substanz  $A_i$  an einem durch die Raumkoordinaten  $x$  und  $y$  festgelegtem Ort. Die Funktion  $f$  beschreibt die Reaktion in Abhängigkeit von den anderen am Reaktions-Diffusions-System beteiligten Substanzen. Die Diffusionsrate wird durch die Diffusionskonstante  $D_i$  vorgegeben. Das Symbol  $\Delta$  steht für den Laplace-Operator. Für diesen Differentialoperator gilt im zweidimensionalen Fall:

$$\Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2}$$

Der Laplace-Operator entspricht hier also der Summe der zweiten partiellen Ableitungen nach den Raumkoordinaten  $x$  und  $y$ .

Unter bestimmten Voraussetzungen, welche in den folgenden Abschnitten noch näher erläutert werden, lassen sich stabile stationäre Lösungen für solche Reaktions-Diffusions-Systeme finden, welche zur Erklärung der Musterbildung in biologischen und chemischen System herangezogen werden können. Dieser Aspekt der Reaktions-Diffusions-Systeme ist im Rahmen der vorliegenden Arbeit von besonderer Bedeutung.

Da eine analytische Lösung von Reaktions-Diffusions-Systemen meist nicht ohne weiteres möglich ist, wird in dieser Arbeit auf einen numerischen Lösungsansatz zurückgegriffen.

## 2.2 FitzHugh-Nagumo-Modell

Das FitzHugh-Nagumo-Modell, welches eine vereinfachte Version des bekannten Hodgkin-Huxley-Modells darstellt, ist ein Reaktions-Diffusions-System, das zur Modellierung erregbarer, oszillierender und bistabiler Systeme geeignet ist. Die Differentialgleichungen dieses Modells lauten:

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t} u &= -u^3 + u - v + D_u \Delta u \\ \frac{\partial}{\partial t} v &= \varepsilon(u - \alpha v - \beta) + D_v \Delta v\end{aligned}$$

Hierbei stehen  $u$  und  $v$  für die Konzentration der Teilchen  $U$  und  $V$ , deren Diffusionskonstanten  $D_u$  und  $D_v$  sind. Der Laplace-Operator  $\Delta$  wurde bereits unter 2.1 vorgestellt. In einer Arbeit der Chemiker Malevanets und Kapral konnten diese zeigen, dass bei geeigneter Wahl der Konstanten  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\varepsilon$  die Gleichungen des FitzHugh-Nagumo-Modells einem chemischen Systems nach dem Massenwirkungsgesetz entsprechen [7].

Wie alle Differentialgleichungssysteme ist auch das FitzHugh-Nagumo-Modell ein deterministisches Modell. Damit unterscheidet es sich deutlich von den probabilistischen Partikelsimulationen, die im Folgenden vorgestellt werden.

## 2.3 Partikelsimulationen

Auch Partikelsimulationen sind in der Lage, die Eigenschaften eines Diffusions-Reaktions-Systems zu simulieren. Sie verzichten dabei allerdings auf den klassischen Ansatz der Modellierung durch Differentialgleichungen. Stattdessen wird jedes Teilchen einzeln berücksichtigt. Solche Teilchen können z.B. im Zuge einer immunologischen Simulation biologische Makromoleküle wie Antikörper und immunkompetente Zellen sein oder - wie in dieser Arbeit - die Reaktanten einer chemischen Reaktion.

Im Rahmen dieser Arbeit stehen vor allem zwei Partikelsimulationen im Vordergrund: Das Celada-Seiden-Modell, welches unter 2.4 vorgestellt wird, und die von den Chemikern Anatoly Malevanets und Raymond Kapral entworfene Partikelsimulation zur Modellierung eines bistabilen Systems. Ein besonderes Merkmal der genannten Modelle ist ihr probabilistischer Charakter. Die Reaktions- und Diffusionsalgorithmen der in dieser Arbeit verwendeten Partikelsimulationen werden unter 3.7 vorgestellt.

## 2.4 Celada-Seiden-Modell

Das Celada-Seiden-Modell ist ein agentenbasiertes, probabilistisches Modell zur Simulation des Immunsystems, welches erstmals 1992 von den Immunologen Franco Celada und Philip Seiden vorgeschlagen wurde. Es wird im Bereich der theoretischen Immunologie für so genannte *in machina* Experimente verwendet, die eine hilfreiche Ergänzung zu den bekannten *in vitro* und *in vivo* Experimenten darstellen. Es existieren verschiedene Implementierungen dieses Modells, von denen die wohl bekanntesten ImmSim und C-ImmSim sind. Je nach Implementierung können viele verschiedene Zelltypen bzw. Moleküle von immunologischer Bedeutung berücksichtigt werden, darunter auch Leukozyten wie Lymphozyten oder Makrophagen, Antigene, Antikörper und Botenstoffe zur Stimulierung von Leukozyten. Damit eignet sich das Celada-Seiden-Modell sowohl zur Beschreibung zellulärer wie auch humoraler Aspekte der Immunantwort. Die wichtigsten Funktionen, die von diesem Modell abgedeckt werden, sind die Interaktion, welche am ehesten der Reaktion in einem Reaktions-Diffusions-System entspricht, und die Wanderung, welche in Analogie zur Diffusion zu sehen ist. Nur für die Proliferation gibt es keine Entsprechung in einem Reaktions-Diffusions-System.

Das Celada-Seiden-Modell wurde nicht mit dem Anspruch erstellt, die volle biologische Komplexität immunologischer Vorgänge abbilden zu können, und ist somit nicht als Ersatz für herkömmliche Laborexperimente anzusehen. Allerdings kann dieses Modell wichtige Hilfestellungen bei der Planung neuer Experimente geben und außerdem die Analyse von Versuchsdaten erleichtern, sodass wertvolle wissenschaftliche Arbeitszeit eingespart werden kann. Ein großes Problem in der naturwissenschaftlichen Forschung besteht darin, dass oft ein Großteil der durchgeführten Experimente keine verwertbaren Resultate liefert. Das Celada-Seiden-Modell kann dabei helfen, von vornherein solche immunologischen *in vivo* und *in vitro* Experimente auszuwählen, die einen Erkenntnisgewinn versprechen.

## 2.5 Chemische Reaktionen

Eine chemische Reaktion ist ein Vorgang, bei dem durch Ausbilden und Lösen von kovalenten Bindungen eine oder mehrere Ausgangssubstanzen in ein oder mehrere Produkte überführt werden. Das Geschwindigkeitsgesetz, welches die Kinetik einer chemischen Reaktion festlegt, ist das Massenwirkungsgesetz [18]. Es besagt, dass die Reaktionsrate einer Reaktion proportional zum Produkt der Konzentrationen aller Edukte ist: Eine chemische

Reaktion erfordert das Zusammentreffen der Edukt-Partikel und die Wahrscheinlichkeit für ein solches Zusammentreffen ist natürlich direkt von der Teilchendichte abhängig.

Für die Beispielreaktion  $A + B \rightleftharpoons C + D$  lautet das Massenwirkungsgesetz:

$$k_{hin} \cdot [A] \cdot [B] = k_{rück} \cdot [C] \cdot [D]$$

Die eckigen Klammern sind eine in der Chemie häufig genutzte Schreibweise für die Konzentration eines Stoffes. Durch Addition der Exponenten der Konzentrationsparameter in diesem Geschwindigkeitsgesetz lässt sich die Ordnung der Reaktion ermitteln. In diesem Fall liegt also eine Reaktion zweiter Ordnung vor.

Die Konstanten  $k_{hin}$  und  $k_{rück}$  sind Geschwindigkeitskonstanten für Hin- und Rückreaktion, deren Größe von der Temperatur und vom Typ der Reaktion abhängt. Dieser Zusammenhang wird über die Arrhenius-Gleichung festgelegt:

$$k = A \cdot e^{\frac{-E_A}{R \cdot T}}$$

$A$  ist hierbei eine reaktionsspezifische Konstante,  $E_A$  ist die für die betrachtete Reaktion erforderliche Aktivierungsenergie,  $R$  bezeichnet die allgemeine Gaskonstante und  $T$  steht schließlich für die absolute Temperatur in Kelvin.

Wenn die Raten für Hin- und Rückreaktion übereinstimmen, besteht ein chemischer Gleichgewichtszustand, welcher durch eine Gleichgewichtskonstante, die Massenwirkungskonstante  $K$ , charakterisiert wird. Aus dem Massenwirkungsgesetz folgt:

$$K = \frac{k_{hin}}{k_{rück}} = \frac{[C] \cdot [D]}{[A] \cdot [B]}$$

Das Massenwirkungsgesetz kann allerdings nur auf verdünnte Lösungen angewendet werden und verliert für konzentrierte Lösungen in dieser Form seine Gültigkeit, da sich die einzelnen Reaktanten bei zunehmender Konzentration gegenseitig in der Entfaltung ihrer Aktivität behindern.

Katalysatoren einer chemischen Reaktion sind Stoffe, die diese Reaktion durch ein Herabsetzen der notwendigen Aktivierungsenergie beschleunigen, ohne in ihr verbraucht zu werden. Da Katalysatoren die Reaktionsraten für Hin- und Rückreaktion gleichermaßen erhöhen, verkürzt sich nur die erforderliche Zeit zum Erreichen des Gleichgewichtszustandes. Der Gleichgewichtszustand selbst wird aber nicht beeinflusst.

Bei Erreichen des Gleichgewichtszustandes finden Hin- und Rückreaktion weiterhin statt. Allerdings ändern sich die Konzentrationen aufgrund gleicher Reaktionsraten nicht mehr. Aus diesem Grund wird auch von einem dynamischen Gleichgewicht gesprochen. Äußere Zwänge können aber dazu führen, dass diejenigen Reaktionen, die zur Minimierung dieses Zwanges beitragen, bevorzugt stattfinden und sich somit ein neuer Gleichgewichtszustand einstellt. Dieser Mechanismus wird auch als das Prinzip des kleinsten Zwangs bezeichnet. Zwänge können z.B. Änderungen der Temperatur oder der Konzentration einzelner Reaktanten sein [14].

Einige der in diesem Abschnitt genannten Aspekte chemischer Reaktionen wie beispielsweise die Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten sind im Rahmen dieser Arbeit nicht von Bedeutung und nur der Vollständigkeit halber hier aufgeführt.

## 2.6 Diffusion

Der zweite Hauptsatz der Thermodynamik fordert, dass jeder irreversible Prozess in einem abgeschlossenen System eine Entropieerhöhung nach sich zieht. Aus einem Konzentrationsgradienten resultiert deshalb eine thermodynamische Kraft, welche dem Gradienten entgegen wirkt und die Teilchenwanderung von Orten höherer Konzentration zu Orten niedrigerer Konzentration verursacht. Dieser als Diffusion bezeichnete Prozess unterliegt den beiden Fickschen Gesetzen [17]. Dies sind wichtige Naturgesetze zur Beschreibung der zeitlichen und räumlichen Verteilung frei beweglicher Teilchen im Raum.

Für den eindimensionalen Fall ist nach dem Fickschen Gesetz die Teilchenstromdichte  $J_x$  proportional zum Konzentrationsgradienten in x-Richtung:

$$J_x = -D_i \frac{\partial}{\partial x} [A_i]$$

$D_i$  beschreibt hierbei den Diffusionskoeffizienten, welcher auch von der Konzentration abhängig ist.

Das zweite Ficksche Gesetz, welches sich aus dem ersten Fickschen Gesetz herleiten lässt, und auch die zeitliche Änderung der Konzentration berücksichtigt, lautet bezogen auf den eindimensionalen Fall:

$$\frac{\partial}{\partial t} [A_i] = D_i \cdot \frac{\partial^2}{\partial x^2} [A_i]$$

Für den mehrdimensionalen Fall gilt:

$$\frac{\partial}{\partial t}[A_i] = D_i \cdot \Delta[A_i]$$

Die Konzentrationsänderung nach der Zeit ist hierbei proportional zur zweiten Ableitung der Konzentration nach dem Ort. Dort wo eine Kurve zur Darstellung der Konzentration nach dem Ort besonders stark gekrümmt ist, werden also auch besonders hohe Diffusionsraten herrschen. In Bereichen eines linearen Konzentrationsanstiegs findet dagegen ein konstanter Teilchenfluss statt, ohne dass sich innerhalb dieses Bereiches an irgendeinen Ort die Konzentration ändert [15].

## 2.7 Diffusionsgetriebene Instabilität

Die Diffusion wurde soeben als ein stabilisierender Prozess vorgestellt, welcher zum Ausgleich lokaler Konzentrationsunterschiede führt. Im Fall der erstmals von Turing beschriebenen diffusionsgetriebenen Instabilität kann es aber gerade die Diffusion selbst sein, die innerhalb bestimmter Reaktionssysteme zur Verstärkung anfänglich minimaler Konzentrationsunterschiede führt [1]. In bistabilen Systemen können sich beispielsweise - ausgehend von einem fast homogenen Startzustand - komplexe labyrinthartige Muster ausbilden, welche langfristig stabil sind. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass der Größenunterschied zwischen den Diffusionskonstanten der am System beteiligten Substanzklassen ein bestimmtes Mindestmaß überschreitet.

## 2.8 Bistabile Systeme

Wie bereits erläutert, laufen alle chemischen Reaktionen in Richtung eines dynamischen Gleichgewichtszustandes ab, welcher durch gleichgroße Reaktionsraten für Hin- und Rückreaktion gekennzeichnet ist. Lokal unterschiedliche Ausgangsbedingungen werden in der Regel schnell durch Reaktions- und Diffusionsprozesse ausgeglichen. Eine Ausnahme stellen die bistabilen Systeme dar, für welche zwei alternative stationäre Gleichgewichtszustände existieren, welche sich selbst stabilisieren und daher nebeneinander beständig sind. Ursache der spontanen Entstehung sowie der langfristigen Persistenz einer komplexen Musterstruktur, innerhalb derer die beiden Gleichgewichtszustände angeordnet sind, ist die bereits vorgestellte diffusionsgetriebene Instabilität.

