



Μπλιώνας Βασίλειος,
«Μαθηματική μοντελοποίηση της ανάπτυξης μη νεκρωτικών και
νεκρωτικών καρκινικών όγκων, ως προβλήματα με κινούμενο σύνορο»



Σχολή Θετικών Επιστημών & Τεχνολογίας

Μεταπτυχιακές Σπουδές στα Μαθηματικά

Διπλωματική Εργασία

Μαθηματική μοντελοποίηση της ανάπτυξης μη νεκρωτικών και
νεκρωτικών καρκινικών όγκων, ως προβλήματα με κινούμενο
σύνορο.

Μπλιώνας Βασίλειος

Επιβλέπων καθηγητής: Νικολόπουλος Χρήστος

Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Αιγαίου

Πάτρα, «Μάιος» «2022»

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του φοιτητή Μπλιώνα Βασιλείου 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.



Μαθηματική μοντελοποίηση της ανάπτυξης μη νεκρωτικών και
νεκρωτικών καρκινικών όγκων, ως προβλήματα με κινούμενο
σύνορο.

Μπλιώνας Βασίλειος

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής:

Νικολόπουλος Χρήστος

«Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου
Αιγαίου»

Συν-Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

Καριώτου Φωτεινή

«Επίκουρος Καθ. Σχολής Θετ. Επιστ. &
Τεχνολογίας»

Πάτρα, «Μάιος» «2022»

«Ευχαριστίες ή Αφιέρωση»

Θα ήθελα να ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Χρήστο Νικολόπουλο, Αναπληρωτή Καθηγητή του Τμήματος Μαθηματικών του Πανεπιστημίου Αιγαίου, για το ενδιαφέρον θέμα που μου εμπιστεύθηκε, την καθοδήγηση που μου παρείχε αλλά και την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε.

Θα ήθελα επίσης, να ευχαριστήσω όλο το προσωπικό του Ε.Α.Π. διδακτικό και μη, που συνεργαστήκαμε από την αρχή, έως και το πέρας αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος, για τη βοήθεια που μου παρείχαν με κάθε τρόπο, ο καθένας ξεχωριστά.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω του γονείς μου, που με στήριξαν σε αυτή τη προσπάθεια μου καθώς και τους φίλους μου που με ώθησαν να πάρω την απόφαση να συμμετάσχω στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα του Ε.Α.Π.

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία, μελετάμε δυο μαθηματικά μοντέλα, που περιγράφουν την εξέλιξη του ρυθμού ανάπτυξης ενός σφαιρικού, συμμετρικού, καρκινικού όγκου, θεωρώντας ότι έχουμε μόνο ένα είδος θρεπτικού συστατικού και ένα είδος αναστολέα. Σε πολλά μαθηματικά μοντέλα θεωρείται ότι ο καρκινικός όγκος αποτελείται από μια δομή τριών στρωμάτων, ένα εξωτερικό στρώμα που αποτελείται από κύτταρα που πολλαπλασιάζονται ταχύτατα, ένα εσωτερικό στρώμα που αποτελείται από κύτταρα, τα οποία βρίσκονται σε αδρανή μορφή και από ένα στρώμα που βρίσκεται στο εσωτερικό του καρκινικού όγκου, το οποίο περιέχει νεκρά κύτταρα (νεκρωτικός πυρήνας). Θεωρώντας ότι απουσιάζει το στρώμα που αποτελείται από αδρανή κύτταρα, το πρώτο μοντέλο που θα παρουσιάσουμε περιγράφει την εξέλιξη ενός καρκινικού όγκου πριν τη δημιουργία νεκρωτικού πυρήνα, ενώ το δεύτερο περιγράφει την εξέλιξη ενός καρκινικού όγκου μετά τη δημιουργία νεκρωτικού πυρήνα.

Θα μελετήσουμε την ευστάθεια των λύσεων του μαθηματικού μοντέλου που περιγράφει την εξέλιξη ενός μη νεκρωτικού καρκινικού όγκου, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο των πολλαπλών κλιμάκων, ενώ για το μοντέλο με νεκρωτικό πυρήνα θα παρουσιάσουμε τις αναλυτικές λύσεις για τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα, αντίστοιχα, γεγονός που απλουστεύει την εύρεση προσεγγιστικών λύσεων, της ακτίνας του νεκρωτικού πυρήνα και της εξωτερικής ακτίνας του όγκου.

