



«Σχολή Φυσικών Επιστημών»

«Μεταπτυχιακές Σπουδές στα Μαθηματικά (ΜΣΜ)»

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Μαθηματικά μοντέλα διάχυσης στη βιολογία μέσω της μελέτης λύσεων
οδεύοντος κύματος και της ευστάθειας των κυματικών λύσεων»

«ΟΡΦΑΝΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ»

Επιβλέπων καθηγητής: «ΧΡΗΣΤΟΣ ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΣ»

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής: «ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΣ»

Πάτρα, «Μάρτιος» «2025»

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του/της φοιτητή («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.

«Μαθηματικά μοντέλα διάχυσης στη βιολογία μέσω της μελέτης λύσεων
οδεύοντος κύματος και της ευστάθειας των κυματικών λύσεων»

«ΟΡΦΑΝΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ»

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής:

«ΧΡΗΣΤΟΣ ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΣ»

«Καθηγητής, Τμήμα Μαθηματικών,
Πανεπιστήμιο Αιγαίου»

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής:

«ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΣ»

«Καθηγητής, Τμήμα Μαθηματικών,
Πανεπιστήμιο Αιγαίου»

Πάτρα, «Μάρτιος» «2025»

«Ευχαριστώ τον Θεό που μου έδωσε όρεξη για γνώση, τον πατέρα μου για την στήριξη και την βοήθεια που μου παρείχε σε όλη αυτήν την πορεία του μεταπτυχιακού και τον καθηγητή κ. Νικολόπουλο Χρήστο για την εξαιρετική του καθοδήγηση και συνεργασία.»

Περίληψη

Η καρκινική εισβολή είναι ένα πολύπλοκο βιολογικό φαινόμενο που μπορεί να μοντελοποιηθεί αποτελεσματικά με ελαχιστοποιημένα συστήματα μερικών διαφορικών εξισώσεων αντίδρασης-διάχυσης. Η παρούσα εργασία καταπιάνεται με ένα τέτοιο σύστημα και μελετά μέσα από την αναλυτική περιγραφή του την ύπαρξη και ευστάθεια των λύσεων μέσω της προοπτικής των λύσεων οδεύοντος κύματος και την χρήση της μεθόδου της παραμέτρου βολής. Πραγματοποιείται η αριθμητική επίλυση για διάφορες τιμές των παραμέτρων του συστήματος και εξάγονται συμπεράσματα για την συμπεριφορά των λύσεων. Το υπό μελέτη σύστημα αναπτύσσεται περαιτέρω με χρήση ολοκληρωτικών εξισώσεων και ακόλουθη μελέτη των πορτραίτων φάσης του, με σκοπό να φανεί αν οι μη-τοπικές αλληλεπιδράσεις μπορεί να επηρεάζουν την καρκινική εισβολή και πώς. Τέλος, γίνεται σύγκριση του διαφορικού και ολοκληρο-διαφορικού συστήματος, ώστε να φανούν ομοιότητες και διαφορές ως προς την συμπεριφορά των λύσεων και την αντίστοιχη βιολογική ερμηνεία τους.

Λέξεις – Κλειδιά

Καρκινική Εισβολή

Μερικές Διαφορικές Εξισώσεις

Εξισώσεις Αντίδρασης-Διάχυσης

Λύσεις Οδεύοντος Κύματος

Παράμετρος Βολής

Ολοκληρο-Διαφορικές Εξισώσεις

Ευστάθεια

«Mathematical models of diffusion in biology through the studying of travelling wave solutions and the stability of the wave solutions»

«GEORGIOS ORFANAKIS»

Abstract

Cancer invasion is a complex biological phenomenon that can be effectively modelled using minimal partial derivative systems of reaction-diffusion equations. The current research project works on such a system focusing on a traveling wave approach to describe the spatial propagation of invasive fronts. A shooting parameter method is introduced based on the work of Colson et al. with stability analysis and numerical solutions, that depict the trajectories of solutions for different values of the shooting parameter and the propagation velocity. These are followed by their biological interpretation. The system is further developed with an integro-differential formulation in order to study non-local interactions. The analytical exploration of the system coupled with phase portraits reveal such change in behaviour of the solutions. The comparison of the two systems follows, coupled with the subsequent biological interpretation.

Keywords

Cancer Invasion

Partial Differential Equations

Reaction-Diffusion Equations

Travelling Wave Solutions

Shooting Parameter

Integrodifferential Equations

Stability

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη	v
Abstract	vi
Πίνακας Περιεχομένων	vii
Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων	x
Κατάλογος Πινάκων	xi
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια	xii
1 Εισαγωγή	1
2 Εισαγωγικές Έννοιες	2
2.1 Το κύμα στα μαθηματικά	2
2.2 Λύσεις οδεύοντος κύματος (TWS)	2
2.3 Η περίπτωση της εξίσωσης Fisher	3
2.3.1 Αναγωγή σε αδιάστατη μορφή:	3
2.3.2 Ύπαρξη οδεύοντος κύματος	4
2.3.3 Ανάλυση Ευστάθειας	4
2.3.4 Απόδειξη ύπαρξης λύσης οδεύοντος κύματος	7
2.3.5 Υπολογισμός Κυματικής Ταχύτητας	9
2.3.5.1 Ανάλυση ρόλου κυματικής ταχύτητας	10
2.3.5.2 Κυματική ταχύτητα και σύνδεση με περιοχή-παγίδα	15
2.4 Ευστάθεια λύσης οδεύοντων κυμάτων υπό μικρές διαταραχές και $c > 2$	15
3 Καρκινική εισβολή και μοντελοποίηση	20
3.1 Μη-γραμμική εκφυλιστική διάχυση: από βαθμωτή σε πολυδιάστατη ανάλυση	21
3.2 Ελαχιστοποιημένο μοντέλο καρκινικής εισβολής των Colson et al.	22
3.3 Το πρόβλημα οδεύοντος κύματος	25
3.4 Ασθενής λύση TWS - τι είναι η ασθενής λύση (TWS) για την δεδομένη κατηγορία εξισώσεων	26
3.4.1 Ασθενείς παράγωγοι	26
3.4.2 Ασθενής λύση για μέτωπο κύματος (N,M,c)	27
3.4.3 Ασθενής λύση για την συγκεκριμένη περίπτωση μελέτης	29
3.5 Τεχνική επίλυσης ανωμαλιών του ΣΔΕ	30
3.5.1 Απόδειξη μετάβασης από το σύστημα (3.4 a,b) στο (3.11 a,b) μέσω (3.9) , (3.10):	30
3.5.2 Καταληκτικό σύστημα ΣΔΕ	32
3.6 Περιοχές λύσης του συστήματος (3.10 a-c)	34
3.6.1 Ανάλυση Σημείου Ισορροπίας P_1 του οδεύοντος κύματος	35
3.6.1.1 Τοπική ανάλυση του σημείου ισορροπίας $P_1 = (1,0,0)$.	35

3.6.1.2	Συμπερασματολογία για σημείο ισορροπίας P_1 $(n,p,m)=(1,0,0)$	39
3.7	Για το Θεώρημα Κεντρικής Πολλαπλότητας	40
3.7.1	Διατύπωση Θεωρήματος Κεντρικής Πολλαπλότητας	40
3.7.2	Εφαρμογή Θεωρήματος Κεντρικής Πολλαπλότητας στο υπάρχον σύστημα	41
3.7.2.1	Μετατροπή συστήματος 2.12 a-c στο 3.11 a-c λόγω μη-υπερβολικού σημείου ισορροπίας	41
3.7.2.2	Κατασκευή της συνάρτησης $P(n, m)$	43
3.7.2.3	Κατασκευή ασυμπτωτικών συνθηκών	45
3.8	Η παράμετρος βολής	47
3.8.1	Συμπεριφορά των λύσεων στο Άπειρο	49
3.8.2	Σημαντικά λήμματα των Colson et al.	52
3.8.3	Τι συμβαίνει όμως με το σημείο ισορροπίας $0,0, m, m \in [0,1)$;	53
3.9	Επεξήγηση φυσικής σημασίας περιοχών D_1, D_2	57
3.10	Σύγκριση χρήσης Θεωρήματος Κεντρικής Πολλαπλότητας και Περιοχής Παγίδας υπό Παράμετρο Βολής	58
3.10.1	Παράμετρος βολής α και σχέση με ΚΘΠ και Περιοχή Παγίδα	60
3.10.2	Σχέση παραμέτρου βολής με ECM, όρο διάχυσης και ταχύτητα κυματικής διάδοσης	63
4	Μελέτη ελαχιστοποιημένου μοντέλου καρκινικής εισβολής με χρήση πυρήνα και ολοκληρο-διαφορικών εξισώσεων	65
4.1	Οδεύον κύμα και ολοκληρο-διαφορική μορφή	65
4.2	Σημεία ισορροπίας του συστήματος	66
4.3	Μελέτη ευστάθειας	67
4.4	Ελάχιστη Κυματική Ταχύτητα Διάδοσης	70
4.5	Σύγκριση αποτελεσμάτων μεθόδων Παραμέτρου Βολής και Ολοκληρο-διαφορικού Πυρήνα	71
5	Αριθμητική επίλυση συστημάτων και Πορτραίτα Φάσης	72
5.1	Επίδραση των c, α και ερμηνεία του 3-Δ Φασικού χώρου	72
5.1.1	Επίδραση της c (Απόσβεση και ρυθμός ανάπτυξης)	73
5.1.2	Επίδραση της παραμέτρου βολής α επί της $m(y)$	74
5.1.3	Ερμηνεία του 3-Δ Φασικού χώρου (n,p,m)	74
5.2	Σύνδεση της συμπεριφοράς λύσεων στον (n,p,m) -φασικό χώρο με την κρίσιμη ταχύτητα και την ύπαρξη λύσεων, για τις διάφορες τιμές της παραμέτρου βολής α	75
5.2.1	Τιμές παραμέτρου βολής α και κρίσιμη ταχύτητα	75
5.2.2	Πώς η παράμετρος βολής α επηρεάζει τον (n,p,m) -φασικό χώρο	76
5.2.3	Συμπερασματολογική σύνδεση με εξίσωση αντίδρασης-διάχυσης Fisher-KPP	76
5.3	Αριθμητική επίλυση του συστήματος ολοκληρο-διαφορικής μορφής με χρήση πυρήνα	77
5.3.1	Μη-τοπικές αλληλεπιδράσεις και Δυναμική συστήματος	78
6	Γενικά Συμπεράσματα	81

7	Βιβλιογραφία	83
8	Παράρτημα Α	85
8.1	Κώδικας γραφημάτων	85
8.1.1	Υπερβολική τροχιά (Octave)	85
8.1.2	Σύγκριση φθίνουσας συμπεριφοράς (Python)	85
8.1.3	Τύπος ευστάθειας Σημείων Ισορροπίας (Wolfram-Mathematica)	86
8.1.4	Ελάχιστη κυματική ταχύτητα διάδοσης (Python)	89
8.1.5	Κίνηση της τροχιάς της λύσης οδεύοντος κύματος με βάση την τεχνική που χρησιμοποιείται για τις εκάστοτε τιμές της πυκνότητας της ECM (python)	90
8.1.6	3-Διάστατο φασικό διάγραμμα για τιμές c και α (Octave)	92
8.1.7	Ε ως H - Πορτραίτα φάσης για διαφορετικές τιμές πυρήνα (A ως Δ) (Octave)	94

Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων

Εικόνα 1 Ετεροκλινική τροχιά στο (V,W) -πεδίο	8
Εικόνα 2 Συμπεριφορά τροχιών στην γειτονιά του σημείου A	8
Εικόνα 3 Σύγκριση Εκθετικής και Αλγεβρικής φθίνουσας συμπεριφοράς για διαφορετικούς ρυθμούς διάχυσης (D)	14
Εικόνα 4 Δυναμική στο (n,p) -πεδίο για $m=0.5$	35
Εικόνα 5 Ελάχιστη Κυματική Ταχύτητα Διάδοσης και Πυκνότητα ECM	57
Εικόνα 6 Σημείο Ισορροπίας, τιμές παραμέτρου βολής, μέθοδος αντιμετώπισης	61
Εικόνα 7 Κίνηση της τροχιάς της λύσης οδεύοντος κύματος με βάση την τεχνική που χρησιμοποιείται για τις εκάστοτε τιμές της πυκνότητας της ECM	62
Εικόνα 8 Τρισδιάστατο Φασικό διάγραμμα συστήματος (n,p,m) -πεδίου.....	73
Εικόνα 9 Πορτραίτα φάσης για τιμή πυρήνα $G=1$ και ταχύτητες διάδοσης $c=\{0.1, 1.5, 2.0, 4.0\}$	78
Εικόνα 10 Πορτραίτα φάσης για τιμή πυρήνα $G=3$ και ταχύτητες διάδοσης $c=\{0.1, 1.5, 2.0, 4.0\}$	79
Εικόνα 11 Πορτραίτα φάσης για τιμή πυρήνα $G=5$ και ταχύτητες διάδοσης $c=\{0.1, 1.5, 2.0, 4.0\}$	79
Εικόνα 12 Πορτραίτα φάσης για τιμή πυρήνα $G=10$ και ταχύτητες διάδοσης $c=\{0.1, 1.5, 2.0, 4.0\}$	80

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1 Σημεία Ισορροπίας και επεξήγηση τους	25
Πίνακας 2 Διάκριση χρήσης θεωρήματος Κεντρικής Πολλαπλότητας και περιοχής παγίδας με παράμετρο βολής για την μοντελοποίηση της εισβολής καρκινικού όγκου	59
Πίνακας 3 Παράμετρος βολής α και σχέση με ΚΘΠ και Περιοχή Παγίδα.....	60
Πίνακας 4 Τιμή παραμέτρου βολής και συσχέτιση με ECM και μεθόδου αντιμετώπισης του προβλήματος	61
Πίνακας 5 Σχέση παραμέτρου βολής με ECM, όρο διάχυσης και ταχύτητα κυματικής διάδοσης.....	64
Πίνακας 6 Σύγκριση Ευστάθειας Σημείων Ισορροπίας Διαφορικού και Ολοκληρο- διαφορικού συστήματος	71

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

ΕΑΠ	Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο
TWS	λύση οδεύοντος κύματος
wTWS	ασθενής λύση οδεύοντος κύματος
ΣΔΕ	συνήθεις διαφορικές εξισώσεις
ΜΔΕ	μερικές διαφορικές εξισώσεις
ΘΚΠ	θεώρημα κεντρικής πολλαπλότητας

1 Εισαγωγή

Η καρκινική εισβολή είναι μια περίπλοκη διαδικασία που ενέχει πλήθος αλληλεπιδράσεων μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και του υγιούς ιστού που της αντιπαράτίθεται και ονομάζεται εξωκυτταρική μήτρα (extracellular matrix - ECM). Μάλιστα σημαντικό ρόλο παίζουν τα ένζυμα διάσπασης της μήτρας αυτής που προέρχονται από τα καρκινικά κύτταρα. Μαζί με την ενεργή κυτταρική μετανάστευση, είτε ατομική είτε συλλογική, και την αυξημένη κυτταρική αναπαραγωγή από μέρους του όγκου, έχουμε ένα σύνολο διαδικασιών που επιτρέπουν την τοπική διάδοση των καρκινικών κυττάρων στον περιβάλλοντα ιστό. [1]

Στην παρούσα εργασία θα παρουσιαστεί ένα μαθηματικό μοντέλο που περιγράφει την διαδικασία εισβολής καρκινικού όγκου σε υγιή ιστό με χρήση ΜΔΕ αντίδρασης-διάχυσης και λύσεων οδεύοντος κύματος. Ο κύριος όγκος αποτελεσμάτων προέρχονται από την καινοτόμο εργασία των Colson et al, ενώ επιχειρείται η περεταίρω διερεύνηση του μοντέλου αυτού για μη-τοπικές αλληλεπιδράσεις με χρήση ολοκληρο-διαφορικών εξισώσεων. Παρουσιάζονται βασικές εισαγωγικές έννοιες απαραίτητες για την μοντελοποίηση, την διερεύνηση της ύπαρξης και ευστάθειας των λύσεων και της δυναμικής των παρουσιαζόμενων συστημάτων. Τέλος, πραγματοποιείται η αριθμητική επίλυση για διάφορες τιμές των παραμέτρων τόσο του διαφορικού όσο και του ολοκληρωτικού μοντέλου και η ακόλουθη επεξήγηση της φυσικής σημασίας των παρουσιαζόμενων αποτελεσμάτων.

2 Εισαγωγικές Έννοιες

Ως οδεύον κύμα ορίζεται μια περιοδική κυματική κατανομή που κινείται με σταθερή ταχύτητα προς ορισμένη κατεύθυνση, όπως για παράδειγμα συμβαίνει με τα κύματα ήχου στον αέρα ή τα κύματα στο νερό. Ολόκληρη η κατανομή μετατοπίζεται χωρίς να αλλάζει η μορφή της κατά το πέρασμα του χρόνου, με τους κόμβους να μετακινούνται στην κατεύθυνση της κυματικής διάδοσης. [7]

2.1 Το κύμα στα μαθηματικά

Η πιο απλή περίπτωση μαθηματικού κύματος είναι η συνάρτηση της μορφής $u(x,t)=f(x-ct)$. Θεωρούμε την σύμβαση $c>0$. Χαρακτηριστική περίπτωση κυματικής λύσης για την εξίσωση μεταφοράς με σταθερό συντελεστή δηλαδή την $u_t+cu_x=0$. Στο $t=0$ το κύμα έχει μορφή $f(x)$ που είναι το αρχικό μέτωπο κύματος (προφίλ). Τότε η $f(x-ct)$ αναπαριστά το μέτωπο σε χρόνο t , δηλαδή το αρχικό μέτωπο μετατοπισμένο δεξιά κατά ct χωρικές μονάδες. Έτσι η σταθερά c αναπαριστά την ταχύτητα του κύματος και η $u(x,t)=f(x-ct)$ αντιπροσωπεύει το κύμα που ταξιδεύει δεξιά με ταχύτητα $c>0$. Ομοίως, η $u(x,t)=f(x+ct)$ αντιπροσωπεύει το κύμα που ταξιδεύει αριστερά με ταχύτητα $c>0$. Αυτά τα κύματα διαδίδονται ατάραχα επί των γραμμών $x \pm ct = \text{σταθερά}$. [7], [9]

2.2 Λύσεις οδεύοντος κύματος (TWS)

Θεωρούμε ένα μοντέλο για τη περιγραφή της εξέλιξης ενός πληθυσμού που δίνεται από την ΣΔΕ:

$$u'(t) = a(u(t)) \cdot u(t), u(0) = u_0,$$

όπου η συνάρτηση $u(t)$ αναπαριστά τον πληθυσμό σε χρόνο t και $a(u)$ ο ρυθμός αύξησης εξαρτώμενος από την συνάρτηση $u(t)$. Το μοντέλο δείχνει ότι ο πληθυσμός αλλάζει με ρυθμό ανάλογο του τωρινού μεγέθους του πληθυσμού. Επιπλέον αν θεωρήσουμε την λογιστική εξίσωση:

$$a(u) = a \cdot \left(1 - \frac{u(t)}{u_\infty}\right),$$

για θετικές παραμέτρους a, u_∞ , τότε ο πληθυσμός αυξάνει, όταν ο πληθυσμός είναι μικρότερος της οριακής τιμής u_∞ , ενώ ο πληθυσμός μειώνεται όταν η u ξεπεράσει αυτήν την τιμή u_∞ .

Επομένως το μοντέλο προβλέπει συμπεριφορά ποιοτικά συνεπή με την συμπεριφορά πληθυσμών που παρατηρούμε.

Αυτή η αυτόνομη ΣΔΕ έχει κρίσιμα σημεία στο $u = 0$ και στο $u = u_\infty$, όπου το 1^ο είναι ασταθές και το 2^ο ευσταθές. Έτσι ο πληθυσμός τείνει στο u_∞ , δηλαδή $u(t) \rightarrow u_\infty$ καθώς $t \rightarrow \infty$ ανεξάρτητα από τις αρχικές συνθήκες. Αυτή η εξίσωση είναι ειδική περίπτωση της γενικής αυτόνομης εξίσωσης $u'(t) = F(u(t))$.

Η εξίσωση

$$\frac{\partial u(x,t)}{\partial t} - \nabla^2 u(x,t) = F(u(x,t)), x \in \mathbb{R}^n, t > 0, \quad (2.1)$$

μπορεί να θεωρηθεί ως προσπάθεια εισαγωγής του μηχανισμού διάχυσης στο πληθυσμιακό μοντέλο.

Θα μελετήσουμε εξισώσεις της μορφής αυτής για $n=1$, δηλαδή για $x \in \mathbb{R}$, οπότε η ΜΔΕ γράφεται:

$$\frac{\partial u(x,t)}{\partial t} - \frac{\partial^2 b(u(x,t))}{\partial x^2} = F(u(x,t)), b'(u) > 0,$$

όπου $b(u)$ ταυτοτική, και η μορφή αυτή της εξίσωσης (2.1) συναντάται σε πολλά βιολογικά φαινόμενα και ονομάζεται εξίσωση αντίδρασης-διάχυσης. [12]

Ο όρος $b(u(x,t))$ αναπαριστά το πώς η διάχυση εξαρτάται από την μεταβλητή u . Η $b(u)$ μπορεί να είναι μη-γραμμική συνάρτηση της u . Αν η $b'(u) > 0$, τότε η διαδικασία διάχυση είναι πρόσθια παραβολική, τυπική ενός καλώς τοποθετημένου προβλήματος.

Όταν $b(u)=u$, τότε $\partial_{xx} b(u(x,t)) = \partial_{xx} u(x,t)$. Σε αυτήν την περίπτωση έχουμε γραμμική διάχυση όπως για παράδειγμα κατά την διάχυση Fick, όπου η ροή u είναι ανάλογη τη βαθμίδωσης της u . Στην εξίσωση Fisher ειδικότερα έχουμε:

$$\partial_t u = D \partial_{xx} u + au(1 - \frac{u}{u^*})$$

Που αποτυπώνει ότι η διάχυση της u είναι ανεξάρτητη από την συγκέντρωση, δηλαδή η διάχυση είναι ομοιόμορφη. Αν για παράδειγμα ίσχυε ότι $b(u) = u^m, m \in \mathbb{R}$, τότε θα είχαμε μη γραμμική διάχυση.

2.3 Η περίπτωση της εξίσωσης Fisher

Η εξίσωση αντίδρασης-διάχυσης με θετικές σταθερές παραμέτρους D, a, u_∞ :

$$\frac{\partial u(x,t)}{\partial t} - D \frac{\partial^2 b(u(x,t))}{\partial x^2} = a \cdot u(x,t) \left(1 - \frac{u(x,t)}{u_\infty}\right), \quad (2.2)$$

και ονομάζεται εξίσωση Fisher και θεωρείται μοντέλο ανάπτυξης πληθυσμών. Οι παράμετροι έχουν τις ακόλουθες διαστάσεις:

D = σταθερά διάχυσης (L^2, T^{-1}), όπου L μονάδες μήκους και T μονάδες χρόνου, a = ρυθμός ανάπτυξης (T^{-1}), u_∞ = φέρουσα ικανότητα (αριθμός ατόμων). [12]

2.3.1 Αναγωγή σε αδιάστατη μορφή:

Είναι σύνηθες και ιδιαίτερα χρήσιμο να γράφουμε τις ΜΔΕ σε όρους αδιάστατων μεταβλητών. Ορίζουμε:

$$\tau = at, z = x \sqrt{\frac{a}{D}}, v = \frac{u(x,t)}{u_\infty}$$

και η εξίσωση (2.2) γράφεται

$$\partial_{\tau} v(z, \tau) - \partial_{zz} v(z, \tau) = v(1 - v), \quad (2.3)$$

με την $b(u)$ ταυτοτική. [2]

2.3.2 Ύπαρξη οδεύοντος κύματος

Για την διερεύνηση ύπαρξης λύσης οδεύοντος κύματος, υποθέτουμε $v(z, \tau) = V(z - c\tau)$ με $s = z - c\tau$ και $V(s) \rightarrow \text{σταθερές τιμές}$, καθώς $s \rightarrow \pm\infty$, χωρίς απαραίτητα $V^{\infty}(s) = V^{-\infty}(s)$. Αν ισχύει η τελευταία σχέση, τότε λέμε ότι έχουμε παλμό.

Με βάση τα παραπάνω καταλήγουμε στο σύστημα

$$V_{\tau} = -cV', \quad V_z = V', \quad V_{zz} = V'',$$

και η (2.3) γράφεται

$$-cV'(s) - V''(s) = V(s)(1 - V(s)), \quad -\infty < s = z - c\tau < \infty. \quad (2.4)$$

Η εξίσωση (3.4) ανάγεται στο ακόλουθο αυτόνομο δυναμικό σύστημα:

$$V'(s) = W(s) \text{ ή } V''(s) = W'(s), \quad W'(s) = -cW(s) - V(s)(1 - V(s)).$$

Έχουμε, λοιπόν το σύστημα:

$$\begin{cases} V'(s) = W(s) \\ W'(s) = -cW(s) - V(s)(1 - V(s)). \end{cases} \quad (2.5) [12]$$

2.3.3 Ανάλυση Ευστάθειας

Για την ανάλυση ευστάθειας απαιτείται η δημιουργία Ιακωβιανού πίνακα και η εύρεση των μερικών παραγώγων.

Είναι, λοιπόν,

$$\frac{\partial W(s)}{\partial V} = 0, \quad \frac{\partial W(s)}{\partial W} = 1$$

και

$$\frac{\partial (-cW(s) - V(s)(1 - V(s)))}{\partial V} = 2V - 1,$$

ενώ

$$\frac{\partial (-cW(s) - V(s)(1 - V(s)))}{\partial W} = -c.$$

Παίρνουμε τελικά το Ιακωβιανό πίνακα:

$$J(V, W) = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 2V - 1 & -c \end{pmatrix}.$$

Για την εύρεση των ιδιοτιμών έχουμε:

$$\det(J - \lambda I) = 0 \quad \text{ή} \quad \det \begin{pmatrix} -\lambda & 1 \\ 2V - 1 & -c - \lambda \end{pmatrix} = 0,$$

ή

$$\lambda^2 + c\lambda + 1 - 2V = 0.$$

Οπότε,

$$\Delta = c^2 - 4(1 - 2V),$$

και άρα

$$\lambda = \frac{-c \pm \sqrt{c^2 - 4(1 - 2V)}}{2}.$$

Τα κρίσιμα σημεία βρίσκονται από τις σχέσεις:

$$\begin{cases} V'(s) = 0 = W(s) \\ W'(s) = 0 = -cW(s) - V(s)(1 - V(s)). \end{cases}$$

Συνεπώς,

$$-c \cdot 0 - V(s)(1 - V(s)) = 0,$$

ή

$$V(s)(1 - V(s)) = 0$$

και άρα

$$V(s) = 0 \quad \text{ή} \quad V(s) = 1.$$

Δηλαδή

$$(V, W)^* = \{(0, 0), (1, 0)\}.$$

- Συγκεκριμένα στο **σημείο ισορροπίας (0,0)** έχουμε:

$$\lambda = \frac{-c \pm \sqrt{c^2 - 4(1 - 2 \cdot 0)}}{2} \quad \text{ή} \quad \lambda = \frac{-c \pm \sqrt{c^2 - 4}}{2}.$$

Δεδομένου ότι $c > 0$, αν $c > 2$, τότε

$$\lambda = \frac{-c \pm \sqrt{c^2 - 4}}{2} < 0.$$

Αφού, λοιπόν, έχουμε **πραγματικές αρνητικές ιδιοτιμές**, τότε το σημείο ισορροπίας είναι Ευσταθής Κόμβος.

Αν $0 < c < 2$, τότε

$$\lambda = \frac{-c \pm \sqrt{c^2 - 4}}{2} \in \mathbb{C} \text{ και } \lambda = \alpha \pm \beta i, \alpha < 0 \text{ και } \alpha \in \mathbb{R}^*.$$

Άρα έχουμε **μιγαδικές ιδιοτιμές με αρνητικό πραγματικό μέρος** και έτσι το σημείο ισορροπίας είναι Ευσταθής Σπείρα.

- Συγκεκριμένα στο **σημείο ισορροπίας (1,0)** έχουμε:

$$\lambda = \frac{-c \pm \sqrt{c^2 - 4(1-2 \cdot 1)}}{2},$$

ή

$$\lambda = \frac{-c \pm \sqrt{c^2 + 4}}{2}.$$

Δεδομένου ότι $c > 0$:

Παίρνουμε **πραγματικές ιδιοτιμές με αντίθετα πρόσημα**, και έτσι το σημείο ισορροπίας είναι Σάγμα για κάθε c και ως εκ τούτου Ασταθές.

- Επιπλέον για το **σημείο ισορροπίας (0,0)** όσων αφορά στην **συμπεριφορά** των λύσεων του συστήματος προκύπτει ότι:

$(V(s), W(s)) \rightarrow (0,0)$ καθώς $s \rightarrow \infty$ και $(V(s), W(s)) \rightarrow (V_0, W_0)$ καθώς $s \rightarrow -\infty$, αφού το σημείο ισορροπίας είναι Ευσταθές.

- Αν $0 < c < 2$, τότε έχω Σπείρα και η V παίρνει θετικές και αρνητικές τιμές, καθώς $s \rightarrow \infty$ που δεν έχει νόημα, αφού δεν υφίσταται αρνητικός πληθυσμός.
- Αν $c > 2$, τότε έχω Κόμβο και $V > 0$ διαρκώς με $V' < 0 \Rightarrow W > 0$ διαρκώς, το οποίο είναι δεκτό.
- Επιπλέον για το **σημείο ισορροπίας (1,0)** όσων αφορά στην **συμπεριφορά** των λύσεων του συστήματος προκύπτει ότι:

Στην περίπτωση που $V_0 = 1, W_0 = 0$ έχουμε Σάγμα. Δηλαδή υπάρχει τροχιά που κινείται προς την πηγή και είναι ετεροκλινής, όπως θα αποδείξουμε στην επόμενη παράγραφο, αφού ξεκινάει από το ένα σημείο ισορροπίας και καταλήγει στο άλλο σημείο ισορροπίας. Συνεπώς, θα αποτελεί λύση οδεύοντος κύματος για την εξίσωση Fisher. Το στοιχείο $V=V(s)$ της ετεροκλινούς τροχιάς είναι ομαλή συνάρτηση, τέτοια ώστε $V'(s)=W(s)$ από το σύστημα (2.5) με την V να πέφτει από το $1 \rightarrow 0 \Rightarrow V'(s) < 0 \Rightarrow W(s) < 0 \forall s$. Συνεπώς, $V(s) \rightarrow 1$ καθώς $s \rightarrow -\infty$ και $V(s) \rightarrow 0$ καθώς $s \rightarrow \infty$, ώστε 0 και 1 οι καταστάσεις μπροστά και πίσω από το κύμα, αντίστοιχα.

Η μονοτονικά μειούμενη συνάρτηση V , είναι η κυματομορφή που διαδίδεται με ταχύτητα, για την οποία αναγκαστικά θα ισχύει $c > 2$, όπως αποδείχτηκε για σημείο ισορροπίας $(0,0)$. [12], [8]

2.3.4 Απόδειξη ύπαρξης λύσης οδεύοντος κύματος

Θέλουμε να αποδείξουμε ότι υπάρχει ετεροκλινής τροχιά. Στο πεδίο (V, W) :

Έχουμε το σύστημα:

$$\begin{cases} V'(s) = W(s) \\ W'(s) = -cW(s) - V(s)(1 - V(s)). \end{cases}$$

Όταν $W'(s)=0$, τότε

$$W'(s) = -cW(s) - V(s)(1 - V(s)) = 0,$$

ή

$$cW(s) = -V(s)(1 - V(s)),$$

ή

$$W(s) = -\frac{1}{c}V(s)(1 - V(s)),$$

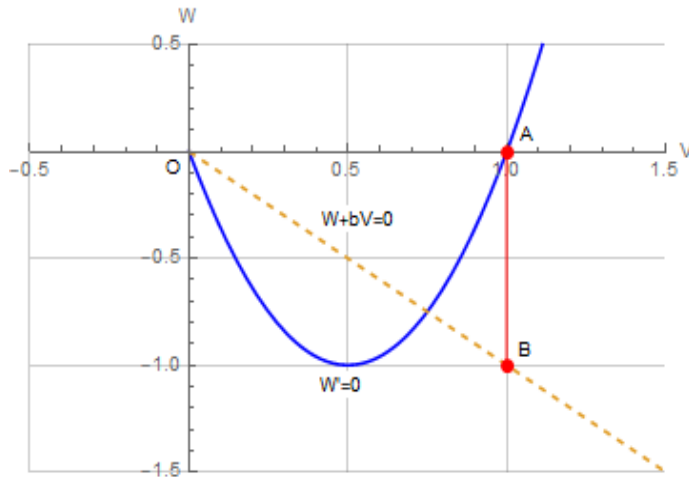
δηλαδή πρόκειται για **παραβολή** και γνωρίζουμε, ότι V πέφτει από την τιμή 1 στο 0.

Συνεπώς ισχύει ότι: $V' < 0 \Rightarrow V' = W < 0$.

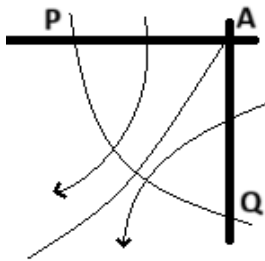
Στην τριγωνική περιοχή OAB , όπου ο ευσταθής κόμβος είναι στο $O(0,0)$ και το Σάγμα στο $A(1,0)$ και OB η ευθεία $W = -bV$ ή $W + bV = 0$ για $b > 0$, η παραβολή

$W = -\frac{1}{c}V(1 - V)$ είναι η καμπύλη επί της οποίας $W'(s) = 0$ και $V' = W < 0$.

Επιπλέον, $W'(s) < 0$ και $V' = 0$ **επί της OA** και $W' > 0$ και $V' < 0$, αφού $V' = W < 0$, **επί της AB** . Οι τροχιές εντός της OAB περιοχής δεν φεύγουν εκτός της στην πρόσθια κατεύθυνση, μέσω των OA ή OB .



Εικόνα 1 Ετεροκλινική τροχιά στο (V, W) -πεδίο



Εικόνα 2 Συμπεριφορά τροχιών στην γειτονιά του σημείου A

Θεωρούμε την περιοχή στην γειτονιά του σημείου A. Αν αφήσουμε το $s \rightarrow -\infty$ κινούμαστε πίσω μέσω της τροχιάς που κόβει το τόξο PQ κοντά στο σημείο P. Ένα τέτοιο τόξο εξέρχεται του OAB κάτω από το A. Συνεπώς, υπάρχει τροχιά που περνάει από το σημείο A, καθώς $s \rightarrow -\infty$. [12],[10],[11]

Εστιάζουμε τώρα στο ευθύγραμμο τμήμα OB με εξίσωση $W + bV = 0$ για $b > 0$:
Αν μια τροχιά διέρχεται του OB από δεξιά προς αριστερά στο $s=s_0$, τότε η ποσότητα $W(s) + bV(s)$ μειώνεται από κάποια θετική τιμή, όταν $s < s_0$, δεξιά του OB σε κάποια αρνητική τιμή, όταν $s > s_0$ στην αριστερή πλευρά της OB. Για να έχουμε, λοιπόν, τροχιά να εξέρχεται του τριγώνου OAB μέσω της OB στο $(V(s_0), W(s_0))$ πρέπει:

$$W'(s_0) + bV'(s_0) < 0 \quad \text{και} \quad W'(s_0) + bV'(s_0) = 0.$$

Όμως, οι εξισώσεις του δυναμικού συστήματος

$$\begin{cases} V'(s) = W(s) \Rightarrow bV'(s) = bW(s) \\ W'(s) = -cW(s) - V(s)(1 - V(s)), \end{cases}$$

αν προστεθούν κατά μέλη δίνουν:

$$W' + bV' = -cW - V(1 - V) + bW \quad \text{ή} \quad W' + bV' = (b - c)W - V(1 - V).$$

Ειδικότερα, επί της OB από $W'(s_0) + bV'(s_0) = 0$ παίρνουμε:

$$W'(s_0) + bV'(s_0) = (b - c)(-bV(s_0)) - V(s_0)(1 - V(s_0)),$$

ή

$$W'(s_0) + bV'(s_0) = V(s_0)[-b(b - c) - 1 + V(s_0)]$$

που για $b=c/2>0$, ($c>0$), δίνει:

$$\begin{aligned} W'(s_0) + bV'(s_0) &= V(s_0)[-b^2 + bc - 1 + V(s_0)] = V(s_0)\left[-\frac{c^2}{4} + \frac{c}{2}c - 1 + V(s_0)\right] = \\ &= V(s_0)\left[-\frac{c^2}{4} + \frac{c^2}{2} - 1 + V(s_0)\right] = V(s_0)\left[\frac{c^2}{4} - 1 + V(s_0)\right] > 0, \text{ αν } c^2 > 4. \end{aligned}$$

Όμως, η $W'(s_0) + bV'(s_0) < 0$ είναι προϋπόθεση, για να εξέρχεται τροχιά εκτός της OAB περιοχής μέσω OB στο $(V(s_0), W(s_0))$.