# 3 Aufbau und Funktionsweise des Simulationsprogramms

## 3.1 Simulationsprogramm

Das Simulationsprogramm ist eine in Java geschriebene Applikation, für welche das bistabile System mit den Simulationsalgorithmen der vorgestellten Modelle implementiert ist. Das Programm verwaltet ein Simulationsgitter, auf welchem eine frei wählbare Konzentrationsverteilung der beteiligten Teilchen gespeichert ist. Zur Aktualisierung der Konzentrationsverteilung werden abwechselnd Reaktions- und Diffusionsalgorithmen aufgerufen. Zu jedem Simulationsschritt wird die aktuelle Konzentrationsverteilung grafisch dargestellt. Des Weiteren kann die erstellte Software Serien von Simulationen starten und bei Bedarf die Simulationsergebnisse in Form von Bildschirmfotos und Tabellen selbstständig abspeichern.

Die folgende Abbildung zeigt die Benutzeroberfläche der Simulationssoftware. Nicht selbsterklärende Optionen dieses Programms werden in späteren Abschnitten erläutert.

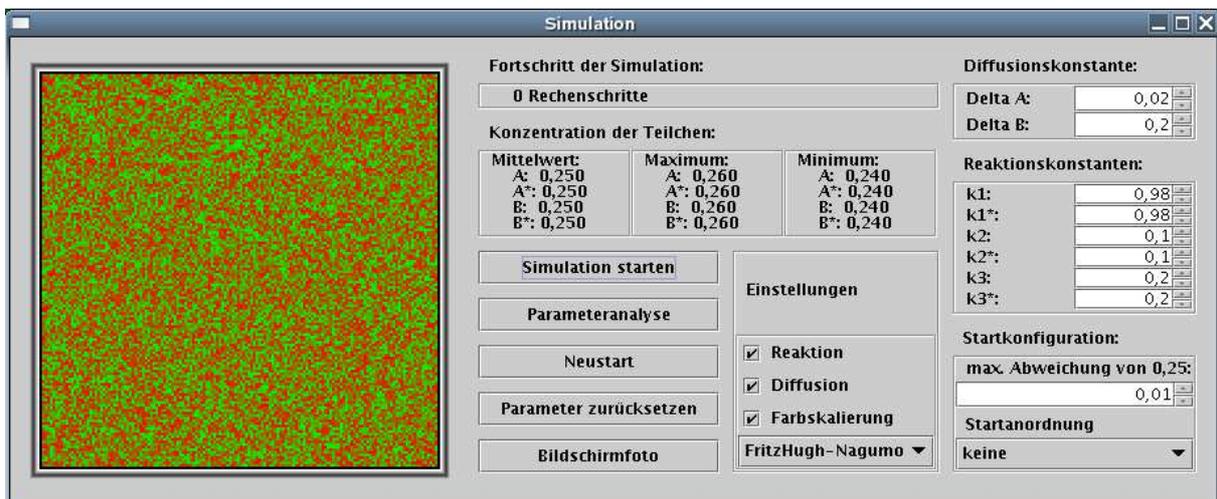
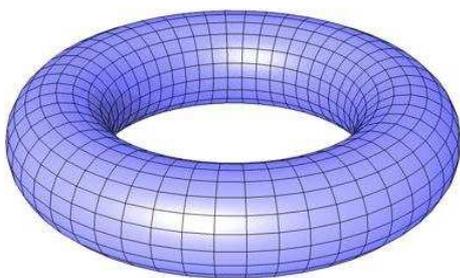


Abbildung 1: Benutzeroberfläche des Simulationsprogramms

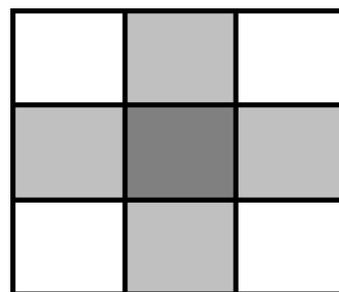
## 3.2 Simulationsgitter

Das Objekt `Simulationsgitter`, das allen hier durchgeführten Simulationen zu Grunde liegt, ist ein zweidimensionaler, im Rahmen dieser Arbeit auf  $150 \times 150$  festgelegter Array von Objekten des Typs `Gitterpunkt`. Diese Gitterpunkte repräsentieren die Reaktionsräume, innerhalb derer alle Reaktionsschritte der simulierten Reaktions-Diffusions-Systeme stattfinden. Die Attribute dieser Gitterpunkte sind Integer- bzw. Doublewerte, welche die Teilchenzahlen bzw. Konzentrationswerte der einzelnen Partikel enthalten. Abhängig vom zugrunde liegenden Modell zur Simulation des Reaktions-Diffusions-Systems kann eine Obergrenze für Teilchenkonzentrationen pro Gitterpunkt existieren. In der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral gilt bei einer festgelegten Teilchenzahl von 32 pro Gitterpunkt:  $A + A^* = 16$  und  $B + B^* = 16$ . Da Partikel vom gleichen Typ untereinander nicht unterscheidbar sind, muss nicht jedes Teilchen durch ein eigenes Objekt repräsentiert werden. Es ist ausreichend, wenn die Teilchenanzahl pro Typ und Gitterpunkt bekannt ist.

Das Simulationsgitter stellt einen ungerichteten Graphen dar, dessen Knoten die einzelnen Gitterpunkte sind und dessen Kanten die Gitterpunkte im Sinne einer 4-Nachbarschaft, auch Von-Neumann-Nachbarschaft genannt, verbinden. Es werden also alle direkt benachbarten Gitterpunkte berücksichtigt, die nicht diagonal versetzt zum beobachteten Gitterpunkt liegen. Wie bei einem Torus besitzen auch die am Rand des Simulationsgitters liegenden Gitterpunkte genau 4 benachbarte Gitterpunkte.



**Abbildung 2:** Torus  
<http://www.3d-meier.de/tut3/Bilder/Torus.jpg>



**Abbildung 3:**  
Von-Neumann-Nachbarschaft

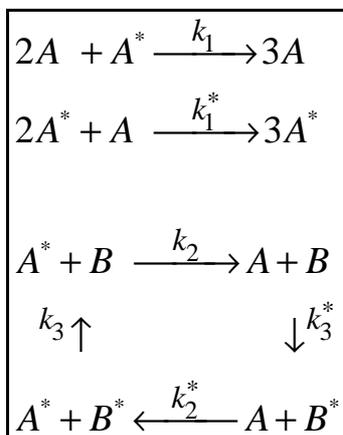
## 3.3 Simulationsschritte

In einem Simulationsschritt werden unter Berücksichtigung der voreingestellten Simulationsparameter für alle Gitterpunkte die Konzentrationen neu berechnet und die grafische Darstellung des Simulationsgitters aktualisiert. Konzentrationsänderungen kommen

durch Reaktions- und Diffusionsprozesse zustande. Die dazugehörigen Algorithmen werden pro Gitterpunkt und Simulationsschritt genau einmal aufgerufen. Ein Simulationsschritt entspricht also der kürzesten Zeiteinheit der Simulation. Einige der unter 4.1 vorgestellten Abbildungen können einen Eindruck davon vermitteln, wie der zeitliche Abstand zwischen zwei Simulationsaufnahmen zu bewerten ist.

### 3.4 Reaktionsgleichungen

In diesem Abschnitt werden die Reaktionsgleichungen vorgestellt, welche allen Simulationen dieser Arbeit zu Grunde liegen. Es wird außerdem erklärt, wieso über diese Gleichungen ein chemisches System simuliert werden kann, welches die unter 2.8 vorgestellte Eigenschaft der Bistabilität aufweist.



**Abbildung 4:** Reaktionsgleichungen eines bistabilen Systems

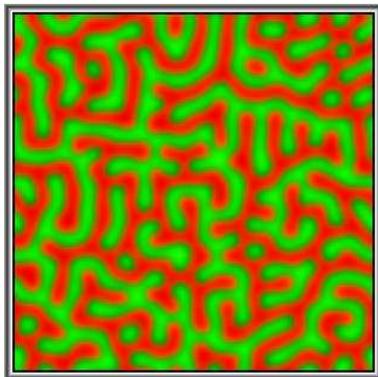
Wie in Abbildung 4 zu sehen ist, besteht das Reaktionsschema aus 6 Reaktionsgleichungen, die mögliche Reaktionen zwischen insgesamt 4 Partikeltypen beschreiben.  $A$  und  $A^*$  können hierbei als alternative Zustände derselben Teilchensorte aufgefasst werden. Gleiches gilt für  $B$  und  $B^*$ . Die unteren 4 Reaktionen sind zweiter Ordnung (vgl. 2.5) und bilden einen Reaktionszyklus, dessen Reaktionen alle 4 Teilchentypen einschließen. Für den bistabilen Charakter des Systems sind allerdings nur die oberen zwei Reaktionsgleichungen ( $k_1$  und  $k_1^*$ ) verantwortlich: Da die Teilchen  $A$  und  $A^*$  jeweils zu ihrer eigenen Anreicherung beitragen (Autokatalyse), existieren nur Orte, an denen entweder  $[A]$  deutlich größer ist als  $[A^*]$  oder genau umgekehrt. Die Reaktionen  $k_1$  und  $k_1^*$  gehören zu den Reaktionen dritter Ordnung.

In Bereichen, in denen die Konzentration von  $A$  wesentlich höher ist als die Konzentration von  $A^*$ , überwiegt die Reaktion  $k_3^*$  gegenüber von  $k_3$ , sodass es zu einer Anreicherung von  $[B^*]$  auf Kosten von  $[B]$  kommt. Zwar katalysiert auch  $B^*$  die Umwandlung von  $A$  zu  $A^*$

( $k_2^*$ ), allerdings werden auf diesem Wege entstandene  $A^*$ -Teilchen über die Reaktion  $k_1$  sehr schnell wieder in  $A$  überführt, falls die Reaktionsrate für  $k_1$  ausreichend höher ist als die Rate von  $k_2^*$ . Aus einer hohen Konzentration von  $A$  resultiert also auch immer eine hohe Konzentration  $B^*$ . Der gleiche Zusammenhang gilt auch für  $A^*$  und  $B$ .

Das hier beschriebene Reaktionsgleichungssystem ist rein theoretisch und hat in dieser Form keine Entsprechung in der Natur. Ein Beispiel für ein natürlich vorkommendes bistabiles System ist das erstmals 1993 beschriebene Iodid-Ferrocyanid-Sulfit-System [10].

In Abbildung 5 ist eine stabile Lösung des Reaktions-Diffusions-System für ein bistabiles System grafisch dargestellt. Rote und grüne Bereiche repräsentieren die beiden Gleichgewichtszustände des bistabilen Systems.

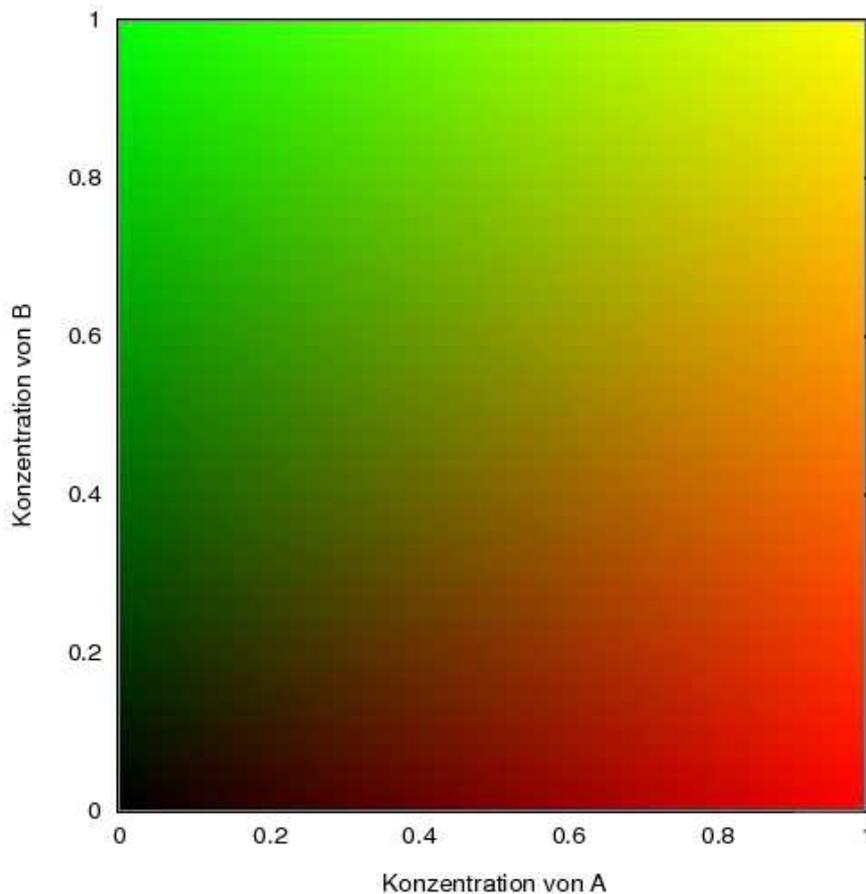


**Abbildung 5:** Beispiel für eine stabile Lösung der FitzHugh-Nagumo-Gleichungen

### 3.5 Grafische Darstellung

Da die zu untersuchenden Muster aus lokalen Konzentrationsunterschieden der beteiligten Substanzen resultieren, werden zur grafischen Darstellung des bistabilen Reaktions-Diffusions-Systems die Konzentrationen pro Zeit- und Gitterpunkt in Farbwerte umgerechnet. Im RGB-Farbmodell wird jede Farbe durch die Farbanteile der Primärfarben Rot, Grün und Blau beschrieben. Bei einer Farbtiefe von 24 Bit kann jeder dieser Farbanteile Werte zwischen 0 und 255 annehmen. In allen Abbildungen dieser Arbeit wurde der Rotanteil zur Darstellung der Konzentration von  $A$ -Teilchen benutzt, während der Grünanteil die Konzentration von Partikeln des Typs  $B$  widerspiegelt. Wie unter 3.4 bereits ausführlich erläutert wurde, führen hohe Konzentrationen von  $A$  auch immer zu hohen Konzentrationen von  $B^*$ . Das gleiche gilt für die Partikel  $A^*$  und  $B$ . Eine separate farbliche Berücksichtigung der Teilchen  $A^*$  und  $B^*$  ist deshalb nicht erforderlich.