Για την εξαγωγή των αριθμητικών αποτελεσμάτων των δύο μαθηματικών μοντέλων, θα χρησιμοποιήσουμε τη μέθοδο της κανονικοποίησης, των κανονικών διαταραχών, των πεπερασμένων διαφορών, τη μέθοδο Simpson για αριθμητική ολοκλήρωση, ενώ για τη διενέργεια των προσομοιώσεων, θα χρησιμοποιήσουμε το λογισμικό Matlab.

Λέξεις – Κλειδιά

Ανάπτυξη καρκινικών όγκων, μη νεκρωτικός καρκινικός όγκος, νεκρωτικός καρκινικός όγκος, αναστολέας.

Abstract

In this dissertation, we study two mathematical models, which describe the growth rate of a spherical, symmetrical, cancerous tumor, considering that we have only one type of nutrient and one type of inhibitor. In many mathematical models it is considered that the cancerous tumor consists of a three layer structure, an outer layer consisting of rapidly proliferating cells, an inner layer consisting of cells which are dormant and a layer located inside the cancerous tumor, which contains dead cells (necrotic nucleus). Presupposing that the layer which consists of dormant cells is absent, the first model we will present describes the development of a cancerous tumor before the formation of a necrotic nucleus, while the second describes the development of a cancerous tumor after the formation of a necrotic nucleus.

We will study the stability of the solutions of the mathematical model that describes the development of a non-necrotic cancer tumor, using the multiscale method. Regarding the model with a necrotic nucleus, we will present the detailed solutions for the concentration of the nutrient and the inhibitor, respectively, which simplifies finding approximation solutions, the radius of the necrotic nucleus and the outer radius of the tumor.

To derive the numerical results of the two mathematical models, we will use nondimensionalization, the regular perturbation method, the finite difference method and the Simpson method for arithmetic integration, while to perform the simulations, in order to predict the evolution of a non necrotic or necrotic cancer tumor, we will use the software Matlab.

Keywords

Development of cancerous tumors, necrotic tumor, nonnecrotic tumor, inhibitor.

.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	viii
Abstract	x
Περιεχόμενα	xii
Κατάλογος Σχημάτων	xiv
Κατάλογος Πινάκων	xvi
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....	1
Κεφάλαιο 2: Βιολογία του καρκίνου.....	4
2.1 Εισαγωγή.....	4
2.2 Κυτταρικός κύκλος – Σημεία ελέγχου	5
2.2.1 Μεσόφαση.....	5
2.2.2 Μίτωση.....	6
2.2.3 Η πρωτεΐνη P53.....	9
2.3 Απόπτωση	10
2.4 Αγγειογένεση	12
2.5 Ογκογόνοι ιοί	13
2.6 Πρωτο-ογκογονίδια και Ογκογονίδια	14
2.7 Ογκοσταλτικά γονίδια.....	15
2.8 Είδη κυτταρικών όγκων	16
Κεφάλαιο 3: Πρόβλημα κινούμενου συνόρου – Πρόβλημα Stefan.....	18
3.1 Εισαγωγή.....	18
3.2 Μονοφασικό πρόβλημα	19
3.3 Διφασικό πρόβλημα	21
3.4 Συνθήκη Stefan	21
3.5 Αδιάστατη μορφή προβλήματος Stefan	22
3.6 Λύση ομοιότητας προβλήματος Stefan.....	24
Κεφάλαιο 4: Μαθηματική μοντελοποίηση της ανάπτυξης μη νεκρωτικών όγκων παρουσία και απουσία αναστολέα.....	31
4.1 Εισαγωγή.....	31
4.2 Ανάλυση του μοντέλου	34
4.2.1 Μορφές του ρυθμού κυτταρικού πολλαπλασιασμού.	39
4.2.2 Οι μορφές του ρυθμού πολλαπλασιασμού των κυττάρων και των πηγαίων όρων που προκύπτουν ως απόρροια της δράσης των αναστολέων.	40
4.3 Κανονικοποίηση του προβλήματος.....	41
4.4 Στάσιμη λύση απουσία αναστολέα	46
4.5.1 Ανάλυση ευστάθειας απουσία αναστολέα.	52
4.5.2 Ανάλυση ευστάθειας παρουσία αναστολέα.	60
4.6 Μετασχηματισμός σε σταθερό χωρίο.	64