Άρα για $c^2 > 4$ **δεν** υπάρχει τροχιά που να εξέρχεται της OAB μέσω OB. Επομένως, οι πρόσθιες τροχιές **δεν εξέρχονται από καμία πλευρά του OAB** και αυτό αποτελεί περιοχή-παγίδα (trapping region) για το δυναμικό σύστημα. Συνεπώς, η τροχιά που τέμνει στο A καθώς $s \rightarrow -\infty$ πρέπει να τείνει και στο O, καθώς $s \rightarrow \infty$.

Αυτό αποτελεί συνέπεια του ότι κάθε τρίγωνο $OA'B'$ όμοιο του OAB είναι και αυτή περιοχή-παγίδα και καθώς τα $A', B' \rightarrow O$, οι τροχιές του τριγώνου σπρώχνονται προς το O.

Αυτό αποδεικνύει την ύπαρξη της τροχιάς που συνδέει το Σάγμα στο A στον Ευσταθή Κόμβο στο O. Επομένως, το στοιχείο $V(s)$ ικανοποιεί το σύστημα (2.4) και τις συνθήκες $V(s) \rightarrow 1$ καθώς $s \rightarrow -\infty$, $V(s) \rightarrow 0$ καθώς $s \rightarrow \infty$ και η $v(x, t) = V(x - ct)$ είναι λύση οδεύοντος κύματος για την (2.3) $\partial_\tau v(z, \tau) - \partial_{zz} v(z, \tau) = v(1 - v)$ εφόσον $c^2 > 4$, δηλαδή υπάρχει **ελάχιστη** ταχύτητα $c^2 > 4$, για να έχουμε οδεύον κύμα, αλλά **όχι μέγιστη**. [12],[8],[11]

2.3.5 Υπολογισμός Κυματικής Ταχύτητας

Η ύπαρξη τυχαίας μεγάλης κυματικής ταχύτητας δεν έχει φυσικό αντίκρισμα. Για την επίλυση αυτής της ανωμαλίας θεωρούμε πάλι το δυναμικό σύστημα (2.5):

$$\begin{cases} V'(s) = W(s) \text{ με } W(s) = V'(s) < 0 \\ W'(s) = -cW(s) - V(s)(1 - V(s)), \end{cases}$$

και έχουμε ότι στο σημείο $s=s_1$, όπου $W(s)$ φτάνει σε αρνητικό ελάχιστο, έχουμε:

$$W'(s_1)=0 \text{ ή } W' = -cW - V(1 - V) = 0,$$

ή

$$W = \frac{V(1-V)}{-c} \leq 0.$$

Παίρνουμε

$$\max|V'(s)| \leq |W(s_1)| \leq \frac{1}{4c} \text{ ή } c|W(s_1)| \leq \frac{1}{4},$$

ή

$$-\frac{1}{4} \leq cW(s_1) \leq \frac{1}{4}.$$

Επιπλέον $W < 0$ και έχει αρνητικό ελάχιστο. Συνεπώς,

$$-\frac{1}{4} \leq cW(s_1) \leq 0$$

και κρατώντας το αριστερό μέλος της τελευταίας εξίσωσης:

$$cW(s_1) \geq -\frac{1}{4},$$

ή

$$-cW(s_1) \leq \frac{1}{4},$$

ή

$$-c \frac{V(1-V)}{-c} \leq \frac{1}{4},$$

ή

$$V(s_1)(1 - V(s_1)) \leq \frac{1}{4}.$$

Δηλαδή η κυματική ταχύτητα c είναι αντιστρόφως ανάλογη της μέγιστης κλίσης της κυματομορφής $V=V(s)=1/4$, όπως προκύπτει από την $-cW(s_1) \leq \frac{1}{4}$ και την $V'(s) = W(s)$. Άρα μια απότομη κυματική μορφή ταξιδεύει πιο αργά από ότι κυματική μορφή βαθμωτής κλίσης. Συνεπώς, το $\max|\partial_x V(x, 0)| = \max|V'(s)|$ μπορεί να υπολογιστεί από τα δεδομένα και να είναι ένα άνω όριο στην ταχύτητα του κύματος. [12]

2.3.5.1 Ανάλυση ρόλου κυματικής ταχύτητας

Είναι καίριας σημασίας η πιο ενδελεχής ανάλυση του συγκεκριμένου αποτελέσματος μιας και θα υπάρξει προς το τέλος της εργασίας σύνδεση με την λύση ενός συστήματος ΜΔΕ αντίδρασης-διάχυσης, η οποία αντίθετα με εδώ κείται στον τρισδιάστατο χώρο.

Έχουμε: $W(s) = V'(s)$, όπου $V(s)$ το μέτωπο κύματος. Θεωρούμε την παράγωγο:

$$W'(s) = V''(s).$$

Η $W(s)$ φτάνει σε αρνητικό ελάχιστο στο $s=s_1$ που σημαίνει ότι $W'(s_1) = 0$. Έτσι στο $s=s_1$ χρησιμοποιούμε την διαφορική εξίσωση που ορίζει το $V(s)$. Έχουμε, λοιπόν, για την λύση οδεύοντος κύματος μια εξίσωση της μορφής:

$$cV'(s) = V''(s) + f(V),$$

όπου $f(V) = V(1 - V)$.

Αφού $W(s) = V'(s)$, αντικαθιστούμε και παίρνουμε:

$$cW(s) = W'(s) + V(1 - V).$$

Στο $s=s_1$:

$$W'(s_1) = 0$$

και έτσι

$$cW(s_1) = V(s_1)(1 - V(s_1)) ,$$

ή

$$cV'(s) = V(s_1)(1 - V(s_1)) .$$

Αφού η $f(V)$ έχει μέγιστο στο $V = \frac{1}{2}$,

τότε

$$V_{max} = \frac{1}{2}(1 - \frac{1}{2}) \text{ ή } V_{max} = \frac{1}{4} .$$

Και έτσι

$$c|W(s_1)| = \frac{1}{4} ,$$

ή

$$|W(s_1)| \leq \frac{1}{4c} .$$

Μιας και η **μέγιστη κλίση του κύματος** δίνεται από την

$$\max|V'(s)| = \max |W(s)|$$

τελικά παίρνουμε:

$$\max|V'(s)| \leq \frac{1}{4c} .$$

Επεξήγηση λύσης:

Έχουμε, λοιπόν, τις εξής βασικές ποσότητες:

- c , ταχύτητα διάδοσης του κύματος
- $V(s)$, το μέτωπο του κύματος
- $V'(s)$ την κλίση του μετώπου.

Κατά την στιγμή που έχουμε την μέγιστη κλίση $\max|V'(s)|$ ισχύει:

- Αν το κύμα είναι απότομο, δηλαδή $\max|V'(s)|$ μεγάλο, τότε c θα είναι μικρό.
- Αν το κύμα είναι ομαλά διαδιδόμενο, δηλαδή $\max|V'(s)|$ μικρό, τότε c θα είναι μεγάλο.

Η ταχύτητα κυματικής διάδοσης, λοιπόν, είναι αντιστρόφως ανάλογη της μέγιστης κλίσης του κύματος $V(s)$. Αυτό οδηγεί στο εξής θεμελιακό συμπέρασμα:

Συμπέρασμα: Τα απότομα κυματικά μέτωπα ταξιδεύουν πιο αργά, ενώ τα πιο ομαλά ταξιδεύουν ταχύτερα.

Αυτός ο μαθηματικός περιορισμός δημιουργεί φυσικούς περιορισμούς στην ταχύτητα διάδοσης του κύματος, αποτρέποντας οποιαδήποτε τυχαία γρήγορα κύματα. Ειδικότερα, αν c πολύ μικρό, τότε το κύμα θα είχε ανάγκη μιας άπειρα απότομης κλίσης, ώστε να ικανοποιείται η δυναμική εξίσωση του συστήματος :

$$\begin{cases} W(s) = V'(s) \\ cW(s) = -W'(s) - f(V), \end{cases}$$

δηλαδή η

$$cV'(s) = -V''(s) - f(V).$$

Τα πραγματικά συστήματα, όμως, δεν μπορούν να διατηρήσουν τέτοιες κλίσεις λόγω **διάχυσης**.

Επανεξετάζοντας την λύση του συστήματος με συντελεστή διάχυσης $D \neq 1$, που προηγουμένως είχαμε υποθέσει, έχουμε:

$$DV'' + cV' + V(1 - V) = 0$$

που στο μέτωπο:

$$V \approx 0 \text{ ή } V(1 - V) \approx V.$$

Και έτσι παίρνουμε την ΣΔΕ:

$$V'' + cV' + V = 0.$$

Αναζητούμε λύσεις της μορφής $V(s) = e^{\lambda s}$ που με αντικατάσταση στην ΣΔΕ προκύπτει:

$$\lambda^2 e^{\lambda s} + c\lambda e^{\lambda s} + e^{\lambda s} = 0.$$

Και έτσι παίρνουμε την χαρακτηριστική εξίσωση:

$$\lambda^2 + c\lambda + 1 = 0,$$

με

$$\Delta = c^2 - 4,$$

και με λύσεις:

$$\lambda = \frac{-c \pm \sqrt{\Delta}}{2c} \quad \text{ή} \quad \lambda = \frac{-c \pm \sqrt{c^2 - 4}}{2c}.$$

Για να υπάρχει η λύση οδεύοντος κύματος πρέπει αυτή να φθίνει ομαλά καθώς s τείνει στο άπειρο. Επομένως, θέλουμε πραγματικές και αρνητικές ιδιοτιμές. Έχουμε:

- Αν $c < 2$, παίρνουμε φανταστικές ρίζες που οδηγεί σε ταλαντώσεις.
- Αν $c = 2$, παίρνουμε κρίσιμη απόσβεση με διπλή πραγματική ρίζα $\lambda = -1$
- Αν $c > 2$, παίρνουμε πραγματικές αρνητικές ιδιοτιμές κατάσταση που εγγυάται μονοτονική φθίνουσα συμπεριφορά.

Για μονοτονικό κύμα απαιτείται τελικά $c \geq 2$.

Ενσωματώνοντας τον συντελεστή διάχυσης:

$$DV'' + cV' + V = 0,$$

$$V'' + \frac{c}{\sqrt{D}}V' + \frac{c}{\sqrt{D}}V = 0$$

Οπότε τώρα παίρνουμε:

$$c \geq 2\sqrt{D}.$$

Με την ισότητα να αποτελεί την κρίσιμη ταχύτητα διάδοσης, δηλαδή

$$c_{crit} = 2\sqrt{D}.$$

Επειδή έχουμε τις δυο καταστάσεις: διάδοσης ($c > 2\sqrt{D}$) και μη-διάδοσης ($c < 2\sqrt{D}$), τότε για την κρίσιμη ταχύτητα το σύστημα μεταβαίνει μεταξύ αυτών των καταστάσεων κάτι που επιτρέπει την εισαγωγή ασθενούς λύσης οδεύοντος κύματος και έχουμε την λεγόμενη κρίσιμη απόσβεση (critical dumping). Οι λόγοι μπορεί να είναι ότι:

- η φθίνουσα συμπεριφορά μπορεί να μην είναι εκθετική αλλά αλγεβρική
- το κύμα μετά βίας διαδίδεται και εξαρτάται από μικρές διαταραχές
- έχουμε ασυνέχειες που επιδέχονται ολοκληρωτικές λύσεις, αλλά όχι κλασικές.

Όταν η ταχύτητα διάδοσης είναι κρίσιμη, τότε έχουμε διπλή ρίζα και

$$\lambda = -\frac{c}{2D} = -\frac{1}{\sqrt{D}}$$

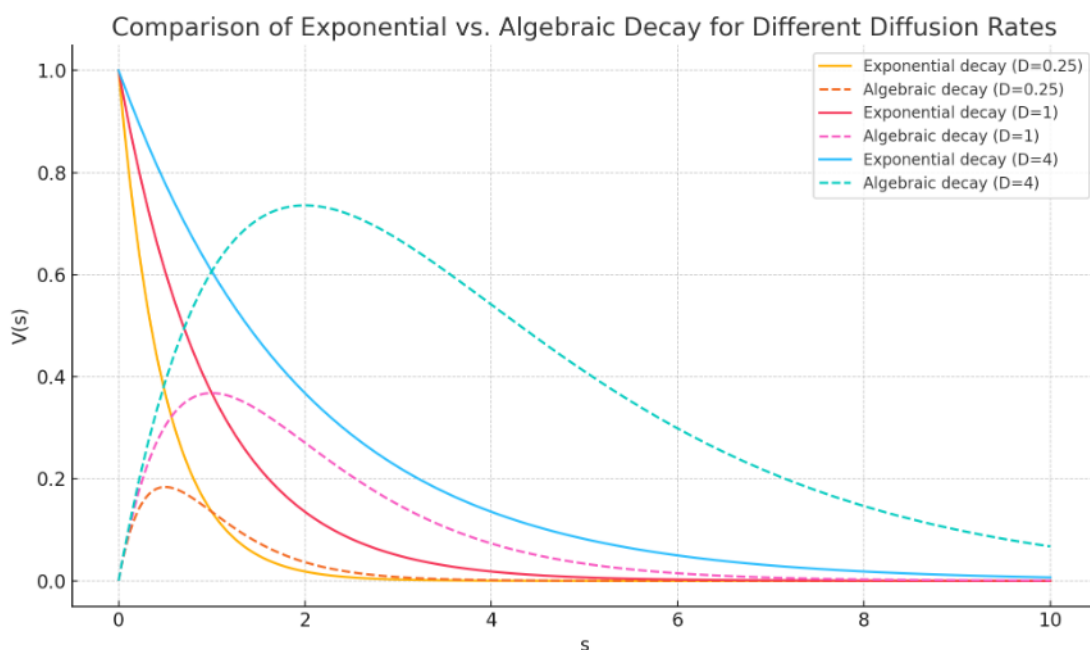
Που σημαίνει ότι η λύση γίνεται:

$$V(s) = (A + Bs)e^{-\frac{1}{\sqrt{D}}s},$$

η οποία ως ποσότητα φθίνει πιο αργά της καθαρής εκθετικής, φθίνει δηλαδή αλγεβρικά,

$$V(s) = (A + Bs), \quad \text{με } e^{-\frac{1}{\sqrt{D}}s} \sim O(1),$$

για s μικρό, γεγονός που οδηγεί σε ασθενή λύση.



Εικόνα 3 Σύγκριση Εκθετικής και Αλγεβρικής φθίνουσας συμπεριφοράς για διαφορετικούς ρυθμούς διάχυσης (D)

Στην Εικόνα 3 παρατηρούμε πως για ίδιες τιμές του όρου διάχυσης D διαφέρει η συμπεριφορά της λύσης V καθώς του s αυξάνει, ανάλογα με το αν κινούμαστε στην γειτονιά της κρίσιμης ταχύτητας c_{crit} ή με ταχύτητα μεγαλύτερη αυτής, $c > c_{crit}$. Βλέπουμε δηλαδή πως αποτυπώνεται η διαφορά ανάμεσα στην πιο αργή αλγεβρική φθίνουσα συμπεριφορά που εγείρει ασθενή λύση οδεύοντος κύματος και την τάχιστη εκθετική φθίνουσα συμπεριφορά που εγείρει δυνατή λύση οδεύοντος κύματος.

Είναι εμφανές πως όσο αυξάνει η παράμετρος D , τόσο πιο αργή γίνεται φθίνουσα συμπεριφορά της ποσότητας $V(s)$, με την εδώ αποτυπωμένη περίπτωση για $D=4$ με διακεκομμένη γραμμή, να εμφανίζει την πλέον αργή αλγεβρική φθίνουσα συμπεριφορά.

Μεγαλύτερες τιμές της παραμέτρου D σημαίνουν μικρότερα λ και πιο αργή ελάττωση που με την σειρά του συμπληρώνει την διαίσθηση ότι πιο ισχυρή διάχυση οδηγεί σε μεγαλύτερη εξάπλωση του κύματος, κάνοντας το πιο επίπεδο και με μεγαλύτερη διάρκεια. Αυτή η συμπεριφορά φτάνει στο αποκορύφωμα της κατά την διάδοση με κρίσιμη ταχύτητα όπου έχουμε αλγεβρική φθίνουσα καμπύλη εξαιτίας του αλγεβρικού όρου s , που οδηγεί και σε ασθενή λύση. Αυτός είναι και ο λόγος που η ταχύτητα αυτή είναι κρίσιμη, γιατί κάτωθι αυτής παίρνουμε μιγαδικές λύσεις που δεν ανταποκρίνονται στην πραγματικότητα μιας και κανένα φυσικό φαινόμενο και ποσότητα δεν μπορεί να μην οδηγείται στην αποσύνθεση.

2.3.5.2 Κυματική ταχύτητα και σύνδεση με περιοχή-παγίδα

Αν προσπαθήσουμε να συνδέσουμε τα άνωθεν με την περιοχή-παγίδα τότε βγαίνουν ενδιαφέροντα συμπεράσματα. Αρχικά, έχουμε δύο σημεία ισορροπίας για την:

$$V'' + cV' + V = 0.$$

- Το $V=0$, που είναι σαγματικό σημείο και έτσι ασταθές.
- Το $V=1$ που είναι ευσταθές σημείο

Ουσιαστικά αναζητούμε ετεροκλινή τροχιά, δηλαδή λύση που ξεκινά στο $V(-\infty) = 1$ και προσεγγίζει το $V(\infty) = 0$.

Η περιοχή-παγίδα εξασφαλίζει ότι η λύση δεν διαφεύγει στο άπειρο ή δεν ταλαντώνεται ατέρμονα που με την σειρά του εξασφαλίζει την ύπαρξη μονοτονική λύσης οδεύοντος κύματος. Η ταχύτητα διάδοσης ουσιαστικά πρέπει να είναι αρκετά μεγάλη ώστε το η λύση να διαφύγει της επιρροής του σαγματικού σημείου. Αυτό είναι, λοιπόν, που διασφαλίζεται με την κρίσιμη ταχύτητα.

Ενδιαφέρον έχει η σύνδεση που μπορεί να γίνει εδώ με τον αρμονικό ταλαντωτή με απόσβεση που διέπεται από την εξίσωση:

$$m\ddot{x} + c\dot{x} + kx = 0.$$

Για τον οποίο ισχύει ότι:

- Αν c μεγάλο το σύστημα βρίσκεται σε υπεραπόσβεση και δεν υπάρχουν ταλαντώσεις
- Αν c κρίσιμο, το σύστημα βρίσκεται σε απόσβεση και έχουμε μέγιστη μη-ταλαντωτική φθίνουσα πορεία.
- Αν c μικρό, το σύστημα βρίσκεται σε υποαπόσβεση και εμφανίζονται ταλαντώσεις.

2.4 Ευστάθεια λύσης οδεύοντων κυμάτων υπό μικρές διαταραχές και $c > 2$

Επανερχόμαστε στην εξίσωση (2.3):

$$\partial_\tau v(z, \tau) - \partial_{zz} v(z, \tau) = v(1 - v),$$

η οποία έχει λύση οδεύοντος κύματος $v(z, \tau) = V(z - c\tau)$ για $c > 2$. Θέλουμε να εξετάσουμε την Ευστάθεια της λύσης, για να δούμε αν είναι ευσταθής υπό μικρές διαταραχές. Έτσι εισάγουμε ένα κινούμενο χρονικό πλαίσιο ταχύτητας c .

Για παράδειγμα, θέτουμε $w(z, \tau) = v(z - c\tau, \tau)$.

Υπολογίζουμε τις μερικές παραγώγους που θα χρειαστούμε:

$$\begin{aligned} \partial_\tau w(z, \tau) &= \frac{\partial}{\partial \tau} v(z - c\tau) + (z - c\tau)_\tau \frac{\partial}{\partial z} v(z - c\tau) = \frac{\partial}{\partial \tau} v(z - c\tau) - c \frac{\partial}{\partial z} v(z - c\tau) = \\ &= \frac{\partial}{\partial \tau} w(z, \tau) - c \frac{\partial}{\partial z} w(z, \tau), \end{aligned}$$

και

$$\partial_z w(z, \tau) = (z - c\tau)_z \frac{\partial}{\partial z} v(z - c\tau, \tau) + (\tau)_z \frac{\partial}{\partial \tau} v(z - c\tau, \tau) = \frac{\partial}{\partial z} v(z - c\tau, \tau) = \frac{\partial}{\partial z} w(z, \tau),$$

ή

$$\partial_{zz} w(z, \tau) = \frac{\partial^2}{\partial z^2} v(z - c\tau, \tau) = \frac{\partial^2}{\partial z^2} w(z, \tau).$$

Άρα η εξίσωση (2.3) που είναι η αδιάστατη μορφή της εξίσωσης Fisher γράφεται λόγω της σχέσης $w(z, \tau) = v(z - c\tau, \tau)$:

$$\frac{\partial}{\partial \tau} w(z, \tau) - c \frac{\partial}{\partial z} w(z, \tau) - \frac{\partial^2}{\partial z^2} w(z, \tau) = w(z, \tau)(1 - w(z, \tau)),$$

ή

$$\partial_\tau w(z, \tau) = c \partial_z w(z, \tau) + \partial_{zz} w(z, \tau) + w(z, \tau)(1 - w(z, \tau)).$$

Αναζητούμε λύση της μορφής $w(z, \tau) = V(z) + \varphi(z, \tau)$, όπου $|\varphi(z, \tau)| \ll 1$

και $\varphi(z, \tau) = 0$ για $|z| > L$, όπου L μεγάλος θετικός αριθμός.

Έχουμε:

$$\begin{cases} \partial_\tau w = \partial_{zz} w + c \partial_z w + w(1 - w) & (\alpha) \\ w = V + \varphi \Rightarrow V = w + \varphi & (\beta) \\ -cV'(s) - V''(s) = V(s)(1 - V(s)). & (2.4) \end{cases}$$

Αντικαθιστώντας την (β) στην (α) προκύπτει εντός της (α) το αριστερό μέλος της (2.4) που το αντικαθιστούμε με το δεξί της μέλος.

Συγκεκριμένα έχουμε:

$$\partial_\tau (V + \varphi) = \partial_{zz} (V + \varphi) + c \partial_z (V + \varphi) + (V + \varphi)(1 - (V + \varphi)),$$

όμως

$$\partial_\tau V + \partial_\tau \varphi = \partial_{zz} V + \partial_{zz} \varphi + c \partial_z V + c \partial_z \varphi + V - V(V + \varphi) + \varphi - \varphi(V + \varphi),$$

και άρα

$$\partial_\tau V(z) = 0 \text{ και } \partial_{zz} V(z) = V'',$$

ή

$$\partial_\tau \varphi = V'' + \partial_{zz} \varphi + cV' + c \partial_z \varphi + V - V^2 - V\varphi + \varphi - V\varphi - \varphi^2.$$

Από την εξίσωση (2.4) συμπεραίνουμε ότι:

$$V''(s) = -cV'(s) - V(s)(1 - V(s)),$$

ή

$$\partial_{\tau}\varphi = -eV^{\pm}(s) - V(s)(1 - V(s)) + \partial_{zz}\varphi + eV^{\pm} + c\partial_z\varphi + V - V^2 - V\varphi + \varphi - V\varphi - \varphi^2,$$

ή

$$\partial_{\tau}\varphi = -V + V^2 + \partial_{zz}\varphi + c\partial_z\varphi + V - V^2 + \varphi - 2V\varphi - \varphi^2\varphi^2,$$

ή

$$\partial_{\tau}\varphi = \partial_{zz}\varphi + c\partial_z\varphi + \varphi(1 - 2V) - \varphi^2, \quad \varphi \ll 1 \Rightarrow \varphi^2 \approx 0\varphi^2,$$

ή

$$\partial_{\tau}\varphi = \partial_{zz}\varphi + c\partial_z\varphi + \varphi(1 - 2V) \quad (\gamma).$$

Για την (γ) ψάχνουμε λύσεις της μορφής:

$$\varphi(z, \tau) = \psi(z)e^{-\lambda\tau}.$$

Πρέπει, λοιπόν, να έχουμε:

$$\psi''(z) - c\psi'(z) + (\lambda + 1 - 2V(z))\psi(z) = 0, \psi(z) = 0, \text{ στο } z = \pm L.$$

Πρόκειται για πρόβλημα ιδιοτιμών $\{\lambda_n, \psi_n(z)\}$, όπου **θετικές** ιδιοτιμές σημαίνει ότι **φ μειώνεται καθώς τ αυξάνεται** (Ευσταθής λύση) και **αρνητικές** ιδιοτιμές σημαίνει ότι **φ αυξάνεται καθώς τ αυξάνεται** (Ασταθής λύση οδεύοντος κύματος).

Έστω $\psi(z) = \theta(z)e^{az}$ και παρατηρούμε ότι για $\alpha=c/2$ έχουμε:

$$\theta''(z) + [\lambda - (2V(z) + \frac{c^2}{4} - 1)]\theta(z) = 0, \theta(z) = 0, \text{ στο } z = \pm L$$

Πράγματι:

$$\psi' = \theta'e^{az} + a\theta e^{az} = \theta'e^{\frac{c}{2}z} + \frac{c}{2}\theta e^{\frac{c}{2}z},$$

ή

$$c\psi' = c\theta'e^{\frac{c}{2}z} + \frac{c^2}{2}\theta e^{\frac{c}{2}z},$$

ή

$$\psi'' = \theta''e^{\frac{c}{2}z} + \frac{c}{2}\theta'e^{\frac{c}{2}z} + \frac{c}{2}\theta'e^{\frac{c}{2}z} + \frac{c^2}{4}\theta e^{\frac{c}{2}z},$$

Αντικαθιστώντας στην $\psi''(z) - c\psi'(z) + (\lambda + 1 - 2V(z))\psi(z) = 0$ παίρνουμε:

$$\theta''e^{\frac{c}{2}z} + \frac{c}{2}\theta'e^{\frac{c}{2}z} + \frac{c}{2}\theta'e^{\frac{c}{2}z} + \frac{c^2}{4}\theta e^{\frac{c}{2}z} - c\theta'e^{\frac{c}{2}z} - \frac{c^2}{2}\theta e^{\frac{c}{2}z} + (\lambda + 1 - 2V(z))\theta e^{\frac{c}{2}z} = 0,$$

ή

$$\theta'' + \frac{c}{2}\theta' + \frac{c}{2}\theta' + \frac{c^2}{4}\theta - c\theta' - \frac{c^2}{2}\theta + (\lambda + 1 - 2V(z))\theta = 0,$$

ή

$$\theta'' + \frac{c^2}{4}\theta - \frac{c^2}{2}\theta + (\lambda + 1 - 2V(z))\theta = 0 \text{ ή } \theta'' - \frac{c^2}{4}\theta + (\lambda + 1 - 2V(z))\theta = 0,$$

επομένως

$$\theta''(z) + \left(\lambda + 1 - 2V(z) - \frac{c^2}{4}\right)\theta(z) = 0,$$

ή τελικά

$$\theta''(z) + \left(\lambda - (2V(z) + \frac{c^2}{4} - 1)\right)\theta(z) = 0.$$

Παρατηρούμε ότι $q(z) := 2V(z) + \frac{c^2}{4} - 1 \geq 2V(z) > 0$ αν $c > 2$.

Άλλωστε $V(s) \rightarrow 1$ καθώς $s \rightarrow -\infty$, $V(s) \rightarrow 0$ καθώς $s \rightarrow \infty$.

Οπότε,

$$\theta''(z) + [\lambda - q(z)]\theta(z) = 0 \text{ ή } \theta(z)\theta''(z) + [\lambda - q(z)]\theta^2(z) = 0$$

ή

$$\theta(z)\theta''(z) = -(\lambda - q(z))\theta^2(z).$$

Στη συνέχεια θα χρησιμοποιήσουμε το παρακάτω σχέση για την ολοκλήρωση κατά παράγοντες:

$$\int_a^b u v dx = [u \int_a^b v dx]_a^b - \int_a^b u' (\int_a^b v dx) dx.$$

Οπότε,

$$\theta\theta'' = -\lambda\theta^2 + q\theta^2 \text{ ή } \int_{-L}^L \theta\theta'' dz = -\int_{-L}^L \lambda\theta^2 dz + \int_{-L}^L q\theta^2 dz,$$

ή

$$\lambda \int_{-L}^L \theta^2 dz = -\int_{-L}^L \theta\theta'' dz + \int_{-L}^L q\theta^2 dz,$$

ή

$$\lambda = \frac{-\int_{-L}^L \theta\theta'' dz + \int_{-L}^L q\theta^2 dz}{\int_{-L}^L \theta^2(z) dz}.$$

Όμως,

$$\int_{-L}^L \theta(z)\theta''(z) dz = [\theta \int_{-L}^L \theta'' dz]_{-L}^L - \int_{-L}^L \theta' (\int_{-L}^L \theta'' dz) dz, u = \theta, v = \theta''$$

ή

$$\int_{-L}^L \theta(z) \theta''(z) dz = \left[\theta \theta' \right]_{-L}^L - \int_{-L}^L \theta' \theta' dz, \theta(z) = 0, \text{ στο } z = \pm L,$$

ή

$$\int_{-L}^L \theta(z) \theta''(z) dz = - \int_{-L}^L \theta'(z)^2 dz.$$

Με αντικατάσταση επί της ιδιοτιμής λ παίρνουμε:

$$\lambda = \frac{\int_{-L}^L (\theta'(z)^2 + q(z) \theta^2(z)) dz}{\int_{-L}^L \theta^2(z) dz} > 0.$$

Αφού **όλες οι ιδιοτιμές είναι θετικές**, τότε η λύση οδεύοντος κύματος είναι **ευσταθής** υπό μικρές διαταραχές που εξαφανίζονται εκτός πεπερασμένου διαστήματος. Δεν πρόκειται για ευστάθεια υπό όλες τις μικρές διαταραχές, αλλά υπό τις συγκεκριμένου τύπου διαταραχές. Δείχνει, όμως, ότι η λύση οδεύοντος κύματος έχει κάποιο βαθμό Ευστάθειας. [12]

3 Καρκινική εισβολή και μοντελοποίηση

Η κατανόηση της διαδικασίας της εισβολής ενός όγκου βρίσκεται στην προμετωπίδα της έρευνας για τον καρκίνο. Το ιδιαίτερα επιδραστικό μοντέλο της διαμεσολαβούμενης από το λακτικό οξύ εισβολής που αναπτύχθηκε από τους Gatenby & Gawlinski οδήγησε σε ανάπτυξη της βιολογικής επίγνωσης για το ζήτημα έθεσε την βάση για την επακόλουθη μαθηματική διερεύνηση του θέματος. Ακολουθούμε εδώ την καινοτόμο εργασία των Colson et al. [4] σε ένα απλοποιημένο μοντέλο συστήματος ΜΔΕ, για το οποίο εξερευνώνται λύσεις οδεύοντος κύματος κύριες και ασθενείς, εξετάζοντας τα σημεία ισορροπίας, την επίδραση της ταχύτητας κυματικής διάδοσης (c), καθώς και της λεγόμενης μεθόδου **παραμέτρου βολής (shooting parameter) α** . Έχουμε δύο κύριες ποσότητες που μελετάμε, τις N , για την πυκνότητα καρκινικών κυττάρων, και M για την πυκνότητα υγιούς ιστού της λεγόμενης Εξωκυττάριας Μήτρας (ECM). Ουσιαστικά έχουμε δυο σημεία ισορροπίας, τα $(1,0)$ και $(0, \bar{M})$, $\bar{M} \in [0,1]$ που τελικά λόγω εκφυλισμού οδηγούμαστε στην διάκριση ανάμεσα στις περιπτώσεις που $\bar{M} = 1$ και $\bar{M} \in [0,1)$. Αυτές οι λύσεις οδεύοντος κύματος (TWS) αναπαριστούν της εισβολή καρκινικών κυττάρων σε υγιή ιστό που αποτελείται από εξωκυττάρια μήτρα (ECM) και οι οποίες διαφέρουν αναλόγως του πάχους της ECM μπροστά από το κυματικό μέτωπο.

Στα πλαίσια της μαθηματικής ανάλυσης του παραγόμενου μοντέλου παρουσιάζονται λήμματα και σημαντικά σχόλια με θεωρήματα και όπου κρίνεται απαραίτητο η εκτεταμένη απόδειξη τους. Κατόπιν, γίνεται μια σύντομη σύγκριση ανάμεσα σε αυτή την οπτική επίλυσης και στην επίλυση μιας τροποποιημένης εκδοχής του μοντέλου με την χρήση ολοκληροδιαφορικών εξισώσεων, με πυρήνα Γκαουσιανό που επιλέγεται λόγω της ομαλότητας του σε σχέση με τον εκθετικό.

Για την εισβολή όγκου ψάχνουμε δυο τύπους λύσεων οδεύοντος κύματος, σταθερού μετώπου και σταθερής ταχύτητας για το μοντέλο. Και οι δυο τύποι αντιπροσωπεύουν εισβάλλοντα μέτωπα καρκινικού ιστού στην εξωκυττάρια μήτρα (ECM-extra cellular matrix), η οποία αποτελεί υγιή ιστό. Τα μέτωπα θα διαφέρουν ανάλογα με το αν η πυκνότητα της ECM (d_{ECM}) μπροστά από το μέτωπο του κύματος είναι μέγιστη (d_{max}) ή όχι.

Αν $d_{ECM}=d_{max}$ αποδεικνύουμε την ύπαρξη και μοναδικότητα της TWS για όλες τις θετικές ταχύτητες διάδοσης με χρήση της μεθόδου παραμέτρου βολής. [5]

Αν $d_{ECM} \neq d_{max}$ γίνεται επέκταση της μεθόδου παραμέτρου βολής για την απόδειξη ύπαρξης και μοναδικότητας TWS για ταχύτητες διάδοσης μεγαλύτερες και ίσες μιας αυστηρά θετικής ελάχιστης τιμής ταχύτητας διάδοσης. Στο τέλος χαρακτηρίζουμε την ελάχιστη αυτή ταχύτητα με αναλυτικά και αριθμητικά αποτελέσματα.

Η ECM είναι μια μεμβράνη πρωτεϊνών που κρατά τα κύτταρα των ιστών μαζί και εκκινεί σηματοδοτικά μονοπάτια για κυτταρικές διαδικασίες όπως η κυτταρική μετανάστευση, η διαφοροποίηση, ο πολλαπλασιασμός κυττάρου.

Έχουμε το μοντέλο Gatenby & Gawlinsky [6] που αποτυπώνει μια Χρόνο-Χωρική Δυναμική.

Σύμφωνα με αυτό έχουμε τις ακόλουθες αδιάστατες ποσότητες:

- πυκνότητα καρκινικού ιστού: $N(x,t)$
- πυκνότητα υγιούς ιστού: $M(x,t)$
- συγκέντρωση λακτικού οξέος: $L(x,t)$

για $(x, t) \in \mathbb{R} \times (0, \infty)$.

Θεωρώντας τις παραπάνω μεταβλητές μπορούμε να καταλήξουμε στο ακόλουθο σύστημα μερικών διαφορικών εξισώσεων (βλ. [12]):

$$\begin{cases} \frac{\partial N(x,t)}{\partial t} = \beta((N(1-N) + \frac{\partial}{\partial x}[D_N(1-M)\frac{\partial N(x,t)}{\partial x}]), \\ \frac{\partial M(x,t)}{\partial t} = M(1-M-\alpha L), \\ \frac{\partial L(x,t)}{\partial t} = \gamma(N-L) + \frac{\partial^2 L}{\partial x^2}. \end{cases} \quad (3.1)$$

Θεωρούμε για τα υγιή κύτταρα ότι δεν κινούνται, ενώ τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να εισβάλλουν κατά πυκνοεξαρτώμενο τρόπο. Ανάλογα με τις τιμές της παραμέτρου α , το μοντέλο περιγράφει την ολική ή μερική καταστροφή του φυσιολογικού ιστού ως αποτέλεσμα της καρκινικής εισβολής.