Abbildung 6 illustriert den sich hieraus ergebenden Farbraum zur Darstellung der Reaktions-Diffusions-Systeme. Da die meisten denkbaren Konzentrationsverhältnisse zwischen den beteiligten Reaktanten nicht auftreten, bleibt ein Großteil des möglichen Farbraumes ungenutzt.



**Abbildung 6:** Farbraum zur Darstellung des Konzentrationsverhältnisses zwischen Partikeln der Sorte *A* und *B*

Durch Skalierung der Farben wird der verfügbare Farbraum an die wirklich auftretenden Konzentrationen angepasst. Ein Farbanteil von 0 (255) entspricht somit der geringsten (höchsten) Konzentration, die auf dem gesamten Simulationsgitter vorkommt. Alle anderen Konzentrationswerte werden entsprechend auf Farbanteile zwischen 0 und 255 umgerechnet.

### 3.6 Simulationsparameter

Der Verlauf der Simulation und damit die entstehenden Muster sind stark von den gewählten Parametereinstellungen abhängig. Die wichtigsten sind die Reaktionskonstanten ( $k_1$ ,  $k_1^*$ ,  $k_2$ ,  $k_2^*$ ,  $k_3$  und  $k_3^*$ ) und die Diffusionskonstanten ( $\delta_A$  und  $\delta_B$ ). Im Fall der Partikelsimulationen können Reaktions- und Diffusionskonstanten als Wahrscheinlichkeiten betrachtet werden und entsprechend Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Der gleiche Wertebereich wird in dieser Simulation bei Verwendung des FitzHugh-Nagumo-Modells auch für Reaktionskonstanten zugelassen, nicht aber für Diffusionskonstanten. Ein wichtiges Stabilitätskriterium für durch Differentialgleichungen modellierte Reaktions-Diffusions-Systeme besagt, dass die Diffusionsrate  $\delta$  niemals größer sein kann als der halbe Kehrwert der Dimension. Für den im Rahmen dieser Arbeit beobachteten zweidimensionalen Fall ergibt sich hiermit ein Maximalwert von 0,25.

Wenn ein Differentialgleichungsmodell für die Berechnung des zeitlichen Verlaufs einer Simulation verwendet wird, ist der Ausgang der Simulation von Beginn an vorbestimmt. Die Verwendung einer völlig gleichmäßigen Startverteilung aller Partikel über das Gitter würde somit bewirken, dass sich über die Zeit hinweg keine räumliche Inhomogenität ausbilden kann. Bereits Turing bemerkte Bezug nehmend auf entwicklungsbiologische Vorgänge, dass sich, ausgehend von einem streng sphärisch-symmetrischen Ausgangszustand, niemals etwas entwickeln kann, was nicht selbst auch einer sphärischen Symmetrie folgt [1]. Aus diesem Grund kann für das FitzHugh-Nagumo-Modell eine zufällige Startanordnung ausgewählt werden. Als zusätzliche Parameter sind in diesem Fall Erwartungswert und maximale Abweichung von diesem Erwartungswert anzugeben. Da die anderen beiden Modelle probabilistisch sind und somit der Zufall ohnehin Einfluss auf den Simulationsverlauf hat, ist eine homogene Gleichverteilung als Startzustand ausreichend.

Anstelle einer zufälligen bzw. einheitlichen Startverteilung kann auch eine Musteranordnung vorgegeben werden. In diesem Fall werden grüne und rote Flächen (vgl. 3.5) entsprechend dem gewählten Muster angeordnet.

Ein weiterer Simulationsparameter der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral ist die maximale Partikelzahl pro Gitterpunkt. Im Celada-Seiden-Modell existiert eine solche Begrenzung nicht. Stattdessen kann hier die Teilchenzahl ausgewählt werden, die sich zu Beginn der Simulation in jedem Gitterpunkt befinden soll.

In nachfolgender Tabelle sind die Standardeinstellungen für Reaktions- und Diffusionskonstanten angegeben, die im Rahmen dieser Arbeit meistens zum Einsatz gekommen sind. Falls nicht anders angegeben, sind genau diese Parametereinstellungen gemeint.

Reaktionskonstanten		Diffusionskonstanten	
$k_1/k_1^*$	0,98	$\delta_A$	0,02
$k_2/k_2^*$	0,1	$\delta_B$	0,2
$k_3/k_3^*$	0,2		

### 3.7 Simulationsalgorithmen

Dieser Abschnitt soll nun die Simulationsalgorithmen vorstellen, welche in allen durchgeführten Simulationen zur Berechnung von Diffusions- und Reaktionsprozessen verwendet wurden. Diese Algorithmen sind somit zentraler Bestandteil dieser Arbeit.

#### 3.7.1 Algorithmus zur Berechnung der Diffusion im FHN-Modell

Zur Berechnung der Diffusion im FitzHugh-Nagumo-Modell wurden die Differentialgleichungen dieses Modells numerisch mittels einer expliziten Vorwärtsrechnung entsprechend der Finite-Differenzen-Methode gelöst. Durch Diskretisierung des Laplace-Operators für den zweidimensionalen Fall ergibt sich eine Faltungsmaske der Form:

	1	
1	-4	1
	1	

**Abbildung 7:** 2D-Faltungsmaske

Um nun die diffusionsabhängige Änderung der Konzentration eines Teilchens auf einem bestimmten Gitterpunkt zu berechnen, wird also die Teilchenkonzentration auf dem betrachteten Gitterpunkt mit 4 multipliziert und von der Summe aller Konzentrationen dieses Teilchens auf den im Sinne einer Von-Neumann-Nachbarschaft anliegenden Gitterpunkten abgezogen. Diese Differenz wird mit der Diffusionskonstante  $\delta_A$  bzw.  $\delta_B$  multipliziert und zur aktuellen Konzentration addiert. Auf diese Weise kommt es mit der Zeit zu einem Konzentrationsausgleich zwischen einem Gitterpunkt und seinen Nachbarn. Wie schnell dieser Austausch statt findet, hängt folglich mit der Größe der Diffusionskonstante zusammen.

### 3.7.2 Diffusionsalgorithmus der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral

Für die Berechnung der Diffusion in der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral wird wieder eine 4-Nachbarschaft zu Grunde gelegt. Mit einer durch die Diffusionskonstante  $\delta_A$  bzw.  $\delta_B$  festgelegten Wahrscheinlichkeit werden in einem Simulationsschritt Diffusionsereignisse stattfinden. Abhängig von der Größe der Diffusionskonstanten gibt es also mehr oder weniger häufig Simulationsschritte, in denen sich überhaupt keine Diffusion ereignet. Für alle anderen Simulationsschritte wird zufällig eine einheitliche Diffusionsrichtung für alle Gitterpunkte ausgewählt. Pro Gitterpunkt kann maximal ein Teilchen auf ein Nachbarfeld diffundieren. Die Wahrscheinlichkeit für dieses Ereignis entspricht der tatsächlichen Anzahl von Partikeln auf diesem Gitterpunkt dividiert durch die maximale Anzahl von Partikeln auf einem Gitterpunkt. Aus einem vollständig besetzten Gitterpunkt wird also in jedem Fall ein Teilchen abwandern. Durch die zentrale Festlegung der Diffusionsrichtung ist somit sichergestellt, dass in keinem Simulationsschritt das festgelegte Maximum für die Partikelzahl pro Gitterpunkt überschritten wird. Der folgende Pseudocode soll diesen Diffusionsalgorithmus veranschaulichen:

**procedure** diffusion (s: simulationsgitter)

```
1  with probability  $\delta$  do
2      diffusion direction d  $\leftarrow$  random direction
3      for each g in { gitterpunkte of s }
4          for each type of particle in { A, A*, B, B* }
5              p  $\leftarrow$  current particle number of t / maximal particle number of t
6              with probability p do
7                  move one particle from g to neighbour of g in direction d
```

### 3.7.3 Diffusionsalgorithmus des Celada-Seiden-Modells

Im Celada-Seiden-Modell wird jedes Teilchen mit einer durch die Diffusionskonstante vorgegebenen Wahrscheinlichkeit auf ein anderes Feld wandern. Wenn eine solche Teilchenbewegung stattfindet, wird das Teilchen zufällig auf einen der benachbarten Gitterpunkte verschoben. Obwohl für die Berechnung der Diffusion im Celada-Seiden-Modell eigentlich eine 6-Nachbarschaft zu Grunde gelegt wird, gelten auch hier aus Gründen der Vereinfachung wieder alle Gitterpunkte als benachbart, die im Sinne einer Von-Neumann-Nachbarschaft anliegen (Abbildung 3). Anders als in der Partikelsimulation nach Malevanets

und Kapral ist im Celada-Seiden-Modell keine maximale Teilchenanzahl pro Feld vorgesehen. Es ist somit zumindest theoretisch denkbar, dass sich alle Teilchen der Simulation auf einem einzigen Feld versammeln. Da allerdings die Wahrscheinlichkeit für ein solches Ereignis verschwindend gering ist, wird es praktisch nie auftreten. Tatsächlich konnten auch bei längeren Analysen der Simulation keine auffälligen Schwankungen der maximalen Teilchenanzahl beobachtet werden. Im Pseudocode kann dieser Algorithmus wie folgt dargestellt werden:

**procedure** diffusion (s: simulationsgitter)

- 1 **for each** g in { gitterpunkte of s }
- 2     **for each** p in { particles at g }
- 3         **with** probability  $\delta$  **do**
- 4             move particle to random neighbour of g

### 3.7.4 Algorithmus zur Berechnung der Reaktion im FitzHugh-Nagumo-Modell

Der numerische Lösungsansatz für die Reaktion im FitzHugh-Nagumo-Modell entspricht dem Massenwirkungsgesetz: Das Produkt der Edukt-Konzentrationen einer Reaktion wird mit der zugehörigen Reaktionskonstante multipliziert. Abhängig davon, ob sich die Konzentration eines Teilchens im Zuge dieser Reaktion erhöht oder erniedrigt, wird das Ergebnis dieser Rechnung zur aktuellen Konzentration dieses Teilchen addiert oder von ihr abgezogen. Für die Konzentrationen der Partikel  $A$ ,  $A^*$ ,  $B$  und  $B^*$  zum Zeitpunkt  $t+1$  ergeben sich folgende Rechnungen:

$$\begin{aligned}
 [A]_{t+1} &= [A]_t + k_1 \cdot [A]_t^2 \cdot [A^*]_t - k_1^* \cdot [A^*]_t^2 \cdot [A]_t + k_2 \cdot [A^*]_t \cdot [B]_t - k_2^* \cdot [A]_t \cdot [B^*]_t \\
 [A^*]_{t+1} &= [A^*]_t - k_1 \cdot [A]_t^2 \cdot [A^*]_t + k_1^* \cdot [A^*]_t^2 \cdot [A]_t - k_2 \cdot [A^*]_t \cdot [B]_t + k_2^* \cdot [A]_t \cdot [B^*]_t \\
 [B]_{t+1} &= [B]_t + k_3 \cdot [A^*]_t \cdot [B^*]_t - k_3^* \cdot [A]_t \cdot [B]_t \\
 [B^*]_{t+1} &= [B^*]_t - k_3 \cdot [A^*]_t \cdot [B^*]_t + k_3^* \cdot [A]_t \cdot [B]_t
 \end{aligned}$$

Im Gegensatz zur Berechnung der Diffusion sind also für die Berechnung der Reaktion die Partikelkonzentrationen auf benachbarten Gitterpunkten irrelevant.