4.7 Αριθμητική επίλυση του μοντέλου της ανάπτυξης μη νεκρωτικών όγκων παρουσία και απουσία αναστολέα.....	67
4.7.1 Μέθοδος κανονικών διαταραχών.....	68
4.7.2 Μέθοδος Πεπερασμένων Διαφορών.....	69
4.7.3 Αριθμητική ολοκλήρωση – Μέθοδος Simpson.....	74
4.7.4 Κατασκευή αριθμητικού σχήματος για το μοντέλο της ανάπτυξης μη νεκρωτικών όγκων παρουσία και απουσία αναστολέα.....	81
4.7.5 Προσομοιώσεις για μοντέλο μη νεκρωτικού όγκου απουσία αναστολέα.....	89
4.7.6 Προσομοιώσεις για μοντέλο μη νεκρωτικού όγκου παρουσία αναστολέα.....	93
Κεφάλαιο 5: Μαθηματική μοντελοποίηση της ανάπτυξης όγκων με νεκρωτικό πυρήνα παρουσία και απουσία αναστολέα.....	105
5.1 Εισαγωγή.....	105
5.2 Ανάλυση του μοντέλου.....	106
5.3 Κανονικοποίηση του προβλήματος.....	113
5.4 Αναλυτική επίλυση των εξισώσεων που περιγράφουν τη συγκέντρωση θεραπευτικού συστατικού και αναστολέα.....	118
5.4.1 Αναλυτική επίλυση απουσία αναστολέα.....	118
5.4.2 Αναλυτική επίλυση παρουσία αναστολέα.....	123
5.5 Μετασχηματισμός σε σταθερό χωρίο.....	127
5.6 Αριθμητική Επίλυση του μοντέλου της ανάπτυξης νεκρωτικών όγκων παρουσία και απουσία αναστολέα.....	133
5.6.1 Προσομοίωση για μοντέλο νεκρωτικού όγκου απουσία αναστολέα.....	140
5.6.2 Προσομοίωση για μοντέλο νεκρωτικού όγκου παρουσία αναστολέα.....	143
Κεφάλαιο 6: Συμπεράσματα.....	148
Βιβλιογραφία.....	151
Παράρτημα Α: «κώδικας MATLAB για κανόνα Simpson».....	153
Παράρτημα Β: «κώδικας MATLAB για μοντελοποίηση του προβλήματος που περιγράφει την εξέλιξη ενός μη νεκρωτικού καρκινικού όγκου, απουσία αναστολέα».....	154
Παράρτημα Γ: «κώδικας MATLAB για μοντελοποίηση του προβλήματος που περιγράφει την εξέλιξη ενός μη νεκρωτικού καρκινικού όγκου, παρουσία αναστολέα».....	157
Παράρτημα Δ: «κώδικας MATLAB για μοντελοποίηση του προβλήματος που περιγράφει την εξέλιξη ενός νεκρωτικού καρκινικού όγκου, απουσία αναστολέα».....	162
Παράρτημα Ε: «κώδικας MATLAB για μοντελοποίηση του προβλήματος που περιγράφει την εξέλιξη ενός νεκρωτικού καρκινικού όγκου, παρουσία αναστολέα».....	166