Για $0 < D_N \ll 1$ εμφανίζεται μια ενδιάμεση κενή περιοχή, άνευ κυττάρων, δημιουργούμενη τυπικά και μπροστά από τον εισβάλλοντα όγκο για μεγάλα α . Αυτή η περιοχή έχει επιβεβαιωθεί από πειραματικά δεδομένα. [12]

3.1 Μη-γραμμική εκφυλιστική διάχυση: από βαθμωτή σε πολυδιάστατη ανάλυση

Σημαντικό ρόλο, λοιπόν, παίζει το φαινόμενο της διασταυρούμενης διάχυσης (Cross-diffusion), κατά το οποίο μια βαθμίδωση στην συγκέντρωση μιας ποσότητας επάγει την ροή μιας άλλης ποσότητας. Αυτό το φαινόμενο έχει γενικά παραγνωριστεί στα συστήματα αντίδρασης-διάχυσης.

Στο μοντέλο Gatenby-Gawlinsky καίριο ρόλο παίζει ο εκφυλιστικός όρος διασταυρούμενης διάχυσης της καρκινικής κυτταρικής πυκνότητας. Για **βαθμωτές εξισώσεις** αντίδρασης-διάχυσης με μη-γραμμική εκφυλιστική διάχυση, η λύση οδεύοντος κύματος ϕ με όρο αντίδρασης f για εξίσωση Fisher-KPP με

$$f \in C[0,1], f(0) = f(1) = 0, f(n) > 0 \quad \forall n \in (0,1),$$

υπάρχει και είναι μοναδική, αν και μόνον αν η ταχύτητα διάδοσης κύματος είναι ίση ή μεγαλύτερη μιας ελάχιστης θετικής ταχύτητας, $c^* > 0$, μικρότερης της οποίας δεν υπάρχει TWS. Αν δε $c = c^*$, η λύση οδεύοντος κύματος είναι απότομου τύπου (sharp-type), δηλαδή θα έχουμε ασυνέχεια στην χωρική παράγωγο εμπρός του μετώπου κύματος, ενώ για $c > c^*$ υπάρχει πάντα λύση και είναι ομαλή.

Για **βαθμωτές εξισώσεις** αντίδρασης-διάχυσης έχει επαρκώςδειχθεί η ύπαρξη λύσεων οδεύοντος κύματος. Δεν είναι τετριμμένη η επέκταση όμως αυτού του ισχυρισμού όταν περνάμε σε **συστήματα εξισώσεων** αντίδρασης-διάχυσης με πολλαπλές εξισώσεις, εξαιτίας της αυξημένης πολυπλοκότητας της μελέτης τροχιών στον φασικό χώρο σε σχέση με το φασικό επίπεδο.

Το μοντέλο των Gatenby & Gawlinski εισάγει έναν όρο εκφυλισμού, την διασταυρούμενη διάχυση, οπότε και η κίνηση του καρκινικού όγκου εξαρτάται από την παρουσία υγιούς ιστού. Αυτό οδηγεί σε σύστημα αντίδρασης-διάχυσης πολλαπλών εξισώσεων που περιγράφουν την καρκινική εισβολή με διαμεσολαβούμενη από γαλακτικό οξύ καταστροφή της εξωκυττάριας μήτρας. [6]

3.2 Ελαχιστοποιημένο μοντέλο καρκινικής εισβολής των Colson et al.

Το ελαχιστοποιημένο μοντέλο Colson et al. αποτελεί απλοποίηση του συστήματος των Gatenby & Gawlinski, εστιάζοντας μόνο στην εισβολή των καρκινικών κυττάρων και την διάλυση της ECM. Το μοντέλο διατηρεί τον εκφυλισμό σε ότι έχει να κάνει με την κίνηση των καρκινικών κυττάρων, αλλά δεν έχει την ίδια δομή πολλαπλών εξισώσεων. Αντίθετα, ανάγει το σύστημα, αφαιρώντας την μη πεπλεγμένη δυναμική του γαλακτικού οξέος, οδηγώντας σε απλουστευμένη μεν δομή που εξακολουθεί να είναι μη-γραμμική. Η απαραίτητη δηλαδή δυναμική διατηρείται. Έτσι το νέο αυτό ελαχιστοποιημένο σύστημα προσφέρει καλύτερη αναλυτική διαχειρισιμότητα.

Σχετικά με το ελαχιστοποιημένο μοντέλο θα θεωρήσουμε τις ακόλουθες παραδοχές:

Παραδοχή 1: Ο υγιής ιστός αποτελείται αποκλειστικά από ECM. Επικεντρώνουμε στις αλληλεπιδράσεις ECM-αποσυντιθέμενων καρκινικών κυττάρων και ECM.

Με χρήση του νόμου διατήρησης μάζας για την πυκνότητα καρκινικών κυττάρων, $N(x,t)$ και την πυκνότητα εξωκυττάριας μήτρας (ECM), $M(x,t)$ για $(x,t) \in \mathbb{R} \times (0, \infty)$ προτείνεται το ακόλουθο σύστημα ΜΔΕ:

$$\begin{cases} \frac{\partial N(x,t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[D_N \left(1 - \frac{M}{M_{max}} \right) \frac{\partial N(x,t)}{\partial x} \right] + \rho \left(1 - \frac{N}{K} \right) N \\ \frac{\partial M(x,t)}{\partial t} = -\kappa M N. \end{cases} \quad (3.2)$$

Θεωρούμε λογιστική ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων με μέγιστο ρυθμό ανάπτυξης ρ και φέρουσα ικανότητα K .

Ο όρος $\frac{\partial}{\partial x} \left[D_N \left(1 - \frac{M}{M_{max}} \right) \frac{\partial N(x,t)}{\partial x} \right]$ ουσιαστικά αντιπροσωπεύει την διάχυση των καρκινικών κυττάρων, ενώ ο όρος $\rho \left(1 - \frac{N}{K} \right) N$ την ανάπτυξη του όγκου.

Η ECM δρα ως φυσικό σύνορο που εμποδίζει την κίνηση των καρκινικών κυττάρων, αλλά όχι την αναπαραγωγή και εντέλει τον πολλαπλασιασμό τους. Σύμφωνα με τους Gatenby-

Gawlinsky ορίζουμε την διαχυτική ικανότητα των καρκινικών κυττάρων ως τη μονοτονικά φθίνουσα συνάρτηση της πυκνότητας της ECM για την μοντελοποίηση της παρεμπόδισης κίνησης τους από την ECM.

Η ικανότητα διάχυσης απουσία ECM είναι D_N , ενώ η πυκνότητα ECM που εμποδίζει κάθε κίνηση καρκινικών κυττάρων είναι M_{max} .

Παραδοχή 2: Η ECM δεν μεγαλώνει, αλλά αποσυντίθεται με ρυθμό ανάλογο της πυκνότητας των τοπικών καρκινικών κυττάρων, με ανά κύτταρο ρυθμό καταστροφής k . [4]

Στο σύστημα (3.2) εφαρμόζουμε αδιαστατοποίηση με στόχο την μείωση των ελεύθερων παραμέτρων.

Ορίζουμε:

$$\tau = \rho t \text{ ή } t = \frac{\tau}{\rho} \text{ ή } \frac{\partial}{\partial t} = \rho \frac{\partial}{\partial \tau} \text{ για τον χρόνο, } x_o = \frac{x}{L} \text{ ή } x = x_o L \text{ ή } \frac{\partial}{\partial x} = \frac{1}{L} \frac{\partial}{\partial x_o} \text{ για τον χώρο.}$$

Αδιαστατοποίηση πυκνότητας όγκου:

$$N' = \frac{N}{K} \text{ ή } N = N' K.$$

Αδιαστατοποίηση πυκνότητας ECM:

$$M' = \frac{M}{M_{max}} \text{ ή } M = M' M_{max}.$$

Εφαρμόζοντας την αδιαστατοποίηση στο σύστημα (3.2) έχουμε:

$$\frac{\partial N(x,t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[D_N \left(1 - \frac{M}{M_{max}} \right) \frac{\partial N(x,t)}{\partial x} \right] + \rho \left(1 - \frac{N}{K} \right) N,$$

με το αριστερό μέλος της εξίσωσης να δίνει:

$$\frac{\partial N}{\partial t} = \frac{\partial (KN')}{\partial t} = K \frac{\partial N'}{\partial t} = K \rho \frac{\partial N'}{\partial \tau},$$

όπου στο δεξί μέλος της εξίσωσης έχουμε:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial x} \left[D_N \left(1 - \frac{M}{M_{max}} \right) \frac{\partial N(x,t)}{\partial x} \right] &= \frac{\partial}{\partial x} \left[D_N \left(1 - \frac{M' M_{max}}{M_{max}} \right) \frac{\partial (KN')}{\partial x} \right] = \frac{1}{L} \frac{\partial}{\partial x_o} \left[D_N (1 - M') K \frac{1}{L} \frac{\partial N'}{\partial x_o} \right] = \\ &= \frac{K D_N}{L^2} \frac{\partial}{\partial x_o} \left[(1 - M') \frac{\partial N'}{\partial x_o} \right]. \end{aligned}$$

Συνεπώς, για τον 1^ο παράγοντα του δεξιού μέλους της εξίσωσης παίρνουμε

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[D_N \left(1 - \frac{M}{M_{max}} \right) \frac{\partial N(x,t)}{\partial x} \right] = \frac{K D_N}{L^2} \frac{\partial}{\partial x_o} \left[(1 - M') \frac{\partial N'}{\partial x_o} \right].$$

Για τον παράγοντα ανάπτυξης:

$$\rho \left(1 - \frac{N}{K} \right) N = \rho \left(1 - \frac{KN'}{K} \right) KN' = K \rho (1 - N') N'.$$

Συνοψίζοντας τα παραπάνω έχουμε:

$$K\rho \frac{\partial N'}{\partial \tau} = \frac{KD_N}{L^2} \frac{\partial}{\partial x_o} \left[(1 - M') \frac{\partial N'}{\partial x_o} \right] + K\rho(1 - N')N',$$

διαιρούμε με $K\rho$ και παίρνουμε:

$$\frac{\partial N'}{\partial \tau} = \frac{D_N}{\rho L^2} \frac{\partial}{\partial x_o} \left[(1 - M') \frac{\partial N'}{\partial x_o} \right] + (1 - N')N'.$$

Θέτουμε $D_N' = \frac{D_N}{\rho L^2}$ επιλέγοντας $L = \sqrt{\frac{D_N}{\rho}}$ δηλαδή $D_N' = 1$.

Συνεπώς,

$$\frac{\partial N'}{\partial \tau} = \frac{\partial}{\partial x_o} \left[(1 - M') \frac{\partial N'}{\partial x_o} \right] + (1 - N')N',$$

και για **εξίσωση πυκνότητας της ECM**:

$$\frac{\partial M(x,t)}{\partial t} = -\kappa MN \quad \text{ή} \quad \frac{\partial (M' M_{\max})}{\partial t} = \rho M_{\max} \frac{\partial M'}{\partial \tau} = -k M' M_{\max} N' K,$$

ή

$$\frac{\partial M'}{\partial \tau} = -\frac{kK}{\rho} M' N',$$

ενώ θέτουμε $k_o = \frac{K\kappa}{\rho}$.

Συνεπώς,

$$\frac{\partial M'}{\partial \tau} = -k_o M' N'.$$

Προκύπτει, λοιπόν από αυτήν την διαδικασία το αδιαστατοποιημένο σύστημα:

$$\begin{cases} \frac{\partial N(x,t)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[(1 - M) \frac{\partial N(x,t)}{\partial x} \right] + (1 - N)N \\ \frac{\partial M(x,t)}{\partial t} = -k_o MN, \quad k_o = \left(\frac{K}{\rho}\right)\kappa \end{cases} \quad (3.3)$$

Μας ενδιαφέρουν ετεροκλινής τροχιές τρισδιάστατου δυναμικού συστήματος που ενώνουν δύο από τις σταθερές καταστάσεις του. Και ψάχνουμε χωρικά ομογενείς λύσεις σταθερής κατάστασης:

Σημεία Ισορροπίας	Ερμηνεία
1. $(N_o^*, M_o^*) = (0,0)$	η τετριμμένη λύση
2. $(N_1^*, M_1^*) = (1,0)$	Ο όγκος εισέβαλε επιτυχώς και διέλυσε την ECM
3. $(N_2^*, M_2^*) = (0,1)$	Δεν υπάρχει καρκινικός όγκος και η ECM έχει μέγιστη πυκνότητα
4. $(N_3^*, M_3^*) = (0, \bar{M}), \bar{M} \in [0,1)$	Δεν υπάρχει καρκινικός όγκος και η ECM έχει κάποια μη-μέγιστη πυκνότητα

Πίνακας 1 Σημεία Ισορροπίας και επεξήγηση τους

Οι καταστάσεις 2 και 3, λόγω της απόσβεσης στο $M=1$ του (3.3) αντιμετωπίζονται χωριστά. Αφού μας ενδιαφέρει η TWS για την εισβολή όγκου σε υγιή ιστό, ψάχνουμε δύο ετεροκλινής τροχιές που ενώνουν τα ακόλουθα σημεία ισορροπίας:

- η $1^{\text{η}} : (N_1^*, M_1^*) \rightarrow (N_2^*, M_2^*)$
- η $2^{\text{η}} : (N_1^*, M_1^*) \rightarrow (N_3^*, M_3^*)$.

Στις επόμενες παραγράφους θα εργαστούμε ως ακολούθως:

- Αρχικά ορίζουμε, λοιπόν, την TWS που ψάχνουμε, αποδεικνύουμε τα απαραίτητα αποτελέσματα και παράγουμε το σύστημα ΣΔΕ που πρέπει να ικανοποιείται από αυτά.
- Χρησιμοποιούμε την μέθοδο παραμέτρου βολής των Galay & Mascia για να δείξουμε ότι το (3.3) έχει μοναδική λύση TWS που συνδέει το (N_1^*, M_1^*) με το $(N_3^*, M_3^*) \forall c \geq c^*$, όπου c^* η ελάχιστη ταχύτητα διάδοσης. Θα έχουμε εξάρτηση της c^* από το σημείο $\bar{M} \in [0,1)$ και την παράμετρο $k_o > 0$, ο αλλαγμένης κλίμακας ρυθμός απόσβεσης της ECM. [10]
- Θα ακολουθήσουν αριθμητικές προσομοιώσεις υποστήριξης των αναλυτικών αποτελεσμάτων.

3.3 Το πρόβλημα οδεύοντος κύματος

Ψάχνουμε σταθερό μέτωπο, σταθερής ταχύτητας διάδοσης TWS για το σύστημα (3.3) εισάγοντας συντεταγμένη οδεύοντος κύματος $\xi=x-ct$. Απαιτούμε κυματική ταχύτητα διάδοσης $c>0$, ώστε ο όγκος να εισβάλει στην ECM στον από αριστερά προς δεξιά χωρικό τομέα. Έτσι έχουμε $N(x, t) = N(\xi)$ και $M(x, t) = M(\xi)$ στο σύστημα (3.3) και η TWS πρέπει να ικανοποιεί το σύστημα ΣΔΕ:

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial \xi} \left[(1-M) \frac{\partial N}{\partial \xi} \right] + c \frac{\partial N}{\partial \xi} + (1-N)N = 0 & (a) \\ c \frac{\partial M(x,t)}{\partial \xi} - \kappa MN = 0 & (b) \end{cases} \quad (3.4)$$

Η TWS που ψάχνουμε συνδέει χωρικά Ομογενείς Σταθερές καταστάσεις του συστήματος (3.3) και έτσι ισοδύναμα σταθερές καταστάσεις του συστήματος (3.4 a,b). Απαιτούμε, λοιπόν να ικανοποιούνται ένα εκ των κάτωθι συνόλων ασυμπτωτικών συνθηκών:

$$\lim_{\xi \rightarrow -\infty} (N(\xi), M(\xi)) = (1,0) \quad , \quad \lim_{\xi \rightarrow \infty} (N(\xi), M(\xi)) = (0,1) \quad , \quad (3.5)$$

ή

$$\lim_{\xi \rightarrow -\infty} (N(\xi), M(\xi)) = (1,0) \quad , \quad \lim_{\xi \rightarrow \infty} (N(\xi), M(\xi)) = (0, \bar{M}), \quad \mu\epsilon \bar{M} \in [0,1) \quad . \quad (3.6)$$

Με άλλα λόγια, **μακριά πίσω** από το κύμα, η **πυκνότητα του όγκου είναι η Φέρουσα Ικανότητα** και η **ECM έχει διαλυθεί πλήρως**, ενώ **μακριά μπροστά** από το κύμα η **πυκνότητα του όγκου είναι μηδέν** και η πυκνότητα της ECM είναι είτε σε φέρουσα ικανότητα, δηλαδή $M=1$ είτε σε οποιαδήποτε τιμή $M \in [0,1)$.

Η ύπαρξη γενικών κλασικών λύσεων αυτών των συστημάτων ΜΔΕ και του αντίστοιχου συστήματος ΣΔΕ (3.4 a,b) δεν είναι ξεκάθαρη σε περιπτώσεις που $M(x,t)=1$ για το ΜΔΕ σύστημα ή $M(\xi)=1$ για το ΣΔΕ σύστημα, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου ορίζουμε ασθενή λύση TWS παρόμοια με τον ορισμό ενός μετώπου διάδοσης. [4]

3.4 Ασθενής λύση TWS - τι είναι η ασθενής λύση (TWS) για την δεδομένη κατηγορία εξισώσεων

Πρώτα, όμως, απαιτείται η διευκρίνιση για το τι είναι ουσιαστικά η ασθενής λύση TWS για την δεδομένη κατηγορία εξισώσεων.

3.4.1 Ασθενείς παράγωγοι

Για να γίνει, όμως αυτό απαιτείται μια στοιχειώδης αναφορά στις ασθενείς παραγώγους

Ορισμός 1.1.1. Έστω $f \in L^1[a, b]$. Θα λέμε ότι η f έχει ασθενή παράγωγο στο

$[a, b]$ αν υπάρχει συνάρτηση $g: [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$ με $g \in L^1[a, b]$, τέτοια ώστε

$$\int_a^b f(x) \varphi'(x) dx = - \int_a^b g(x) \varphi(x) dx, \quad \forall \varphi \in C_0^\infty(a, b) \quad .$$

Η συνάρτηση g ονομάζεται **ασθενής παράγωγος της $f(x)$ στο $[a,b]$** και γράφουμε

$$g(x) = f'(x)$$

Ορισμός 1.1.2. Έστω $f \in L^1[a, b]$. Θα λέμε ότι η συνάρτηση f έχει m -τάξης ασθενή παράγωγο στο (a,b) , αν υπάρχει συνάρτηση τέτοια ώστε $g: (a, b) \rightarrow \mathbb{R}$

$$\int_a^b f(x) \varphi^{(m)}(x) dx = (-1)^m \int_a^b g(x) \varphi(x) dx, \quad \forall \varphi \in C_0^\infty(a, b)$$

και γράφουμε $g(x) = f^{(m)}(x)$.

Πρόταση 1.1.2. Η ασθενής παράγωγος μιας συνάρτησης $f \in L^1(a, b)$. είναι μοναδική.

Πρόταση 1.1.3. Αν η f είναι συνεχώς διαφορίσιμη συνάρτηση στο χωρίο (a, b) ($f \in C^1(a, b)$), τότε η ασθενής παράγωγος της στο ταυτίζεται με την συνήθη παράγωγό της στο διάστημα αυτό.

Ορισμός 1.1.3. Έστω $\Omega \subset \mathbb{R}^n, n \geq 2$ ένα μη κενό, φραγμένο και ανοικτό σύνολο με λείο σύνορο και $u: \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ πραγματική συνάρτηση με συνεχείς μερικές παραγώγους ($u \in C^1(\Omega)$) και $\varphi \in C_0^\infty(\Omega)$. Θα λέμε ότι η u έχει i -οστή **ασθενή μερική παράγωγο** στο Ω αν υπάρχει συνάρτηση $v: \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ τέτοια ώστε

$$\int_{\Omega} u(x) \frac{\partial \varphi(x)}{\partial x_i} dx = \int_{\Omega} v(x) \varphi(x) dx, \quad \forall \varphi \in C_0^\infty(\Omega).$$

Η συνάρτηση v ονομάζεται **i -οστή ασθενής παράγωγος** της $f(x)$ στο Ω και συμβολίζεται με $D_i u$ ή (αν δεν υπάρχει κίνδυνος σύγχυσης) και με $v = \partial u / \partial x_i$

Παρατήρηση 1.1.2. Οι κλασικές παράγωγοι ορίζονται ως σημειακά όρια πηλίκων διαφορών, ενώ οι ασθενείς παράγωγοι ορίζονται ως συναρτήσεις που ικανοποιούν τον τύπο της ολοκλήρωσης κατά παράγοντες.

Παρατήρηση 1.1.4. Οι ασθενείς παράγωγοι έχουν τις ίδιες ιδιότητες με κλασικές παραγώγους. [14]

3.4.2 Ασθενής λύση για μέτωπο κύματος (N,M,c)

Για την ασθενή λύση για μέτωπο κύματος (N,M,c) για εξίσωση αντίδρασης-διάχυσης:

$$u_t = D u_{xx} + f(u),$$

όπου $u(x,t)$ η εξαρτώμενη μεταβλητή, D ο συντελεστής διάχυσης και $f(u)$ ο όρος αντίδρασης.

Οι TWS λύσεις είναι της μορφής:

$$u(x, t) = N(\xi), \xi = x - ct,$$

όπου c η ταχύτητα διάδοσης. Αντικαθιστούμε την λύση στην εξίσωση και παίρνουμε ΣΔΕ:

$$-DN'' + cN' + f(N) = 0,$$

όπου $N' = \frac{dN}{d\xi}$, $N(\xi)$ το μέτωπο κύματος, $M(\xi)$ η ποσότητα ροής που σχηματίζει την δυναμική του συστήματος που παίρνουμε μέσω βοηθητικών εξισώσεων.

Η ασθενής λύση κάνει την εμφάνιση της όταν N, M δεν είναι ομαλές, λόγω ασυνέχειας των συναρτήσεων ή των παραγώγων τους σε κάποια σημεία.

Θεωρούμε συναρτήσεις δοκιμής $\varphi(\xi), \psi(\xi) \in C_c^\infty$ για N και M , αντίστοιχα.

1. **Κύρια εξίσωση για N:** κάθε ασθενής λύση για το μέτωπο (N, M, c) πρέπει να ικανοποιεί την ολοκληρωτική μορφή της εξίσωσης οδεύοντος κύματος:

$$\int_{-\infty}^{\infty} [-DN''(\xi) + cN'(\xi) + f(N(\xi))] \varphi(\xi) d\xi = 0,$$

όπου $N'(\xi)$, $N''(\xi)$ με την έννοια των κατανομών, ώστε η $N(\xi)$ να χρειάζεται μόνο ασθενείς παραγώγους.

2. **Βοηθητική εξίσωση για M, N' :** Για κάθε ομαλή συμπαγώς υποστηριζόμενη συνάρτηση δοκιμής $\psi(\xi) \in C_c^\infty$, η ασθενής μορφή της βοηθητικής σχέσης είναι:

$$\int_{-\infty}^{\infty} [M(\xi) - N'(\xi)] \psi(\xi) d\xi = 0$$

Η εξίσωση αυτή εξασφαλίζει ότι η $M(\xi)$ είναι συνεπής με την παράγωγο $N'(\xi)$ με την ασθενή έννοια.

3. **Συνοριακές συνθήκες** εφόσον υπάρχουν: Οι ΣΣ για $N(\xi)$ εφαρμόζονται ασθενώς ως

$$\lim_{\xi \rightarrow \pm\infty} N(\xi) = N_{\pm},$$

όπου N_{\pm} ασυμπτωτικές συνθήκες του κύματος.

Με χρήση δύο διαφορετικών συναρτήσεων δοκιμής, (φ, ψ) , επιτρέπεται μεγαλύτερη ευελιξία, ειδικά όταν η ομαλότητα των N, M διαφέρει. [9]

Με συναρτήσεις δοκιμής (φ, ψ) η ασθενής λύσης της TWS για (N, M, c) ικανοποιεί:

- 1) Την ασθενή μορφή της εξίσωσης αντίδρασης-διάχυσης για N με χρήση φ .
- 2) Την ασθενή μορφή της βοηθητικής εξίσωσης που συσχετίζει M και N' μέσω ψ .
- 3) Κάθε συνοριακή συνθήκη για N με την έννοια της κατανομής.

Η κυρίως ασθενής εξίσωση είναι η ασθενής μορφή της ΣΔΕ οδεύοντος κύματος:

$$-DN''(\xi) + cN'(\xi) + f(N(\xi)).$$

Αυτή προέρχεται από την απευθείας αντικατάσταση του ορισμού οδεύοντος κύματος:

$$u(x, t) = N(x - ct)$$

στην ΜΔΕ αντίδρασης-διάχυσης με την επακόλουθη ολοκλήρωση με την βοηθητική συνάρτηση φ , θεωρώντας N' και N'' ως ασθενείς παραγώγους. Αντίθετα, η βοηθητική συνάρτηση:

$$\int_{-\infty}^{\infty} [M(\xi) - N'(\xi)] \psi(\xi) d\xi = 0$$

δεν εμφανίζεται στην παραγωγή της κυρίως εξίσωσης. Πρόκειται για επιπλέον συνθήκη που εξασφαλίζει την ότι $M=N'$ με την έννοια των κατανομών.

3.4.3 Ασθενής λύση για την συγκεκριμένη περίπτωση μελέτης

Ειδικότερα για την περίπτωση που μελετάμε:

Ορισμός ασθενούς λύσης TWS: Η τριπλέτα (N, M, c) ονομάζεται ασθενής λύση οδεύοντος κύματος (wTWS) για το σύστημα (3.3) αν:

- i. $(N, M) \in ((\mathbb{R}, [0, 1]) \times (\mathbb{R}, [0, 1]))$ και $(1 - M) \frac{\partial N}{\partial \xi} \in L^2(\mathbb{R})$.
- ii. (N, M) ασθενής λύση των εξισώσεων του (2.1 a,b) πχ για όλα τα $(\varphi, \psi) \in C^1(\mathbb{R}) \times C^1(\mathbb{R})$ με συμπαγή φορέα

$$\int_{\mathbb{R}} \left\{ \left[cN + (1 - M) \frac{\partial N}{\partial \xi} \right] \frac{\partial \varphi}{\partial \xi} - (1 - N)\varphi \right\} d\xi = 0 \quad (3.7)$$

και

$$\int_{\mathbb{R}} M \left\{ c \frac{\partial \psi}{\partial \xi} - \kappa N \psi \right\} d\xi = 0. \quad (3.8)$$

- iii. Ένα από τα ζεύγη των ασυμπτωτικών συνθηκών που δίνονται από τις (3.5), (3.6) αντιστοίχως, ικανοποιούνται

όπου (N, M) το μέτωπο οδεύοντος κύματος, c η ταχύτητα διάδοσης του και (φ, ψ) συναρτήσεις δοκιμής.

Αν (N, M, c) wTWS για το σύστημα (3.3), τότε $N(1 - N) \in L^1(\mathbb{R})$ και $c > 0$, όπως αποδεικνύεται από την εργασία των Colson et al. στο λήμμα 2.1 [4].

Λήμμα (βλ. 2.1, [4]): Αν (N, M, c) ασθενής λύση οδεύοντος κύματος που ικανοποιεί τις συνθήκες (3.5), (3.6) για $\bar{M} \in [0, 1]$, τότε υπάρχει μοναδικό σημείο $\bar{\xi} \in \mathbb{R} \cup \{\infty\}$, τέτοιο ώστε:

- i. $(N, M) \in C^\infty((-\infty, \bar{\xi}))$ και $0 < N(\xi) < 1, 0 < M(\xi) < \bar{M}, \xi < \bar{\xi}$
- ii. Αν $\bar{\xi} < \infty$, τότε $N(\xi) = 0$ και $M(\xi) = \bar{M}$ για όλα τα $\xi \geq \bar{\xi}$

Για $\bar{M} = 0$ η wTWS που ικανοποιεί τις ασυμπτωτικές συνθήκες (2.3), δηλαδή $\lim_{\xi \rightarrow \pm\infty} M(\xi) = 0$ για $N \geq 0$, είναι δυνατή για $M \equiv 0$ στο \mathbb{R} , αφού M αυξάνει για $N, M > 0$. Τότε το σύστημα (3.4 a,b) ανάγεται στην εξίσωση Fisher-KPP, η οποία δέχεται wTWS που ικανοποιεί τις ασυμπτωτικές συνθήκες

$$\lim_{\xi \rightarrow -\infty} N(\xi) = 1, \quad \lim_{\xi \rightarrow \infty} N(\xi) = 0, \quad \lim_{\xi \rightarrow \pm\infty} \frac{dN}{d\xi}(\xi) = 0 \text{ για όλα τα } c \geq 2.$$

Αν $\bar{\xi} = \pm\infty$, τότε η wTWS ομαλή.

Αν $\bar{\xi} < \infty$, τότε έχουμε ασυνέχεια στην πρώτη παράγωγο στο σημείο $\bar{\xi}$ και η wTWS είναι απότομη (sharp).

3.5 Τεχνική επίλυσης ανωμαλιών του ΣΔΕ

Ο ορισμός (2.1) περιγράφει δύο τύπους wTWS του συστήματος (3.4 a,b) που διαφέρουν στις ασυμπτωτικές συνθήκες που ικανοποιούν στο άπειρο.

Ο ένας τύπος συγκλίνει στο $(N, M)=(0,1)$ η μεταβλητή ξ πάει στο άπειρο. Συνεπώς, πρέπει να διερευνήσουμε την συμπεριφορά των λύσεων, καθώς πλησιάζουν το $M=1$ που είναι η στιγμή που το σύστημα (3.4 a,b) είναι ιδιόμορφο. Απλοποιούμε την ανάλυση αφαιρώντας την ιδιομορφία μέσα από μια περεταίρω παραμετροποίηση του συστήματός. Για λύση (N,M) του (3.4 a,b) που ικανοποιεί είτε την (3.5) είτε την (3.6) εισάγουμε νέα ανεξάρτητη μεταβλητή $y = \Phi(\xi)$ ορισμένη έτσι, ώστε

$$\frac{dy}{d\xi} \equiv \Phi'(\xi) = \frac{1}{1-M(\xi)} \quad \forall \xi \in \mathbb{R} . \quad (3.9)$$

Εισάγουμε τις ακόλουθες εξαρτημένες μεταβλητές:

$$n(y) = N(\Phi^{-1}(y)), m(y) = M(\Phi^{-1}(y)), y \in \mathbb{R} . \quad (3.10)$$

Εφαρμόζουμε τον κανόνα της αλυσίδας και με την (2.6) για $0 \leq m \leq 1$, οι τροχιές ικανοποιούν το ακόλουθο σύστημα ΣΔΕ για $y \in \mathbb{R}$:

$$\begin{cases} \frac{d^2 n}{dy^2} + c \frac{dn}{dy} + (1-n)n(1-m) = 0 & (a) \\ \frac{dm}{dy} - \frac{k}{c} m(1-m)n = 0 & (b) \end{cases} . \quad (3.11)$$

Παρατηρούμε ότι αντίθετα με το (3.4 a,b), το (3.11 a,b) έχει επιπλέον συνεχείς σταθερές καταστάσεις (ΣΚ) της μορφής $(n, m) = (\bar{n}, 1)$, $\bar{n} \in (0,1]$. Αυτές όμως δεν είναι χωρικά ομογενείς ΣΚ του αρχικού συστήματος ΜΔΕ (3.3), οπότε δεν τις θεωρούμε ασυμπτωτικές συνθήκες στο πλαίσιο της wTWS. [4]

3.5.1 Απόδειξη μετάβασης από το σύστημα (3.4 a,b) στο (3.11 a,b) μέσω (3.9), (3.10):

Έχουμε το αρχικό σύστημα (3.4):

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial \xi} \left[(1-M) \frac{\partial N}{\partial \xi} \right] + c \frac{\partial N}{\partial \xi} + (1-N)N = 0 & (a) \\ c \frac{\partial M(x, t)}{\partial \xi} - \kappa MN = 0 & (b) \end{cases}$$

- Εφαρμόζουμε αλλαγή παραγώγων ως προς ξ σε παραγώγους ως προς y :

Είναι για την 1^η παράγωγο από (3.8):

$$\frac{d}{d\xi} = \frac{dy}{d\xi} \frac{d}{dy} = \frac{1}{1-M(\xi)} \frac{d}{dy} \quad \text{ή} \quad \frac{dy}{d\xi} = \frac{1}{1-M(\xi)} \Rightarrow \frac{d\xi}{dy} = 1-M$$

Είναι για την 1^η παράγωγο:

$$\frac{d^2}{d\xi^2} = \frac{d}{d\xi} \left(\frac{dy}{d\xi} \frac{d}{dy} \right) = \frac{d}{d\xi} \left(\frac{1}{1-M(\xi)} \frac{d}{dy} \right) = \frac{d}{dy} \frac{d}{d\xi} \left(\frac{1}{1-M(\xi)} \right) + \frac{1}{1-M(\xi)} \frac{d}{d\xi} \left(\frac{d}{dy} \right)$$

Όμως $\frac{d}{d\xi} = \frac{1}{1-M} \frac{d}{dy}$,

Οπότε

$$\frac{d^2}{d\xi^2} = \frac{d}{dy} \frac{d}{d\xi} \left(\frac{1}{1-M} \right) + \frac{1}{1-M} \frac{1}{1-M} \frac{d}{dy} \left(\frac{d}{dy} \right) ,$$

ή

$$\frac{d^2}{d\xi^2} = \frac{d}{dy} \frac{d}{d\xi} \left(\frac{1}{1-M} \right) + \frac{1}{(1-M)^2} \frac{d^2}{dy^2} .$$

- Όμοια για τις εξαρτημένες μεταβλητές $n(y)$, $m(y)$, έχουμε $n(y) = N(\Phi^{-1}(y))$.

Συνεπώς,

$$\frac{dn}{dy} = \frac{dN}{dy} = \frac{dN}{d\xi} \frac{d\xi}{dy} = \frac{dN}{d\xi} (1-M) \Rightarrow \frac{dN}{d\xi} = \frac{1}{1-M} \frac{dn}{dy}$$

- Επιπλέον, μετατρέποντας την (3.4 α):

$$\frac{d}{d\xi} \left[(1-M) \frac{dN}{d\xi} \right] + c \frac{dN}{d\xi} + (1-N)N = 0$$

Είναι

$$\frac{d}{d\xi} \left[(1-M) \frac{dN}{d\xi} \right] = \frac{1}{1-M} \frac{d}{dy} \left[(1-M) \frac{1}{1-M} \frac{dn}{dy} \right] = \frac{1}{1-M} \frac{d}{dy} \left[\frac{dn}{dy} \right] ,$$

ή

$$\frac{d}{d\xi} \left[(1-M) \frac{dN}{d\xi} \right] = \frac{1}{1-M} \frac{d^2 n}{dy^2} = \frac{1}{1-m} \frac{d^2 n}{dy^2} .$$

Και

$$\frac{dN}{d\xi} = \frac{1}{1-M} \frac{dn}{dy} \Rightarrow c \frac{dN}{d\xi} = c \frac{1}{1-m} \frac{dn}{dy}$$

Επίσης, $N = n$, δηλαδή $(1-N)N = (1-n)n$.

Συνοψίζοντας προκύπτει:

$$\frac{1}{1-m} \frac{d^2 n}{dy^2} + c \frac{1}{1-m} \frac{dn}{dy} + (1-n)n = 0$$

η ζητούμενη εξίσωση (3.11 a)

- Επιπλέον, μετατρέποντας την (3.8 b) έχουμε ότι :

$$\frac{d}{d\xi} = \frac{dy}{d\xi} \frac{d}{dy} = \frac{1}{1-M} \frac{d}{dy}.$$

Συνεπώς,

$$\frac{dM}{d\xi} = \frac{dy}{d\xi} \frac{dM}{dy} = \frac{1}{1-M} \frac{dM}{dy}$$

Οπότε,

$$c \frac{dM}{d\xi} - kMN = 0 \quad \text{ή} \quad c \frac{1}{1-M} \frac{dM}{dy} - kMN = 0,$$

ή

$$c \frac{1}{1-m} \frac{dm}{dy} - kmn = 0 \quad \text{ή} \quad \frac{dm}{dy} - \frac{k}{c} m(1-m)n = 0$$

η ζητούμενη εξίσωση (3.11 b)

Επεξήγηση για τις ασυμπτωτικές συνθήκες (3.5) και (3.6):

Η (3.10) ορίζει ομοιομορφισμό που χαρτογραφεί τις τροχιές του (3.4 a,b) στις τροχιές του (3.11 a,b). Αυτό κάνει τα δυο συστήματα για $(N, M) \in (0,1)^2$ τοπολογικά ισοδύναμα, κρατώντας τον προσανατολισμό τους. Η (3.9) δείχνει ότι η γ αύξουσα συνάρτηση του ξ για όλα τα $0 \leq M \leq 1$.