### 3.7.5 Reaktionsalgorithmus der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral

Der Reaktionsalgorithmus der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral wählt pro Simulationsschritt und Gitterpunkt jeweils eine der möglichen Reaktionen aus. Im Fall des hier verwendeten bistabilen Systems sind das genau die unter 2.7 aufgeführten sechs Reaktionen. Sofern eine Reaktion ausgewählt wurde, für die gar nicht die erforderlichen Edukte auf dem entsprechenden Gitterpunkt zur Verfügung stehen, ist der Reaktionsdurchlauf für diesen Gitterpunkt beendet. Andersfalls wird mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit genau eine Reaktion des zufällig gewählten Typs durchgeführt. Die Wahrscheinlichkeit ist wiederum durch die Einstellung der Reaktionskonstanten  $k$  vorgegeben. Da maximal ein Teilchen pro Gitterpunkt und Simulationsschritt reagieren kann, sind höhere Teilchenzahlen bei ansonsten gleichen Parametereinstellungen mit geringeren Reaktionsraten verbunden. Mit folgendem Pseudocode soll dieser Algorithmus veranschaulicht werden:

**procedure** reaction (s: simulationsgitter)

- 1 **for each** g **in** { gitterpunkte of s }
- 2     reaction r  $\leftarrow$  random reaction
- 3     **if**(g contains all particle required for r)
- 4         **with** probability k **do**
- 5             perform reaction r once

### 3.7.6 Reaktionsalgorithmen des Celada-Seiden-Modells

Anders als in der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral werden im Celada-Seiden-Modell pro Simulationsschritt und Gitterpunkt stets alle möglichen Reaktionen berücksichtigt. Zufällig ist allerdings die Reihenfolge, in welcher die Reaktionen abgearbeitet werden. Für jede dieser Reaktion werden nach und nach alle möglichen Kombinationen, in welchen die potentiellen Reaktionspartner reagieren können, betrachtet, bis entweder alle dieser Reaktionskonstellationen abgearbeitet sind oder alle in Frage kommenden Teilchen reagiert haben. Jedes Teilchen kann in einem Simulationsschritt maximal eine Reaktion eingehen. Die Wahrscheinlichkeit, mit der die Teilchen innerhalb einer Reaktionskonstellation tatsächlich reagieren, ist durch die Reaktionskonstante  $k$  der entsprechenden Reaktion festgelegt. Anders als in der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral ist die maximale Anzahl von Reaktionen pro Gitterpunkt also nicht auf 1 begrenzt sondern kann je nach Partikelzahl beliebig hoch werden. Da das Ergebnis eines Schleifendurchlaufs des Reaktionsalgorithmus

im Celada-Seiden-Modell von allen vorherigen Durchläufen abhängt, ist es schwierig, einen Erwartungswert für die Anzahl an Reaktionen bei gegebener Partikelzahl und Reaktionsrate anzugeben. Genau das ist der Grund, warum dieser Algorithmus mathematisch so schwer zugänglich ist.

Für das Celada-Seiden-Modell lautet der Pseudocode des Reaktionsalgorithmus für Reaktionen zweiter Ordnung wie folgt:

**procedure** reaction (x, y: particle type, g: gitterpunkt)

```
1  for each i in { particles of type x at g }
2      for each j in { particles of type y at g }
3          with probability k do
4              react(i,j)
5              break
```

Der Reaktionsalgorithmus für Reaktionen dritter Ordnung ist nicht grundlegend anders. Allerdings existieren jetzt 3 verschachtelte Schleifen, von denen zwei von der gleichen Teilchensorte abhängen:

**procedure** reaction ( x, y: particle type, g: gitterpunkt )

```
1  for each i in { particles of type x at g }
2      for each j in { particles of type x at g except current or previous i }
3          for each l in { particles of type y at g }
4              with probability k do
5                  react(i,j,l)
6              break inner loops and continue with next I
```

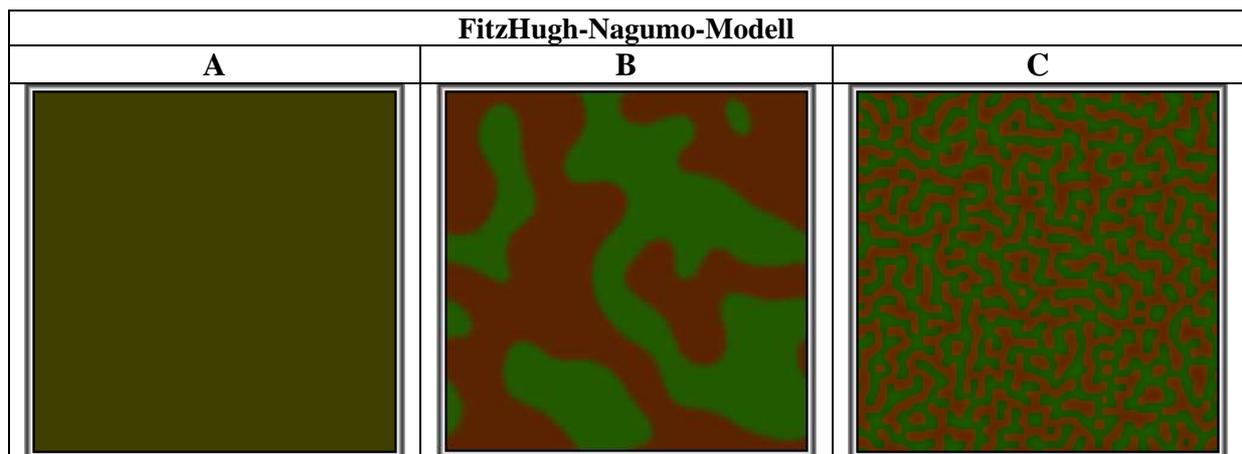
Es soll an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen werden, dass Teilchen, die miteinander eine Reaktion eingegangen sind, im selben Simulationsschritt nicht mehr berücksichtigt werden. Der Aufruf der Funktion *react(...)* reduziert somit die Anzahl von Schleifendurchläufen des aktuellen und aller nachfolgenden Reaktionsalgorithmen des selben Simulationsschrittes.

## 4 Vergleich der Simulationsmodelle

Die Klärung der Frage, ob Parameterbereiche des Celada-Seiden-Modells existieren, innerhalb derer es bei der Simulation eines bistabilen Systems zur Ausbildung von stabilen Labyrinthmustern kommt, ist zentrales Anliegen dieser Arbeit. Damit dieser Fragestellung erfolgreich nachgegangen werden kann, wird im ersten Abschnitt dieses Kapitels zunächst der generelle Einfluss von Reaktions- und Diffusionskonstanten auf die Musterbildung analysiert.

### 4.1 Einfluss der Simulationsparameter auf die Musterbildung

Ein passender Satz von Reaktionsgleichungen ist eine wichtige Voraussetzung dafür, dass das Reaktions-Diffusions-System überhaupt in der Lage ist, ein bistabiles System zu simulieren. Ein Beispiel für ein solches Reaktionsgleichungssystem wurde bereits im Abschnitt 3.4 vorgestellt. Damit allerdings tatsächlich Bereiche lokal unterschiedlicher Konzentration zu erkennen sind, müssen auch die Reaktionsraten korrekt eingestellt werden. Das Verhältnis zwischen den Diffusionsraten für Partikel vom Typ *A* und *B* bestimmt schließlich darüber, ob die beiden Gleichgewichtszustände langfristig nebeneinander stabil sind.



**Abbildung 8:** A) alle Reaktionsraten = 0,3;  $\delta_A$  und  $\delta_B = 0,2$

B)  $k_1/k_1 = 0,98$ ;  $k_2/k_2^* = 0,1$ ;  $k_3/k_3^* = 0,2$ ;  $\delta_A$  und  $\delta_B = 0,2$

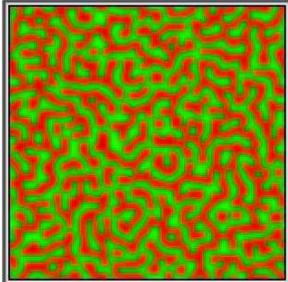
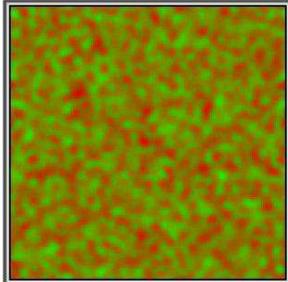
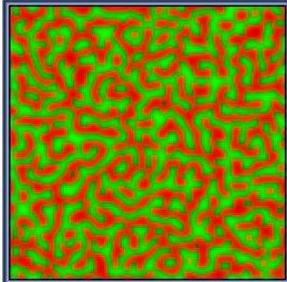
C)  $\delta_A = 0,02$  ansonsten wie B

Wie in Abbildung 8 deutlich zu sehen ist, ergeben sich bei gleichen Reaktionskonstanten keinerlei Muster. Stattdessen liegt über das gesamte Simulationsgitter hinweg eine homogene

Gleichverteilung aller Teilchen vor. Die 4 zyklisch miteinander verbundenen Reaktionsgleichungen ( $k_2$ ,  $k_2^*$ ,  $k_3$  und  $k_3^*$ ) sorgen dafür, dass dieser Zustand aufrechterhalten wird. Erst wenn die Reaktionskonstanten  $k_1$  und  $k_1^*$  deutlich größer sind als die Konstanten  $k_2$  und  $k_2^*$ , können beide Gleichgewichtszustände nebeneinander existieren. Die gewählten Reaktionskonstanten (Bild B + C) wurden bereits von Malevanets und Kapral verwendet und können abhängig von den Diffusionskonstanten zu besonders deutlichen Labyrinthmustern führen [7].

Bild B (Abbildung 8) stellt den Fall für gleichgroße Diffusionskonstanten dar. Dies ist allerdings keine stabile Lösung, da sich langfristig einer der beiden Gleichgewichtszustände gegenüber dem anderen durchsetzen wird. Bei gewählten Reaktionskonstanten stellt sich eine stabile Lösung erst dann ein, wenn die Diffusionskonstante  $\delta_B$  mindestens drei- bis viermal so groß ist wie  $\delta_A$ .

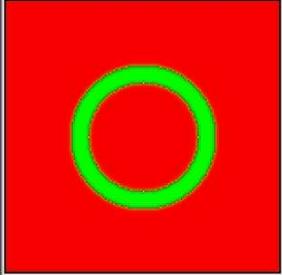
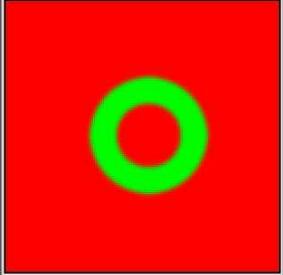
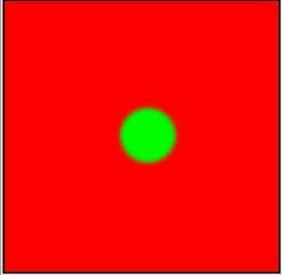
An dieser Stelle sei erwähnt, dass nicht die absoluten Werte der Reaktions- und Diffusionskonstanten von Bedeutung sind, sondern nur ihr relatives Verhältnis zueinander. Werden beispielsweise alle Reaktions- und Diffusionskonstanten durch denselben Faktor dividiert, so ergeben sich dieselben Muster. Es dauert in diesem Fall allerdings verhältnismäßig länger, bis sich die entsprechenden Muster eingestellt haben. Folgende Abbildung soll dies verdeutlichen:

<b>FitzHugh-Nagumo-Modell</b>			
Simulationsschritte	2.500	2.500	25.000
Diffusionskonstanten	Standard	Standard / 50	Standard / 50
Reaktionskonstanten	Standard	Standard / 50	Standard / 50

**Abbildung 9:** Einfluss der relativen Verhältnisse zwischen Reaktions- und Diffusionskonstanten auf die Art der Musterbildung

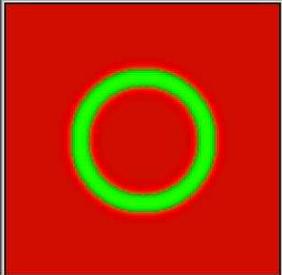
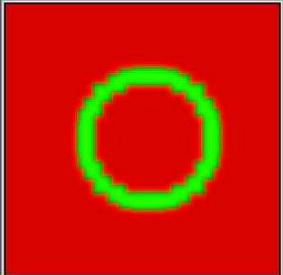
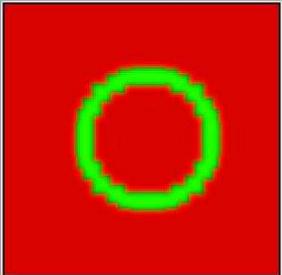
Bei durch 50 dividierten Reaktions- und Diffusionskonstanten reichen 2.500 Simulationsschritte zur Ausbildung von Labyrinthmustern nicht aus.

Zur weiteren Verdeutlichung des Unterschiedes zwischen einer stabilen und einer instabilen Lösung des Reaktions-Diffusions-Systems wird im Folgenden eine ringförmige Startanordnung für die beiden Gleichgewichtszustände gewählt und unterschiedlichen Diffusionsbedingungen ausgesetzt. Die Reaktionskonstanten sind in allen Beispielen gleich und entsprechen den Standardeinstellungen (vgl. 3.6).

<b>FitzHugh-Nagumo-Modell</b>			
Simulationsschritte	4	17.978	42.396

**Abbildung 10:** Instabilität bei gleichen Diffusionskonstanten ( $\delta_A = 0,02$ ;  $\delta_B = 0,02$ )

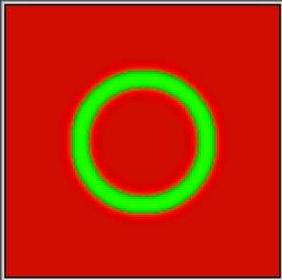
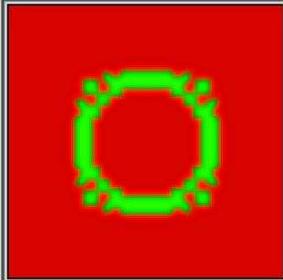
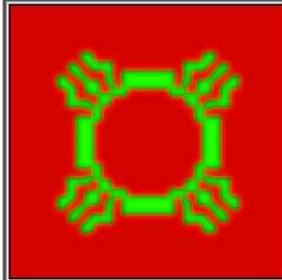
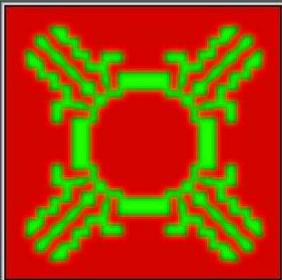
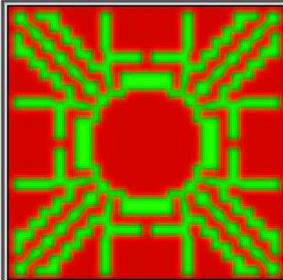
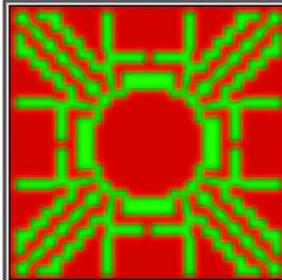
Abbildung 10 stellt das klassische Beispiel für ein instabiles System dar. Die gleich groß gewählten Diffusionskonstanten bewirken, dass der flächenmäßig geringer vertretene Gleichgewichtszustand nicht langfristig neben dem stärker vertretenen bestehen kann.