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 2.1	Φάσεις μίτωσης κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου.	8
Σχήμα 2.2	Απεικόνιση του κυτταρικού κύκλου και των σημείων ελέγχου (checkpoints) σε αυτόν.	9
Σχήμα 2.3	Ο ρόλος της P53 στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου – Ο ρόλος της P21 [^] CIP στην αναστολή του κυτταρικού κύκλου.....	10
Σχήμα 2.4	Η συνολική θεώρηση των διαδικασιών της απόπτωσης από ενδογενή και εξωγενή σήματα που μπορεί να λάβει ένα κύτταρο σε συνδυασμό με τα σήματα επιβίωσης που επίσης μπορεί να λάβει.	12
Σχήμα 3.1	Η εξέλιξη της θερμοκρασίας της υγρής φάσης, σε συνάρτηση με την απόσταση από την εξωτερική επιφάνεια του φύλλου πάγου.	19
Σχήμα 3.2	Η τροχιά της κινούμενης διεπιφάνειας: $x=s(t)$	20
Σχήμα 3.3	Γράφημα που περιγράφει τη συνθήκη Stefan.....	22
Σχήμα 4.1	Γραφική παράσταση της κανονικοποιημένης ακτίνας η , του καρκινικού όγκου σε συνάρτηση με την παράμετρο Λ	50
Σχήμα 4.2	Διάγραμμα φάσης της διαφορικής εξίσωσης: $\frac{1}{s\sigma_R} \frac{d\eta}{dt} = g(\eta)$, για $\Lambda > 1/3$	58
Σχήμα 4.3	Διάγραμμα φάσης της διαφορικής εξίσωσης: $\frac{1}{s\sigma_R} \frac{d\eta}{dt} = g(\eta)$, για $0 \leq \Lambda < \frac{1}{3}$	59
Σχήμα 4.4	Διάγραμμα του χώρου φάσεων $(\eta, d\eta/dt)$, για διάφορες τιμές της παραμέτρου Λ	59
Σχήμα 4.5	Η επίδραση ενός αναστολέα ($\beta > 0$) στην ακτίνα ενός κανονικοποιημένου καρκινικού όγκου κατά τη στάσιμη κατάσταση σε σύγκριση με αυτή απουσία αναστολέα, για τις διάφορες τιμές της μονοπαραμετρικής οικογένειας Λ_0	62
Σχήμα 4.6	Η επίδραση ενός αναστολέα ($\beta > 0$) στην ακτίνα ενός κανονικοποιημένου καρκινικού όγκου κατά τη στάσιμη κατάσταση σε σύγκριση με την περίπτωση απουσίας αναστολέα, για τις διάφορες τιμές της μονοπαραμετρικής οικογένειας Λ_0 , όταν $\Lambda_2 = 1.1$,.....	63
Σχήμα 4.7	Η επίδραση ενός αναστολέα ($\beta > 0$) στην ακτίνα ενός κανονικοποιημένου καρκινικού όγκου κατά τη στάσιμη κατάσταση σε σύγκριση με την περίπτωση απουσίας αναστολέα, για τις διάφορες τιμές της μονοπαραμετρικής οικογένειας Λ_1	64
Σχήμα 4.8	Αριθμητική ολοκλήρωση συνάρτησης με πολυώνυμο τετάρτου βαθμού.	76
Σχήμα 4.9	Υπολογισμός ορισμένου ολοκληρώματος της f στο διάστημα $(x_i, x_i + 2)$, με τη μέθοδο Simpson.....	77
Σχήμα 4.10	Βοηθητικό σχήμα για τον υπολογισμό του εμβαδού παραβολικού τραπεζοειδούς.....	78
Σχήμα 4.11	Εξέλιξη της ακτίνας μη νεκρωτικού όγκου, απουσία αναστολέα91	91
Σχήμα 4.12	Εξέλιξη της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με την κανονικοποιημένη ακτίνα, απουσία αναστολέα ($\beta = 0$).....	92
Σχήμα 4.13	Εξέλιξη της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με το χρόνο στο σημείο, $x = 0.5$, απουσία αναστολέα ($\beta = 0$).....	92