3.5.2 Καταληκτικό σύστημα ΣΔΕ

Τελικά, παίρνουμε ένα σύστημα τριών ΣΔΕ 1^{ης} τάξης εισάγοντας την επιπλέον μεταβλητή $p = \frac{dn}{dy}$ και ορίζουμε τις παραγώγους ως προς y .

Θέτουμε $n' = p \Rightarrow n'' = p'$ και το (3.11) γίνεται:

$$\begin{cases} n' = p \\ p' + cp + (1-n)n(1-m) = 0, \\ m' - \frac{k}{c} m(1-m)n = 0 \end{cases}$$

ή

$$\begin{cases} n' = p & (a) \\ p' = -cp - (1-m)n(1-n) & (b) \\ m' = \frac{k}{c}m(1-m)n & (c) \end{cases} \quad (3.12)$$

Στη συνέχεια προχωράμε με την ανάλυση ευστάθειας του συστήματος που απαιτεί δημιουργία Ιακωβιανού Πίνακα:

$$J_{(n,p,m)} = \begin{bmatrix} \frac{d(n')}{dn} & \frac{d(n')}{dp} & \frac{d(n')}{dm} \\ \frac{d(p')}{dn} & \frac{d(p')}{dp} & \frac{d(p')}{dm} \\ \frac{d(m')}{dn} & \frac{d(m')}{dp} & \frac{d(m')}{dm} \end{bmatrix}.$$

Είναι, λοιπόν, για τον Πίνακα:

- για την 1^η γραμμή:

$$\frac{d(n')}{dn} = \frac{d(p)}{dn} = 0, \quad \frac{d(n')}{dp} = \frac{d(p)}{dp} = 1, \quad \frac{d(n')}{dm} = \frac{d(p)}{dm} = 0$$

- για την 2^η γραμμή:

$$\frac{d(p')}{dn} = \frac{d(-cp - (1-m)n(1-n))}{dn} = \frac{d(-cp - (1-m)(n - n^2))}{dn} = \frac{d(-cp - n + nm + n^2 - mn^2)}{dn} = -1 + m + 2n - 2nm,$$

$$\frac{d(p')}{dp} = \frac{d(-cp - (1-m)n(1-n))}{dp} = -c,$$

$$\frac{d(p')}{dm} = \frac{d(-cp - (1-m)n(1-n))}{dm} = \frac{d(-cp - n + nm + n^2 - mn^2)}{dm} = n - n^2$$

- για την 3^η γραμμή:

$$\frac{d(m')}{dn} = \frac{d(\frac{k}{c}m(1-m)n)}{dn} = \frac{d(\frac{k}{c}mn - \frac{k}{c}nm^2)}{dn} = \frac{k}{c}m - \frac{k}{c}m^2,$$

$$\frac{d(m')}{dp} = \frac{d(\frac{k}{c}m(1-m)n)}{dp} = 0, \quad \frac{d(m')}{dm} = \frac{d(\frac{k}{c}m(1-m)n)}{dm} = \frac{d(\frac{k}{c}mn - \frac{k}{c}nm^2)}{dm} = \frac{k}{c}n - 2\frac{k}{c}nm^2$$

Η Γενική Μορφή του Ιακωβιανού Πίνακα που προκύπτει είναι:

$$J_{(n,p,m)} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ -1 + m + 2n - 2nm & -c & n - n^2 \\ \frac{k}{c}m - \frac{k}{c}m^2 & 0 & \frac{k}{c}n - 2\frac{k}{c}nm^2 \end{bmatrix}$$

Σύμφωνα με τις ασυμπτωτικές συνθήκες (3.5), (3.6) απαιτούμε να ισχύει **ένα** από τα ακόλουθα:

$$\lim_{y \rightarrow -\infty} (n(y), m(y)) = (1, 0) , \quad \lim_{y \rightarrow \infty} (n(y), m(y)) = (0, 1) , \quad (3.13)$$

ή

$$\lim_{y \rightarrow -\infty} (n(y), m(y)) = (1, 0) , \quad \lim_{y \rightarrow \infty} (n(y), m(y)) = (0, \bar{m}), \bar{m} \in [0, 1) \quad (3.14)$$

3.6 Περιοχές λύσης του συστήματος (3.10 a-c)

Μελετούμε δυο διαφορετικού τύπου περιοχές λύσεις του (2,11 a-c).

- Πρώτα για τις λύσεις που παραμένουν στην **περιοχή D_1** , οριζόμενη ως

$$D_1 := \{(n, p, m) \in \mathbb{R}^3 \mid m \in (0, 1), n \in (0, 1), p \in (-\infty, 0)\} \quad (3.15)$$

που ικανοποιεί την συνθήκη:

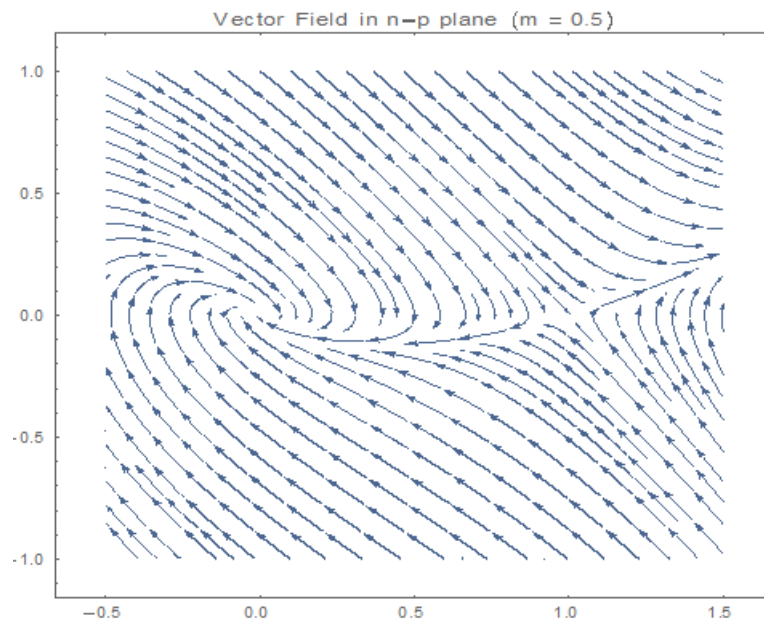
$$\lim_{y \rightarrow -\infty} (n(y), p(y), m(y)) = (1, 0, 0) , \quad \lim_{y \rightarrow \infty} (n(y), p(y), m(y)) = (0, 0, 1).$$

- Ύστερα για τις λύσεις που παραμένουν στην **περιοχή D_2** , όπου $\bar{m} \in (0, 1)$ και οριζόμενη ως

$$D_2 = D_{\bar{m}} := \{(n, p, m) \in \mathbb{R}^3 \mid m \in (0, \bar{m}), n \in (0, 1), p \in (-\infty, 0)\} \quad (3.16)$$

που ικανοποιεί την συνθήκη:

$$\lim_{y \rightarrow -\infty} (n(y), p(y), m(y)) = (1, 0, 0) , \quad \lim_{y \rightarrow \infty} (n(y), p(y), m(y)) = (0, 0, \bar{m}). \quad [9]$$



Εικόνα 4 Δυναμική στο (n,p) -πεδίο για $m=0.5$

3.6.1 Ανάλυση Σημείου Ισορροπίας P_1 του οδεύοντος κύματος

Πραγματοποιείται διερεύνηση του σημείου ισορροπίας $(n,p,m)=(1,0,0)$ μιας και η μορφή του παίζει καθοριστικό ρόλο στην εισαγωγή της παραμέτρου βολής για την μελέτη του συστήματος (3.12 a-c)

3.6.1.1 Τοπική ανάλυση του σημείου ισορροπίας $P_1 = (1,0,0)$.

Η wTWS που μας ενδιαφέρει ικανοποιεί την συνθήκη $\lim_{y \rightarrow -\infty} (n(y), p(y), m(y)) = (1,0,0)$.

Μελετάμε, λοιπόν, την συμπεριφορά των λύσεων του συστήματος (3.12 a-c) σε μια γειτονιά του σημείου ισορροπίας : $P_1 := (1,0,0)$ πραγματοποιώντας ανάλυση γραμμικής ευστάθειας.

Για το P_1 ο Ιακωβιανός Πίνακας $(J_{(n,p,m)})$ γίνεται:

$$J_{(1,0,0)} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ -1 + 0 + 2 * 1 - 2 * 1 * 0 & -c & 1 - 1^2 \\ \frac{k}{c} 0 - \frac{k}{c} 0^2 & 0 & \frac{k}{c} 1 - 2 \frac{k}{c} 1 * 0^2 \end{bmatrix},$$

ή

$$J_{(1,0,0)} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 1 & -c & 0 \\ 0 & 0 & \frac{k}{c} \end{bmatrix}.$$

Στη συνέχεια υπολογίζουμε την ορίζουσα $\det(J-I\lambda)=0$:

$$\det(J_{(1,0,0)} - \lambda I) = \begin{vmatrix} -\lambda & 1 & 0 \\ 1 & -c - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \frac{k}{c} - \lambda \end{vmatrix} = 0,$$

ή

$$-\lambda \left[(-c - \lambda) \left(\frac{k}{c} - \lambda \right) - 0 * 0 \right] - 1 \left[1 * \left(\frac{k}{c} - \lambda \right) - 0 * 0 \right] + 0 \left[1 * 0 - (-c - \lambda) * 0 \right] = 0,$$

ή

$$-\lambda \left[-c \frac{k}{c} + \lambda c - \lambda \frac{k}{c} + \lambda^2 \right] - \frac{k}{c} + \lambda = 0,$$

άρα

$$\lambda k - c \lambda^2 + \frac{k}{c} \lambda^2 - \lambda^3 - \frac{k}{c} + \lambda = 0,$$

ή

$$-\frac{1}{c} [c \lambda^3 + (c^2 - k) \lambda^2 - (ck + c) \lambda + k] = 0,$$

ή

$$-\frac{1}{c} \left(\lambda - \frac{k}{c} \right) (c \lambda^2 + c^2 \lambda - c) = 0,$$

ή

$$-\left(\lambda - \frac{k}{c} \right) (\lambda^2 + c \lambda - 1) = 0, \Rightarrow \Delta_{\lambda_{1,2}} = c^2 + 4,$$

όπου

$$\lambda_{1,2} = \frac{-c \pm \sqrt{c^2 + 4}}{2}, \quad \lambda_3 = \frac{k}{c}$$

οι ιδιοτιμές.

Για τα αντίστοιχα ιδιοδιανύσματα έχουμε:

- Ιδιοτιμή $\lambda_3 = \frac{k}{c}$:

$$\text{Det}(J - \lambda I) \vec{v}_3 = \begin{vmatrix} -\frac{k}{c} & 1 & 0 \\ 1 & -c - \frac{k}{c} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{k}{c} - \frac{k}{c} \end{vmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} = 0,$$

αφού \vec{x}_3 ελεύθερο, επιλέγουμε $x_3 = 1$ και παίρνουμε:

Για την 1^η γραμμή:

$$-\frac{k}{c}x_1 + x_2 = 0.$$

Για την 2^η γραμμή:

$$x_1 - \left(c + \frac{k}{c}\right)x_2 = 0,$$

και λύνουμε το σύστημα:

$$\begin{cases} -\frac{k}{c}x_1 + x_2 = 0 \\ x_1 - \left(c + \frac{k}{c}\right)x_2 = 0 \end{cases},$$

ή

$$\begin{cases} x_2 = \frac{k}{c}x_1 \\ x_1 - \left(c + \frac{k}{c}\right)x_2 = 0 \end{cases} \text{ ή } x_1 - \left(c + \frac{k}{c}\right)\frac{k}{c}x_1 = 0,$$

ή

$$x_1 - \kappa x_1 + \left(\frac{k}{c}\right)^2 x_1 = 0 \text{ ή } [1 - \kappa + \left(\frac{k}{c}\right)^2]x_1 = 0,$$

όμως

$$1 - \kappa + \left(\frac{k}{c}\right)^2 \neq 0.$$

Συνεπώς,

$$x_1 = 0, x_2 = 0, x_3 = 1.$$

Τελικά,

$$\vec{v}_3 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} = [0,0,1]^T$$

το ζητούμενο ιδιοδιάνυσμα.

- Ιδιοτιμή $\lambda_1 = \frac{-c - \sqrt{c^2 + 4}}{2}$:

Έχουμε τον Ιακωβιανό Πίνακα:

$$\text{Det}(J - \lambda I)\vec{v}_3 = \begin{vmatrix} \frac{c + \sqrt{c^2 + 4}}{2} & 1 & 0 \\ 1 & -c + \frac{c + \sqrt{c^2 + 4}}{2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{k}{c} + \frac{c + \sqrt{c^2 + 4}}{2} \end{vmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} = 0,$$

επιλέγουμε $x_3 = 1$ και παίρνουμε:

Από την 3^η γραμμή:

$$0x_1 + 0x_2 + \left(\frac{k}{c} + \frac{c+\sqrt{c^2+4}}{2}\right)x_3 = 0, \text{ όμως } \frac{k}{c} + \frac{c+\sqrt{c^2+4}}{2} \neq 0 \text{ ή } x_3 = 0.$$

Από την 1^η γραμμή:

$$\frac{c+\sqrt{c^2+4}}{2}x_1 + 1x_2 + 0x_3 = 0 \text{ ή } \frac{c+\sqrt{c^2+4}}{2}x_1 + x_2 = 0,$$

και επιλέγουμε $x_2 = 1$.

Από 2^η γραμμή:

$$1x_1 + \left(-c + \frac{c+\sqrt{c^2+4}}{2}\right)x_2 + 0x_3 = 0 \text{ ή } x_1 + \left(-\frac{c}{2} + \frac{\sqrt{c^2+4}}{2}\right)x_2 = 0,$$

ή

$$x_1 = -\left(-\frac{c}{2} + \frac{\sqrt{c^2+4}}{2}\right)x_2 \text{ ή } x_1 = \frac{c}{2} - \frac{\sqrt{c^2+4}}{2}.$$

Τελικά,

$$\vec{v}_1 = \begin{bmatrix} \frac{c}{2} - \frac{\sqrt{c^2+4}}{2} \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix} = \left[\frac{c}{2} - \frac{\sqrt{c^2+4}}{2}, 1, 0 \right]^T$$

το ζητούμενο ιδιοδιάνυσμα.

- Ιδιοτιμή $\lambda_2 = \frac{-c+\sqrt{c^2+4}}{2}$:

Εδώ ο Ιακωβιανός Πίνακας έχει την μορφή:

$$\text{Det}(J - \lambda I)\vec{v}_3 = \begin{bmatrix} \frac{c-\sqrt{c^2+4}}{2} & 1 & 0 \\ 1 & -c + \frac{c-\sqrt{c^2+4}}{2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{k}{c} + \frac{c-\sqrt{c^2+4}}{2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} = 0,$$

ή

$$\text{Det}(J - \lambda I)\vec{v}_3 = \begin{bmatrix} \frac{c-\sqrt{c^2+4}}{2} & 1 & 0 \\ 1 & \frac{-c-\sqrt{c^2+4}}{2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{k}{c} + \frac{c-\sqrt{c^2+4}}{2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} = 0.$$

Από την 3^η γραμμή:

$$0x_1 + 0x_2 + \left(\frac{k}{c} + \frac{c-\sqrt{c^2+4}}{2}\right)x_3 = 0, \frac{k}{c} + \frac{c-\sqrt{c^2+4}}{2} \neq 0 \text{ ή } x_3 = 0$$

Από την 1^η γραμμή:

$$\frac{c-\sqrt{c^2+4}}{2}x_1 + 1x_2 + 0x_3 = 0 \text{ ή } \frac{c-\sqrt{c^2+4}}{2}x_1 + x_2 = 0,$$

και επιλέγουμε $x_2 = 1$

Από 2^η γραμμή:

$$1x_1 + \left(\frac{-c - \sqrt{c^2+4}}{2}\right)x_2 + 0x_3 = 0 \text{ ή } x_1 + \left(-\frac{c}{2} - \frac{\sqrt{c^2+4}}{2}\right)x_2 = 0,$$

ή

$$x_1 = -\left(-\frac{c}{2} - \frac{\sqrt{c^2+4}}{2}\right)x_2 \text{ ή } x_1 = \frac{c}{2} + \frac{\sqrt{c^2+4}}{2}.$$

Τελικά,

$$\vec{v}_2 = \begin{bmatrix} \frac{c}{2} + \frac{\sqrt{c^2+4}}{2} \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix} = \left[\frac{c}{2} + \frac{\sqrt{c^2+4}}{2}, 1, 0 \right]^T$$

το ζητούμενο ιδιοδιάνυσμα.

Έτσι πήραμε τα 3 ιδιοδιανύσματα για το **σημείο ισορροπίας $(n,p,m)=(1,0,0)$** . Παράγονται, λοιπόν, 3 ιδιοδιανύσματα πολλαπλότητας 1 για κάθε ιδιοτιμή.

Η ιδιοτιμή $\lambda_1 = \frac{-c-\sqrt{c^2+4}}{2}$ είναι αρνητική, ενώ οι ιδιοτιμές $\lambda_2 = \frac{-c+\sqrt{c^2+4}}{2}$ και $\lambda_3 = \frac{k}{c}$ είναι θετικές.

3.6.1.2 Συμπερασματολογία για σημείο ισορροπίας $P_1 (n,p,m)=(1,0,0)$

Συνεπώς, **P_1 είναι τρισδιάστατο σαγματικό σημείο** με δισδιάστατη ασταθή πολλαπλότητα, το οποίο τυπικά είναι πεδίο που διέρχεται του P_1 και παράγεται από τα ιδιοδιανύσματα, \vec{v}_2 και \vec{v}_3 . Υπάρχει και μονοδιάστατη ευσταθής πολλαπλότητα που τοπικά είναι ευθεία γραμμή από το \vec{v}_1 για λ_1 .

Οι τροχιές που ορίζονται από το σύστημα (3.12 a-c), οι οποίες φεύγουν από το P_1 , πρέπει να περάσουν από δισδιάστατη ασταθή πολλαπλότητα στο P_1 . Επομένως, υπολογίζουμε το ασυμπτωτικό ανάπτυγμα όλων των λύσεων σε μια γειτονιά του P_1 της ασταθούς πολλαπλότητας.

Απαιτείται η συνθήκη $n \in (0,1), p < 0$, ώστε οι λύσεις που φεύγουν από το P_1 να παραμείνουν στο D_1 .

3.7 Για το Θεώρημα Κεντρικής Πολλαπλότητας

Ένας τρόπος για να πετύχουμε την απλοποίηση συστημάτων διαφορικών εξισώσεων είναι το θεώρημα κεντρικής πολλαπλότητας (ΘΚΠ), το οποίο οδηγεί στην μείωση της διάστασης του χώρου φάσεων, έτσι ώστε να διερευνήσουμε το είδος της ευστάθειας ενός στάσιμου σημείου, όταν η γραμμικοποίηση αποτυγχάνει. Ουσιαστικά βοηθάει αυτό το θεώρημα να διερευνηθεί τι συμβαίνει, όταν ένα σημείο ισορροπίας είναι μη-υπερβολικό, όπως προκύπτει αυτό από τις ιδιοτιμές, οπότε και το θεώρημα της γραμμικοποίησης αδυνατεί να δώσει συμπεράσματα για την τοπολογική συμπεριφορά της ροής σε μία επαρκώς μικρή γειτονιά του σημείου ισορροπίας.

Γενικά ένα σύστημα όταν γραμμικοποιηθεί, εμφανίζει αναλλοίωτους υπόχωρους E^s, E^u, E^c που αντιστοιχούν στους γραμμικούς υπόχωρους που παράγονται από τα ιδιοδιανύσματα, (ενδεχομένως και τα γενικευμένα), που αντιστοιχούν σε ιδιοτιμές με αρνητικό, θετικό και μηδενικό πραγματικό μέρος.

Υποθέτοντας ότι $E^u = \emptyset$, τότε ίσως, κάθε τροχιά αποσυντίθεται στον E^c , καθώς $t \rightarrow +\infty$. Για την μακρόχρονη ασυμπτωτική συμπεριφορά της ροής, θα πρέπει να μελετήσουμε την δυναμική του συστήματος στον E^c . Αν αντίστοιχα, $E^s = \emptyset$, τότε η τροχιά θα φθίνει στην κεντρική πολλαπλότητα, καθώς $t \rightarrow -\infty$. Αυτή, ουσιαστικά είναι και η κεντρική ιδέα του Θεωρήματος της Κεντρικής Πολλαπλότητας που ακολουθεί.

Αρχικά, θεωρούμε το σύστημα διαφορικών εξισώσεων:

$$\begin{cases} x' = Ax + f(x, y) \\ y' = By + g(x, y) \end{cases}, (x, y) \in \mathbb{R}^c \times \mathbb{R}^s, A \in \mathbb{R}^{c \times c}, B \in \mathbb{R}^{s \times s}, f, g \in C^r, r > 1,$$

ενώ υποθέτουμε ότι:

$$\begin{cases} f(0,0) = 0, Df(0,0) = 0 \\ g(0,0) = 0, Dg(0,0) = 0 \end{cases}.$$

Επιπλέον υποθέτουμε ότι ο πίνακας A έχει ιδιοτιμές με μηδενικό πραγματικό μέρος και ο πίνακας B έχει ιδιοτιμές με αρνητικό πραγματικό μέρος. Αυτές οι συνθήκες εξασφαλίζουν πως η αρχή είναι μη-υπερβολικό σημείο ισορροπίας.

3.7.1 Διατύπωση Θεωρήματος Κεντρικής Πολλαπλότητας

Για το άνωθεν σύστημα υπάρχει αναλλοίωτη C^r κεντρική πολλαπλότητα, όπου αναπαριστάτε από την σχέση:

$$W^c(0) = \{(x, y) \in \mathbb{R}^c \times \mathbb{R}^s : y = h(x), |x| < \delta, h(0) = Dh(0) = 0\},$$

Για δ αρκετά μικρό. Η δυναμική του συστήματος περιορίζεται στην κεντρική πολλαπλότητα, σε μια επαρκώς μικρή περιοχή του σημείου ισορροπίας και δίνεται από το c -διάστατο σύστημα διαφορικών εξισώσεων που ακολουθεί:

$$u' = Au + f(u, h(u)), u \in \mathbb{R}^c.$$

Η κεντρική πολλαπλότητα $W^c(0)$ είναι τοπικά αναλλοίωτη στο σημείο ισορροπίας σε σχέση με την δυναμική του συστήματος. Αυτό σημαίνει πως αν η αρχική συνθήκη βρίσκεται στην κεντρική πολλαπλότητα, τότε η ροή θα παραμείνει στην κεντρική πολλαπλότητα, η ροή θα παραμείνει στην πολλαπλότητα για $|x| < \delta$. Αν $W^u = \emptyset$, τότε η κεντρική πολλαπλότητα είναι ένας ελκυστής καθώς οι ροές πηγαίνουν εκθετικά σε αυτήν καθώς $t \rightarrow +\infty$. Ομοίως, $W^s = \emptyset, t \rightarrow -\infty$. Η γεωμετρική έννοια του $h(0) = Dh(0) = 0$ είναι ότι η κεντρική πολλαπλότητα εφάπτεται στον υπόχωρο E^c στο σημείο ισορροπίας, ενώ η δυναμική του έννοια είναι ότι αν η ροή βρίσκεται στην αρχή των αξόνων, τότε δεν θα μετακινηθεί, καθώς είναι σημείο ισορροπίας.

Ένα από τα χαρακτηριστικά της κεντρικής πολλαπλότητας είναι πως δεν είναι πάντα μοναδική. Επιπλέον ο Ιακωβιανός πίνακας μπορεί να είναι ιδιόμορφος και να υπάρχει έλλειψη ομαλότητας. Υπάρχει επίσης το ενδεχόμενο να ταυτίζεται με την ευσταθή ή ασταθή πολλαπλότητα. Αυτό συμβαίνει όταν παρότι το σημείο ισορροπίας είναι μη-υπερβολικό, εντούτοις προκύπτει ασυμπτωτικά ευσταθές ή ασταθές.

3.7.2 Εφαρμογή Θεωρήματος Κεντρικής Πολλαπλότητας στο υπάρχον σύστημα

Στο σύστημα (3.12 a-c) το ΘΚΠ χρησιμοποιείται για την ανάλυση τροχιών που προσεγγίζουν την σταθερή κατάσταση του σημείου ισορροπίας $P_2=(n,p,m)=(0,0,1)$ που αντιστοιχεί στην μέγιστη πυκνότητα της ECM άνευ καρκινικού όγκου. Το σύστημα γίνεται ιδιόμορφο καθώς το m τείνει στο 1 εξαιτίας του όρου $(1-m)$, που εμφανίζεται στον συντελεστή διάχυση στην αρχική ΜΔΕ, δηλαδή $D(m)=1-m$, και επάγει εκφυλισμό. Απαιτείται, λοιπόν, μια κανονικοποίηση με αλλαγή συντεταγμένων, ώστε η ιδιομορφία στο $M=1$ να γίνει $\tilde{m} = 0$ και το σύστημα να ξαναγραφεί γύρω από την την αρχή $(\tilde{n}, \tilde{p}, \tilde{m}) = (0,0,0)$. Έτσι αλλάζει η ανάλυση από το P_2 στην αρχή, μετατρέποντας το σύστημα σε μια ισοδύναμη μορφή στην οποία μπορεί να εφαρμοστεί το ΘΚΠ. Η γραμμικοποίηση στο P_2 αποκαλύπτει μια αρνητική και 2 μηδενικές ιδιοτιμές καθιστώντας το P_2 **μη-υπερβολικό**. Αυτό αποδεικνύεται στην παράγραφο 3.8.1. Με βάση, λοιπόν, το ΘΚΠ, μια δισδιάστατη κεντρική πολλαπλότητα W^c υπάρχει και είναι εφαιπόμενη στον υπόχωρο που ορίζεται από τα ιδιοδιανύσματα των μηδενικών ιδιοτιμών. Υπάρχει, φυσικά, και μια μονοδιάστατη σταθερή πολλαπλότητα προκύπτουσα από την αρνητική ιδιοτιμή.

3.7.2.1 Μετατροπή συστήματος 2.12 a-c στο 3.11 a-c λόγω μη-υπερβολικού σημείου ισορροπίας

Αρχικά, μετατρέπουμε το σύστημα (3.12 a-c) σε κανονική μορφή εισάγοντας τις νέες μεταβλητές:

$$\bar{n}(y) = \frac{p(y)}{c} + n(y) \quad (\text{ή } n = \bar{n} - \frac{p}{c}), \bar{p}(y) = p(y), \bar{m}(y) = 1 - m(y) \quad (\text{ή } m = 1 - \bar{m}) \quad (3.17)$$

Έτσι έχουμε το αρχικό σύστημα (3.12 a-c):

$$\begin{cases} n' = p & (a) \\ p' = -cp - (1-m)n(1-n) & (b) \\ m' = \frac{k}{c}m(1-m)n & (c) \end{cases}$$

Και βρίσκουμε τις αντίστοιχες παραγώγους για τις νέες μεταβλητές:

$$\frac{d\bar{n}}{dy} = \frac{1}{c} \frac{d}{dy} (p(y)) + \frac{d(n(y))}{dy} = \frac{1}{c} p' + n' = \frac{1}{c} [-cp - (1-m)n(1-n)] + p,$$

ή

$$\frac{d\bar{n}}{dy} = \frac{1}{c} [-c\bar{p} - (\bar{m})n(1-n)] + \bar{p} = \frac{1}{c} [-c\bar{p} - (\bar{m})n(1-n) + c\bar{p}] = \frac{1}{c} [\bar{m}(n-1)n],$$

ή

$$\frac{d\bar{n}}{dy} = \frac{1}{c} \left[\bar{m} \left(\bar{n} - \frac{p}{c} - 1 \right) \left(\bar{n} - \frac{p}{c} \right) \right] \quad \text{ή} \quad \frac{d\bar{n}}{dy} = -\frac{1}{c} \left[\bar{m} \left(\bar{n} - \frac{p}{c} \right) \left(1 - \bar{n} + \frac{p}{c} \right) \right].$$

Ομοίως,

$$\frac{d\bar{p}}{dy} = \frac{dp}{dy} = p' = -cp - (1-m)n(1-n) = -c\bar{p} - (\bar{m})n(1-n)$$

ή

$$\frac{d\bar{p}}{dy} = -c\bar{p} - \bar{m} \left(1 - \bar{n} + \frac{p}{c} \right) \left(\bar{n} - \frac{p}{c} \right),$$

ή

$$\frac{d\bar{p}}{dy} = c\bar{p} - \bar{m} \left(1 - \bar{n} + \frac{p}{c} \right) \left(\bar{n} - \frac{p}{c} \right),$$

και

$$\frac{d\bar{m}}{dy} = \frac{d(1-m)}{dy} = -\frac{d(m)}{dy} = -\frac{k}{c}m(1-m)n = -\frac{k}{c}(1-\bar{m})(\bar{m})(\bar{n} - \frac{p}{c}),$$

ή

$$\frac{d\bar{m}}{dy} = -\frac{k}{c}(1-\bar{m})(\bar{m})(\bar{n} - \frac{p}{c}).$$

Παίρνουμε έτσι το σύστημα νέων μεταβλητών (3.18 a-c):

$$\begin{cases} \frac{d\bar{n}}{dy} = -\frac{1}{c} \left[\bar{m} \left(\bar{n} - \frac{p}{c} \right) \left(1 - \bar{n} + \frac{p}{c} \right) \right] & (a) \\ \frac{d\bar{p}}{dy} = c\bar{p} - \bar{m} \left(1 - \bar{n} + \frac{p}{c} \right) \left(\bar{n} - \frac{p}{c} \right) & (b) \\ \frac{d\bar{m}}{dy} = -\frac{k}{c}(1-\bar{m})(\bar{m})(\bar{n} - \frac{p}{c}) & (c) \end{cases} \quad (3.18 \text{ a-c})$$

Αφού το σύστημα μετασχηματίζεται στην κανονική μορφή μέσω της αλλαγής μεταβλητών (βλ. εξ 3.17) και ένα απλούστερο σύστημα παράγεται (3.18 a-c), τότε η κεντρική

πολλαπλότητα προσεγγίζεται μέσω την κατασκευής συνάρτησης $P(\tilde{n}, \tilde{m})$ τέτοια, ώστε να ικανοποιεί την σχέση:

$$\tilde{p} = P(\tilde{n}, \tilde{m}) = -\frac{1}{c} \tilde{n} \tilde{m} (1 + O(|\tilde{n}| + |\tilde{m}|)). \quad (3.19)$$

Αυτό επιτρέπει την αναγωγή της ανάλυσης σε ένα επίπεδο σύστημα (planar system) στην κεντρική πολλαπλότητα.

Στην παράγραφο 3.8.3 παρατίθεται ένα λήμμα (βλ. **λήμμα 3.10**, [4]) που χρησιμοποιεί την προσέγγιση της κεντρικής πολλαπλότητας για την απόδειξη της ύπαρξης και μοναδικότητας της λύσης που υπάρχει στο $W_C^+ \subset W_C$, δηλαδή στο θετικό τεταρτημόριο, και η οποία οδεύει στην αρχή, δηλαδή στο P_2 καθώς $y \rightarrow +\infty$. Ειδικότερα οι ασυμπτωτικές συνθήκες είναι:

$$\tilde{n}(y) = \frac{c}{ky} + O\left(\frac{1}{y^2}\right), \tilde{m}(y) = \frac{c}{y} + O\left(\frac{1}{y^2}\right).$$

Έτσι εξασφαλίζεται ότι οι λύσεις οδεύοντος κύματος μπορούν να προσεγγίσουν την κατάσταση, όπου κυριαρχεί ο καρκινικός όγκος επί της κεντρικής πολλαπλότητας.

3.7.2.2 Κατασκευή της συνάρτησης $P(\tilde{n}, \tilde{m})$

Το μη-υπερβολικό σημείο είναι το $(n, p, m) = (0, 0, 1)$ που με αλλαγή μεταβλητής

$$\tilde{n}(y) = n(y) + \frac{p(y)}{c}, \tilde{p}(y) = p(y), \tilde{m}(y) = 1 - m(y).$$

Δίνει το σημείο $(\tilde{n}, \tilde{p}, \tilde{m}) = (0, 0, 0)$. Κοντά, λοιπόν, στην αρχή οι λύσεις κεντρικής πολλαπλότητας μπορούν να γραφούν $\tilde{p} = P(\tilde{n}, \tilde{m})$, όπου P ομαλή συνάρτηση που μηδενίζεται στην αρχή με αντίστοιχες παραγώγους: $P(0, 0) = D_{\tilde{n}}P(0, 0) = D_{\tilde{m}}P(0, 0) = 0$.

Από τον κανόνα της αλυσίδας έχουμε:

$$\frac{d\tilde{p}}{dy} = \frac{\partial P}{\partial \tilde{n}} \frac{\partial \tilde{n}}{\partial y} + \frac{\partial P}{\partial \tilde{m}} \frac{\partial \tilde{m}}{\partial y}.$$

Με αντικατάσταση στο σύστημα 3.18(a-c) παίρνουμε ΜΔΕ που ικανοποιείται από την P και γράφουμε την P ως ανάπτυγμα Taylor:

$$P(\tilde{n}, \tilde{m}) = \alpha_{11} \tilde{n} \tilde{m} + \alpha_{20} \tilde{n}^2 + \alpha_{02} \tilde{m}^2 + \dots \approx a \tilde{n} \tilde{m},$$

Και επιλύοντας βρίσκουμε τους συντελεστές.