<b>FitzHugh-Nagumo-Modell</b>			
Simulationsschritte	53	10.270	100.029

**Abbildung 11:** Stabiles System ( $\delta_A = 0,02$ ;  $\delta_B = 0,2$ )

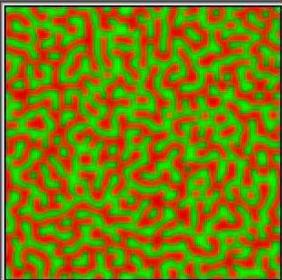
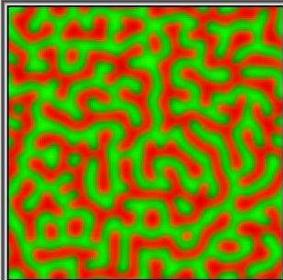
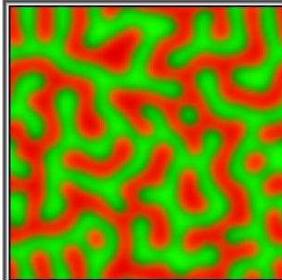
Ganz anders sieht die Situation in Abbildung 11 aus. Hier ist die Diffusionskonstante  $\delta_B$  um den Faktor 10 größer als  $\delta_A$ . Nach einer kleinen Verformung des Rings zu Beginn der Simulation ist keine weitere Veränderung mehr zu beobachten.

Noch deutlicher wird dieses Phänomen in Abbildung 12. Hier wurden die Diffusionskonstanten geringfügig höher gewählt. Als Resultat ergab sich ein Ring, der Keim für das Wachstum zu einer komplexen symmetrischen Struktur wurde.

<b>FitzHugh-Nagumo-Modell</b>			
Simulationsschritte	51	5.457	11.426
<b>FitzHugh-Nagumo-Modell</b>			
Simulationsschritte	18.588	51.713	1.402.284

**Abbildung 12:**  $\delta_A = 0,022$ ;  $\delta_B = 0,22$

Die Größe die Reaktionskonstanten im Vergleich zu den Diffusionskonstanten bestimmt über die Feinheit der Labyrinthstruktur eines bistabilen Systems. Abbildung 13 soll dies verdeutlichen:

<b>FitzHugh-Nagumo-Modell</b>			
Diffusionskonstanten	Standard	Standard	Standard
Reaktionskonstanten	Standard	Standard / 2	Standard / 5

**Abbildung 13:** Einfluss des Verhältnisses zwischen Reaktions- und Diffusionskonstanten auf die Feinstruktur der Musterbildung

Es ist deutlich zu erkennen, dass im Verhältnis zu den Reaktionskonstanten größer werdende Diffusionskonstanten zu größeren Mustern führen. Hohe Diffusionsraten wirken der Feinstrukturbildung entgegen.

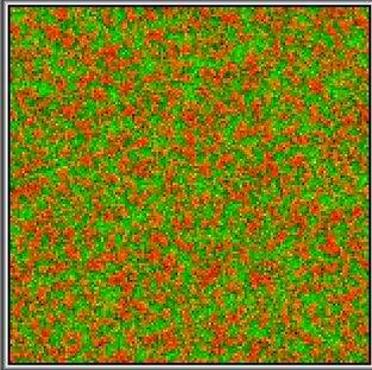
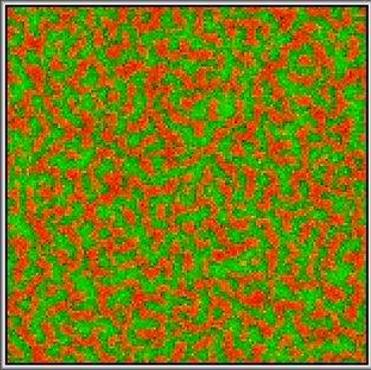
Abschließend sei noch einmal darauf hingewiesen, dass neben den gewählten Simulationsparametern auch der Zufall die genaue Topologie der entstehenden Labyrinthmuster beeinflusst. (vgl. 3.6)

## 4.2 Unterschiede zwischen einer Partikelsimulation und dem FitzHugh-Nagumo-Modell

Viele der Unterschiede zwischen dem Celada-Seiden- und dem FitzHugh-Nagumo-Modell sind auf den generellen Unterschied zwischen einem Differentialgleichungsmodell und einer Partikelsimulation zurück zu führen. Damit im Folgenden Auffälligkeiten des Celada-Seiden-Modells richtig eingeordnet werden können, soll an dieser Stelle zunächst eine Untersuchung der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral stattfinden.

Die Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral ist sehr gut auf das FitzHugh-Nagumo-Modell abgestimmt. Abgesehen davon, dass die Partikelsimulation deutlich mehr Rechenschritte für eine vergleichbare Musterausbildung braucht, sind bei gleicher Parameterwahl auch gleiche Resultate zu erwarten. Dies ist nicht weiter überraschend, denn schließlich wurde diese Partikelsimulation gerade zu dem Zweck entworfen, das bistabile Reaktions-Diffusions-System simulieren zu können.

Im FitzHugh-Nagumo-Modell werden die Konzentrationen durch rationale Zahlen repräsentiert. Zur Vereinfachung wurde 1 als maximale Konzentration festgelegt. In der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral kommt nun mit der Partikelzahl pro Gitterpunkt eine weitere variable Größe hinzu, die vor Simulationsbeginn festzulegen ist. Welchen Einfluss die Partikelzahl auf die Musterbildung hat, ist in Abbildung 14 dargestellt.

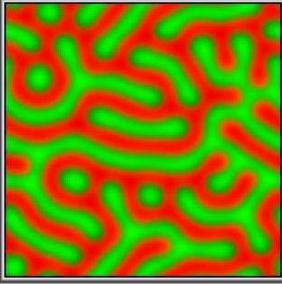
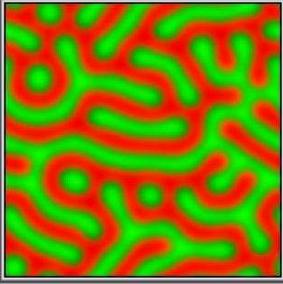
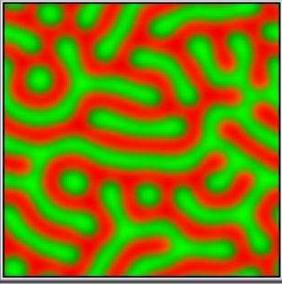
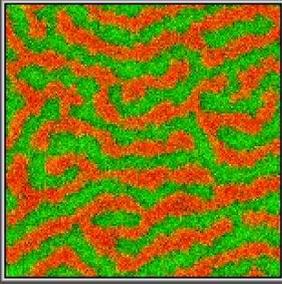
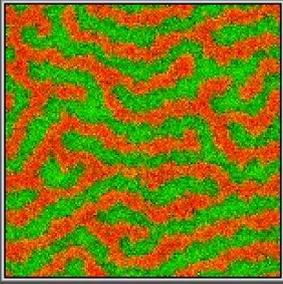
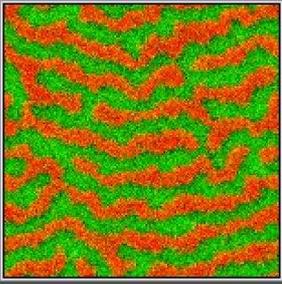
	<b>A</b>	<b>B</b>
<b>Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral</b>		
maximale Teilchenzahl pro Gitterpunkt	<b>32</b>	<b>64</b>
$\delta_A$	0,025	0,025
$\delta_B$	0,25	0,25
Reaktionskonstanten	Standard	Standard

**Abbildung 14:** Einfluss der Teilchenzahl auf die Musterbildung einer Partikelsimulation

*Beide Bilder wurden nach ca. 50.000 Simulationsschritten aufgenommen.*

Wie zu sehen ist, stellt die Partikelzahl eine limitierende Größe für die Feinstruktur der Labyrinthmuster dar. Für die Auflösung sehr feiner Muster muss die Partikelzahl entsprechend angepasst werden. Für gröbere Strukturen können auch kleinere Partikelzahlen ausreichend sein. Ein Vergleich zwischen Bild A der Abbildung 14 und den unteren Bildern der Abbildung 15 macht den Unterschied deutlich. In beiden Fällen wurde die Partikelzahl auf 32 festgelegt.

Ein wichtiges Kriterium für die Beurteilung von labyrinthartigen Turingmustern ist ihre Stabilität. Wie bereits gezeigt wurde (Abbildung 10), verschwindet in instabilen Systemen mit der Zeit einer der beiden Gleichgewichtszustände. Bistabile vom FitzHugh-Nagumo-Modell modellierte Systeme bleiben dagegen nach einer gewissen Zeit stabil und erfahren anschließend auch keinerlei strukturelle Veränderung mehr. (Abbildung 15)

<b>FitzHugh-Nagumo-Modell</b>			
Simulationsschritte	884.987	934.986	1.575.895
$\delta_A$	0,025	0,025	0,025
$\delta_B$	0,25	0,25	0,25
Reaktionskonstanten	Standard / 4	Standard / 4	Standard / 4
<b>Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral</b>			
Simulationsschritte	954.581	1.004.581	1.488.051
maximale Teilchenzahl pro Gitterpunkt	<b>32</b>	<b>32</b>	<b>32</b>
$\delta_A$	0,1	0,1	0,1
$\delta_B$	1,0	1,0	1,0
Reaktionskonstanten	Standard	Standard	Standard

**Abbildung 15:** Stabilität der Labyrinthmuster

Auch die Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral erzeugt Labyrinthmuster, die dauerhaft Bestand haben. Anders als beim FitzHugh-Nagumo-Modell ist die genaue Struktur dieser Muster allerdings nicht fixiert. Wie Abbildung 15 zeigt, werden bereits zwischen

Bildaufnahmen, die nur 50.000 Rechenschritte auseinander liegen, deutliche Unterschiede sichtbar. Nach 500.000 Simulationsschritten ist die ursprüngliche Musterstruktur kaum noch zu erkennen. Ursache dafür ist der probabilistische Charakter der Partikelsimulation. Denn anders als im deterministischen FitzHugh-Nagumo-Modell ist der genaue Simulationsablauf nicht von Beginn an vorbestimmt, sondern vom Zufall abhängig. Durch höhere Partikelzahlen kann dieser Effekt abgeschwächt werden, was dann allerdings auch längere Rechenzeiten nach sich zieht. Eine Erhöhung der Teilchenzahl in der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral entspricht nämlich einer Reduzierung der Reaktions- und Diffusionsraten. (3.7.5)

Wichtig ist, an dieser Stelle festzuhalten, dass die Stabilität der Labyrinthmuster in einem stochastischen Modell offensichtlich nicht an der genauen Topologie der Labyrinthstruktur festgemacht werden kann. Entscheidend ist vielmehr, ob das generelle Erscheinungsbild der Muster gleich bleibt. Das Verschmelzen von einzelnen Labyrinthbanden zu größeren Gebilden wäre beispielsweise ein deutliches Zeichen für eine Instabilität. Genau das liegt hier aber offensichtlich nicht vor.