Σχήμα 4.14 Τρισδιάστατη γραφική απεικόνιση της μεταβολής της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με το χρόνο και την κανονικοποιημένη ακτίνα, απουσία αναστολέα $\beta = 0$	93
Σχήμα 4.15 Εξέλιξη της ακτίνας μη νεκρωτικού όγκου, παρουσία αναστολέα - (προσομοίωση 1 ^η).....	97
Σχήμα 4.16 Εξέλιξη της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με την κανονικοποιημένη ακτίνα, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$) - (προσομοίωση 1η)..	98
Σχήμα 4.17 Εξέλιξη της συγκέντρωσης του αναστολέα σε συνάρτηση με την κανονικοποιημένη ακτίνα, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$) - (προσομοίωση 1η).	98
Σχήμα 4.18 Εξέλιξη της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με το χρόνο στο σημείο του καρκινικού όγκου $x = 0.5$, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$) - (προσομοίωση 1η).....	99
Σχήμα 4.19 Εξέλιξη της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με το χρόνο στο σημείο του καρκινικού όγκου, $x = 0.5$, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$) - (προσομοίωση 1η).....	99
Σχήμα 4.20 Τρισδιάστατη γραφική απεικόνιση της μεταβολής της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με το χρόνο και την κανονικοποιημένη ακτίνα, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$) - (προσομοίωση 1η).	100
Σχήμα 4.21 Τρισδιάστατη γραφική απεικόνιση της μεταβολής της συγκέντρωσης του αναστολέα σε συνάρτηση με το χρόνο και την κανονικοποιημένη ακτίνα, παρουσία αναστολέα - (προσομοίωση 1η).....	100
Σχήμα 4.22 Εξέλιξη της ακτίνας μη νεκρωτικού όγκου, παρουσία αναστολέα - (προσομοίωση 2η):.....	101
Σχήμα 4.23 Εξέλιξη της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με την κανονικοποιημένη ακτίνα, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$) - (προσομοίωση 2η)..	102
Σχήμα 4.24 Εξέλιξη της συγκέντρωσης του αναστολέα σε συνάρτηση με την κανονικοποιημένη ακτίνα, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$) - (προσομοίωση 2η).	102
Σχήμα 4.25 Εξέλιξη της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με το χρόνο στο σημείο του καρκινικού όγκου $x = 0.5$, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$) - (προσομοίωση 2η):.....	103
Σχήμα 4.26 Εξέλιξη της συγκέντρωσης του αναστολέα σε συνάρτηση με το χρόνο στο σημείο του καρκινικού όγκου $x = 0.5$, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$). - (προσομοίωση 2η):.....	103
Σχήμα 4.27 Τρισδιάστατη γραφική απεικόνιση της μεταβολής της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με το χρόνο και την κανονικοποιημένη ακτίνα, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$) - (προσομοίωση 2η).....	104
Σχήμα 4.28 Τρισδιάστατη γραφική απεικόνιση της μεταβολής της συγκέντρωσης του αναστολέα σε συνάρτηση με το χρόνο και την κανονικοποιημένη ακτίνα, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$) - (προσομοίωση 2η):.....	104
Σχήμα 5.1 Εξέλιξη της ακτίνας νεκρωτικού όγκου, απουσία αναστολέα -(προσομοίωση 1η):.....	143
Σχήμα 5.2 Εξέλιξη της ακτίνας νεκρωτικού όγκου, παρουσία αναστολέα -(προσομοίωση 2η):.....	147

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 4.1 Πίνακας παραμέτρων για το πρόβλημα της ανάπτυξης μη νεκρωτικών όγκων απουσία αναστολέα	90
Πίνακας 4.2 Πίνακας παραμέτρων για το πρόβλημα της ανάπτυξης μη νεκρωτικών όγκων παρουσία αναστολέα	95
Πίνακας 5.1 παραμέτρων για το πρόβλημα της ανάπτυξης νεκρωτικών όγκων απουσία αναστολέα	141
Πίνακας 5.2 Πίνακας παραμέτρων για το πρόβλημα της ανάπτυξης νεκρωτικών όγκων παρουσία αναστολέα	145

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Καθώς ο καρκίνος αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες θανάτου στον κόσμο, οι αναπτυγμένες χώρες δαπανούν όλο και μεγαλύτερα ποσά σε έρευνες που σχετίζονται με την ανάπτυξη χημειοθεραπειών και φαρμάκων με απώτερο σκοπό τη θεραπεία του. Στη βιβλιογραφία μπορεί να παρατηρήσει κανείς πληθώρα μαθηματικών μοντέλων με στόχο την πρόβλεψη του ρυθμού της εξέλιξης ενός καρκινικού όγκου, την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου στη θεραπεία του, τη πρόβλεψη της πιθανότητας μετάστασης κ.α.

Ενώ ένας πραγματικός όγκος μπορεί να έχει οποιαδήποτε μορφή. Στην παρούσα εργασία όμως θα παρουσιάσουμε μαθηματικά μοντέλα που θεωρούν τον όγκο σαν μια σφαιρική – συμμετρική μάζα κυττάρων, η οποία αποτελείται κατά κύριο λόγο από μια δομή τριών στρωμάτων. Ένα εξωτερικό στρώμα που αποτελείται από κύτταρα που πολλαπλασιάζονται, ένα στρώμα που περιέχει αδρανή κύτταρα, καθώς τα θρεπτικά συστατικά που φτάνουν εκεί δεν επαρκούν για την επιβίωση τους και τον περαιτέρω πολλαπλασιασμό τους και ένα εσωτερικό στρώμα που αποτελείται από νεκρά κύτταρα (νεκρωτικός πυρήνας), όπου τα κύτταρα εξαιτίας έλλειψης τροφής πεθαίνουν. Εδώ πρέπει να γίνει διάκριση ανάμεσα στην νέκρωση των κυττάρων, η οποία αποτελεί το θάνατο των κυττάρων λόγω έλλειψης τροφής και της απόπτωσης (βλ. ενότητα 2.3), η οποία αποτελεί το φυσιολογικό θάνατο των κυττάρων, π.χ. λόγω γήρατος.