Κρατάμε τελικά μόνο τον κυρίαρχο όρο: $P(\tilde{n}, \tilde{m}) \approx -\frac{1}{c} \tilde{n} \tilde{m}$, παίρνοντας έτσι επαρκή προσέγγιση για την μελέτη των τροχιών στην κεντρική πολλαπλότητα με την ασυμπτωτική συμπεριφορά των λύσεων να περιγράφεται από τις:

$$\tilde{n}(y) = \frac{c}{ky} + O\left(\frac{1}{y^2}\right), \tilde{m}(y) = \frac{c}{y} + O\left(\frac{1}{y^2}\right).$$

Επί του συστήματος 3.18(a-c) με χρήση της μεταβλητής $\tilde{p} = P = a\tilde{n}\tilde{m}$ υπολογίζουμε το ανάπτυγμα της 3.18b:

$$\left(\tilde{n} - \frac{a\tilde{n}\tilde{m}}{c}\right)\left(1 - \tilde{n} + \frac{a\tilde{n}\tilde{m}}{c}\right) \approx \tilde{n} - a\frac{\tilde{n}\tilde{m}}{c}$$

Οπότε,

$$\frac{d\tilde{p}}{dy} = -c(a\tilde{n}\tilde{m}) - \tilde{m}\left(\tilde{n} - a\frac{\tilde{n}\tilde{m}}{c}\right) = -ca\tilde{n}\tilde{m} - \tilde{n}\tilde{m}.$$

Επίσης,

$$\frac{\partial P}{\partial \tilde{n}} = \frac{\partial(a\tilde{n}\tilde{m})}{\partial \tilde{n}} = a\tilde{m} \text{ και } \frac{\partial P}{\partial \tilde{m}} = \frac{\partial(a\tilde{n}\tilde{m})}{\partial \tilde{m}} = a\tilde{n}$$

Από τον κανόνα της αλυσίδας

$$\frac{d\tilde{p}}{dy} = \frac{\partial P}{\partial \tilde{n}} \frac{\partial \tilde{n}}{\partial y} + \frac{\partial P}{\partial \tilde{m}} \frac{\partial \tilde{m}}{\partial y} = a\tilde{m} \frac{\partial \tilde{n}}{\partial y} + a\tilde{n} \frac{\partial \tilde{m}}{\partial y}.$$

Από 3.18a:

$$\frac{\partial \tilde{n}}{\partial y} = -\frac{1}{c}\tilde{m}\left(\tilde{n} - \frac{\tilde{p}}{c}\right)\left(1 - \tilde{n} + \frac{\tilde{p}}{c}\right) = -\frac{1}{c}\tilde{m}\left(\tilde{n} - a\frac{\tilde{n}\tilde{m}}{c}\right)$$

ή

$$\frac{\partial \tilde{n}}{\partial y} = -\frac{\tilde{n}\tilde{m}}{c}.$$

Από 3.18b:

$$\frac{\partial \tilde{m}}{\partial y} = -\frac{k}{c}\tilde{m}(1 - \tilde{m})\left(\tilde{n} - \frac{\tilde{p}}{c}\right) = -\frac{k}{c}\tilde{m}\left(\tilde{n} - \frac{\tilde{p}}{c}\right)$$

ή

$$\frac{\partial \tilde{m}}{\partial y} = -\frac{k}{c}\tilde{n}\tilde{m}.$$

Τελικά επί του κανόνα της αλυσίδας:

$$\frac{d\tilde{p}}{dy} = a\tilde{m}\left(-\frac{1}{c}\tilde{n}\tilde{m}\right) + a\tilde{n}\left(-\frac{k}{c}\tilde{n}\tilde{m}\right) = -\frac{\alpha}{c}\tilde{n}\tilde{m}^2 - \frac{\alpha\kappa}{c}\tilde{n}^2\tilde{m},$$

ή

$$\frac{d\tilde{p}}{dy} \approx -\frac{\alpha}{c}\tilde{n}\tilde{m}^2 = O(\tilde{n}\tilde{m}^2).$$

Και όπως δείξαμε:

$$\frac{d\tilde{p}}{dy} = -ca\tilde{n}\tilde{m} - \tilde{n}\tilde{m}.$$

Άρα για να ταιριάζουν οι όροι όμοιας τάξης έχουμε:

$$-ca\tilde{n}\tilde{m} - \tilde{n}\tilde{m} = 0,$$

ή

$$a = -\frac{1}{c}.$$

Συνεπώς,

$$\tilde{p} = P(\tilde{n}, \tilde{m}) = a\tilde{n}\tilde{m} + O(\tilde{n}^2, \tilde{m}^2) = -\frac{1}{c}\tilde{n}\tilde{m} + O(\tilde{n}^2, \tilde{m}^2).$$

3.7.2.3 Κατασκευή ασυμπτωτικών συνθηκών

Είναι

$$\frac{d\tilde{m}}{dy} = -\frac{k}{c}\tilde{m}\tilde{n} \text{ και } \frac{d\tilde{n}}{dy} = -\frac{1}{c}\tilde{m}\tilde{n}.$$

Οπότε,

$$\frac{\frac{d\tilde{m}}{dy}}{\frac{d\tilde{n}}{dy}} = \frac{-\frac{k}{c}\tilde{m}\tilde{n}}{-\frac{1}{c}\tilde{m}\tilde{n}} = k,$$

ή

$$\frac{d\tilde{m}}{d\tilde{n}} = k,$$

ή

$$d\tilde{m} = kd\tilde{n},$$

ή

$$\int d\tilde{m} = \int kd\tilde{n},$$

ή

$$\tilde{m} = k\tilde{n} + C.$$

Αλλά καθώς $y \rightarrow +\infty$ έχουμε $\tilde{m}, \tilde{n} \rightarrow 0$ και έτσι $C=0$. Συνεπώς,

$$\tilde{m} = \kappa \tilde{n}.$$

Άρα με αντικατάσταση στην

$$\frac{d\tilde{n}}{dy} = -\frac{1}{c}\tilde{m}\tilde{n},$$

παίρνουμε

$$\frac{d\tilde{n}}{dy} = -\frac{1}{c}\kappa\tilde{n}\tilde{n} = -\frac{\kappa}{c}\tilde{n}^2,$$

ή

$$\frac{d\tilde{n}}{\tilde{n}^2} = -\frac{\kappa}{c} dy,$$

ή

$$-\frac{1}{\tilde{n}} = -\frac{\kappa}{c} y + C,$$

ή

$$\tilde{n}(y) = \frac{c}{\kappa y + C'},$$

ή

$$\tilde{n}(y) = \frac{c}{\kappa y} + O\left(\frac{1}{y^2}\right),$$

μία ασυμπτωτική συνθήκη.

Αντικαθιστώντας στην $\tilde{m} = \kappa \tilde{n}$, παίρνουμε

$$\tilde{m} = \kappa \left(\frac{c}{\kappa y} + O\left(\frac{1}{y^2}\right) \right),$$

ή

$$\tilde{m} = \frac{c}{y} + O\left(\frac{1}{y^2}\right),$$

και προκύπτει η άλλη ασυμπτωτική συνθήκη.

Η μία ασυμπτωτική συνθήκη, $\tilde{m} \approx \frac{c}{y}$, μας δείχνει ότι η μεταβλητή της ECM, m τείνει στο 1, δηλαδή στην μέγιστη πυκνότητα της, καθώς το $y \rightarrow +\infty$, δηλαδή καθώς το κύμα οδεύει εμπρός προς το σημείο ισορροπίας $(n,p,m)=(0,0,1)$.

Η έτερη ασυμπτωτική συνθήκη, $\tilde{n}(y) \approx \frac{c}{ky}$, μας ότι ο όγκος οδηγείται προς εξαφάνιση καθώς το $y \rightarrow +\infty$, δηλαδή καθώς το κύμα οδεύει εμπρός προς το σημείο ισορροπίας $(n,p,m)=(0,0,1)$, απλά με πιο αργό ρυθμό από ότι η m να τείνει στο 1.

Έτσι τελικά το ΘΚΠ μας επιτρέπει να μελετήσουμε τι συμβαίνει όταν το μέτωπο κύματος καταφτάνει σε ένα μη-υπερβολικό σημείο ισορροπίας αργής αλγεβρικής σύγκλισης των δυναμικών, σε σχέση με όταν έχουμε την γρήγορα εκθετική φθίνουσα σύγκλιση προς ένα υπερβολικό σημείο ισορροπίας.

3.8 Η παράμετρος βολής

Τι συμβαίνει όμως όταν ο όρος διάχυσης 1- m δεν δίνει ιδιομορφία, δηλαδή όταν $m \in (0,1)$; Σε αυτό το σημείο απαιτείται η ανάγκη χρήσης της **παραμέτρου βολής α** .

Εφαρμόζουμε την μέθοδο παραμέτρου βολής των Galay & Mascia [5]. Η διαφορά με το μοντέλο τους είναι ότι το υπό μελέτη σύστημα (3.3) έχει επιπλέον σημεία ισορροπίας της μορφής $(0, \bar{m})$, $\bar{m} \in (0,1)$. Τα αποτελέσματα για την wTWS που συνδέουν τα σημεία ισορροπίας $(1,0,0)$ και $(0,0,1)$ εφαρμόζονται με μικρές διαφοροποιήσεις στις ασθενείς λύσεις οδεύοντος κύματος του συστήματος (3.12 a-c) που ικανοποιεί τις ίδιες ασυμπτωτικές συνθήκες (3.5), (3.6).

Η σκέψη είναι η ανεύρεση λύσεων (3.12 a-c) που ικανοποιούν τις συνθήκες ως συναρτήσεις της λεγόμενης παραμέτρου βολής α , και της c , της ταχύτητας διάδοσης του κύματος. Η μοναδική λύση του συστήματος πρέπει να ικανοποιεί τις ασυμπτωτικές συνθήκες.

Κύρια ιδέα:

- Χρήση μιας παραμέτρου α ως ελεύθερης παραμέτρου που ελέγχει την αρχική συμπεριφορά της λύσης κοντά στο σημείο ισορροπίας $(1,0,0)$, το οποίο αναπαριστά τον όγκο σε φέρουσα ικανότητα άνευ ECM. Ειδικότερα, καθορίζει τον ρυθμό, με τον οποίο η πυκνότητα $m(y)$ της ECM αυξάνει καθώς η λύση φεύγει από το σημείο ισορροπίας που είναι σαγματικό σημείο. Ουσιαστικά δείχνει τον ρυθμό αύξησης της πυκνότητας του υγιούς ιστού.
- Μεταβάλλοντας την α , μπορούμε να εξερευνήσουμε τροχιές της λύση στον φασικό χώρο. Ο στόχος είναι η εύρεση συγκεκριμένης τιμής της α , που εξασφαλίζει ότι η λύση συγκλίνει στο επιθυμητό σημείο ισορροπίας στην άλλη άκρη του τομέα μελέτης, δηλαδή στο $(0,1)$ ή στο $(0, \bar{m})$.

Με άλλα λόγια: η παράμετρος α χρησιμοποιείται για την παραμετροποίηση οικογένειας λύσεων που εξέρχονται του σημείου ισορροπίας $(1,0,0)$. Κατόπιν, αναλύουμε πως αυτές οι λύσεις συμπεριφέρονται καθώς προσεγγίζουν κάποιο από τα δύο άλλα σημεία ισορροπίας.

Λήμμα εισαγωγής Παραμέτρου Βολής (βλ. λήμμα 3.1, [4]):

Σταθεροποιούμε $c > 0$. Για κάθε $a \geq 0$, το σύστημα (3.12 a-c) έχει μοναδική λύση τέτοια,

$$\text{ώστε καθώς } y \rightarrow -\infty : \begin{cases} n(y) = 1 - e^{\lambda_2 y} + O(e^{(\lambda_2 + \mu)y}) \\ p(y) = -\lambda_2 e^{\lambda_2 y} + O(e^{(\lambda_2 + \mu)y}) \\ m(y) = a e^{\lambda_3 y} + O(e^{(\lambda_3 + \mu)y}) \end{cases}, \quad (3.20)$$

με λ_2, λ_3 να δίνονται από (3.2) και $\mu = \min(\lambda_2, \lambda_3) > 0$.

Παρατήρηση (βλ. σχόλιο 3.2, [4]):

Η **ελεύθερη παράμετρος α** , εμφανίζεται εξαιτίας της μορφής της ασταθούς πολλαπλότητας στο P_2 , η οποία δεν επιβάλλει καμία συνθήκη στο m . Με το να μην τίθενται συνθήκες για την ECM στην οποία θα φτάσει η τροχιά, δεν μπορούμε να εξασφαλίσουμε ότι θα ξεφύγουμε από το αρχικό σαγματικό σημείο ισορροπίας όπου η πυκνότητα του όγκου είναι μέγιστη και ο υγιής ιστός δεν υφίσταται. Όπως φαίνεται στις συνθήκες (3.20) η παράμετρος α κάνει την εμφάνιση της για τον υγιή ιστό m και αποτελεί τον ρυθμό αύξησης του που τελικά είναι επαρκής, ώστε να μας οδηγήσει στο όποιο σημείο ισορροπίας μακριά από το αρχικό σάγμα. Για αυτό και λέγεται παράμετρος βολής, γιατί ουσιαστικά θέτει την συνθήκη, ώστε η βολή της πιθανής λύσης να έχει κατάλληλη τροχιά για να προσγειωθεί στο νέο σημείο ισορροπίας που θα έχουμε κάποια ποσότητα υγιούς ιστού άνευ καρκινικού όγκου.

Πρακτικά, η επιλογή του α είναι επιλογή του πόσο γρήγορα το m αυξάνει από το μηδέν και ακολούθως, το α θα επηρεάσει την τιμή που το m παίρνει για $y = +\infty$.

Αν $\alpha=0$, τότε έχω την μοναδική τιμή της παραμέτρου βολής, τέτοια ώστε η λύση του συστήματος (3.12 a-c) που ικανοποιεί την (3.20) μένει στην περιοχή $n \in (0,1), p < 0, m = 0$ και ικανοποιεί τις ασυμπτωτικές συνθήκες (3.14) για $\bar{m} = 0$.

Η σκέψη είναι να δούμε τις λύσεις του (3.12 a-c) που ικανοποιούν την (3.20) ως συναρτήσεις των α , η παράμετρος βολής, και c , η ταχύτητα διάδοσης του κύματος. Ειδικότερα, συμβολίζουμε $(n_{a,c}, p_{a,c}, m_{a,c})$ την μοναδική λύση του (3.12 a-c) που ικανοποιεί την (3.20).

Λήμμα (βλ. λήμμα 3.3, [4]): Αν η λύση $(n_{a,c}, p_{a,c}, m_{a,c})$ ορίζεται σε κάποιο διάστημα $J = (-\infty, y_0), y_0 \in \mathbb{R}$ και ικανοποιεί $n_{a,c}(y) > 0$ για όλα τα $y \in J$, τότε $(n_{a,c}(y), p_{a,c}(y), m_{a,c}(y)) \in D_1$ για όλα τα $y \in J$.

Για την απόδειξη παραπέμπουμε τον αναγνώστη στην εργασία [5].

Με βάση το άνωθεν λήμμα **ορίζουμε την μεταβλητή $T(a, c)$** , $\forall a > 0, c > 0$:

$$T(a, c) := \sup\{y_0 \in \mathbb{R} \mid n_{a,c}(y) > 0 \text{ για όλα τα } y < y_0\} \in \mathbb{R}.$$

Από το ίδιο λήμμα ισχύουν ένα από τα ακόλουθα:

- $T(a, c) < +\infty$, ώστε $n_{a,c}(T(a, c)) = 0$ και $p_{a,c}(T(a, c)) < 0$. Σε αυτήν την περίπτωση, $n_{a,c}(y)$ γίνεται αρνητικό, για κάποιο $y > T(a, c)$ και η

$(n_{a,c}(y), p_{a,c}(y), m_{a,c}(y))$ δεν αναπαριστά wTWS. Δεν παίρνουμε υπόψη μας αυτές τις τιμές για την παράμετρο βολής α .

- $T(a, c) = +\infty$, που σημαίνει ότι έχουμε ολική μη-τοπική (global) λύση που παραμένει στο D_1 για όλα τα $y \in \mathbb{R}$. Μας ενδιαφέρουν wTWS για αυτές τις τιμές της α .

Για $c > 0$ σταθεροποιημένο, η $T(a, c)$ είναι αύξουσα συνάρτηση του α (βλ. **λήμμα 3.5 [4]**). Αφού ψάχνουμε wTWS που να ικανοποιεί $T(a, c) = +\infty$, ορίζουμε την ακόλουθη κρίσιμη τιμή του α που εξαρτάται από το c :

$$a_0 := \inf \{a > 0 \mid T(a, c) = +\infty\} \in [0, \infty) \cup \{\infty\} \quad (3.21)$$

Κατόπιν χαρακτηρίζουμε το a_0 ως συνάρτηση του c στο ακόλουθο λήμμα με απόδειξη όμοια του λήμματος 2.7 από την εργασία [5].

Λήμμα (βλ. λήμμα 3.6, [4]): Αν $c \geq 2$, τότε $a_0(c) = 0$. Αν $0 < c < 2$, τότε $0 < a_0(c) < +\infty$.

Έτσι εξασφαλίζεται ότι για όλα τα $c > 0$ υπάρχουν τιμές του α , για τις οποίες $T(a, c) = +\infty$ και έτσι για όλα τα $c > 0$ υπάρχει ασθενής λύση οδεύοντος κύματος.

3.8.1 Συμπεριφορά των λύσεων στο Άπειρο

Από το τελευταίο λήμμα ξέρουμε ότι για κάθε $c > 0$ υπάρχουν λύσεις του συστήματος (3.12 a-c) που ικανοποιούν το λήμμα 3.5 [4] και παραμένουν στην περιοχή D_1 για όλα τα $y \in \mathbb{R}$. Πρέπει να χαρακτηριστεί η συμπεριφορά των λύσεων καθώς $y \rightarrow \infty$ και έτσι να εξακριβώσουμε αν είναι λύσεις wTWS. Για y να τείνει στο άπειρο ισχύει:

$$n_\infty(a, c) := \lim_{y \rightarrow \infty} n_{a,c}(y), \quad m_\infty(a, c) := \lim_{y \rightarrow \infty} m_{a,c}(y), \quad p_\infty(a, c) := \lim_{y \rightarrow \infty} p_{a,c}(y).$$

Λήμμα (βλ. λήμμα 3.8, [4]): Αν $T(a, c) = +\infty$, τότε υπάρχουν τα ακόλουθα όρια:

$n_\infty(a, c) \in [0, 1], m_\infty(a, c) \in [0, 1], p_\infty(a, c) = 0$. Επιπλέον, αν $m_\infty(a, c) \in [0, 1)$ τότε προκύπτει ότι $n_\infty(a, c) = 0$ και αν $n_\infty(a, c) \in (0, 1)$ τότε έχουμε ότι $m_\infty(a, c) = 1$.

Ορίζονται λοιπόν τα όρια της λύσης $(n_{a,c}, p_{a,c}, m_{a,c})$ και ικανοποιείται το (3.3) με τις τροχιές να παραμένουν στο D_1 .

Θέλουμε να εξακριβώσουμε για ποιες τιμές του $c > 0$ βρίσκουμε $a(c) > 0$, τέτοιο ώστε η αντίστοιχη λύση $(n_{a,c}, p_{a,c}, m_{a,c})$:

- Να παραμένει στο D_1 και να συγκλίνει στο $(0, 0, 1)$ καθώς $y \rightarrow \infty$

ή

- Για κάθε $\bar{m} \in (0,1)$ να παραμένει στο $D_{\bar{m}}$ και να συγκλίνει στο $(0,0, \bar{m})$ καθώς $y \rightarrow \infty$.

Λήμμα (βλ. λήμμα 3.9, [4]): Για κάθε $c > 0$, έχουμε $0 < a_1(c) < +\infty$.

Για λύσεις, λοιπόν, που συγκλίνουν στο **σημείο ισορροπίας $P_2: (0,0,1)$** ισχύει το τελευταίο λήμμα. Αρχικά ορίζουμε

$$a_1(c) := \inf\{a > a_o(c) \mid m_\infty(a, c) = 1\} \in [0, \infty) \cup (\infty) \quad (3.22)$$

Σύμφωνα με το τελευταίο λήμμα: Για κάθε $c > 0$, έχουμε $0 < a_1(c) < \infty$.

- Αν $0 < c < 2$, τότε από λήμμα 3.6 ξέρουμε ότι $a_o(c) > 0$ ή $0 < a_o(c) \leq a_1(c)$.
- Αν $c \geq 2$ και υποθέσουμε ότι $a_1(c) = 0$, τότε η ανάλυση γραμμικής ευστάθειας για το σημείο ισορροπίας $(0,0,\bar{m}_1)$ με $\bar{m}_1 \in [0,1)$ δείχνει ότι είναι μη-υπερβολικό με $\lambda_1, \lambda_2 < 0$ και $\lambda_3 = 0$. Δηλαδή $\lambda_1, \lambda_2 = \frac{-c \pm \sqrt{c^2 - 4(1-\bar{m}_1)}}{2}$, $\lambda_3 = 0$.

Στη συνέχεια θα παρουσιάσουμε τη διερεύνηση που αφορά στις ιδιοτιμές του συστήματος (3.12) και ειδικότερα για όταν $c \geq 2$:

Υπενθυμίζουμε ότι το αρχικό σύστημα έχει την μορφή:

$$\begin{cases} n' = p & (a) \\ p' = -cp - (1-m)n(1-n) & (b) \\ m' = \frac{k}{c}m(1-m)n & (c) \end{cases}$$

Θέλουμε Ιακωβιανό Πίνακα:

$$J_{(n,p,m)} = \begin{bmatrix} \frac{d(n')}{dn} & \frac{d(n')}{dp} & \frac{d(n')}{dm} \\ \frac{d(p')}{dn} & \frac{d(p')}{dp} & \frac{d(p')}{dm} \\ \frac{d(m')}{dn} & \frac{d(m')}{dp} & \frac{d(m')}{dm} \end{bmatrix}.$$

Η Γενική Μορφή του Ιακωβιανού Πίνακα είναι:

$$J_{(n,p,m)} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ -1 + m + 2n - 2nm & -c & n - n^2 \\ \frac{k}{c}m - \frac{k}{c}m^2 & 0 & \frac{k}{c}n - 2\frac{k}{c}nm^2 \end{bmatrix}.$$

Στο $(n, p, m) = (0,0,\bar{m}_1)$ έχουμε:

$$J_{(0,0,\bar{m}_1)} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ -1 + \bar{m}_1 + 2 \cdot 0 - 2 \cdot 0 \cdot \bar{m}_1 & -c & 0 - 0^2 \\ \frac{k}{c} \bar{m}_1 - \frac{k}{c} \bar{m}_1^2 & 0 & \frac{k}{c} 0 - 2 \frac{k}{c} 0 \cdot \bar{m}_1^2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ \bar{m}_1 - 1 & -c & 0 \\ -\frac{k}{c} \bar{m}_1 (\bar{m}_1 - 1) & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\text{ή } \det(J - \lambda I) = \begin{bmatrix} -\lambda & 1 & 0 \\ \bar{m}_1 - 1 & -c - \lambda & 0 \\ -\frac{k}{c} \bar{m}_1 (\bar{m}_1 - 1) & 0 & -\lambda \end{bmatrix} = 0.$$

Επομένως,

$$(-\lambda)[(-c - \lambda)(-\lambda) - 0 \cdot 0] - 1[(\bar{m}_1 - 1)(-\lambda) - (-\frac{k}{c} \bar{m}_1 (\bar{m}_1 - 1)) \cdot 0] + 0[(\bar{m}_1 - 1)0 - (-\frac{k}{c} \bar{m}_1 (\bar{m}_1 - 1))(-c - \lambda)] = 0.$$

ή

$$(-\lambda)[(-c - \lambda)(-\lambda)] - [(\bar{m}_1 - 1)(-\lambda)] = 0 \text{ ή } (-\lambda)[(-c - \lambda)(-\lambda) - (\bar{m}_1 - 1)] = 0.$$

ή

$$\lambda_3 = 0 \text{ ή } (-c - \lambda)(-\lambda) - (\bar{m}_1 - 1) = 0 \text{ ή } \lambda^2 + c\lambda - (\bar{m}_1 - 1) = 0.$$

Οπότε,

$$\Delta = c^2 + 4(\bar{m}_1 - 1).$$

Επομένως,

$$\lambda_{1,2} = \frac{-c \pm \sqrt{c^2 + 4(\bar{m}_1 - 1)}}{2},$$

ή

$$\lambda_{1,2} = \frac{-c \pm \sqrt{c^2 - 4(1 - \bar{m}_1)}}{2}.$$

Ουσιαστικά το λήμμα 3.9 [4] διασφαλίζει ότι για κάθε $c > 0$ και $a \geq a_1(c)$, η λύση $(n_{a,c}, p_{a,c}, m_{a,c})$ του συστήματος (3.12 a-c) υπό τις ασυμπτωτικές συνθήκες (3.20), παραμένει στην περιοχή D_1 και ικανοποιεί τις συνθήκες $(n_\infty(a, c), p_\infty(a, c), m_\infty(a, c)) = (n_\infty(a, c), 0, 1)$ όπου $n_\infty(a, c) \in [0, 1)$.

Θέλουμε τώρα να δείξουμε ότι για κάθε $c > 0$ υπάρχει μοναδικό $a \geq a_1(c)$, τέτοιο ώστε $n_\infty(a, c) = 0$.

Όταν $\bar{m}_1 = 1$, τότε $\lambda_1 = -c$, $\lambda_2 = 0$, $\lambda_3 = 0$.

Υποθέτουμε ότι $a \geq a_1(c)$ και πραγματοποιούμε ανάλυση γραμμικής ευστάθειας στο σημείο ισορροπίας P_2 που δείχνει ότι το σημείο P_2 είναι μη-υπερβολικό, με μια αρνητική ιδιοτιμή και δυο μη-μηδενικές. Συνεπώς, στο P_2 έχουμε μονοδιάστατη ευσταθή πολλαπλότητα, $w_s \in \mathbb{R}^3$, ως παραγόμενο από το ιδιοδιάνυσμα $\vec{v}_1 = (\frac{1}{c}, 1, 0)^T$ για $\lambda_1 = -c$. Έχουμε δισδιάστατη κεντρική πολλαπλότητα, $w_c \in \mathbb{R}^3$ εφαπτόμενη στο P_2 στον υπόχωρο που διατρέχεται από τα ιδιοδιανύσματα $\vec{v}_2 = (1, 0, 0)^T$ και $\vec{v}_3 = (0, 0, 1)^T$ για $\lambda_2 = \lambda_3 = 0$.

Οι λύσεις του (3.12 a-c) που ικανοποιούν τις ασυμπτωτικές συνθήκες (3.20) και παραμένουν σε αρκετά μικρή γειτονιά του P_2 για όλα τα επαρκώς μεγάλα $y > 0$, συγκλίνουν στο w_c .

Ως εκ τούτου, για να μελετηθεί η δυναμική γύρω από το P_2 , κάνουμε **μη-γραμμική τοπική ανάλυση ευστάθειας**. Αρχικά, μετατρέπουμε το σύστημα (3.12 a-c) σε **κανονική μορφή** εισάγοντας τις νέες μεταβλητές:

$$\bar{n}(y) = \frac{p(y)}{c} + n(y) \quad (\Rightarrow n = \bar{n} - \frac{p}{c}), \bar{p}(y) = p(y), \bar{m}(y) = 1 - m(y) \quad (\Rightarrow m = 1 - \bar{m}) \quad (3.17)$$

Έτσι έχουμε το αρχικό σύστημα (3.12 a-c):

$$\begin{cases} n' = p & (a) \\ p' = -cp - (1 - m)n(1 - n) & (b) \\ m' = \frac{k}{c}m(1 - m)n & (c) \end{cases}$$

Παίρνουμε έτσι το σύστημα νέων μεταβλητών (3.18 a-c):

$$\begin{cases} \frac{d\bar{n}}{dy} = -\frac{1}{c} \left[\bar{m} \left(\bar{n} - \frac{p}{c} \right) \left(1 - \bar{n} + \frac{p}{c} \right) \right] & (a) \\ \frac{d\bar{p}}{dy} = c\bar{p} - \bar{m} \left(1 - \bar{n} + \frac{p}{c} \right) \left(\bar{n} - \frac{p}{c} \right) & (b) \\ \frac{d\bar{m}}{dy} = -\frac{k}{c} (1 - \bar{m})(\bar{m})(\bar{n} - \frac{p}{c}) & (c) \end{cases}$$

Σε μια γειτονιά της αρχής (origin), η κεντρική πολλαπλότητα μπορεί να περιγραφεί από συνάρτηση $P(\bar{n}, \bar{m})$, τέτοια ώστε $(\bar{n}, \bar{p}, \bar{m}) \in w_c$, όπως διεξοδικά αναλύθηκε στην παράγραφο 3.7.2.1, αν και μόνον αν

$$\bar{p} = P(\bar{n}, \bar{m}) = -\frac{1}{c} \bar{n} \bar{m} (1 + O(|\bar{n}| + |\bar{m}|)). \quad (3.19)$$

3.8.2 Σημαντικά λήμματα των Colson et al.

Ακολουθεί μία παράθεση αποτελεσμάτων και η επεξήγηση τους ως προς τα συστήματα ΣΔΕ (3.12 a-c, 3.18 a-c), τα σημεία ισορροπίας και τις τροχιές εντός των περιοχών ενδιαφέροντος, προκειμένου να φτάσουμε στο σημαντικό θεώρημα που παρουσιάζουν οι Colson et al. [4]

Λήμμα (βλ. λήμμα 3.10, [4]): Για οριζόντιες μετατοπίσεις ως την μεταβλητή y , υπάρχει μοναδική λύση του συστήματος (3.18 a-c) που ικανοποιεί τις ασυμπτωτικές συνθήκες (3.20), βρίσκεται στην κεντρική πολλαπλότητα:

$w_c^+ = \{(\bar{n}, \bar{p}, \bar{m}) \in w_c \mid \bar{n}, \bar{m} > 0\}$ και του οποίου τα στοιχεία συγκλίνουν στο μηδέν, καθώς $y \rightarrow \infty$, τέτοια ώστε

$$\begin{cases} \bar{n}(y) = \frac{c}{ky} + O\left(\frac{1}{y^2}\right) \\ \bar{m}(y) = \frac{c}{y} + O\left(\frac{1}{y^2}\right) \end{cases} \quad (3.23)$$

Αυτό το λήμμα εξασφαλίζει την ύπαρξη τουλάχιστον μιας λύσης για το σύστημα (3.12 a-c) που ικανοποιεί τις (3.20), παραμένει στο D_1 και συγκλίνει στο σημείο ισορροπίας $(1,0,0)$ καθώς $y \rightarrow \infty$.

Λήμμα (βλ. λήμμα 3.11, [4]): Δοθέντος οποιουδήποτε $c > 0$, υπάρχει το πολύ μια τιμή της shooting παραμέτρου $a \geq a_1(c)$, τέτοια ώστε η λύση $(n_{a,c(y)}, p_{a,c(y)}, m_{a,c(y)})$ του συστήματος (3.12 a-c), η οποία ικανοποιεί τις ασυμπτωτικές συνθήκες/ιδιότητες (3.23), να συγκλίνει στο $P_2 = (0,0,1)$ καθώς $y \rightarrow \infty$.

Εκμεταλλευόμενοι την συνέχεια των λύσεων ως προς την Shooting παράμετρο a , μπορούμε να επεκτείνουμε το λήμμα 3.11, για να καθορίσουμε την μοναδική τιμή του a , δοθέντος $c > 0$, για την οποία η λύση $(n_{a,c(y)}, p_{a,c(y)}, m_{a,c(y)})$ του συστήματος (3.12 a-c) που ικανοποιεί τις ασυμπτωτικές συνθήκες (3.20) συγκλίνει στο $(0,0,1)$ καθώς $y \rightarrow \infty$.

Λήμμα (βλ. λήμμα 3.12, [4]): Δοθέντος οποιουδήποτε $c > 0$, αν $a = a_1(c)$, τότε η λύση $(n_{a,c(y)}, p_{a,c(y)}, m_{a,c(y)})$ του συστήματος (3.12 a-c) που ικανοποιεί τις συνθήκες (3.23), συγκλίνει στο P_2 καθώς $y \rightarrow \infty$.

Με χρήση του τελευταίου λήμματος και αντιστρέφοντας την αλλαγή μεταβλητών (2.6) είναι δυνατόν να κατασκευαστεί μοναδική, μέχρι δεδομένη μεταφορά, λύση $(N(\xi), M(\xi)) = (n(\Phi(\xi)), m(\Phi(\xi)))$ για το σύστημα (3.12 a-c) που ικανοποιεί τις ασυμπτωτικές συνθήκες (3.5).

Οδηγούμεστε έτσι σε ένα ιδιαίτερα σημαντικό θεώρημα:

Θεώρημα (βλ. 3.13, [4]): Θεωρούμε σταθερό $k > 0$. Για κάθε $c > 0$, το σύστημα (3.3) έχει ομαλή ασθενή λύση (wTWS) $(N, M; c)$ που συνδέει τα σημεία $(1,0)$ και $(0,1)$. Η λύση είναι μοναδική έως το σημείο οριζόντιας μεταφοράς και τα N και M είναι μονοτονικά αυστηρώς φθίνουσες και αύξουσες συναρτήσεις του $x - ct = \xi \in \mathbb{R} \cup \{-\infty, \infty\}$, αντιστοίχως.

3.8.3 Τι συμβαίνει όμως με το σημείο ισορροπίας $(0,0,\bar{m})$, $\bar{m} \in [0,1)$;

Οι λύσεις του συστήματος (3.12 a-c) υπό τις ασυμπτωτικές συνθήκες (3.20) παραμένουν στην περιοχή $D_{\bar{m}} \subset D_1$ και συγκλίνουν στο $(0,0,\bar{m})$, $\bar{m} \in (0,1)$ καθώς $y \rightarrow \infty$. Υπάρχει αυστηρά θετική πραγματική κυματική ταχύτητα πάνω από την οποία υπάρχουν οι ζητούμενες λύσεις και είναι μοναδικές. Η ταχύτητα αυτή αναφέρεται ως **Ελάχιστη Κυματική Ταχύτητα (ΕΚΤ)**. Εξαρτάται από την σταθερά k , δηλαδή το ρυθμό ελάττωσης της ECM κατόπιν αλλαγής κλίμακας. Ειδικότερα, δοθέντος $k > 0$, ορίζουμε ΕΚΤ: $c_k^*(\bar{m}) \forall \bar{m} \in [0,1)$. Όμως, γνωρίζουμε ότι για $\bar{m} = 0 \Rightarrow c_k^*(0) = 2$ για όλα τα $k > 0$. Συνεπώς, ισχύει ότι $c_k^*(\bar{m}) \in \mathbb{R}_+^* \forall \bar{m} \in (0,1)$.

Λήμμα (βλ λήμμα 3.14, [4]): Σταθεροποιούμε την παράμετρο $k > 0$ και $\bar{m} \in (0,1)$. Αν $0 < c < 2\sqrt{1-\bar{m}}$, τότε δεν υπάρχει $a' \in [a_0, +\infty)$, τέτοιο ώστε η λύση $(n_{a',c}, p_{a',c}, m_{a',c})$ του (3.12 a-c), που ικανοποιεί τις ασυμπτωτικές συνθήκες (3.20), να συγκλίνει στο $(0,0,\bar{m})$ καθώς $y \rightarrow \infty$.

Απόδειξη:

Σταθεροποιούμε $k > 0$ και $\bar{m} \in (0,1)$ και υποθέτουμε ότι $0 < c < 2\sqrt{1-\bar{m}}$. Έστω ότι υπάρχει $a' \in [a_0, +\infty)$, τέτοιο ώστε η λύση $(n_{a',c}, p_{a',c}, m_{a',c})$ του (2.11 a-c), που ικανοποιεί τις ασυμπτωτικές συνθήκες (3.3), συγκλίνει στο $(0,0,\bar{m})$ καθώς $y \rightarrow \infty$.

Από τον ορισμό του $a_0(c)$, αυτό σημαίνει ότι η λύση $(n_{a',c}, p_{a',c}, m_{a',c})$ παραμένει στον τομέα D_1 για όλα τα $y \in \mathbb{R}$. Επιλέγουμε $\varepsilon > 0$ αρκετά μικρό ώστε $0 < c < 2\sqrt{(1-\bar{m}-\varepsilon)(1-\varepsilon)}$ και μπορούμε να βρούμε \bar{y} αρκετά μεγάλο, ώστε $n_{a',c(y)} < \varepsilon$ και $m_{a',c(y)} < \bar{m} + \varepsilon$ για όλα τα $y \geq \bar{y}$. Τότε για τις λύσεις του συστήματος έχουμε:

$$n'' + cn' + (1 - \bar{m} - \varepsilon)(1 - \varepsilon)n = 0,$$

$$\text{με } \lim_{y \rightarrow -\infty} n(y) = 1, \lim_{y \rightarrow +\infty} n(y) = 0, \lim_{y \rightarrow \pm\infty} n'(y) = 0,$$

οι οποίες έχουν άπειρα μηδενικά στο $(\bar{y}, +\infty)$ η χαρακτηριστική εξίσωση έχει μιγαδικές λύσεις. Αφού $(1 - \bar{m} - \varepsilon)(1 - \varepsilon) < (1 - m_{a',c(y)})(1 - n_{a',c(y)})$ για όλα τα $y \in (\bar{y}, +\infty)$. Το θεώρημα σύγκρισης Sturm δίνει ότι $n_{a',c(y)}$ θα έχει άπειρα μηδενικά στο $(\bar{y}, +\infty)$. Άρα η λύση $(n_{a',c}, p_{a',c}, m_{a',c})$ τελικά θα εξέρχεται του D_1 και έτσι και του $D_{\bar{m}}$ κόντρα στην αρχική υπόθεση ότι $a' \in [a_0, +\infty)$.

Συμπερασματικά, το λήμμα αυτό, λοιπόν, οδηγεί στην **ύπαρξη κάτω συνόρου** για την $c_k^*(\bar{m})$. Ειδικότερα, για όλα τα $k > 0$ και $\bar{m} \in (0,1)$ ισχύει $c_k^*(\bar{m}) \geq 2\sqrt{1-\bar{m}}$.

Λήμμα (βλ λήμμα 3.15, [4]): Σταθεροποιούμε $k > 0$. Αν $c \geq 2$, τότε, για όλα τα $\bar{m} \in (0,1)$ υπάρχει μοναδικό $a \in (a_0(c), a_1(c))$, τέτοιο ώστε η λύση του (2.11 a-c), που ικανοποιεί τις ασυμπτωτικές συνθήκες (3.3), συγκλίνει στο $(0,0,\bar{m})$ καθώς $y \rightarrow \infty$.