### 4.3 Vergleich der Reaktionskinetiken

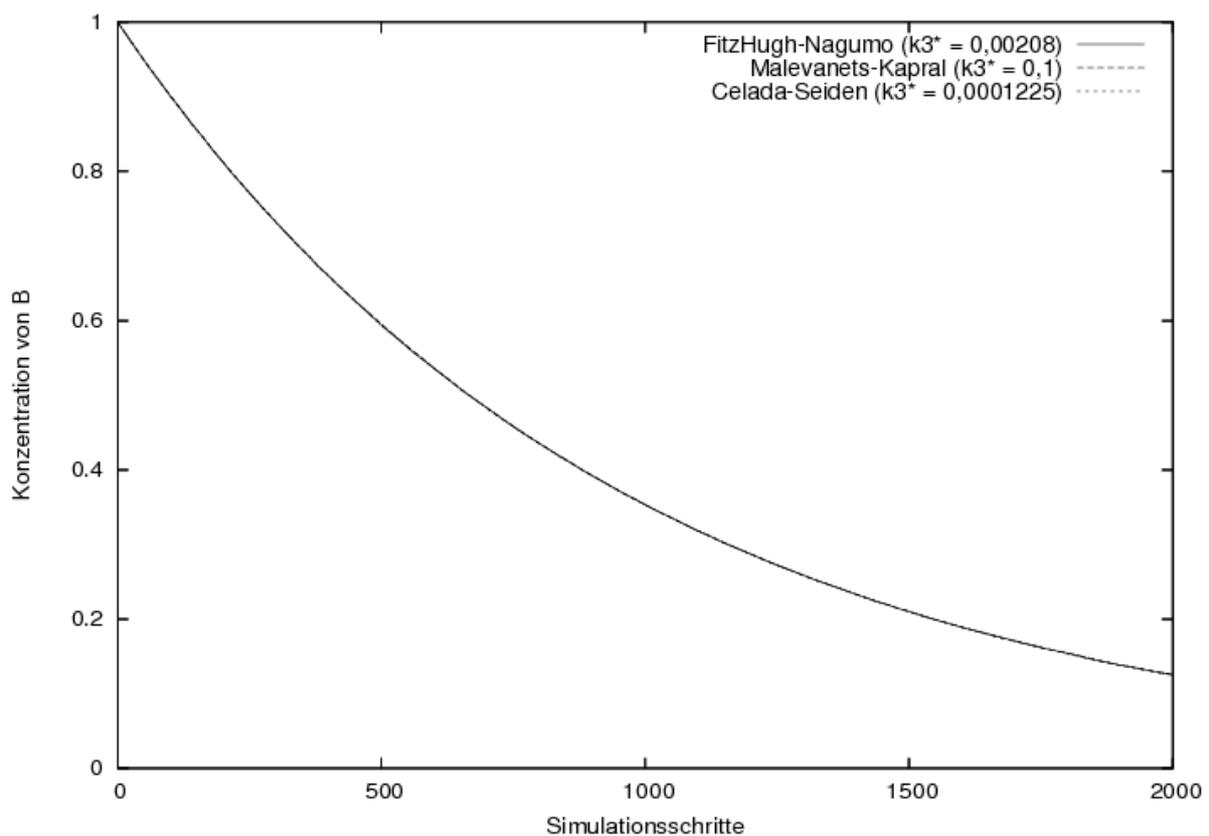
Das Celada-Seiden-Modell ist dann zur Modellierung eines bistabilen Systems geeignet, wenn bei angemessener Parameterwahl die gleichen Reaktionsbedingungen wie in den anderen beiden Modellen erzeugt werden können. Die Reaktionsbedingungen sind natürlich direkt von den gewählten Diffusions- und Reaktionsraten abhängig, von denen letztere über die chemische Umsatzrate experimentell bestimmt werden können. Bei gleicher Ausgangskonzentration gilt: Je schneller ein Edukt in einer chemischen Reaktion abgebaut oder je schneller ein Produkt aufgebaut wird, desto höher ist die Reaktionsrate. Bei mehreren gleichzeitig aktiven Reaktionen können allerdings die Produkte der einen Reaktion in einer anderen Reaktion direkt wieder abgebaut werden, sodass die isolierte Betrachtung einer Reaktion dann nicht mehr möglich ist. Zur Bestimmung der Reaktionsraten wurde deshalb stets nur mit einer aktiven Reaktion gearbeitet.

Im Folgenden wurden zunächst die Reaktionsraten der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral bestimmt und anschließend die Simulationsparameter der anderen beiden Modelle entsprechend angepasst. Die Anpassung des FitzHugh-Nagumo-Modells sollte hierbei auf jeden Fall gelingen und hat damit die Funktion einer Positiv-Kontrolle.

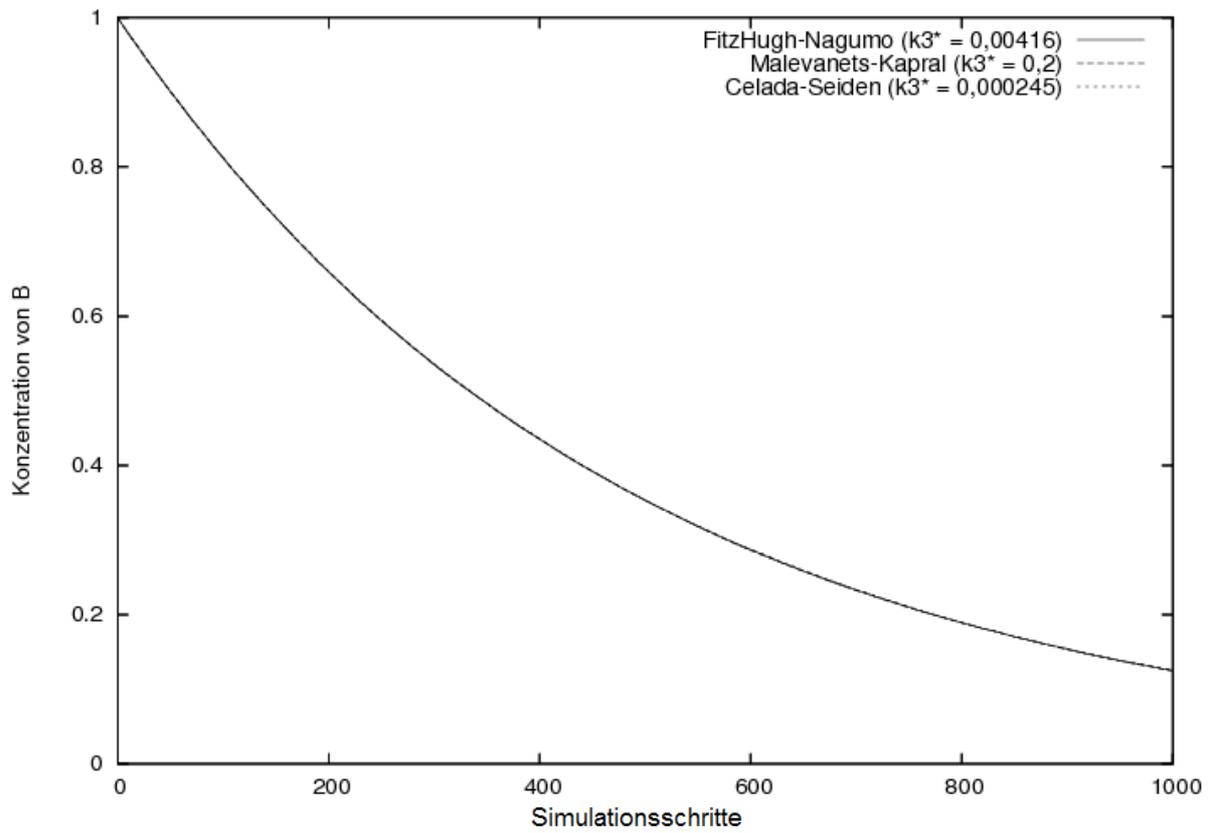
Im Detail wurde folgendermaßen vorgegangen: In der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral wurden insgesamt 112.500 Gitterpunkte einheitlich mit jeweils 16 A-Partikeln und

16  $B$ -Partikeln besetzt. Die Reaktionskonstante  $k_3^*$  für die Reaktion  $A + B \rightarrow A + B^*$  wurde auf 0,1 bzw. 0,2 eingestellt, alle anderen Reaktionskonstanten sowie die Diffusionskonstanten wurden auf 0 gesetzt. Für die Untersuchung der Reaktion  $2 A + A^* \rightarrow 3 A$  wurde in analoger Weise verfahren: Alle Gitterpunkte wurden zu gleichen Anteilen mit  $A$ - und  $A^*$ -Partikeln befüllt. Die Reaktionskonstante  $k_1^*$  wurde auf 1,0 eingestellt, alle anderen Reaktionskonstanten sowie die Diffusionskonstanten auf 0 gesetzt.

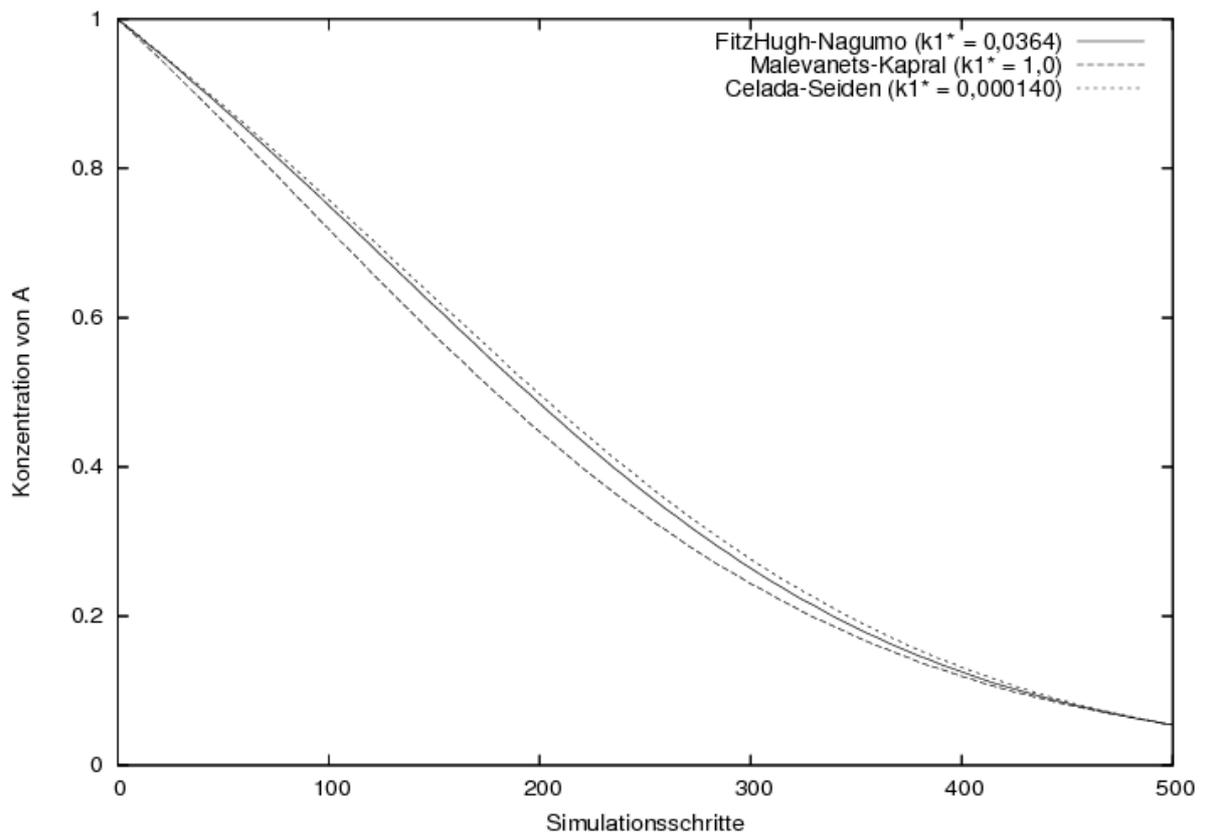
Während des Reaktionsverlaufes wurde im Abstand von jeweils 20 (Abbildung 16), 10 (Abbildung 17) bzw. 5 (Abbildung 18) Simulationsschritten die Konzentration von  $B$  aufgezeichnet und die Durchschnittskonzentration der Gitterpunkte berechnet. Anschließend wurden für das Celada-Seiden- und das FitzHugh-Nagumo-Modell Werte für die Reaktionskonstante  $k_3^*$  bzw.  $k_1^*$  ausfindig gemacht, bei den die Konzentration von  $B$  bzw.  $A$  in gleicher Geschwindigkeit abnimmt. Hierzu wurden die Reaktionsraten solange variiert, bis in allen 3 Modellen die Konzentration der betrachteten Teilchen zu allen Zeitpunkten möglichst gut übereinstimmt. Die gewählten Parameter sind den Abbildungen zu entnehmen. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Partikelanzahlen in Konzentrationen umgerechnet. 16 Partikel entsprechen hier einer Konzentration von 1.



**Abbildung 16:** Reaktionsabhängiger Konzentrationsabfall von  $B$



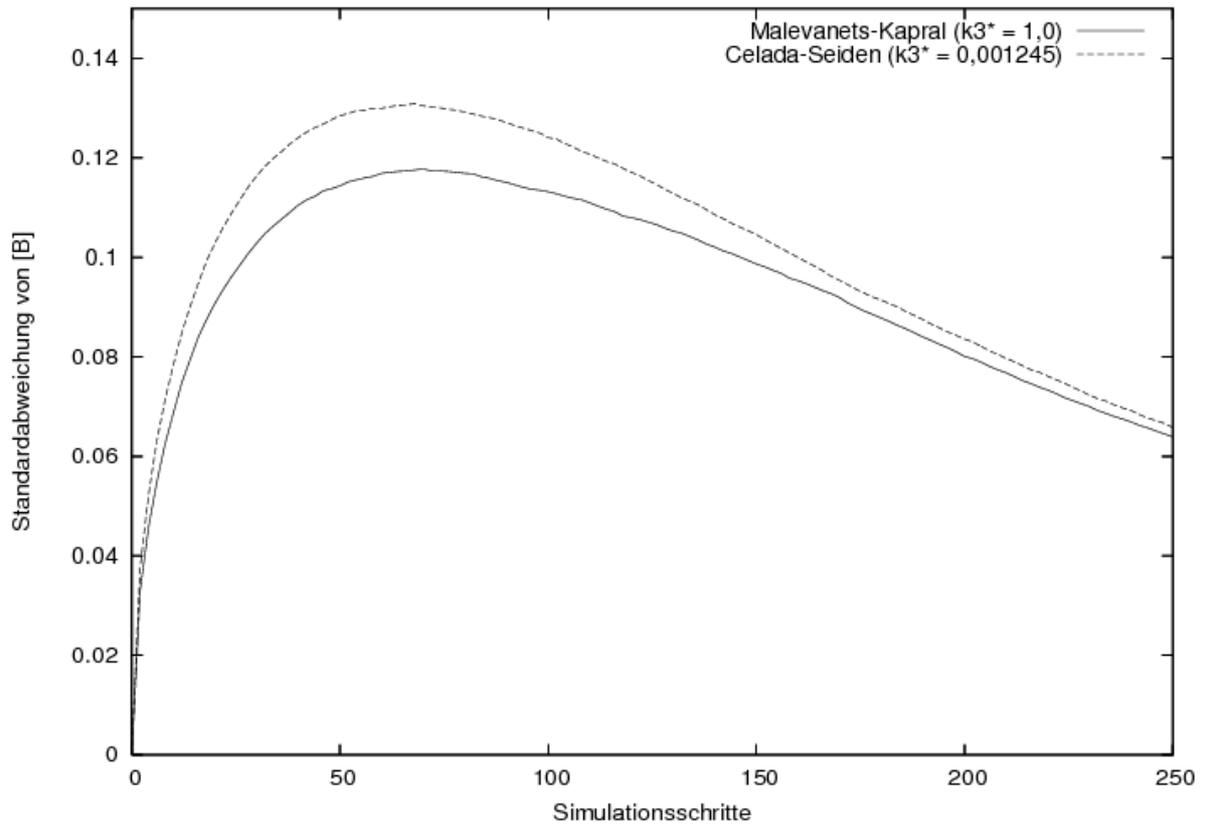
**Abbildung 17:** Reaktionsabhängiger Konzentrationsabfall von *B*



**Abbildung 18:** Reaktionsabhängiger Konzentrationsabfall von *A*

Wie deutlich zu sehen ist, verhält sich der Konzentrationsabfall von  $B$  in allen 3 Modellen bei den gewählten Parametern so gleichartig, dass in Abbildung 16 und 17 nur eine einzige Linie zu erkennen ist. Abbildung 18 zeigt dagegen, dass für  $k_1^*$  keine Parameter ausfindig gemacht werden konnten, die zu optimal aufeinander abgestimmten Reaktionsraten führen. Die Tatsache, dass es sich bei den Reaktionen  $k_1$  und  $k_1^*$  um autokatalytische Reaktionen dritter Ordnung handelt, während die übrigen Reaktionen reguläre Reaktionen zweiter Ordnung sind, ist die Ursache für diesen Unterschied. Auffällig ist in jedem Fall, dass sich die Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral in Bezug auf die Reaktion  $k_1^*$  mehr von den anderen beiden Modellen unterscheidet, als sich diese untereinander unterscheiden. Obwohl das für immunologische Simulationen konzipierte Celada-Seiden-Modell ursprünglich nur für paarweise Reaktionen vorgesehen war, kann es offensichtlich die Reaktionskinetik einer isolierten autokatalytischen Reaktion dritter Ordnung sogar besser wiedergeben als die Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral.

Zumindest für die Reaktion  $k_3^*$ , welche stellvertretend für alle Reaktionen außer  $k_1$  und  $k_1^*$  steht, konnten die Reaktionsraten der Partikelsimulationen optimal aufeinander abgestimmt werden. Die aufgetragenen Konzentrationswerte entsprechen jedoch nur den Durchschnittswerten der insgesamt 112.500 betrachteten Gitterpunkte und sagen nichts über mögliche Schwankungen der beiden stochastischen Modelle aus. Es ist allerdings durchaus denkbar, dass eine zu starke Streuung um den Erwartungswert einer Musterbildung entgegenwirkt. In einem weiteren Versuch, in welchem wieder der Konzentrationsabfall von  $B$  verfolgt wird, wurde deshalb in jedem Simulationsschritt für beide Partikelsimulationen die Standardabweichung von der erwarteten Konzentration bestimmt. Auch diesmal wurden natürlich Reaktionskonstanten verwendet, die in beiden Partikelsimulationen zu gleichen Reaktionsraten führen. (vgl. Abbildung 19)



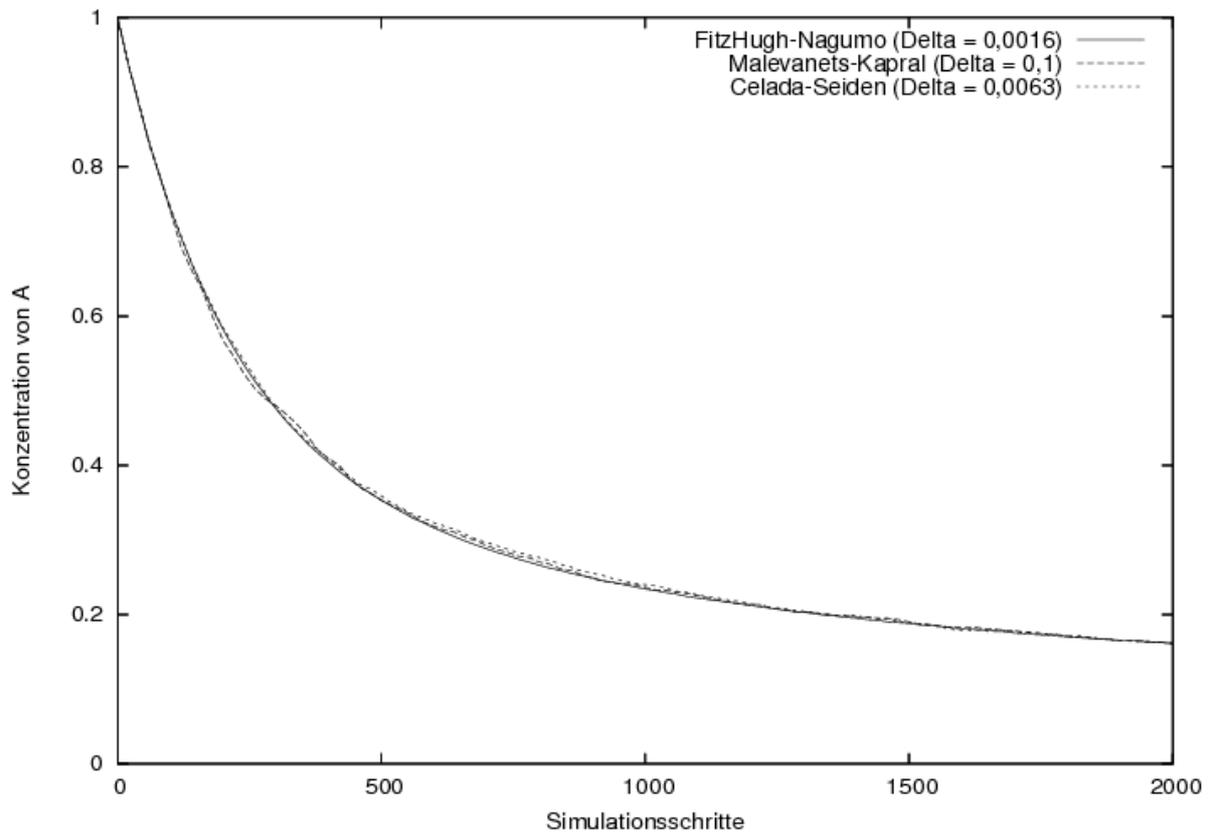
**Abbildung 19:** Vergleich der Standardabweichung

Offensichtlich streuen die Konzentrationswerte der einzelnen Gitterpunkte im Celada-Seiden-Modell stärker um den Erwartungswert als in der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral. Allerdings liegen die Standardabweichungen in derselben Größenordnung, sodass nicht von gravierenden Unterschieden gesprochen werden kann.

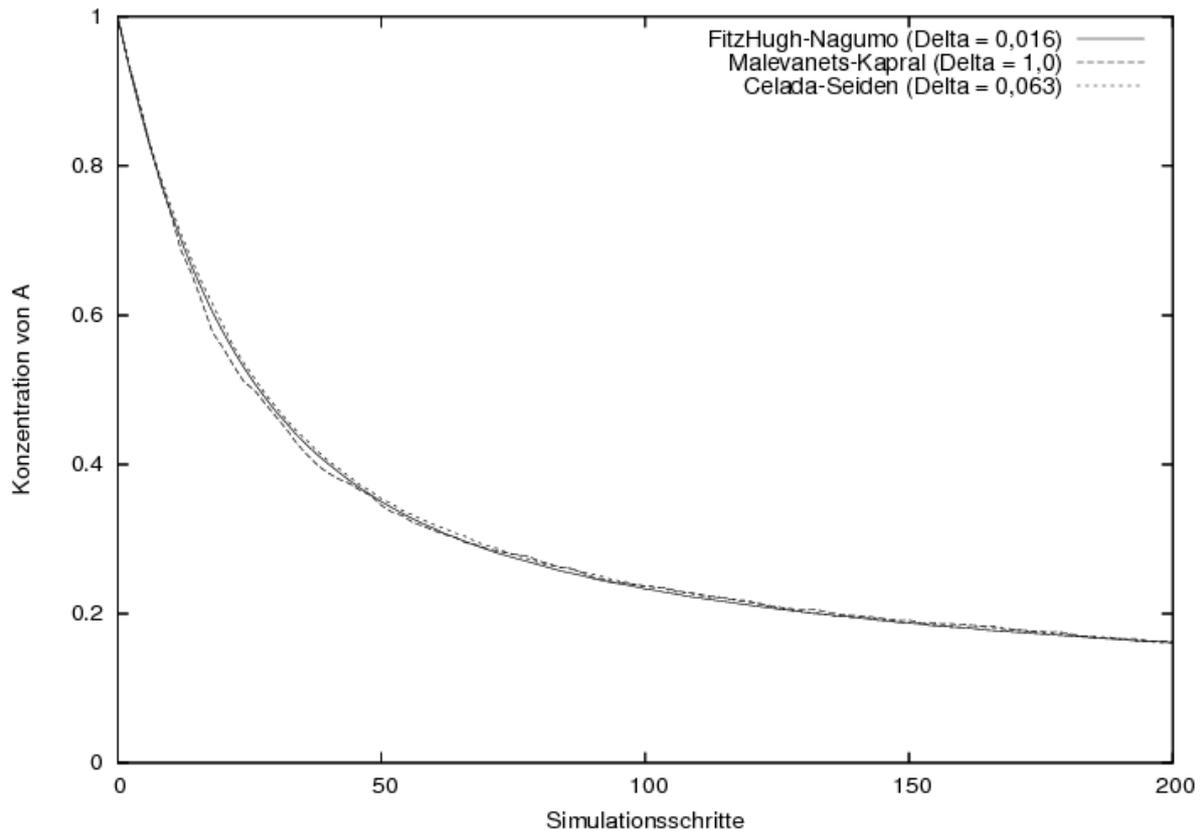
#### 4.4 Vergleich der Diffusionsprozesse

Genau wie für die Reaktionskonstanten sind im Folgenden Diffusionsparameter ermittelt worden, die zu gleichen Diffusionsraten in allen 3 Modellen führen: Hierzu wurden 150 Gitterpunkte in einer Reihe mit 16 A-Partikeln besetzt, während alle anderen Gitterpunkte unbesetzt blieben. Die Diffusionskonstante  $\delta_A$  wurde in der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral auf 0,1 (Abbildung 20) bzw. 1,0 (Abbildung 21) gesetzt,  $\delta_B$  sowie alle Reaktionskonstanten dagegen auf 0. Anschließend wurde die zeitliche Abnahme der Konzentration an A-Partikeln auf den 150 besetzten Gitterpunkten verfolgt. Für die anderen beiden Modelle wurden Diffusionskonstanten berechnet, die zu einer gleichschnellen Abnahme der Konzentration an A-Partikeln führen. Wieder wurden zur besseren Vergleichbarkeit die Partikelzahlen in Konzentrationen umgerechnet. Um einen relativ gleichmäßigen Kurvenverlauf zu erhalten, wurden für die Partikelsimulationen 10

Simulationen durchgeführt. In den folgenden zwei Abbildungen sind jeweils die Durchschnittswerte dieser 10 Simulationen aufgetragen. Eine gesonderte Betrachtung der Diffusion in Abhängigkeit von  $\delta_B$  ist nicht erforderlich, da der Diffusion von sowohl *A*- als auch *B*-Partikeln derselbe Algorithmus zugrunde liegt. Insbesondere der Diffusionsprozess der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral ist relativ großen Schwankungen unterworfen, da die Diffusion hier bedingt durch den Diffusionsalgorithmus dieses Modells in Schüben stattfindet. (vgl. 3.7.2)



**Abbildung 20:** Diffusionsabhängiger Konzentrationsabfall von *A*

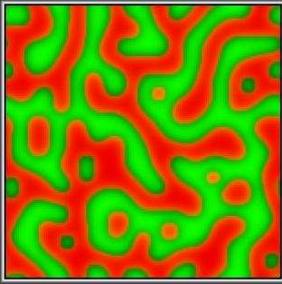
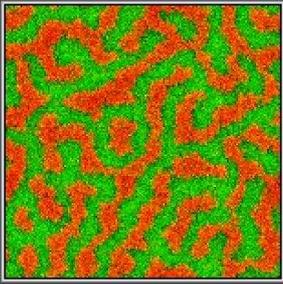
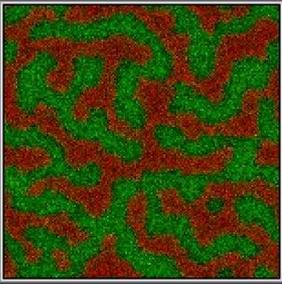
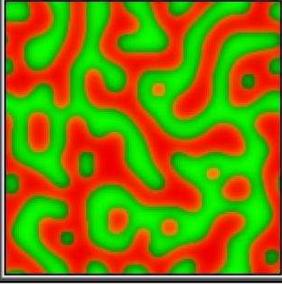
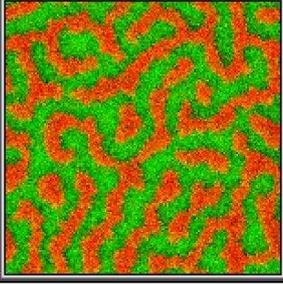
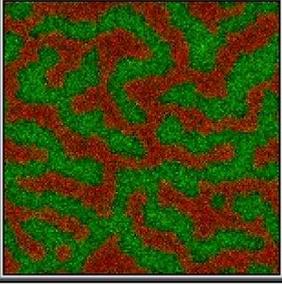
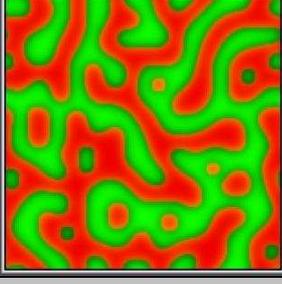
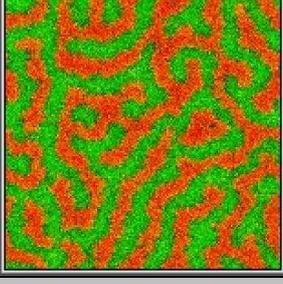
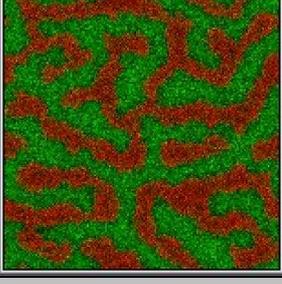


**Abbildung 21:** Diffusionsabhängiger Konzentrationsabfall von A

Die Unebenheiten im Kurvenverlauf der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral sind mit der eben genannten verhältnismäßig großen Schwankung der Diffusionsrate in diesem Modell zu erklären. Abgesehen davon konnte, wie in den Abbildungen zu sehen ist, eine ziemlich gute Anpassung der Diffusionskonstanten erreicht werden.