Η Ελάχιστη Κυματική Ταχύτητα: Πώς προκύπτει όμως η ΕΚΤ για όλα τα $k > 0$ και $\bar{m} \in (0,1)$ ισχύει $c_k^*(\bar{m}) \geq 2\sqrt{1-\bar{m}}$;

Αν πάμε στο σύστημα (3.12 a-c)

$$\begin{cases} n' = p & (a) \\ p' = -cp - (1-m)n(1-n) & (b) \\ m' = \frac{k}{c}m(1-m)n & (c) \end{cases}.$$

Έχουμε τον Ιακωβιανό Πίνακα:

$$J_{(n,p,m)} = \begin{bmatrix} \frac{d(n')}{dn} & \frac{d(n')}{dp} & \frac{d(n')}{dm} \\ \frac{d(p')}{dn} & \frac{d(p')}{dp} & \frac{d(p')}{dm} \\ \frac{d(m')}{dn} & \frac{d(m')}{dp} & \frac{d(m')}{dm} \end{bmatrix}.$$

Με Γενική Μορφή του Ιακωβιανού Πίνακα είναι:

$$J_{(n,p,m)} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ -1 + m + 2n - 2nm & -c & n - n^2 \\ \frac{k}{c}m - \frac{k}{c}m^2 & 0 & \frac{k}{c}n - 2\frac{k}{c}nm^2 \end{bmatrix}.$$

Στο $(n, p, m) = (0, 0, \bar{m})$:

$$J_{(0,0,\bar{m})} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ -1 + \bar{m} + 2 \cdot 0 - 2 \cdot 0 \cdot \bar{m} & -c & 0 - 0^2 \\ \frac{k}{c}\bar{m} - \frac{k}{c}\bar{m}^2 & 0 & \frac{k}{c}0 - 2\frac{k}{c}0 \cdot \bar{m}^2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ -1 + \bar{m} & -c & 0 \\ \frac{k}{c}\bar{m}(1 - \bar{m}) & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

ή

$$\det(J - \lambda I) = \begin{vmatrix} -\lambda & 1 & 0 \\ -1 + \bar{m} & -c - \lambda & 0 \\ \frac{k}{c}\bar{m}(1 - \bar{m}) & 0 & -\lambda \end{vmatrix} = 0,$$

από όπου προκύπτει:

$$\begin{aligned} & (-\lambda)[(-c - \lambda)(-\lambda) - 0 \cdot 0] - 1 \left[(-1 + \bar{m})(-\lambda) - \left(\frac{k}{c}\bar{m}(1 - \bar{m}) \right) \cdot 0 \right] \\ & + 0 \left[(-1 + \bar{m})0 - \left(\frac{k}{c}\bar{m}(1 - \bar{m}) \right)(-c - \lambda) \right] = 0, \end{aligned}$$

και απλοποιώντας παίρνουμε:

$$(-\lambda)[(-c - \lambda)(-\lambda)] - [(-1 + \bar{m})(-\lambda)] = 0,$$

ή

$$(-\lambda)[(-c - \lambda)(-\lambda) - (-1 + \bar{m})] = 0.$$

Πέραν της τετριμμένης ιδιοτιμής $\lambda_3 = 0$ παίρνουμε και το πολυώνυμο

$$\lambda^2 + c\lambda - (-1 + \bar{m}) = 0,$$

από όπου

$$\Delta = c^2 - 4[-(-1 + \bar{m})],$$

ή

$$\Delta = c^2 - 4(1 - \bar{m}).$$

Από όπου προκύπτουν οι ιδιοτιμές:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-c \pm \sqrt{c^2 - 4(1-\bar{m})}}{2} < 0 \quad \text{για κάθε } \bar{m} \in (0,1).$$

Δηλαδή έχουμε **Ευσταθές σημείο ισορροπίας**.

Για να έχω οδεύον κύμα πρέπει οι ιδιοτιμές που προκύπτουν από αυτήν την διαδικασία να έχουν θετικά πραγματικά μέρη ($\Delta \geq 0$). Η ελάχιστη τέτοια περίπτωση είναι όταν οι δυο ρίζες ταυτίζονται, όταν έχω δηλαδή διπλή ρίζα ή αλλιώς $\Delta=0$. Δηλαδή

$$\Delta = c_{crit}^2 - 4(1 - \bar{m}) = 0$$

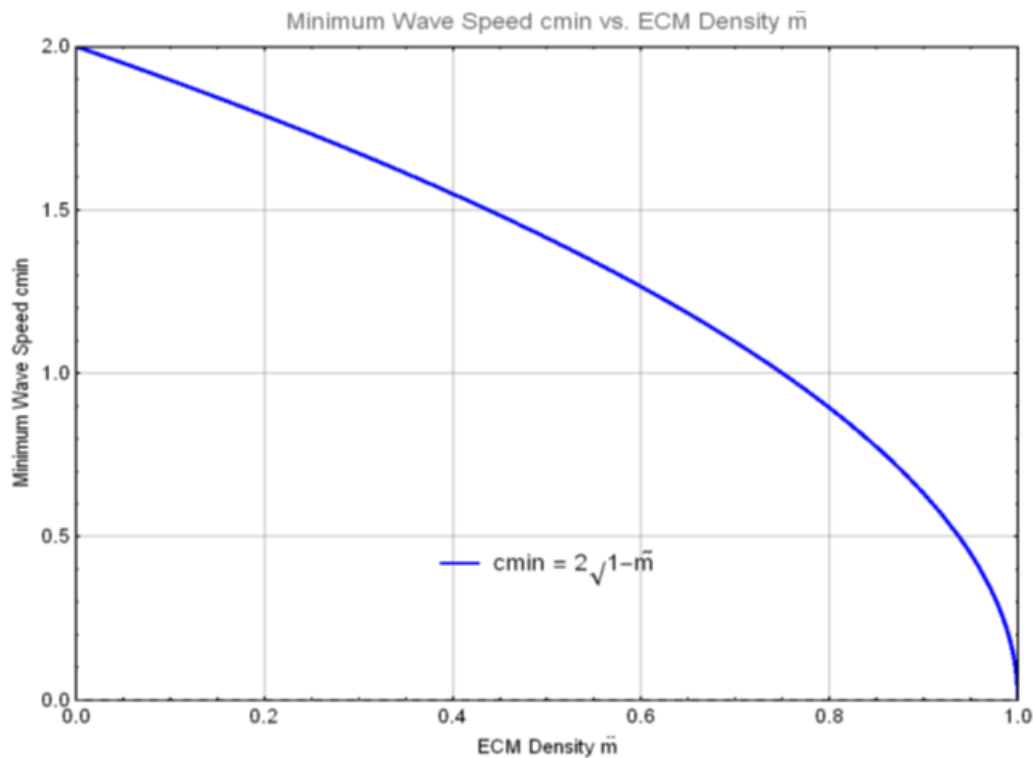
ή

$$c_{crit}^2 = 4(1 - \bar{m}),$$

και άρα

$$c_{crit} = 2\sqrt{1 - \bar{m}}.$$

Από αυτή την ταχύτητα και πέρα είναι δεκτές οι προκύπτουσες ιδιοτιμές. Συνεπώς, η ΕΚΤ για όλα τα $k>0$ και $\bar{m} \in (0,1)$ είναι $c_k^*(\bar{m}) \geq 2\sqrt{1 - \bar{m}}$. Όπως βλέπουμε και στην Εικόνα 5, όσο η ταχύτητα διάδοσης απομακρύνεται από την γειτονιά της κρίσιμης ταχύτητας μειούμενη, τόσο η ικανότητα διάδοσης του μετώπου του κύματος καρκινικής εισβολής μειώνεται, αφού η πυκνότητα του υγιούς ιστού (ECM) γίνεται βέλτιστη, δηλαδή ισούται με 1. Με άλλα λόγια απαιτείται αυτή η κρίσιμη ταχύτητα κυματικής διάδοσης ως ελάχιστη ταχύτητα, για να έχουμε λύση οδεύοντος κύματος.



Εικόνα 5 Ελάχιστη Κυματική Ταχύτητα Διάδοσης και Πυκνότητα ECM

3.9 Επεξήγηση φυσικής σημασίας περιοχών D_1 , D_2

Έχουμε δυο διαφορετικές λύσεις για το σύστημα (3.12 a-c): που αντιστοιχούν στις ισάριθμες περιοχές ενδιαφέροντος. Στη συνέχεια παραθέτουμε επιγραμματικά τα συμπεράσματα για τη φυσική σημασία των περιοχών D_1 και D_2 :

Περιοχή D_1 :

Αυτή η περιοχή αντιστοιχεί σε λύσεις όπου η πυκνότητα της ECM, m , είναι μεταξύ 0 και 1, η πυκνότητα του όγκου, n , είναι μεταξύ 0 και 1 και η παράγωγος της n , δηλαδή η p , είναι αρνητική.

- **Ασυμπτωτική συμπεριφορά:** Λύσεις στην D_1 συνδέουν το σημείο ισορροπίας $(n,p,m) = (1,0,0)$ (όγκος σε φέρουσα ικανότητα, καθόλου ECM) με το σημείο ισορροπίας $(n,p,m) = (0,0,1)$ (καθόλου όγκος, ECM μέγιστης πυκνότητας).
- **Σημασία περιοχής:** Για κάθε θετική κυματική ταχύτητα, υπάρχει μοναδική λύση στην D_1 . Η σημασία αυτού του αποτελέσματος έγκειται στο ότι η καρκινική εισβολή μπορεί να πραγματοποιηθεί σε κάθε ταχύτητα, όταν η ECM εμπρός του μετώπου κύματος είναι μέγιστης πυκνότητας.

Περιοχή D_2 (περιοχή παγίδα):

Αυτή η περιοχή αντιστοιχεί στις λύσεις όπου η πυκνότητα της ECM, m , είναι μεταξύ 0 και \bar{m} , η πυκνότητα καρκινικών κυττάρων, n , είναι μεταξύ 0 και 1, και η παράγωγος της n , δηλαδή n_p , είναι αρνητική.

- **Ασυμπτωτική συμπεριφορά:** Λύσεις στην D_m συνδέουν το σημείο ισορροπίας $(n,p,m)=(1,0,0)$ (όγκος σε φέρουσα ικανότητα, καθόλου ECM) με το σημείο ισορροπίας $(n,p,m)=(0,0,\bar{m})$ (καθόλου όγκος, ECM πυκνότητας m).

Οι λύσεις αυτή της περιοχής αναπαριστούν καρκινική εισβολή σε περιοχή όπου η πυκνότητα της ECM μπροστά από το μέτωπο κύματος δεν είναι μέγιστη ($m=\bar{m}<1$).

- **Σημασία περιοχής:** Για κάθε $\bar{m} \in [0,1)$ υπάρχει μοναδική λύση οδεύοντος κύματος στην D_m με κυματικές ταχύτητες, c , ίσες ή μεγαλύτερες μιας ελάχιστης θετικής κυματικής ταχύτητας, $c_*(\bar{m})$. Αυτή η ελάχιστη κυματική ταχύτητα εξαρτάται από το ρυθμό εκφυλισμού κ , της ECM, και την πυκνότητα της ECM, \bar{m} και **παγιδεύει** την τροχιά, ώστε αυτή να μπορέσει να φτάσει στο σημείο ισορροπίας $(n,p,m)=(0,0,\bar{m})$.

Συμπερασματικά:

Σε κάθε περίπτωση η λύση οδεύοντος κύματος φεύγει από ένα **Ασταθές Σάγμα** και θα κινηθεί προς ένα **ευσταθές σημείο ισορροπίας** είτε μέσα από την περιοχή D_1 , οπότε **δεν** έχουμε ασθενή λύση, είτε μέσα από την περιοχή D_2 , οπότε και **μπορεί να έχουμε** ασθενή λύση.

Σημασία αποτελέσματος:

Το αποτέλεσμα αυτό είναι σημαντικό, γιατί δείχνει ότι η καρκινική εισβολή σε περιοχές με πυκνότητα ECM μικρότερη της μέγιστης, απαιτεί μια ελάχιστη ταχύτητα, αντίθετα με την περίπτωση που η ECM είναι μέγιστης πυκνότητας.

3.10 Σύγκριση χρήσης Θεωρήματος Κεντρικής Πολλαπλότητας και Περιοχής Παγίδας υπό Παράμετρο Βολής

Έχουμε τελικά την χρήση της περιοχής παγίδας και της παραμέτρου βολής όταν η λύση οδεύοντος κύματος προσεγγίζει την κατάσταση όπου $M = \tilde{M} < 1$, οπότε και η ECM εμπρός του κύματος είναι μικρότερη της μέγιστης τιμής την, δηλαδή υπομέγιστη. Σε αυτήν την περίπτωση ο εκφυλισμός λόγω του όρου $(1-M)$ στον συντελεστή διάχυση αποφεύγεται και το σύστημα παραμένει κανονικό. Αντί, όμως σε αυτό το σημείο να μείνουμε στην τοπική κανονικοποίηση, ορίζουμε αμετάβλητες περιοχές στον φασικό χώρο, τις περιοχές-παγίδες και εφαρμόζουμε εκεί την μέθοδο παραμέτρου βολής, για να δείξουμε την ύπαρξη και μοναδικότητα της λύσης.

Με αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζουμε, ότι οι τροχιές που ξεκινούν από την κατάσταση κυριαρχίας του καρκινικού όγκου $(n,p,m)=(1,0,0)$ παραμένουν εντός βιολογικά ορθών ορίων και φτάνουν τελικά στη κατάσταση $m = \tilde{M}$. Αναλύονται έτσι τα ολικά δυναμικά όταν έχουμε σύγκλιση σε ένα συνεχές Ευσταθών καταστάσεων για $M < 1$. Ο στόχος, λοιπόν, είναι να ελέγξουμε την συμπεριφορά των τροχιών στην ευρύτερη περιοχή του φασικού χώρου.

Από την άλλη το Θεώρημα Κεντρική Πολλαπλότητα κάνει την εμφάνιση του, όταν Η ECM εμπρός είναι μέγιστη, δηλαδή όταν $\tilde{m} = 0$ ή $M = 1$, γιατί τότε έχουμε εμφάνιση ιδιομορφίας λόγω του όρου συντελεστή διάχυση $D(M)=1-M$, ο οποίος καθιστά απαραίτητη την τοπική μη-γραμμική ανάλυση.

Μέθοδος	Κεντρικό Θεώρημα Πολλαπλότητας	Περιοχή Παγίδα και Παράμετρος Βολής
Περίπτωση χρήσης	$M=1$ (μέγιστη ECM εμπρός)	$M < 1$ (υπομέγιστη ECM εμπρός)
Λόγος χρήσης	Μη-υπερβολικό σταθερό σημείο, τοπικά αργά δυναμικά	Κανονικά σταθερά σημεία, έλεγχος επί ολικών τροχιών
Είδος εργαλείου	Μέθοδος για Τοπική αμετάβλητη πολλαπλότητα	Μέθοδος για μελέτη Ολικής χωρικής φάσης
Αντιμετώπιση εκφυλιστικής διάχυσης	Αντιμετωπίζει τον εκφυλισμό με αλλαγή μεταβλητής και τοπική ανάλυση	Αποφεύγει τον εκφυλισμό μένοντας κάτω από το $M=1$
Εγγυάται	Ομαλή σύγκλιση και μοναδικότητα	Ύπαρξη λύση, ελάχιστη κυματική ταχύτητα, μονοτονική εξάρτηση
Κύρια αποτελέσματα χρήσης	Λήμματα 3.10-3.12, θεώρημα 3.13	Λήμματα 3.14-3.16, χαρακτηρισμός ελάχιστης κυματικής ταχύτητας

Πίνακας 2 Διάκριση χρήσης θεωρήματος Κεντρικής Πολλαπλότητας και περιοχής παγίδας με παράμετρο βολής για την μοντελοποίηση της εισβολής καρκινικού όγκου

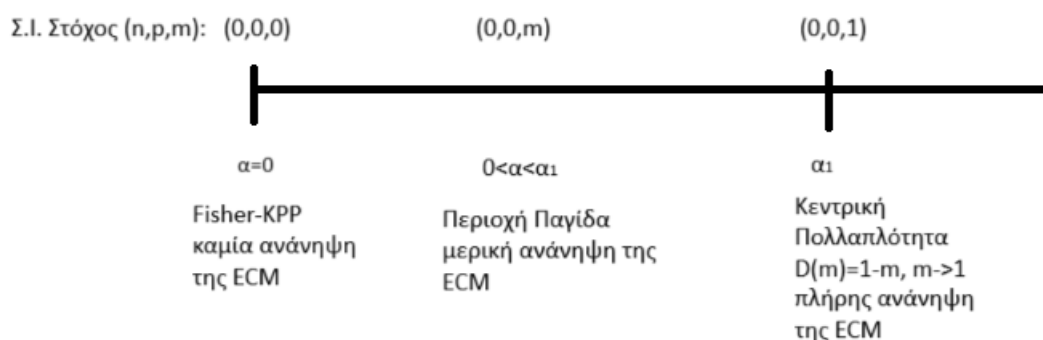
3.10.1 Παράμετρος βολής α και σχέση με ΚΘΠ και Περιοχή Παγίδα

Χαρακτηριστικό	Κεντρικό Θεώρημα Πολλαπλότητας	Περιοχή Παγίδα
Σημείο στόχος	Μοναδικό $(n,p,m)=(0,0,1)$	Οποιοδήποτε στο εύρος $(n,p,m)=(0,0,\tilde{m})$, $\tilde{m} \in (0,1)$
Τύπος δυναμικού	Τοπικό κοντά στο σταθερό μη-υπερβολικό σημείο	Ολικό στον κανονικό τομέα
Ρόλος παραμέτρου α	Βρίσκει την ορθή τροχιά που βρίσκεται στο W_c .	Ρυθμίζει την λύση για να περάσει από το επιθυμητό σημείο $(0,0,\tilde{m})$, $\tilde{m} \in (0,1)$
Μοναδικότητα	Υπάρχει μοναδικότητα, $\alpha_1(c)$.	Δεν υπάρχει μοναδικότητα, καθώς κάθε $\tilde{m} \in (0,1)$ αντιστοιχεί σε άλλο μοναδικό α .
Τύπος κύματος	Ομαλό οδεύον κύμα με μέγιστη ECM εμπρός	Απότομο ή ομαλό κύμα σε μερικώς εκφυλισμένη ECM

Πίνακας 3 Παράμετρος βολής α και σχέση με ΚΘΠ και Περιοχή Παγίδα

Περίπτωση	Τιμή παραμέτρου α	Συμπεριφορά σύγκλισης	Βιολογική σημασία	Μαθηματική αντιμετώπιση
$\alpha = \alpha_0(c) = 0$	$m(y) \rightarrow 0$, καθώς $y \rightarrow +\infty$	Η ECM είναι πλήρως αποσβενημένη μπροστά από το κύμα	Κύμα τύπου Fisher-KPP, αφού $M \equiv 0$	Τυπικό οδεύον κύμα για βαθμωτή εξίσωση αντίδρασης-διάχυσης
$\alpha = \alpha_1(c)$	$m(y) \rightarrow 1$, καθώς $y \rightarrow +\infty$	Η ECM έχει μέγιστη πυκνότητα μπροστά από το κύμα	Πλήρως υγιής ιστός (ECM) εμπρός τον οποίο προσβάλλει ο καρκινικός όγκος	Απαιτείται το ΘΚΠ λόγω του εκφυλιστικού όρου διάχυσης ($D(M)=1-M$)
$\alpha = \alpha_{\tilde{m}}(c)$, $\tilde{m} \in (\alpha_0, \alpha_1)$	$m(y) \rightarrow \tilde{m}$, $\tilde{m} \in (0,1)$	Η ECM είναι μερικώς αποσβενημένη μπροστά από το κύμα	Ο καρκινικός όγκος εισβάλλει ιστό που ήδη έχει υποστεί κάποια καταστροφή	Απαιτείται η οριοθέτηση περιοχής παγίδας και η χρήση παραμέτρου βολής

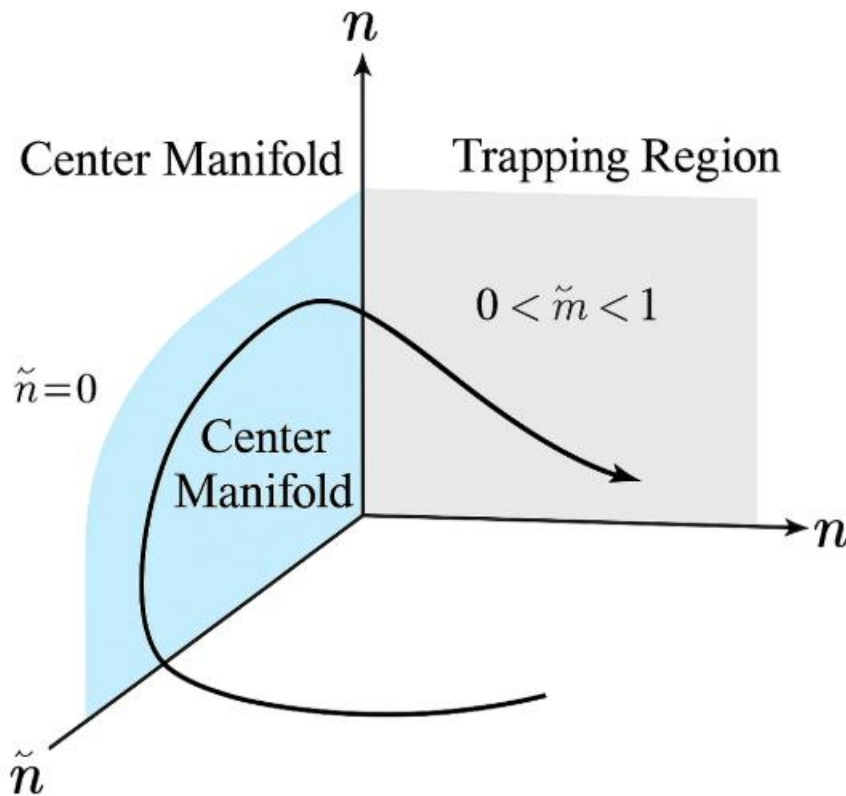
Πίνακας 4 Τιμή παραμέτρου βολής και συσχέτιση με ECM και μεθόδου αντιμετώπισης του προβλήματος



Εικόνα 6 Σημείο Ισορροπίας, τιμές παραμέτρου βολής, μέθοδος αντιμετώπισης

Η Εικόνα 6 επεξηγεί συνοπτικά την σχέση ανάμεσα στο Σημείο Ισορροπίας που επιθυμούμε να φτάσουμε, ξεκινώντας από το αρχικό σαγματικό σημείο μέγιστου όγκου και πλήρως διαλυμένου υγιούς ιστού, και την τιμή που θα έχει αντίστοιχα η παράμετρος βολής α , όπως και η μέθοδος που θα ακολουθηθεί για την εύρεση λύσης οδεύοντος κύματος. Βλέπουμε πως όταν επάγεται ιδιομορφία από τον εκφυλιστικό όρο διάχυσης, δηλαδή όταν θα αναγεννηθεί

πλήρως η ECM, τότε, μιας και παύει πλέον η επίλυση να επέρχεται μέσα από το σύστημα (3.12 a-c), αλλά από το σύστημα (3.18 a-c), έχουμε μια ελάχιστη α_1 από και πέραν της οποίας εφαρμόζεται το θεώρημα Κεντρικής Πολλαπλότητας για την εύρεση λύσης οδεύοντος. Η α πλέον δεν εξαρτάται από την ταχύτητα c , η οποία θεωρείται δεδομένη και επαρκής κάθε φορά.



Εικόνα 7 Κίνηση της τροχιάς της λύσης οδεύοντος κύματος με βάση την τεχνική που χρησιμοποιείται για τις εκάστοτε τιμές της πυκνότητας της ECM

Το άνωθεν διάγραμμα παραθέτει την κίνηση της τροχιάς της λύσης οδεύοντος κύματος με βάση την τεχνική που χρησιμοποιείται για τις εκάστοτε τιμές της πυκνότητας της ECM.

Η **Μπλε** περιοχή, όπου $M=1$ ή $\tilde{m} = 0$, οπότε και έχουμε μέγιστη πυκνότητα ECM εμπρός του κύματος, χαρακτηρίζεται από ιδιομορφία, με την κανονικοποίηση να αποτυγχάνει να περιγράψει την τροχιά εξαιτίας του ότι το σημείο ισορροπίας είναι μη-υπερβολικό. Έτσι εδώ έχουμε την χρήση του θεωρήματος Κεντρικής πολλαπλότητας. Η δε παράμετρος βολής α έχει κάποια δεδομένη τιμή α_1 , δηλαδή, που επιτρέπει την σύνδεση με το σημείο ισορροπίας $(n, \tilde{r}, \tilde{m}) = (1, 0, 0)$. Το δε κύμα ταξιδεύει με κάποια δεδομένη ταχύτητα c που θεωρείται επαρκής.

Η **Γκρι** περιοχή, είναι η περιοχή παγίδα που βιολογικά σημαίνει πως η ECM εμπρός είναι υπομέγιστη. Το σύστημα είναι κανονικό και εφαρμόζεται η τυπική ανάλυση για ΣΔΕ. Η περιοχή παγίδα και η παράμετρος βολής ελέγχουν τις τροχιές στους φασικούς χώρους με $\alpha_0 < \alpha < \alpha_1$. Οι τιμές εδώ αντιπροσωπεύουν τροχιές που φτάνουν μέχρι την μερική αναδόμηση της ECM, αλλά όχι την πλήρη για $(n, \tilde{r}, \tilde{m}) = (0, 0, 1)$. Το δε κύμα ταξιδεύει με κάποια ταχύτητα c , που πρέπει να είναι ίση ή μεγαλύτερη της Ελάχιστης Κυματικής Ταχύτητας.

Η **Λευκή** περιοχή ουσιαστικά αντιστοιχεί στην περιοχή άνευ βιολογικού νοήματος, μιας και τότε

$$\begin{cases} \tilde{m} = 1 - m \\ \tilde{m} > 1 \end{cases} \text{ ή } 1 - m > 1 \text{ ή } m < 0,$$

δηλαδή έχουμε αρνητική ECM που δεν έχει φυσικό αντίκρισμα. Ουσιαστικά δεν υφίσταται λύση οδεύοντος κύματος σε αυτήν την περιοχή και μια βολή χάνει το σημείο ισορροπίας.

Η **μαύρη τροχιά** δεν είναι η Κεντρική πολλαπλότητα, αλλά κάποια τροχιά που αποτελεί λύση οδεύοντος κύματος και επηρεάζεται από την κεντρική πολλαπλότητα. Μετά την έξοδο από την μπλε περιοχή αυτή η τροχιά μπορεί να είναι περισσότερο ή λιγότερο ομαλή από αυτήν που παρουσιάζεται εδώ, μιας και η εικόνα αποτελεί απλώς παράδειγμα.

3.10.2 Σχέση παραμέτρου βολής με ECM, όρο διάχυσης και ταχύτητα κυματικής διάδοσης

Μπορούμε τώρα έχοντας την πλήρη εικόνα να δούμε την συσχέτιση ανάμεσα στην παράμετρο βολής, τις τιμές της ECM, τον όρο διάχυσης και την ταχύτητα κυματικής διάδοσης:

- Πριν την κανονικοποίηση, δηλαδή δουλεύοντας στο σύστημα (3.12 a-c), το οδεύον κύμα συνδέει δυο καταστάσεις ισορροπίας για $y \rightarrow +\infty$.
- Καθώς $y \rightarrow -\infty$ ουσιαστικά είμαστε πίσω από το μέτωπο κύματος, οπότε και ισχύει η κατάσταση ύπαρξης όγκου $(n,p,m)=(1,0,0)$
- Καθώς $y \rightarrow +\infty$: Η λύση τείνει στην κατάσταση άνευ όγκου, όπου η ECM αποκαθίσταται πλήρως: $(n,p,m)=(0,0,1)$.
- Κατόπιν αλλαγής μεταβλητής παίρνουμε το σύστημα (3.18 a-c). Το σύστημα αλλάζει στο σημείο ισορροπίας μακρινού πεδίου, δηλαδή $(n,p,m)=(0,0,1)$ γίνεται $(\tilde{n}, \tilde{p}, \tilde{m}) = (0,0,0)$.
- Το σημείο αρχή αυτό αντιστοιχεί στο $y \rightarrow +\infty$, εμπρός του κύματος.

Τελικά:

- $(n,p,m)=(1,0,0)$ είναι η αρχική συνθήκη καθώς $y \rightarrow -\infty$
- $(n,p,m)=(0,0,1)$ είναι η κατάσταση μακρινού πεδίου στόχου, καθώς $y \rightarrow +\infty$.

Η παράμετρος βολή α εξασφαλίζει τροχιά που συνδέει τις δύο καταστάσεις.

Παράμετρος βολής α	Τιμές ECM (m)	Όρος εκφυλιστικής διάχυσης ($D(m)=1-m$)	Μέθοδος ανάλυσης	Απαιτήσεις Κυματική Ταχύτητας
$\alpha=\alpha_0$	$m=0$	$D(m)=1-m=1$	Fisher-KPP	$c \geq 2$
$\alpha_0 < \alpha < \alpha_1$	$\tilde{m} \in (0,1)$	$D(m)=1-m>0$	Περιοχή παγίδα και μοναδική παράμετρος βολής α για ορισμό τροχιάς	$c \geq c_{\text{crit}} = 2\sqrt{1-m}$
$\alpha \geq \alpha_1$	$m=1$	$D(m) \rightarrow 0$	Θεώρημα Κεντρικής Πολλαπλότητας	Δεν υπάρχει περιορισμός αφού $\tilde{p} = P(\tilde{n}, \tilde{m}) \sim \frac{1}{c}$

Πίνακας 5 Σχέση παραμέτρου βολής με ECM, όρο διάχυσης και ταχύτητα κυματικής διάδοσης

4 Μελέτη ελαχιστοποιημένου μοντέλου καρκινικής εισβολής με χρήση πυρήνα και ολοκληρο-διαφορικών εξισώσεων

Το μέχρι στιγμής ελαχιστοποιημένο μοντέλο είναι ένα διαφορικό μοντέλο, το οποίο δεν είναι συζευγμένο με κάποια εξίσωση που να εντάσσει μη-τοπική αλληλεπίδραση. Έτσι επιχειρείται εδώ η μετατροπή αυτού του μοντέλου των Colson et al. δουλεύοντας πάντα σε συντεταγμένες οδεύοντος κύματος έτσι ώστε να εισαχθούν μη-τοπικές αλληλεπιδράσεις. Ειδικότερα θεωρείται ότι ο καρκινικός όγκος επιτίθεται τοπικά, όμως ο υγιής ιστός είναι ιδιαίτερα εκτεταμένος και έτσι μπορεί να αλληλεπιδρά μη τοπικά, για παράδειγμα μέσω ενζύμων που εκκρίνονται αλλού και μεταφέρονται στην περιοχή εισβολής. Έτσι η πυκνότητα εξωκυττάριας μήτρας εμφανίζεται με ολοκληρο-διαφορική μορφή με χρήση Γκαουσιανού πυρήνα. [1], [2], [3]

4.1 Οδεύον κύμα και ολοκληρο-διαφορική μορφή

Συντεταγμένες Οδεύοντος κύματος: $\xi = x - ct$. Απαιτούμε $c > 0$, για την καρκινική εισβολή από αριστερά προς δεξιά. Έχουμε: $N(x, t) = N(\xi)$ και $M(x, t) = M(\xi)$ επί του (3.3). Συνεπώς, η λύση οδεύοντος κύματος πρέπει να ικανοποιεί το σύστημα (3.4 a,b):

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial \xi} \left[(1 - M) \frac{\partial N}{\partial \xi} \right] + c \frac{\partial N}{\partial \xi} + (1 - N)N = 0 & (a) \\ c \frac{\partial M(x, t)}{\partial \xi} - \kappa MN = 0 & (b). \end{cases}$$

Εισάγουμε την ολοκληρο-διαφορική μορφή της πυκνότητας της ECM:

$$M(\xi) = \int_R G(\xi - \xi') M(\xi') d\xi',$$

και έτσι παίρνουμε:

$$\frac{\partial M}{\partial \xi} = \frac{\partial}{\partial \xi} \int_R G(\xi - \xi') M(\xi') d\xi' = \int_R \frac{\partial}{\partial \xi} G(\xi - \xi') M(\xi') d\xi'.$$

Θεωρούμε ότι η ποσότητα N δεν μπορεί να έχει μη-τοπικές αλληλεπιδράσεις, αφού αναφέρεται σε καρκινικά κύτταρα που επιτίθενται στην ECM σε δεδομένο σημείο της.

Αντιθέτως, η ποσότητα M αναφέρεται στην ECM που είναι ο υγιής ιστός, δηλαδή ιδιαίτερα εκτεταμένος πέραν του σημείου της καρκινικής εισβολής. Επομένως, η ECM μπορεί να έχει αλληλεπιδράσεις πέραν του σημείου αντίδρασης.

Ο πυρήνας είναι ο Γκαουσιανός $G(\xi - \xi') = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{(\xi-\xi')^2}{2\sigma^2}}$, που είναι ομαλός πυρήνας και συνήθως αποδίδει καλά τα βιολογικά φαινόμενα. Δηλαδή η τιμή της M στο ξ εξαρτάται από τη τιμή της M σε όλα τα σημεία ξ' του R όπου η εξάρτηση αυτή ακολουθεί κάποια κανονική κατανομή.

4.2 Σημεία ισορροπίας του συστήματος

Το σύστημα, λοιπόν, μετατρέπεται ως εξής:

$$\begin{cases} (1 - M) \frac{\partial^2 N}{\partial \xi^2} - \int_R G(\xi - \xi') M(\xi') d\xi' \frac{\partial N}{\partial \xi} + c \frac{\partial N}{\partial \xi} + (1 - N)N = 0 & (a) \\ c \int_R \frac{\partial}{\partial \xi} G(\xi - \xi') M(\xi') d\xi' = \kappa \left(\int_R G(\xi - \xi') M(\xi') d\xi' \right) N & (b). \end{cases} \quad (4.1)$$

Για τα σημεία ισορροπίας του συστήματος (4.1 a,b)) έχουμε: $N' = M' = 0$ and $N'' = 0$, όπως δηλαδή και στην σχετική ανάλυση κατά την χρήση της παραμέτρου βολής α .

Επομένως, η 2^η εξίσωση δίνει:

$$\frac{\kappa}{c} \left(\int_R G(\xi - \xi') M(\xi') d\xi' \right) N = 0 \text{ δηλαδή } N^* = 0.$$

Και η 1η εξίσωση θα δώσει:

$$(1 - M^*)0 - \int_R G(\xi - \xi') M(\xi') d\xi' * 0 + c * 0 + (1 - 0)0 = 0,$$

ή

$$(1 - M^*) * 0 = 0 \text{ δηλαδή } M^* = 1 \text{ ή } M^* = \tilde{m}, \tilde{m} \in (0, 1).$$

- Αν $N^* = M^* = 0$ τότε δεν υπάρχουν καρκινικά κύτταρα ή ECM και η περίπτωση είναι αδιάφορη.
- Αν $M^* = 0$ τότε

$$(1 - 0)0 - \int_R G(\xi - \xi') M(\xi') d\xi' * 0 + c * 0 + (1 - N^*)N^* = 0,$$

δηλαδή $N^* = 1$ ή $N^* = 0$.

Συνεπώς, για τα σημεία ισορροπίας έχουμε:

$$(N^*, M^*) = (1, 0) \text{ ή } (0, 1) \text{ ή } (0, \tilde{m}) \quad \tilde{m} \in (0, 1).$$

Μέχρι στιγμής έχουμε πάρει τα ίδια αποτελέσματα με την προηγούμενη προσέγγιση του ελαχιστοποιημένου συστήματος των Colson et al.

4.3 Μελέτη ευστάθειας

Εισάγουμε μικρές διαταραχές στα σημεία ισορροπίας:

$$(N_0, M_0) : N = N_0 + \delta_n, M = M_0 + \delta_m,$$

και έτσι για τον όρο $(1-M)$ ισχύει: $(1 - M) = 1 - \delta_m \approx 1$,

όπου δ_n, δ_m μικρές διαταραχές. Αντικαθιστούμε στις εξισώσεις του συστήματος (4.1 a,b) και γραμμικοποιούμε δίχως να παίρνουμε υπόψη τους όρους υψηλότερης τάξης για δ_n, δ_m , αφού $\delta_n, \delta_m \ll 1$.