#### 4.5 Überprüfung der ermittelten Simulationsparameter

Nachdem in den vorherigen Abschnitten Parameter ermittelt werden konnten, welche zu vergleichbaren Reaktions- und Diffusionsraten in den drei betrachteten Modellen führen, soll nun in diesen Abschnitt eine Überprüfung dieser Simulationsparameter erfolgen. Wie in Abbildung 22 zu sehen, wurden alle 3 Simulationsmodelle mit den ermittelten Parametereinstellungen zur Simulation eines bistabilen Systems eingesetzt. Zur Dokumentierung des Reaktionsverlaufs wurden nach 220-, 250- und 600-tausend Simulationsschritten Bildschirmfotos geschossen.

Simulationsmodell	FitzHugh-Nagumo-Modell	Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral	Celada-Seiden-Modell
$\delta_A$	0,0016	0,1	0,0063
$\delta_B$	0,016	1,0	0,063
$k_1 / k_1^*$	0,0364	0,98	0,00014
$k_2 / k_2^*$	0,00208	0,1	0,0001225
$k_3 / k_3^*$	0,00416	0,2	0,000245
Simulationsschritte	220.000	220.000	220.000
			
Simulationsschritte	250.000	250.000	250.000
			
Simulationsschritte	600.000	600.000	600.000
			

**Abbildung 22:** Überprüfung der ermittelten Simulationsparameter

In beiden Partikelsimulationen ergeben sich bei gewählten Parametereinstellungen Labyrinthmuster, deren genaue Topologie im Laufe der Zeit zwar Veränderungen unterworfen ist, deren Grundstruktur aber erhalten bleibt. Für die Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral konnte dies bereits in Abbildung 15 gezeigt werden.

Auch das FitzHugh-Nagumo-Modell liefert stabile Muster. Unregelmäßigkeiten der vom FitzHugh-Nagumo-Modell produzierten Muster, die auch nach 600.000 Simulationsschritten noch bestehen, sind mit den sehr niedrigen Reaktionsraten zu erklären. Zu solchen

Unregelmäßigkeiten gehören beispielsweise die nicht an allen Stellen gleich breiten Labyrinthbanden oder die kleinen punktförmigen roten Bereiche, welche sich mit der Zeit noch auflösen werden. Hieraus kann allerdings nicht geschlossen werden, dass die Beobachtungszeit zu kurz war, um die Stabilität der Muster zu beurteilen. Ein Zeitraum, der lang genug ist, um in den Partikelsimulationen das Netz aus Labyrinthbanden bis zur Unkenntlichkeit der ursprünglichen Topologie zu modifizieren, ist auch lang genug, um Instabilitätskriterien wie das Verschmelzen von Labyrinthbanden zu erfüllen. So etwas ist aber nicht zu beobachten. Stattdessen zeigt sich in allen Bildern eine gleichartige Labyrinthstruktur.

Die zum Celada-Seiden-Modell gehörenden Abbildungen sind alle ein paar Farbnuancen dunkler als die übrigen Abbildungen. Dies hängt mit der Tatsache zusammen, dass im Celada-Seiden-Modell keine obere Schranke für die maximale Teilchenzahl pro Gitterpunkt existiert. Durch die Farbskalierung können somit einzelne Ausreißer nach oben das Gesamtbild dunkler erscheinen lassen.

Auffällig ist außerdem, dass die vom Celada-Seiden-Modell produzierten Muster weniger fein wirken als die Muster der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral. Auch die durchschnittliche Breite der Labyrinthbanden im Celada-Seiden-Modell stimmt tendenziell eher mit der des FitzHugh-Nagumo-Modells überein. Ursache hierfür könnte die bereits in Abbildung 18 auffällige Ähnlichkeit zwischen dem FitzHugh-Nagumo- und dem Celada-Seiden-Modell im Bezug auf die Reaktionskinetik der Reaktion  $k_1^*$  sein. Eine optimale Anpassung der Reaktionskonstanten  $k_1$  bzw.  $k_1^*$  dieser beiden Modelle an die Reaktionsraten der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral war nicht möglich und die gewählte Lösung ist eher als ein Kompromiss anzusehen.

# 5 Zusammenfassung

## 5.1 Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit ist eine Java-Applikation erstellt worden, die ein bistabiles System wahlweise mit Hilfe des FitzHugh-Nagumo-Modells, der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral oder des Celada-Seiden-Modells simulieren kann. Mit dieser Software konnten über die grafische Darstellung der Konzentrationsverhältnisse sowie die Ausgabe von Simulationsdaten bezüglich des zeitlichen Konzentrationsverlaufs der am bistabilen System beteiligten Reaktanten die genannten Modelle analysiert werden. Auf diesem Wege wurden Simulationsparameter ermittelt, die zu fast optimal übereinstimmenden Reaktions- und Diffusionsraten in allen 3 betrachteten Modellen führen. Lediglich die Reaktionskinetiken der Reaktionen dritter Ordnung erwiesen sich als ungeeignet für eine optimale Anpassung. Nichtsdestotrotz ließen die ermittelten Reaktions- und Diffusionskonstanten bei Verwendung des Celada-Seiden-Modells für die Simulation des bistabilen Systems die Ausbildung von labyrinthartigen Turingmustern zu. Mit Hilfe von am Beispiel der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral herausgearbeiteten Stabilitätskriterien für Labyrinthmuster innerhalb einer Partikelsimulation konnten diese Labyrinthmuster als stabil beurteilt werden. Auch beim Vergleich der probabilistischen Partikelsimulationen im Hinblick auf zufällige Abweichungen vom erwarteten Reaktionsverhalten konnten nur geringe Unterschiede festgestellt werden.

## 5.2 Ausblick

Die gefundenen Gemeinsamkeiten zwischen dem Celada-Seiden-Modell und der Partikelsimulation nach Malevanets und Kapral insbesondere im Bezug auf die Musterbildung bei Simulation eines bistabilen Systems zeigen, dass das Celada-Seiden-Modell zumindest innerhalb der simulierten Parameterbereiche aus physikalisch-chemischer Sicht sinnvolle Simulationsergebnisse liefert. Trotzdem kann diese Untersuchung noch nicht als abgeschlossen angesehen werden. Bisher wurde das Celada-Seiden-Modell nur an die deutlich langsamere Partikelsimulation der Chemiker Malevanets und Kapral angeglichen. Da es sich bei beiden Modellen um eine Partikelsimulation handelt, war dies eine sinnvolle Vorgehensweise. Allerdings erlauben die Algorithmen des Celada-Seiden-Modells auch

deutlich höhere Reaktionsraten. Interessant wäre es also zu untersuchen, ob sich die beobachteten Labyrinthmuster auch dann noch ausbilden, wenn die Simulationsparameter des Celada-Seiden-Modells an das deutlich schnellere FitzHugh-Nagumo-Modell angepasst werden. Bei ersten Versuchen mit schnellen kinetischen Parametern konnten in der Tat bisher keine Labyrinthmuster entdeckt werden.

Da außerdem das Celada-Seiden-Modell in dieser Arbeit ausschließlich mit einer Startverteilung von 32 Partikeln pro Gitterpunkt verwendet wurde, sollte überprüft werden, inwieweit die Anzahl der Teilchen Einfluss auf die Art der Musterbildung hat. Des Weiteren ist bereits ein abgewandelter Interaktionsalgorithmus für das Celada-Seiden-Modell entwickelt worden, welcher eine maximale Teilchenkapazität pro Gitterpunkt erfordert und dem Massenwirkungsgesetz gehorcht. [9] Es bietet sich daher an zu untersuchen, ob die Verwendung dieses Algorithmus zur Simulation der Reaktion die Musterbildung beeinflusst.

# Quellen

## Literatur

- [1] A. M. Turing, The Chemical Basis of Morphogenesis, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B. Biological Sciences*, Band 237, Nr. 641, S. 37-72, August 1952
- [2] A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve, *Journal of Physiology*, Band 117, S. 500-544, August 1952
- [3] R. FitzHugh, Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane, *Biophysical Journal*, Band 1(6), S. 445-466, Juli 1961
- [4] P. Seiden, F. Celada, A Model for Simulating Cognate Recognition and Response in the Immune System, *Journal of Theoretical Biology*, Oktober 1992
- [5] H. E. Schepers, M. Markus, Physica, Two types of performance of an isotropic cellular automaton: stationary (Turing) patterns and spiral waves, *Physica A*, Band 188, S. 337-343, 1992
- [6] A. Malevanets, R. Kapral, Links, Knots, and Knotted Labyrinths in Bistable Systems, *Physical Review Letters*, Band 77, Nr. 4, S. 767-770, July 1996
- [7] A. Malevanets, R. Kapral, Microscopic model for FitzHugh-Nagumo dynamics, *Physical Review E*, Band 55, Nr. 5, S. 5657-5670, Mai 1997
- [8] A. Malevanets, R. Kapral, Reactive Lattice Gas Model for FitzHugh-Nagumo Dynamics, *Nonlinear Science Today*, September 1997
- [9] J. Textor, *Ein hybrides Automatenmodell zur Simulation des Immunsystems*, Diplomarbeit, Universität zu Lübeck, Institut für Theoretische Informatik, März 2006
- [10] K. J. Lee, W. D. McCormick, Q. Ouyang, H. L. Swinney, Pattern-formation by interacting chemical fronts, *Science*, Band 261, S. 192-194, Juli 1993

- [12] T. Leppänen, *Computational Studies of Pattern Formation in Turing Systems*, Dissertation for the degree of Doctor of Science in Technology, Helsinki University of Technology, Laboratory of Computational Engineering, November 2004
- [13] Peter W. Atkins *Physikalische Chemie (2., korrigierter Nachdruck der 1. Auflage)* VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1990
- [14] Charles E. Mortimer, Ulrich Müller *Chemie. Das Basiswissen der Chemie (8., komplett überarbeitete und erweiterte Auflage)* Georg Thieme Verlag, 2003
- [15] J. Nagumo, S. Arimoto, S. Yoshizawa, An active pulse transmission line simulating nerve axon, *Proceedings of the Institute of Radio Engineers*, Band 50, S. 2061-2070, Oktober 1962
- [16] J. D. Murray, *Mathematical Biology*, Springer Verlag, 2002

## Weblinks

- [17] [http://www.tf.uni-kiel.de/matwis/amat/mw1\\_ge](http://www.tf.uni-kiel.de/matwis/amat/mw1_ge), letzter Zugriff am 11.8.2007
- [18] <http://dc2.uni-bielefeld.de/dc2/mwg/start.htm>, letzter Zugriff am 12.8.2007

## Software

Java 2 Platform Standard Edition Version 1.4.2 (Sun Microsystems)

Eclipse Version 3.0 (Eclipse Foundation)

# Glossar

Die nachfolgend aufgeführten Fachbegriffe werden in dieser Arbeit verwendet:

<b>agentenbasiertes Modell:</b>	Ein agentenbasiertes Modell besitzt keine zentrale Kontrolle. Stattdessen sind nur die Wechselwirkungen der einzelnen Bestandteile (die Agenten) für das übergeordnete Verhalten des Systems verantwortlich.
<b>Applikation:</b>	Softwaresystem zur Bearbeitung von Aufgaben
<b>double:</b>	Datentyp zur Beschreibung von Gleitkommazahlen bis zu einer Größe von 64 Bit
<b>Edukte:</b>	Ausgangsstoffe einer Reaktion
<b>humorale Immunantwort:</b>	Die humorale Abwehr umfasst alle Aspekte der Immunantwort, die nicht direkt über immunkompetente Zellen vermittelt werden. Hierzu gehört die Bildung spezifischer Antikörper durch Plasmazellen sowie auch die Aktivierung des unspezifisch wirkenden Komplementsystems.
<b><i>in machina:</i></b>	Bezeichnung für im Computer ablaufende Prozesse
<b>integer:</b>	Datentyp zur Beschreibung von ganzen Zahlen bis zu einer Größe von 32 Bit
<b>kovalente Bindung:</b>	Bindung zweier Atome über Elektronenpaare
<b>oszillierende Reaktion:</b>	Reaktion, die durch zeitliche oder räumliche, periodische Schwankungen der Edukt- und Produktkonzentrationen gekennzeichnet ist
<b>Proliferation:</b>	Zellvermehrung durch Zellteilung
<b>Reaktanten:</b>	siehe Edukte
<b>Reaktionskinetik:</b>	Lehre der Geschwindigkeit chemischer Vorgänge
<b>Thermodynamik:</b>	Lehre von den Energieumwandlungen im Verlauf chemischer oder physikalischer Prozesse