• Στο σημείο $(N^*, M^*) = (1, 0)$, έχουμε:

$$N = 1 + \delta_n \text{ και } M = 0 + \delta_m.$$

Επί της (4.1a):

$$(1 - M) \frac{\partial^2 N}{\partial \xi^2} - \int_R G(\xi - \xi') M(\xi') d\xi' \frac{\partial N}{\partial \xi} + c \frac{\partial N}{\partial \xi} + (1 - N)N = 0,$$

ή

$$\frac{\partial^2 (1 + \delta_n)}{\partial \xi^2} - \int_R G(\xi - \xi') \delta_m(\xi') d\xi' \frac{\partial (1 + \delta_n)}{\partial \xi} + c \frac{\partial (1 + \delta_n)}{\partial \xi} + (1 - (1 + \delta_n))(1 + \delta_n) = 0,$$

ή

$$\frac{\partial^2 (\delta_n)}{\partial \xi^2} - \int_R G(\xi - \xi') \delta_m(\xi') d\xi' \frac{\partial (\delta_n)}{\partial \xi} + c \frac{\partial (\delta_n)}{\partial \xi} + (-\delta_n)(1 + \delta_n) = 0,$$

ή

$$\frac{\partial^2 (\delta_n)}{\partial \xi^2} - 0 * \frac{\partial (\delta_n)}{\partial \xi} + c \frac{\partial (\delta_n)}{\partial \xi} - \delta_n = 0,$$

ή

$$\frac{\partial^2 (\delta_n)}{\partial \xi^2} + c \frac{\partial (\delta_n)}{\partial \xi} - \delta_n = 0.$$

Υποθέτουμε λύσεις της μορφής $\delta_n \sim e^{\lambda \xi}$ και παίρνουμε

$$\lambda^2 + c\lambda - 1 = 0,$$

ή

$$\Delta = c^2 + 4 > 0.$$

Οπότε,

$$\lambda_{1,2} = \frac{-c \pm \sqrt{c^2 + 4}}{2}, \text{ με } c > 0,$$

ή

$$\lambda_1 = \frac{-c + \sqrt{c^2 + 4}}{2} > 0 \text{ και } \lambda_2 = \frac{-c - \sqrt{c^2 + 4}}{2} < 0.$$

Συνεπώς, το **σημείο** $(N^*, M^*) = (1, 0)$ είναι **σαγματικό σημείο**.

• Στο σημείο $(N^*, M^*) = (0, 1)$, έχουμε:

$$N = \delta_n \text{ και } M = 1 + \delta_m, N = 0 + \delta_n \text{ ή } N = \delta_n.$$

Οπότε,

$$(1 - M) = 1 - 1 - \delta_m \text{ ή } (1 - M) = -\delta_m.$$

Έτσι η εξίσωση (4.1a) δίνει:

$$(-\delta_m) \frac{\partial^2 \delta_n}{\partial \xi^2} - \int_R G(\xi - \xi')(1 + \delta_m(\xi')) d\xi' \frac{\partial \delta_n}{\partial \xi} + c \frac{\partial \delta_n}{\partial \xi} + (1 - \delta_n) \delta_n = 0.$$

Το $M_0=1$ δεν συνεισφέρει στην παράγωγο του $G(\xi - \xi')$ ή στο $G(\xi - \xi')$. Συνεπώς,

$$(-\delta_m) \frac{\partial^2 \delta_n}{\partial \xi^2} - \int_R G(\xi - \xi')(\delta_m(\xi')) d\xi' \frac{\partial \delta_n}{\partial \xi} + c \frac{\partial \delta_n}{\partial \xi} + \delta_n = 0.$$

Οπότε η (4.1b) δίνει:

$$c \int_R \frac{\partial}{\partial \xi} G(\xi - \xi')(1 + \delta_m(\xi')) d\xi' = \kappa \left(\int_R G(\xi - \xi')(1 + \delta_m(\xi')) d\xi' \right) \delta_n.$$

Και έτσι

$$c \int_R \frac{\partial}{\partial \xi} G(\xi - \xi')(\delta_m(\xi')) d\xi' = \kappa \left(\int_R G(\xi - \xi')(\delta_m(\xi')) d\xi' \right) \delta_n,$$

αλλά πρακτικά ο πυρήνας με την μικρή διαταραχή $\delta_m(\xi')$ **δεν έχει νόημα, γιατί ο πυρήνας περιέχει την παράγωγο του $G(\xi - \xi')$ ως προς ξ στο $M^*=1$, όπου όμως δεν έχουμε παραγωγή νέων δυναμικών μιας και $N^*=0$. Δηλαδή,**

$$c \int_R \frac{\partial}{\partial \xi} G(\xi - \xi')(\delta_m(\xi')) d\xi' = 0.$$

Πέραν αυτού, οι διαταραχές αυτές **δεν συμβαίνουν στο ίδιο σημείο**, αφού:

$$\delta_m = \delta_m(\xi'), \text{ ενώ } \delta_n = \delta_n(\xi).$$

Η (4.1a) γίνεται:

$$(-\delta_m) \frac{\partial^2 \delta_n}{\partial \xi^2} + c \frac{\partial \delta_n}{\partial \xi} + \delta_n = 0.$$

Υποθέτουμε λύσεις της μορφής $\delta_n \sim e^{\lambda \xi}$ και παίρνουμε:

$$(-\delta_m) \lambda^2 + c \lambda + 1 = 0 \text{ ή } \Delta = c^2 + 4\delta_m > 0.$$

Επομένως,

$$\lambda_{1,2} = \frac{-c \pm \sqrt{c^2 + 4\delta_m}}{-2\delta_m}, c > 0 \text{ ή } \lambda_{1,2} = -\delta_m \left(\frac{-c \pm \sqrt{c^2 + 4\delta_m}}{2} \right).$$

Αλλά $\delta_m \approx 1$ για το συγκεκριμένο σημείο ισορροπίας, που σημαίνει ότι

$$\lambda_{1,2} = -\left(\frac{-c \pm \sqrt{c^2 + 4\delta_m}}{2} \right).$$

Είναι, λοιπόν,

$$\lambda_1 = -\frac{-c + \sqrt{c^2 + 4}}{2} < 0 \text{ και } \lambda_2 = -\frac{-c - \sqrt{c^2 + 4}}{2} > 0.$$

Επομένως, το $(N^*, M^*) = (0, 1)$ είναι **σαγματικό σημείο**.

- Στο σημείο $(N^*, M^*) = (0, \tilde{m})$, $\tilde{m} \in (0, 1)$

έχουμε:

$$N = \delta_n \text{ και } M = \tilde{m} + \delta_m.$$

Οπότε,

$$(1 - M) = 1 - \tilde{m} - \delta_m \text{ και } (1 - N)N = \delta_n.$$

Οπότε, η (4.1a) δίνει:

$$(1 - \tilde{m} - \delta_m) \frac{\partial^2 \delta_n}{\partial \xi^2} - \int_R G(\xi - \xi') M(\xi') d\xi' \frac{\partial \delta_n}{\partial \xi} + c \frac{\partial \delta_n}{\partial \xi} + \delta_n = 0.$$

Οπότε, η (4.1b) δίνει:

$$c \int_R \frac{\partial}{\partial \xi} G(\xi - \xi') (\tilde{m} + \delta_m(\xi')) d\xi' = \kappa \left(\int_R G(\xi - \xi') (\tilde{m} + \delta_m(\xi')) d\xi' \right) \delta_n.$$

Ομοίως, με πριν, ο πυρήνας του δεξιού μέλους δεν έχει νόημα και έτσι έχουμε:

$$\int_R \frac{\partial}{\partial \xi} G(\xi - \xi') (\tilde{m} + \delta_m(\xi')) d\xi' = \int_R G(\xi - \xi') M(\xi') d\xi' = 0,$$

και έτσι η (4.1a) γίνεται:

$$(1 - \tilde{m} - \delta_m) \frac{\partial^2 \delta_n}{\partial \xi^2} + c \frac{\partial \delta_n}{\partial \xi} + \delta_n = 0.$$

Υποθέτουμε λύσεις της μορφής $\delta_n \sim e^{\lambda \xi}$ και παίρνουμε:

$$(1 - \tilde{m} - \delta_m) \lambda^2 + c \lambda + 1 = 0 \text{ δηλαδή } \Delta = c^2 - 4(1 - \tilde{m} - \delta_m).$$

Αφού $\tilde{m} \in (0, 1)$, τότε κάθε διαταραχή δ_m του \tilde{m} δίνει $1 - \tilde{m} - \delta_m \approx 1 - \tilde{m}$.

Έτσι παίρνουμε:

$$\Delta = c^2 - 4(1 - \tilde{m}).$$

Συνεπώς,

$$\lambda_{1,2} = \frac{-c \pm \sqrt{c^2 - 4(1 - \tilde{m})}}{2(1 - \tilde{m})}, \text{ όπου } 1 - \tilde{m} > 0.$$

Για κάθε περίπτωση, λοιπόν είναι:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-c \pm \sqrt{c^2 - 4(1 - \tilde{m})}}{2(1 - \tilde{m})} < 0.$$

Η λύση, λοιπόν, συγκλίνει στο σημείο ισορροπίας.

Επομένως, το σημείο $(N^*, M^*) = (0, \tilde{m})$, $\tilde{m} \in (0, 1)$ είναι ευσταθής κόμβος.

4.4 Ελάχιστη Κυματική Ταχύτητα Διάδοσης

Σε ό,τι αφορά την άνωθεν διακρίνουσα Δ , έχουμε:

$$\Delta = c^2 - 4(1 - \tilde{m} - \delta_m).$$

Αν $\tilde{m} \rightarrow 0$, τότε $\delta_m \ll 1$. Συνεπώς,

$$\Delta \approx c^2 - 4(1 - \tilde{m}).$$

Αφού το ελάχιστο αποδεκτό αποτέλεσμα είναι $\Delta = 0$, τότε παίρνουμε:

$$c^2 - 4(1 - \tilde{m}) = 0 \text{ ή } c^2 = 4(1 - \tilde{m}).$$

Άρα

$$c_{crit} = 2\sqrt{(1 - \tilde{m})}.$$

Υπάρχει, λοιπόν, ένα κατώτατο όριο για όλα τα $k > 0$, $\tilde{m} \in (0, 1)$ που είναι το

$$c_k^*(\tilde{m}) \geq 2\sqrt{(1 - \tilde{m})},$$

με $c_{crit} = 2\sqrt{(1 - \tilde{m})}$ η **Ελάχιστη Κυματική Ταχύτητα Διάδοσης**.

4.5 Σύγκριση αποτελεσμάτων μεθόδων Παραμέτρου Βολής και Ολοκληρο-διαφορικού Πυρήνα

Συγκρίνοντας αυτήν τη προσέγγιση με την παράμετρο βολής, βλέπουμε ότι όλα τα αποτελέσματα ταυτίζονται με εξαίρεση το σημείο ισορροπίας $(N, M) = (0, 1)$. Εδώ για την προσέγγιση με χρήση πυρήνα παίρνουμε Σάγμα, ενώ για την Παράμετρο Βολής είχαμε Ευσταθή Κόμβο.

Σημείο ισορροπίας	Διαφορικό Σύστημα	Ολοκληρο-Διαφορικό σύστημα
$(N^*, M^*) = (1, 0)$	Σαγματικό Σημείο	Σαγματικό Σημείο
$(N^*, M^*) = (0, 1)$	<u>Ευσταθής Κόμβος</u>	<u>Σαγματικό Σημείο</u>
$(N^*, M^*) = (0, \tilde{m}), \tilde{m} \in (0, 1)$	Ευσταθής Κόμβος	Ευσταθής Κόμβος

Πίνακας 6 Σύγκριση Ευστάθειας Σημείων Ισορροπίας Διαφορικού και Ολοκληρο-διαφορικού συστήματος

Ο πυρήνας ενέχει την χωρική διασπορά της διάχυσης συνδέοντας ταχύτητα, μέτωπο και ευστάθεια, δίνοντας έτσι πιθανά καλύτερη εικόνα στην δυναμική της κυματικής διάδοσης επί της ECM. Ίσως, σε αυτό να μπορεί να αποδοθεί η αλλαγή του σημείου σε Σάγμα που είναι κατά το ήμισυ Ευσταθής Κόμβος

5 Αριθμητική επίλυση συστημάτων και Πορτραίτα Φάσης

Η αριθμητική επίλυση συστημάτων εξισώσεων αντίδρασης διάχυσης είναι ιδιαίτερα βοηθητική, γιατί δίνει μια εικόνα του πως το σύστημα λειτουργεί καθώς οι παράμετροι του αλλάζουν. Δεδομένου ότι στην παρούσα εργασία στο επίκεντρο βρίσκεται ένα σύστημα που αντικατοπτρίζει την καρκινική εισβολή σε υγιή ιστό, αυτό είναι ακόμα πιο σημαντικό, μιας και βοηθάει μια τέτοια προσέγγιση να γίνουν αντιληπτοί οι περιορισμοί που τίθενται από το ίδιο το βιολογικό σύστημα, καθώς και να δοθούν ενδείξεις για περιορισμούς του ίδιου του μοντέλου.

Για το διαφορικό σύστημα των Colson et al. [4], αναχθέν στο σύστημα ΣΔΕ (3.12 a-c) υπό τις ασυμπτωτικές συνθήκες (3.20) της παραμέτρου βολής α έχουμε:

$$\begin{cases} n' = p(a) \\ p' = -cp - (1-m)n(1-n) & (b) \\ m' = \frac{k}{c}m(1-m)n & (c) \end{cases}$$

Σταθεροποιώ $c > 0$. Για κάθε $a \geq 0$, το σύστημα (3.12 a-c) έχει μοναδική λύση τέτοια, ώστε

$$\text{καθώς } y \rightarrow -\infty : \begin{cases} n(y) = 1 - e^{\lambda_2 y} + O(e^{(\lambda_2 y + \mu)y}) \\ p(y) = -\lambda_2 e^{\lambda_2 y} + O(e^{(\lambda_2 y + \mu)y}) \\ m(y) = a e^{\lambda_3 y} + O(e^{(\lambda_3 y + \mu)y}) \end{cases}$$

με λ_2, λ_3 να δίνονται από (3.2) και $\mu = \min(\lambda_2, \lambda_3) > 0$.

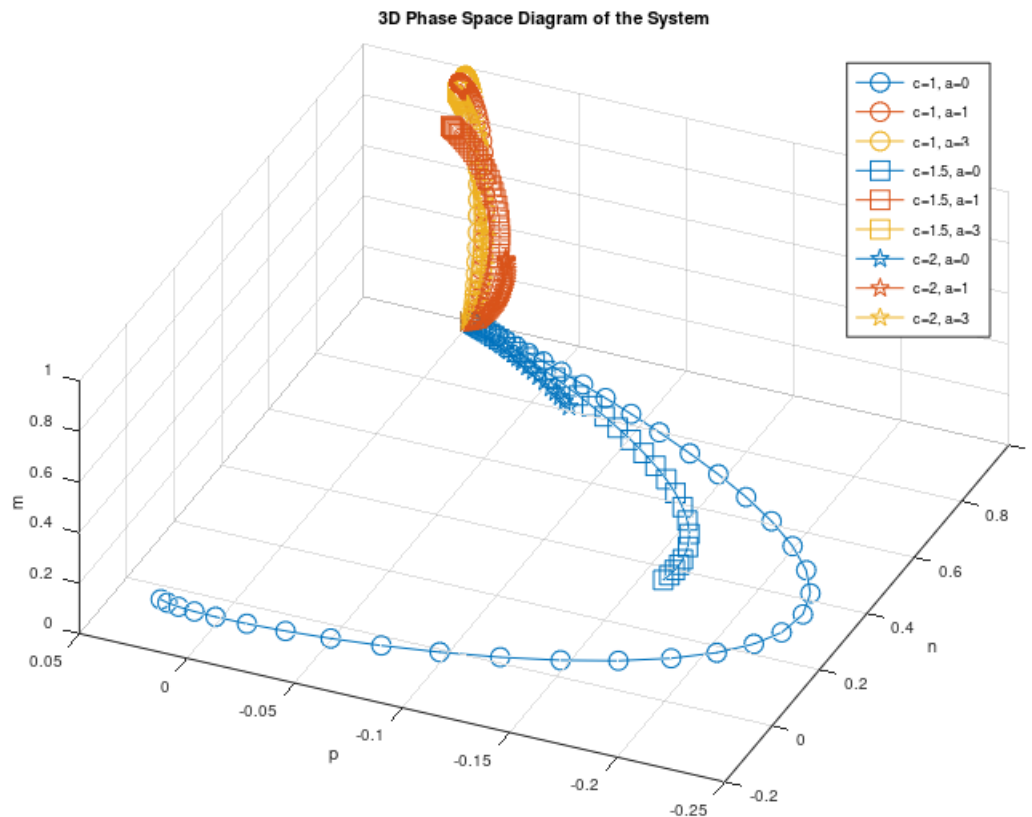
Σε εντελώς θεωρητικό επίπεδο το σύστημα (3.12 a-c) καθορίζει την εξέλιξη των ποσοτήτων $n(y)$, $p(y)$, $m(y)$. Αυτές είναι κάποιες μεταβλητές που αλληλοεπιδρούν με τις παραμέτρους c από το σύστημα ΣΔΕ και α από τις ασυμπτωτικές συνθήκες (3.20) να επηρεάζουν την συμπεριφορά τους.

- Η c είναι μια παράμετρος ελέγχου που επηρεάζει τον όρο απόσβεσης για την $p(y)$ και τον ρυθμό αλλαγής της $m(y)$.
- Η α είναι η παράμετρος βολής, η οποία καθορίζει τις αρχικές συνθήκες της $m(y)$, επηρεάζοντας το πως οι τροχιές συμπεριφέρονται.

5.1 Επίδραση των c , α και ερμηνεία του 3-Δ Φασικού χώρου

Στη συνέχεια παρουσιάζουμε στην Εικόνα 8 το σύστημα και απεικονίζονται οι τροχιές σε τρεις διαστάσεις της λύσης με χρήση του λογισμικού Octave για διάφορες τιμές της ταχύτητας κυματικής διάδοσης και της παραμέτρου βολής α . Σκοπός είναι η φυσική ερμηνεία του μοντέλου και των μέχρι στιγμής μαθηματικών συμπερασμάτων.

5.1.1 Επίδραση της c (Απόσβεση και ρυθμός ανάπτυξης)



Εικόνα 8 Τρισδιάστατο Φασικό διάγραμμα συστήματος (n, p, m) -πεδίου

Συγκρίνοντας στην Εικόνα 8 τις τιμές για $c=1$, $c=2$ προκύπτουν τα εξής αποτελέσματα:

- Για $c=1$:
 - Έχουμε μικρότερη απόσβεση σημαίνει ταλαντώσεις για την $p(y)$ μπορεί να επιμείνουν περισσότερο προτού σταθεροποιηθούν.
 - Ο ρυθμός ανάπτυξης της $m(y)$ είναι μεγαλύτερος (κ/c), που σημαίνει ότι η m εξελίσσεται ταχύτερα.
 - Το συνολικό σύστημα είναι πιο ευαίσθητο σε αλλαγές στην a , οδηγώντας σε μεγαλύτερες μεταβολές των τροχιών.
- Για $c=1.5$:
 - Το σύστημα αδυνατεί να μεταβεί από το αρχικό σαγματικό σημείο ισορροπίας σε επόμενο, όταν η παράμετρος βολής a είναι 0. Αυτό είναι λογικό μιας και όταν η $a=0$, τότε η καρκινική πυκνότητα ταξιδεύει με μια μέγιστη ταχύτητα και πηγαίνει στο $(n, p, m)=(0, 0, 1)$ μέσω μη-ασθενούς λύσης οδεύοντος κύματος και χωρίς να έχει ανάγκη κάποια ελάχιστη κυματική ταχύτητα διάδοσης, κάτι που δεν αποδίδεται στην εν λόγω λύση που αποδίδει το πέρασμα στο σημείο ισορροπίας $(n, p, m)=(0, 0, \bar{m})$, όπου $\bar{m} \in (0, 1)$.
 - Όταν έχουμε την κρίσιμη ταχύτητα είναι $c=2$, τότε φαίνεται το πόσο η τιμή της παραμέτρου βολής a παίζει ρόλο στο αν θα φτάσει το σύστημα τελικά στο ευσταθές σημείο ισορροπίας.

- Για $c=2$:
 - Παρουσιάζεται μεγαλύτερη απόσβεση, που σημαίνει ότι η $p(y)$ σταθεροποιείται ταχύτερα, οδηγώντας σε ομαλότερες τροχιές.
 - Ο ρυθμός ανάπτυξης της $m(y)$ είναι χαμηλότερος (κ/c), που σημαίνει ότι αλλαγές στην m συμβαίνουν πιο σταδιακά.
 - Το σύστημα είναι λιγότερο ευαίσθητο στην παράμετρο α , κάνοντας τις τροχιές πιο σταθερές.

5.1.2 Επίδραση της παραμέτρου βολής α επί της $m(y)$

Αφού η α είναι βαθμωτός παράγοντας για την $m(y)$, τότε καθορίζει πόσο δυνατά η m ξεκινά όταν το y τείνει στο άπειρο:

- Για $\alpha=0$:
 - Η $m(y)$ ξεκινά από το 0 και παραμένει στην γειτονιά του.
 - Το σύστημα συμπεριφέρεται ως η m να μην έχει επιρροή πάνω του και έτσι η δυναμική εξαρτάται κυρίως από τις μεταβλητές n, p .
- Για $\alpha=1$ και $\alpha=3$:
 - Η αρχική τιμή της $m(y)$ είναι μεγαλύτερη, γεγονός που επηρεάζει το πως εξελίσσονται οι μεταβλητές n, p .
 - Μεγαλύτερη α οδηγεί την $m(y)$ να αυξάνει ταχύτερα, αποδίδοντας έτσι πιο έντονες αλλαγές στο σύστημα.
 - Το σύστημα προσεγγίζει διαφορετικές τιμές σταθερής-κατάστασης που έχουν ως βάση την α .

5.1.3 Ερμηνεία του 3-Δ Φασικού χώρου (n,p,m)

Από τις παραπάνω προσομοιώσεις μπορούμε να εξάγουμε τα ακόλουθα συμπεράσματα για τον τρισδιάστατο φασικό χώρο του συστήματος (3.12 a-c) υπό τις ασυμπτωτικές συνθήκες (3.20):

- Οι τροχιές στον χώρο αποκαλύπτουν πως το σύστημα εξελίσσεται από κάποιες αρχικές συνθήκες σε κάποια σταθερή κατάσταση.
- Για μικρά c ($c=1$), οι τροχιές μπορεί να είναι πιο καμπυλωτές ή ταλαντευόμενες.
- Για μεσαία ($c=1.5$), οι τροχιές δεν καταφέρνουν να φτάσουν στο σημείο ισορροπίας, απλά το προσεγγίζουν τόσο περισσότερο όσο αυξάνει η παράμετρος βολή α .
- Για μεγάλα c ($c=2$), οι τροχιές θα είναι ομαλότερες.
- Μεγαλύτερες τιμές της παραμέτρου βολής α μετατοπίζουν τις τροχιές προς περιοχές όπου η $m(y)$ είναι μεγαλύτερη.
- Αν οι τροχιές συγκλίνουν σε κάποιο σημείο, τότε αυτό σημαίνει πως έχουμε ευσταθή σταθερή κατάσταση.

5.2 Σύνδεση της συμπεριφοράς λύσεων στον (n,p,m) -φασικό χώρο με την κρίσιμη ταχύτητα και την ύπαρξη λύσεων, για τις διάφορες τιμές της παραμέτρου βολής α

5.2.1 Τιμές παραμέτρου βολής α και κρίσιμη ταχύτητα

Σύμφωνα, λοιπόν, με τις ασυμπτωτικές συνθήκες (3.20) η παράμετρος α ελέγχει το αρχικό μέγεθος της $m(y)$, το οποίο αναπαριστά την πυκνότητα της ECM (υγιή ιστό) στο σύστημα. Έχουμε, λοιπόν, αρχικά για τις τιμές της παραμέτρου βολής στο διάγραμμα:

- $\alpha=0$: Έχουμε μηδενική αναγέννηση της ECM, ο όγκος παραμένει και διαδίδεται.
- $\alpha=1$: Έχουμε μια ήπια αντίδραση από μέρους της ECM, κατά την οποία ο καρκίνος και η ECM αλληλεπιδρούν δυναμικά.
- $\alpha=3$: Έντονη αναδημιουργία της ECM, που σημαίνει ότι ο υγιής ιστός είναι ικανότερος να αντιμετωπίσει την καρκινική εισβολή.

Σύνδεση με c_{crit} :

- **Αν $c < c_{crit}$:**
 - Το κύμα δεν διαδίδεται αποτελεσματικά και έτσι η πυκνότητα καρκίνου n παραμένει τοπική.
 - Ο εκφυλισμός της ECM είναι αργός και η $m(y)$ μπορεί να επιμένει τοπικά.
 - Οι τροχιές του φασικού χώρου μπορεί σπειροειδώς να κινηθεί προς ισορροπία, αντανακλώντας ασθενή εισβολή.
- **Αν $c > c_{crit}$:**
 - Το κύμα διαδίδεται επιθετικά, οδηγώντας σε πλήρη διάλυση της ECM στο μονοπάτι του καρκίνου.
 - Το καρκινικό κύμα ταξιδεύει ως δυνατή λύση και η $m(y)$ κινείται γρήγορα προς το 0, δηλαδή την διάλυση της.
 - Στον φασικό χώρο οι τροχιές δείχνουν πιο απότομη κίνηση στις κατευθύνσεις των n και p . Πρακτικά αυτό σημαίνει επελαύνουν καρκινικό μέτωπο.
- **Αν $c \approx c_{crit}$:**
 - Το σύστημα είναι σε μια δυναμική ισορροπία, κατά την οποία η καρκινική εισβολή περιορίζεται διαρκώς από την αναγέννηση της ECM.
 - Η δομή του φασικού χώρου θα δείξει μετάβαση συμπεριφοράς μεταξύ τοπικής και πλήρους εισβολής, κάνοντας αυτήν την συμπεριφορά περισσότερο εξαρτημένη από την παράμετρο βολή α .

Συνοπώς, για κρίσιμη ταχύτητα: $c_{crit} = 2\sqrt{1 - \tilde{m}}$. έχουμε ότι αυτή καθορίζει αν η λύση οδεύοντος κύματος είναι ασθενής ή ισχυρή.

Αν $c \geq c_{crit}$, τότε το σύστημα φτάνει σε σταθερή κατάσταση $(n,p,m)=(0,0,\tilde{m})$, $\tilde{m} \in (0,1)$ που σημαίνει ότι η καρκινική εισβολή συνεχίζει αλλά είναι και υπό έλεγχο, λόγω επαρκούς αναγέννησης της ECM.

Αν $c < c_{crit}$, τότε το κύμα **δεν** διαδίδεται και ο όγκος αποτυγχάνει να διασπαρθεί.

5.2.2 Πώς η παράμετρος βολής α επηρεάζει τον (n, p, m) -φασικό χώρο

Για τις προσομοιώσεις όπου $\alpha = \{0, 1, 3\}$ παρατηρούμε:

- Για $\alpha=0$ (Μηδενική αντίδραση της ECM):
 - Η τροχιά μετά από κάποια ταχύτητα παύει να εκπληρώνεται. Το σύστημα ουσιαστικά δείχνει ότι η ECM ποτέ δεν επανακάμπτει. Το σύστημα πέφτει πίσω στο αρχικό σημείο ισορροπίας και το κύμα καρκινικού όγκου συνεχίζει την διάδοση του.
- Για $\alpha=1$ (Μέτρια αντίδραση της ECM):
 - Η καρκινική ανάπτυξη αντιμετωπίζεται μερικώς από την ECM.
 - Η c είναι στην γειτονιά της c_{crit} αλλά ελαφρώς μικρότερη, που σημαίνει ότι το σύστημα είναι στο κατώφλι των ασθενών λύσεων.
 - Στον φασικό χώρο, οι τροχιές θα υποστούν μετάβαση πιο σταδιακά, με κάποια ECM ακόμα παρούσα.
- Για $\alpha=3$ (Μεγάλη αντίσταση της ECM):
 - Η επανασύσταση της ECM είναι σημαντική, δυσκολεύοντας έτσι την καρκινική εισβολή.
 - Αν $c < c_{crit}$, το κύμα μάλλον δεν θα διαδοθεί οδηγώντας σε τοπική συμπεριφορά.
 - Στον φασικό χώρο, οι τροχιές μπορεί να καμπυλώσουν πίσω προς της κυριαρχία της ECM, δείχνοντας έτσι ισορροπίας περιορισμό του καρκινικού όγκου.

Επομένως αποτυπώνεται αριθμητικά η αναλυτική επίλυση. Συγκεκριμένα, το **σύστημα εξελίσσεται προς δύο δυνατά σημεία ισορροπίας**. Ξεκινά από **αρχική κατάσταση $(n, p, m) = (1, 0, 0)$** που είναι σαγματικό σημείο ισορροπίας, δηλαδή ασταθές και κινείται προς:

- 1) **$(n, p, m) = (0, 0, 1)$** δηλαδή προς την **πλήρη αναγέννηση της ECM άνευ ύπαρξης όγκου**. Έχουμε $\alpha = \alpha_1$. Δεν υπάρχει αρχική διαταραχή από όγκο και το κύμα διαδίδεται με κάποια μέγιστη ταχύτητα.
- 2) **$(n, p, m) = (0, 0, \tilde{m})$** , $\tilde{m} \in (0, 1)$ δηλαδή προς την **μερική αναγέννηση της ECM παρουσία όγκου κάποιας πυκνότητας**. Έχουμε $0 = \alpha_0 < \alpha < \alpha_1$ και το σύστημα κατασταλάζει σε μια ισορροπία κατά την οποία ο όγκος επιμένει, αλλά η ECM δεν καταστρέφεται πλήρως.

5.2.3 Συμπερασματολογική σύνδεση με εξίσωση αντίδρασης-διάχυσης Fisher-KPP

Συγκρίνοντας τον τρισδιάστατο χώρο κίνησης της λύσης οδεύοντος κύματος για το ελαχιστοποιημένο σύστημα καρκινικής εισβολής σε σχέση με τον δισδιάστατο πεδίο κίνησης της λύσης οδεύοντος κύματος για την εξίσωση Fisher-KPP όπως αυτή ανάγεται σε σύστημα ΣΔΕ προκύπτουν κάποια ενδιαφέροντα συμπεράσματα. Για την εξίσωση Fisher-KPP είδαμε ότι υπάρχει μια περιοχή-παγίδα, η οποία περιορίζει την ετεροκλινή τροχιά και απαιτεί μια ελάχιστη ταχύτητα κυματικής διάδοσης. Κάτω από αυτήν την ταχύτητα δεν μπορεί να

ξεφύγει η λύση από την επιρροή του σαγματικού σημείου και τελικά να κινηθεί προς το ευσταθές σημείο ισορροπίας. Στην γειτονιά δε αυτής της κρίσιμης ταχύτητας διάδοσης μπορεί να έχουμε ανάπτυξη ασθενούς λύσης οδεύοντος κύματος.

Κάτι αντίστοιχο έχουμε και στον τρισδιάστατο χώρο για το υπό μελέτη σύστημα. Άπαξ και κινείται η λύση προς το ένα ευσταθές σημείο ισορροπίας, τότε αυτό γίνεται με κάποια μέγιστη ταχύτητα διάδοσης. Όμως, η κίνηση προς το άλλο σημείο ισορροπίας απαιτεί μια ελάχιστη κρίσιμη ταχύτητα διάδοσης, αλλιώς η λύση δεν καταφέρνει να εξέλθει της επιρροής του σαγματικού σημείου. Η δε κίνηση με ταχύτητα κοντά στην κρίσιμη ταχύτητα διάδοσης επιφέρει ασθενή λύση οδεύοντος κύματος.

Όταν η τιμή της παραμέτρου βολής α είναι μηδέν, τότε αυτόματα θεωρείται πως δεν υπάρχει κάποια ανάσχεση στην λύση οδεύοντος κύματος και επομένως, η ταχύτητα είναι πάντα επαρκής και οδηγεί στο να ξαναπέσει η λύση στο αρχικό σημείο ισορροπίας. Ομοίως για κάποια τιμή α_1 με την λύση να πέφτει στο σημείο ισορροπίας με μέγιστη ανάνηψη της εξωκυττάριας μήτρας. Αντίθετα, όταν η παράμετρος α είναι μεγαλύτερη του μηδενός και μικρότερη της α_1 , τότε, η στον φυσικό κόσμο αντιτασόμενη στην καρκινική εισβολή, ECM, θέτει περιορισμό στην ικανή ταχύτητα διάδοσης, ώστε αυτή να είναι πραγματοποιήσιμη. Ουσιαστικά μοιάζει σαν η παράμετρος βολής α να μην μας επαναφέρει στην φυσιολογική συμπεριφορά της εξίσωσης αντίδραση-διάχυσης Fisher-KPP, η οποία ενυπάρχει στο ελαχιστοποιημένο μοντέλο.

5.3 Αριθμητική επίλυση του συστήματος ολοκληρο-διαφορικής μορφής με χρήση πυρήνα

Στην παρούσα παράγραφο επιχειρείται η αποτύπωση του φασικού πεδίου του ολοκληρο-διαφορικού συστήματος (4.1 a,b) μέσω των σχημάτων 7, 8, 9 και 10, ώστε να διερευνηθεί το κατά πόσο η μη-τοπικές αλληλεπιδράσεις επιφέρουν αλλαγές στην δυναμική του συστήματος. Αποτυπώνονται τα τρία σημεία ισορροπίας και κατόπιν δίνονται τιμές στον πυρήνα για διαφορετικές κυματικές ταχύτητες διάδοσης. Συγκρίνονται τα πορτραίτα φάσης και εξάγονται αντίστοιχα συμπεράσματα.

Έχουμε, λοιπόν, το σύστημα (4.1 a,b):

$$\begin{cases} (1 - M) \frac{\partial^2 N}{\partial \xi^2} - \int_R G(\xi - \xi') M(\xi') d\xi' \frac{\partial N}{\partial \xi} + c \frac{\partial N}{\partial \xi} + (1 - N)N = 0, \\ c \int_R \frac{\partial}{\partial \xi} G(\xi - \xi') M(\xi') d\xi' = \kappa \left(\int_R G(\xi - \xi') M(\xi') d\xi' \right) N \end{cases},$$

όπου:

$$M(\xi) = \int_R G(\xi - \xi') M(\xi') d\xi',$$

και ο πυρήνας είναι ο Γκαουσιανός:

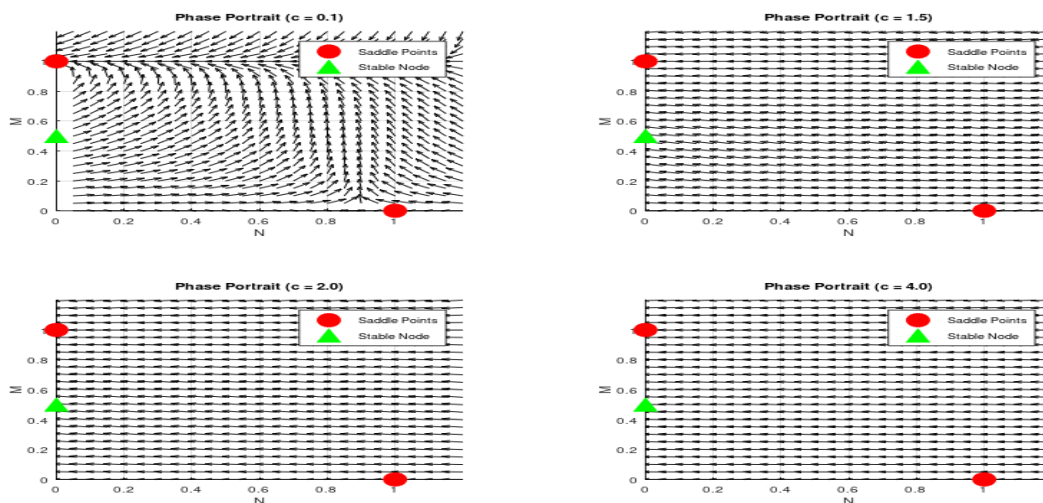
$$G(\xi - \xi') = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{(\xi - \xi')^2}{2\sigma^2}}.$$

5.3.1 Μη-τοπικές αλληλεπιδράσεις και Δυναμική συστήματος

Αυτό που ουσιαστικά θέλουμε να δούμε είναι αν υπάρχει επίδραση των μη-τοπικών αλληλεπιδράσεων στην δυναμική του συστήματος και αν ναι, τότε με βάση πάντα τις υποθέσεις του συστήματος, ποια είναι αυτή η επίδραση.

Για να μελετήσουμε την δυναμική, θεωρούμε, χωρίς βλάβη της γενικότητας, τον πυρήνα να έχει κάθε φορά μία τιμή ($G=\{1,3,5,10\}$) ως την μέγιστη τιμή της γκαουσιανής καμπύλης, για κάποια δεδομένη στιγμή μελέτης του συστήματος και ότι κινούμαστε από το σημείο $(N,M)=(1,0)$ προς το σημείο $(N,M)=(0,1)$. Προκύπτουν, λοιπόν, τα ακόλουθα διαγράμματα φάσεων:

G=1:

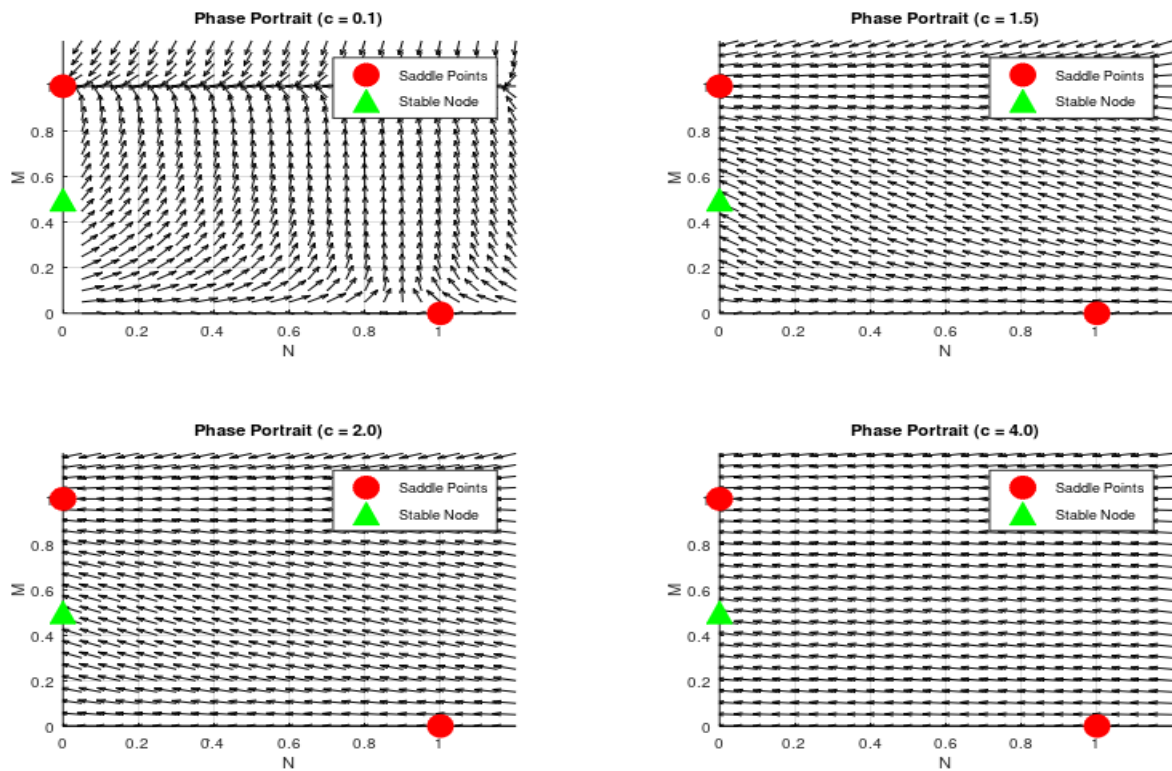


Εικόνα 9 Πορτραίτα φάσης για τιμή πυρήνα $G=1$ και ταχύτητες διάδοσης $c=\{0.1, 1.5, 2.0, 4.0\}$

Ο ολοκληρωτικός όρος του συστήματος (4.1 a,b) συμπεριφέρεται με απλό γραμμικό τρόπο. Αύξηση του G , σημαίνει αύξηση της επίδρασης του ολοκληρωτικού όρου.

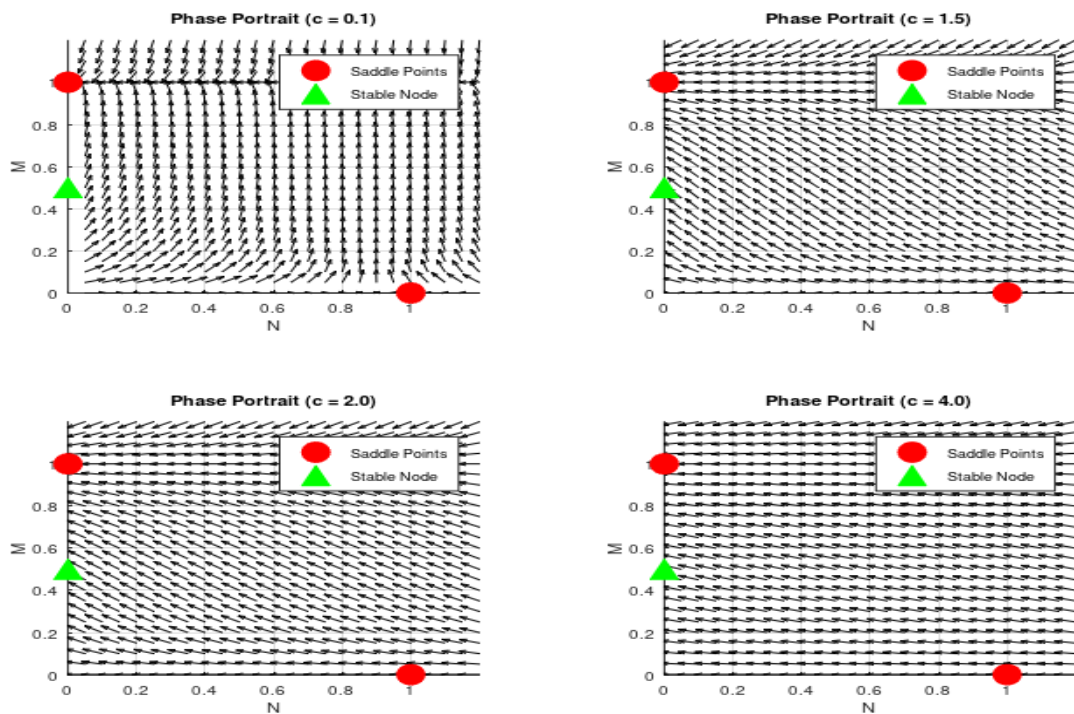
Οι ολοκληρωτικοί όροι δρουν ως συζευκτικοί όροι μεταξύ των ποσοτήτων N και M . Αυτό σημαίνει ότι για μεγάλες τιμές του πυρήνα G αυξάνουν την επίδραση προηγούμενων τιμών της στην δυναμική.

G=3:



Εικόνα 10 Πορτραίτα φάσης για τιμή πυρήνα $G=3$ και ταχύτητες διάδοσης $c=\{0.1, 1.5, 2.0, 4.0\}$. Η κόκκινη βούλα αναπαριστά σαγματικό σημείο, ενώ το πράσινο τρίγωνο ευσταθή κόμβο.

G=5:

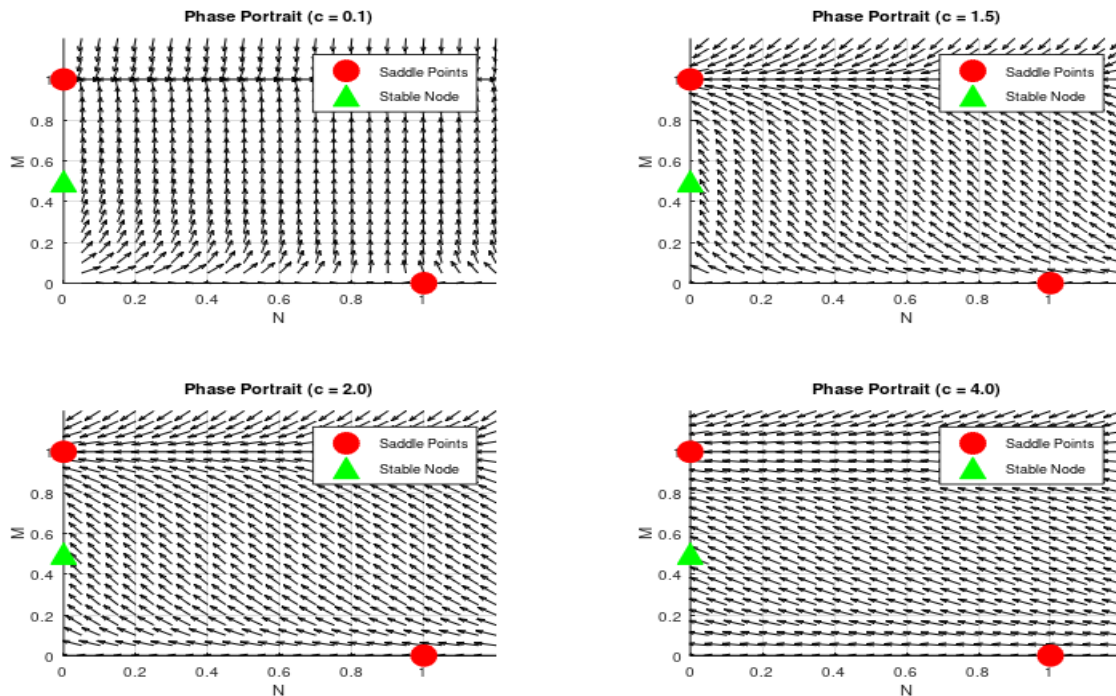


Εικόνα 11 Πορτραίτα φάσης για τιμή πυρήνα $G=5$ και ταχύτητες διάδοσης $c=\{0.1, 1.5, 2.0, 4.0\}$. Η κόκκινη βούλα αναπαριστά σαγματικό σημείο, ενώ το πράσινο τρίγωνο ευσταθή κόμβο.

Μεγάλες τιμές για τον πυρήνα G αυξάνουν τις μη τοπικές αλληλεπιδράσεις στο σύστημα. Αυξάνεται πρακτικά η αντίσταση της ECM στο καρκινικό εισβάλλοντα όγκο.

Αυτό κάνει το σύστημα πιο ευαίσθητο στις όποιες αλλαγές, οδηγώντας το σε ταχύτερες μεταβολές των τροχιών φάσης.

$G=10$:



Εικόνα 12 Πορτραίτα φάσης για τιμή πυρήνα $G=10$ και ταχύτητες διάδοσης $c=\{0.1, 1.5, 2.0, 4.0\}$. Η κόκκινη βούλα αναπαριστά σαγματικό σημείο, ενώ το πράσινο τρίγωνο ευσταθή κόμβο.

Κανονικά για μεγάλες τιμές c , η ταχύτητα διάδοσης αναμένεται να κυριαρχεί στο σύστημα και τα βέλη του πεδίου φάσης να οριζοντιώνονται υποδεικνύοντας ασθενείς αλληλεπιδράσεις, που προκύπτει από το ότι το σημείο ισορροπίας $(N,M)=(0,1)$ έγινε πλέον ασταθές Σάγμα αντί για Ευσταθές που ήταν προηγουμένως υπό την παράμετρο βολής. Παρόλα αυτά σε μεγάλα G οι μη τοπικές αλληλεπιδράσεις γίνονται τόσο δυνατές που αντιπαρατίθενται στην επίδραση της μεγάλης ταχύτητας διάδοσης του οδεύοντος κύματος. Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι και σε μεγάλες ταχύτητες διάδοσης, το σύστημα εξακολουθεί να αντιμετωπίζει σημαντικές αλληλεπιδράσεις των N και M , οπότε και τα βέλη δεν οριζοντιώνονται.

Στο μοντέλο της καρκινικής εισβολής ο πυρήνας G αντικατοπτρίζει πόσο ισχυρά η ECM επηρεάζει την πρόοδο του καρκινικού όγκου μέσω για παράδειγμα των φαινομένων της κυτταρικής προσκόλλησης (cell adhesion) ή της αναδιάταξης ιστού (tissue remodeling) ή της έκκρισης ενζύμων. Έτσι οδηγούμαστε σε καταπίεση της καρκινικής ανάπτυξης.

6 Γενικά Συμπεράσματα

Στην παρούσα εργασία παρουσιάστηκε ένα μαθηματικό μοντέλο που περιγράφει την διαδικασία εισβολής καρκινικού όγκου σε υγιή ιστό με χρήση ΜΔΕ αντίδρασης-διάχυσης και λύσεων οδεύοντος κύματος. Για ένα κλασικό σύστημα 2 διαστάσεων παρουσιάστηκε μια σημαντική πτυχή, η περιοχή-παγίδα, η οποία εξασφαλίζει ότι η λύση δεν διαφεύγει στο άπειρο ή δεν ταλαντώνεται ατέρμονα που με την σειρά του εξασφαλίζει την ύπαρξη μονοτονική λύσης οδεύοντος κύματος. Η ταχύτητα διάδοσης ουσιαστικά πρέπει να είναι αρκετά μεγάλη ώστε το η λύση να διαφύγει της επιρροής του σαγματικού σημείου. Αυτό είναι, λοιπόν, που διασφαλίζεται με την κρίσιμη ταχύτητα.

Ακολουθήθηκε η καινοτόμος εργασία των Colson et al. [4], που έχει ως βάση το μοντέλο των Gatenby & Gawlinski, σε ένα απλοποιημένο μοντέλο συστήματος ΜΔΕ με εκφυλισμό στην μια από τις εξισώσεις.

Στο μοντέλο Gatenby-Gawlinsky καίριο ρόλο παίζει ο εκφυλιστικός όρος διασταυρούμενης διάχυσης της καρκινικής κυτταρικής πυκνότητας. Για **βαθμωτές εξισώσεις** αντίδρασης-διάχυσης με μη-γραμμική εκφυλιστική διάχυση, η λύση οδεύοντος κύματος υπάρχει και είναι μοναδική, αν και μόνον αν η ταχύτητα διάδοσης κύματος είναι ίση ή μεγαλύτερη μιας ελάχιστης θετικής ταχύτητας, $c^* > 0$, μικρότερης της οποίας δεν υπάρχει TWS. Αν δε $c = c^*$, η λύση οδεύοντος κύματος είναι απότομου τύπου (sharp-type), δηλαδή θα έχουμε ασυνέχεια στην χωρική παράγωγο εμπρός του μετώπου κύματος, ενώ για $c > c^*$ υπάρχει πάντα λύση και είναι ομαλή. Δεν είναι τετριμμένη η επέκταση όμως αυτού του ισχυρισμού όταν περνάμε σε **συστήματα εξισώσεων** αντίδρασης-διάχυσης με πολλαπλές εξισώσεις, εξαιτίας της αυξημένης πολυπλοκότητας της μελέτης τροχιών στον φασικό χώρο σε σχέση με το φασικό επίπεδο.

Για το οποίο απλοποιημένο μοντέλο των Colson et al. [4] εξερευνώνται λύσεις οδεύοντος κύματος κύριες και ασθενείς, εξετάζοντας τα σημεία ισορροπίας, την επίδραση της ταχύτητας κυματικής διάδοσης (c), καθώς και της λεγόμενης μεθόδου **παραμέτρου βολής (shooting parameter) α** . Έχουμε δύο κύριες ποσότητες που μελετάμε, τις N , για την πυκνότητα καρκινικών κυττάρων, και M για την πυκνότητα υγιούς ιστού της λεγόμενης Εξωκυττάριας Μητρας (ECM). Ουσιαστικά έχουμε δυο σημεία ισορροπίας, τα $(1,0)$ και $(0, \bar{M})$, $\bar{M} \in [0,1]$ που τελικά λόγω εκφυλισμού οδηγούμαστε στην διάκριση ανάμεσα στις περιπτώσεις που $\bar{M} = 1$ και $\bar{M} \in [0,1)$. Αυτές οι λύσεις οδεύοντος κύματος (TWS) αναπαριστούν της εισβολή καρκινικών κυττάρων σε υγιή ιστό που αποτελείται από εξωκυττάρια μήτρα (ECM) και οι οποίες διαφέρουν αναλόγως του πάχους της ECM μπροστά από το κυματικό μέτωπο.

Φτάνουμε στην ανάδειξη 2 περιοχών ενδιαφέροντος, των D_1 , οπότε και $\alpha = \alpha_1$, για το **σύστημα (3.18 a-c)** και D_2 , οπότε και $0 < \alpha < \alpha_1$, για το **σύστημα (3.12 a-c)** με ιδιαίτερη **φυσική σημασία**:

- D_1 : Για **κάθε θετική κυματική ταχύτητα**, υπάρχει μοναδική λύση στην D_1 . Η σημασία αυτού του αποτελέσματος έγκειται στο ότι η καρκινική εισβολή μπορεί να

πραγματοποιηθεί σε κάθε ταχύτητα, όταν η ECM εμπρός του μετώπου κύματος είναι μέγιστης πυκνότητας.

- D_2 : Για κάθε $\bar{m} \in (0,1)$ υπάρχει μοναδική λύση οδεύοντος κύματος με κυματικές ταχύτητες, c , ίσες ή μεγαλύτερες μιας ελάχιστης θετικής κυματικής ταχύτητας, $c_*(\bar{m})$. Αυτή η ελάχιστη κυματική ταχύτητα εξαρτάται από το ρυθμό εκφυλισμού κ , της ECM, και την πυκνότητα της ECM, \bar{m} .

Σε κάθε περίπτωση η λύση οδεύοντος κύματος φεύγει από ένα **Ασταθές Σάγμα** και θα κινηθεί προς ένα **ευσταθές σημείο ισορροπίας** είτε μέσα από την περιοχή D_1 ($\alpha = \alpha_1$), οπότε **δεν** έχουμε ασθενή λύση, είτε μέσα από την περιοχή D_2 ($0 < \alpha < \alpha_1$), οπότε και **μπορεί να έχουμε** ασθενή λύση. Η καρκινική εισβολή σε περιοχές με πυκνότητα ECM μικρότερη της μέγιστης, απαιτεί μια ελάχιστη, κρίσιμη, ταχύτητα, αντίθετα με την περίπτωση που η ECM είναι μέγιστης πυκνότητας.

Το μοντέλο των Colson et al. είναι ένα διαφορετικό μοντέλο, το οποίο δεν είναι συζευγμένο με κάποια εξίσωση που να εντάσσει μη-τοπική αλληλεπίδραση. Έτσι επιχειρήθηκε η μετατροπή αυτού του μοντέλου σε ένα σύστημα ολοκληρο-διαφορικών εξισώσεων, σε συντεταγμένες οδεύοντος κύματος, έτσι ώστε να εισαχθούν μη-τοπικές αλληλεπιδράσεις. Έγινε η παραδοχή ότι ο καρκινικός όγκος επιτίθεται τοπικά, όμως ο υγιής ιστός είναι ιδιαίτερα εκτεταμένος και έτσι μπορεί να αλληλεπιδρά μη-τοπικά. Έτσι η πυκνότητα εξωκυττάριας μήτρας εμφανίζεται με ολοκληρο-διαφορική μορφή με χρήση Γκαουσιανού πυρήνα.

Υπήρξε γενικά ταύτιση των αποτελεσμάτων, δείχνοντας ότι ένα πιο απλό σύστημα που δεν έχει ανάγκη την μέθοδο παραμέτρου βολής μπορεί να αποδώσει την εξέλιξη της καρκινικής εισβολής. Εισάγεται, όμως, και μια διαφορά, η αλλαγή του ενός ευσταθούς σημείου ισορροπίας, που στο διαφορετικό μοντέλο αντιστοιχεί σε $\alpha = 0$, για την παράμετρο βολής, σε σάγμα σημείο, ένα κατά το ήμισυ ευσταθές σημείο. Αυτή η αλλαγή αποδίδεται στο ότι ο πυρήνας ενέχει την χωρική διασπορά της διάχυσης συνδέοντας ταχύτητα, μέτωπο και ευστάθεια, δίνοντας έτσι πιθανά καλύτερη εικόνα στην δυναμική της κυματικής διάδοσης επί της ECM.

Και για τα δυο συστήματα έγινε αριθμητική μελέτη με αλλαγή των παραμέτρων τους. Στο σύστημα των Colson et al. επικεντρωθήκαμε στην αλληλεπίδραση της παραμέτρου βολής α και της κυματικής ταχύτητας διάδοσης για την ανάλυση των λύσεων στο τρισδιάστατο επίπεδο. Φάνηκε ξεκάθαρα η έννοια της κρίσιμης ταχύτητας και το πως η παράμετρος α δρα ως όρος που αντιστέκεται στην καρκινική εισβολή του οδεύοντος κύματος. Στο ολοκληρο-διαφορικό σύστημα, φάνηκε ότι οι τιμές του Γκαουσιανού πυρήνα, πρακτικά το μέγεθος των μη-τοπικών αλληλεπιδράσεων μπορεί να επιφέρει τεράστιες αλλαγές στην δυναμική του συστήματος απόδοσης καρκινικής εισβολής.

7 Βιβλιογραφία

- [1] Banerjee, M., Kuznetsov, M., O. Udovenko, & Volpert, V. (2022). Nonlocal Reaction-Diffusion Equations in Biomedical Applications. *Acta Biotheoretica*, 70(2). <https://doi.org/10.1007/s10441-022-09436-4>
- [2] Banerjee, M., Mukherjee, N., & Volpert, V. (2018). Prey-Predator Model with a Nonlocal Bistable Dynamics of Prey. *Mathematics*, 6(3), 41. <https://doi.org/10.3390/math6030041>
- [3] Bloom AB, Zaman MH. 2014 Influence of the microenvironment on cell fate determination and migration. *Physiol. Genomics* 46, 309–314. (doi:10.1152/physiolgenomics.00170.2013)
- [4] Colson C, Sánchez-Garduño F, Byrne HM, Maini PK, Lorenzi T. 2021 Travelling-wave analysis of a model of tumour invasion with degenerate, cross-dependent diffusion. *Proc.R.Soc.A* 477: 20210593. (doi: <https://doi.org/10.1098/rspa.2021.0593>)
- [5] Gallay T, Mascia C. 2022 Propagation fronts in a simplified model of tumor growth with degenerate cross-dependent self-diffusivity. *Nonlinear Anal. Real World Appl.* 63, 103387. (doi:10.1016/j.nonrwa.2021.103387)
- [6] Gatenby RA, Gawlinks A. 1996 A reaction-diffusion model of cancer invasion. *Cancer Res.* 56, 5745–5753.
- [7] Harris, F. E. (2014). Fourier Series. *Elsevier EBooks*, 427–451. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801000-6.00012-2>
- [8] Jacka Banasiaka, Travelling waves. (n.d.). Retrieved March 21, 2025, from <https://im0.p.lodz.pl/~jbanasiak/FB/falebiegnace.pdf>
- [9] Jones, D.S., Plank, M., & Sleeman, B.D. (2009). *Differential Equations and Mathematical Biology* (2nd ed.). Chapman and Hall/CRC. <https://doi.org/10.1201/9781420083583>
- [10] Mohamed AbdelRehim Selim Ibrahim ElShobaki. (2012). *TRAVELING WAVE SOLUTIONS OF REACTION-DIFFUSION EQUATIONS COUPLED WITH SHALLOW WATER EQUATIONS* [Master of Science, University of Hamburg]. <https://www.mathmods.eu/resources/downloads/master-theses/finish/37-master-s-theses/239-mohamed-el-shopaki-thesis>
- [11] Nason, Malley M., "Asymptotic Behavior of Traveling Wave Solutions to Reaction-Diffusion Equations" (2015). *Linfield University Student Symposium: A Celebration of Scholarship and Creative Achievement*. Event. Submission 10.
- [12] Paul DuChateau, *Reaction Diffusion Equations*. (n.d.). <https://www.math.colostate.edu/~pauld/M546/TWS3.pdf>
- [13] Sfakianakis, Nikolaos & Chaplain, Mark. (2021). Mathematical Modelling of Cancer Invasion: A Review. 10.1007/978-981-16-4866-3_10.

- [14] Λαμπρόπουλος, Ν. (2024, December 17). *Εφαρμοσμένη Συναρτησιακή Ανάλυση: Μια Εισαγωγή* [Applied Functional Analysis: An Introduction]. National Technical University of Athens. Retrieved April 17, 2025, from https://helios.ntua.gr/pluginfile.php/289842/mod_resource/content/0/Sobolev%20Spaces%20in%20dimension%201%20ch%2020.pdf

8 Παράρτημα Α

8.1 Κώδικας γραφημάτων

8.1.1 Υπερβολική τροχιά (Octave)

```
Plot[{-4 V (1 - V), -V}, {V, 0, 1.5}, PlotStyle -> {Blue, Dashed},  
Epilog -> {Red, PointSize[Large],  
  Point[{1, -1}],(*Intersection of straight line and vertical line*)  
  Point[{1, 0}],(*Intersection of vertical line and V-axis*)  
  Line[{{1, -1}, {1, 0}}] (*Vertical line at V=1*)},  
AxesLabel -> {"V", "W"}, PlotRange -> {{-0.5, 1.5}, {-1.5, 0.5}},  
GridLines -> Automatic]
```

8.1.2 Σύγκριση φθίνουσας συμπεριφοράς (Python)

```
import numpy as np  
  
import matplotlib.pyplot as plt  
  
# Define the spatial variable s  
s = np.linspace(0, 10, 400)  
  
# Diffusion coefficient values  
D_values = [0.25, 1, 4]  
  
# Create the plot  
plt.figure(figsize=(10, 6))  
  
for D in D_values:  
    # Compute lambda based on D  
    lambda_ = 1 / np.sqrt(D)
```

```
# Exponential and algebraic decay

V_exp = np.exp(-lambda_ * s)

V_alg = s * np.exp(-lambda_ * s)

# Plot each

plt.plot(s, V_exp, label=f'Exponential decay (D={D})')

plt.plot(s, V_alg, '--', label=f'Algebraic decay (D={D})')

# Plot customization

plt.title('Comparison of Exponential vs. Algebraic Decay for Different Diffusion Rates')

plt.xlabel('s')

plt.ylabel('V(s)')

plt.grid(True)

plt.legend()

plt.tight_layout()

plt.show()
```

8.1.3 Τύπος ευστάθειας Σημείων Ισορροπίας (Wolfram-Mathematica)

(* Define the system of ODEs *)

```
system = {

  n'[y] == p[y],

  p'[y] == -c*p[y] - (1 - n[y])*n[y]*(1 - m[y]),

  m'[y] == (κ/ε)*m[y]*(1 - m[y])*n[y]

};
```

(* Set parameter values *)

```
params = {c -> 1, κ -> 1, ε -> 0.1};
```

(* Initial conditions - using values close to the asymptotic conditions *)

```
ics = {
```

```
  n[-10] == 0.99, (* Close to 1 as  $y \rightarrow -\infty$  *)
```

```
  p[-10] == 0.01, (* Small value for derivative *)
```

```
  m[-10] == 0.01 (* Small initial value *)
```

```
};
```

(* Solve the system *)

```
sol = NDSolve[
```

```
  Join[system /. params, ics],
```

```
  {n, p, m},
```

```
  {y, -10, 10},
```

```
  MaxSteps -> 10000
```

```
];
```

(* Create plots *)

```
Plot1 = Plot[
```

```
  Evaluate[n[y] /. sol],
```

```
  {y, -10, 10},
```

```
  PlotLabel -> "n(y)",
```

```
  PlotRange -> All,
```

```
  AxesLabel -> {"y", "n"},
```

```
  PlotStyle -> Blue
```

```
];
```

```
Plot2 = Plot[  
  Evaluate[p[y] /. sol],  
  {y, -10, 10},  
  PlotLabel -> "p(y)",  
  PlotRange -> All,  
  AxesLabel -> {"y", "p"},  
  PlotStyle -> Red  
];
```

```
Plot3 = Plot[  
  Evaluate[m[y] /. sol],  
  {y, -10, 10},  
  PlotLabel -> "m(y)",  
  PlotRange -> All,  
  AxesLabel -> {"y", "m"},  
  PlotStyle -> Green  
];
```

(* Combine all plots *)

```
GraphicsGrid[{{Plot1, Plot2, Plot3}}, ImageSize -> Full]
```

(* Phase space plot *)

```
ParametricPlot3D[  
  Evaluate[{n[y], p[y], m[y]} /. sol],  
  {y, -10, 10},  
  AxesLabel -> {"n", "p", "m"},
```

```
PlotLabel -> "Phase Space Trajectory",  
  
PlotStyle -> {Thick, Purple}  
  
]  
  
(* Stream plot in n-p plane for fixed m value *)  
  
mFixed = 0.5; (* Choose a fixed value for m *)  
  
StreamPlot[  
  
  {p, -c*p - (1 - n)*n*(1 - mFixed)} /. params,  
  
  {n, -0.5, 1.5}, {p, -1, 1},  
  
  PlotLabel -> "Vector Field in n-p plane (m = " <> ToString[mFixed] <> ")",  
  
  StreamPoints -> Fine  
  
]
```

8.1.4 Ελάχιστη κυματική ταχύτητα διάδοσης (Python)

```
import matplotlib.pyplot as plt  
  
import numpy as np  
  
# Create array of m values from 0 to 1  
  
m = np.linspace(0, 1, 1000)  
  
# Calculate wave speed (c)  
  
c = 2 * np.sqrt(1 - m)  
  
# Create the plot  
  
plt.figure(figsize=(10, 6))  
  
plt.plot(m, c, 'b-', linewidth=2)
```

```
plt.grid(True)

# Add labels and title

plt.xlabel('ECM Density m')

plt.ylabel('Minimum Wave Speed')

plt.title('Minimum Wave Speed vs ECM Density m')

# Add constraints text

plt.text(0.5, 3.5, 'm ∈ (0,1)\nc(m) ≥ 2√(1-m)',
        bbox=dict(facecolor='white', alpha=0.8))

# Set axis limits for better visualization

plt.xlim(0, 1)

plt.ylim(0, 4)

# Add horizontal and vertical lines at axes

plt.axhline(y=0, color='k', linestyle='-', alpha=0.3)

plt.axvline(x=0, color='k', linestyle='-', alpha=0.3)

# Show plot

plt.show()
```

8.1.5 Κίνηση της τροχιάς της λύσης οδεύοντος κύματος με βάση την τεχνική που χρησιμοποιείται για τις εκάστοτε τιμές της πυκνότητας της ECM (python)

```
import numpy as np

import matplotlib.pyplot as plt

from matplotlib.patches import Rectangle
```

```
# Create the figure and axis
```

```
fig, ax = plt.subplots(figsize=(8, 6))
```

```
# Set axis limits and labels
```

```
ax.set_xlim(0, 1.5)
```

```
ax.set_ylim(0, 1.5)
```

```
ax.set_xlabel(r'$\tilde{n}$', fontsize=14)
```

```
ax.set_ylabel(r'$\tilde{m}$', fontsize=14)
```

```
ax.set_title('Trajectory and Regions in  $(\tilde{n}, \tilde{m})$  Phase Plane', fontsize=14)
```

```
# Plot regions
```

```
# Blue region:  $\tilde{m} = 0$ 
```

```
ax.add_patch(Rectangle((0, 0), 1.5, 0.01, color='blue', alpha=0.3, label=r'$\tilde{m} \approx 0$ (CMT zone)'))
```

```
# Grey region:  $0 < \tilde{m} < 1$ 
```

```
ax.add_patch(Rectangle((0, 0.01), 1.5, 0.99, color='grey', alpha=0.3, label=r'$0 < \tilde{m} < 1$ (Trapping region)'))
```

```
# White region (just background):  $\tilde{m} > 1$ 
```

```
# Simulated trajectory (starts at origin and curves upward)
```

```
n_vals = np.linspace(0, 1.4, 300)
```

```
m_vals = 0.2 * n_vals + 0.1 * np.sin(3 * n_vals) # Toy example to create a curving path
```

```
ax.plot(n_vals, m_vals, 'k-', linewidth=2, label='Trajectory (via CMT → trapping)')
```

```
# Mark origin
```

```
ax.plot(0, 0, 'ko')  
  
ax.text(0.05, 0.05, r'$\phi(0,0)$', fontsize=12)  
  
# Show legend  
ax.legend(loc='upper left', fontsize=10)  
  
# Grid and layout  
ax.grid(True, linestyle='--', alpha=0.5)  
  
plt.tight_layout()  
  
plt.show()
```

8.1.6 3-Διάστατο φασικό διάγραμμα για τιμές c και α (Octave)

```
clc; clear; close all;  
  
% Parameter settings  
  
k = 1;           % Given parameter  
  
a_values = [0, 1, 3]; % Shooting parameter values  
  
c_values = [1, 1.5, 2]; % Different values of c  
  
yspan = [-10, 10]; % Integration domain  
  
% Define the system of ODEs  
  
ode_system = @(y, vars, c) [  
    vars(2); % n' = p  
    -c * vars(2) - (1 - vars(1)) * vars(1) * (1 - vars(3)); % p'  
    (k/c) * vars(3) * (1 - vars(3)) * vars(1) % m'
```


];

figure;

hold on;

"colors = {'r', 'g', 'b'}; % Colors for different 'a' values"

colors = lines(length(a_values)); % Generates distinct colors automatically

markers = {'o', 's', 'p'}; % Markers for different 'c' values

for ci = 1:length(c_values)

 c = c_values(ci);

 for ai = 1:length(a_values)

 a = a_values(ai);

 % Compute lambda values (eigenvalues from the linearized system)

 lambda2 = 1; % Placeholder: Replace with actual formula

 lambda3 = 1; % Placeholder: Replace with actual formula

 mu = min(lambda2, lambda3);

 % Initial conditions at $y \rightarrow -\infty$ (approximated at $y = y_{\text{span}}(1)$)

 y0 = yspan(1);

 n0 = 1 - exp(lambda2 * y0);

 p0 = -lambda2 * exp(lambda2 * y0);

 m0 = a * exp(lambda3 * y0);

 init_conditions = [n0, p0, m0];

 % Solve ODEs

```
[y, sol] = ode45(@(y, vars) ode_system(y, vars, c), yspan, init_conditions);

% Extract variables

n = sol(:, 1);

p = sol(:, 2);

m = sol(:, 3);

% Plot results

plot3(n, p, m, 'Color', colors(ai, :), 'Marker', markers{ci}, 'DisplayName', sprintf('c=%d, a=%d', c, a));

end

end

grid on;

xlabel('n');

ylabel('p');

zlabel('m');

legend show;

title('3D Phase Space Diagram of the System');

view(3);
```

8.1.7 Ε ως Η - Πορτραίτα φάσης για διαφορετικές τιμές πυρήνα (Α ως Δ) (Octave)

(ο χρήστης δίνει την τιμή πυρήνα G που επιθυμεί)

```
% Define parameter values

c_values = [0.1, 1.5, 2, 4]; % Different c cases

kappa = 1; % Fixed kappa

G = 1; % Assume G is a constant
```

% Define the grid for N and M

[N, M] = meshgrid(0:0.05:1.2, 0:0.05:1.2); % Grid slightly beyond [0,1] for visualization

% Create figure for subplots

figure;

for i = 1:length(c_values)

 c = c_values(i); % Select c value for this subplot

 % Define the corrected system of equations

 dN_dt = (1 - M) .* N .* (1 - N) - c * N;

 dM_dt = kappa * G * M .* (1 - M) .* N;

 % Normalize the vector field for better visualization

 magnitude = sqrt(dN_dt.^2 + dM_dt.^2);

 dN_dt = dN_dt ./ magnitude;

 dM_dt = dM_dt ./ magnitude;

 % Create subplot for each c value

 subplot(2, 2, i); hold on;

 quiver(N, M, dN_dt, dM_dt, 'k'); % Black arrows for the vector field

 % Plot equilibrium points with handles for correct legend

 h1 = plot(1, 0, 'ro', 'MarkerFaceColor', 'r', 'MarkerSize', 8); % (No, Mo) = (1,0) - Saddle

 h2 = plot(0, 1, 'ro', 'MarkerFaceColor', 'r', 'MarkerSize', 8); % (No, Mo) = (0,1) - Saddle

 % Stable equilibrium at (0, m_tilda), where $0 < m_tilda < 1$

```
m_tilda = 0.5; % Example value in (0,1)

h3 = plot(0, m_tilda, '^g', 'MarkerFaceColor', 'g', 'MarkerSize', 8); % Green Triangle for
stable node

% Labels and title

xlabel('N');

ylabel('M');

title(sprintf('Phase Portrait (c = %.1f)', c));

% Corrected legend with explicit handles

legend([h1, h3], {'Saddle Points', 'Stable Node'}, 'Location', 'northeast');

grid on;

axis([0 1.2 0 1.2]);

hold off;

end

% Adjust layout for better spacing

sgtitle('Phase Portraits for Different c Values');
```

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.