Στα μοντέλα που θα μελετήσουμε θεωρούμε ότι απουσιάζει το στρώμα που περιέχει κύτταρα σε αδρανή μορφή, ενώ θα συμπεριλάβουμε και την απόπτωση (βλ.[6]), σε αντίθεση με τα μοντέλα των Adam, Greenspan και Μαγγελάκη (βλ.[13, 17, 18]), που δεν έχει συμπεριληφθεί. Ένα άλλο χαρακτηριστικό των καρκινικών όγκων, όπως θα αναλύσουμε στην ενότητα 2.4 είναι η αγγειογένεση, μια διαδικασία κατά την οποία μέσω ενός εξαιρετικά περίπλοκου μηχανισμού ο όγκος συνδέεται με αιμοφόρα αγγεία, εξασφαλίζοντας με τον τρόπο αυτό επαρκή θρεπτικά συστατικά για την ανάπτυξη του, οδηγώντας κατά τον τρόπο αυτό στη δημιουργία μεταστάσεων, όπου τελικά οδηγούν στο θάνατο του ασθενή. Ήδη από το 1970 ο J. Folkman, είχε διατυπώσει την υπόθεση, η οποία έχει επιβεβαιωθεί σήμερα, ότι η αύξηση των καρκινικών όγκων και οι μεταστάσεις συνδέονται με την αγγειογένεση και ότι η κατάλληλη χρήση αντι – αγγειογενετικών παραγόντων θα μπορούσε να επιφέρει θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του

καρκίνου. Όμως, οι ως τώρα προσπάθειες των ερευνών προς αυτή την κατεύθυνση δεν έχουν αποφέρει τα ανάλογα αποτελέσματα, καθώς παρά τη χρήση αντι – αγγειογενετικών παραγόντων, υπάρχουν περιπτώσεις καρκινικών όγκων που μπορούν να αγγειοποιηθούν και δημιουργώντας μεταστάσεις να προκαλέσουν ακόμη και το θάνατο. Και στα δύο μοντέλα που θα μελετήσουμε δε γίνεται κάποια διάκριση σε σχέση με το εάν ο όγκος έχει υποστεί αγγειογένεση ή όχι.

Αξίζει να σημειώσουμε, ότι θεωρώντας μόνο ένα είδος θρεπτικού συστατικού και ένα είδος αναστολέα, το μαθηματικό μοντέλο που περιγράφει την εξέλιξη ενός μη νεκρωτικού καρκινικού όγκου, μελετά την επίδραση τους (θρεπτικού συστατικού και αναστολέα) στην ανάπτυξη ενός καρκινικού όγκου πριν τη δημιουργία νεκρωτικού πυρήνα, ενώ το μαθηματικό μοντέλο που περιγράφει την εξέλιξη ενός νεκρωτικού καρκινικού όγκου, μελετά την επίδραση τους (θρεπτικού συστατικού και αναστολέα) στην ανάπτυξη ενός καρκινικού όγκου, μετά την δημιουργία νεκρωτικού πυρήνα.

Στη παρούσα εργασία, θα παρουσιάσουμε τη μελέτη των M. Byrne, M.A.J. Chaplain (βλ.[23, 32]), οι οποίοι κατασκεύασαν δυο μαθηματικά μοντέλα που προβλέπουν την εξέλιξη της ακτίνας ενός μη νεκρωτικού και ενός νεκρωτικού καρκινικού όγκου παρουσία και απουσία αναστολέα. Επίσης, θα μελετήσουμε την ευστάθεια των λύσεων του μαθηματικού μοντέλου, που περιγράφει την εξέλιξη ενός μη νεκρωτικού καρκινικού όγκου, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο των πολλαπλών κλιμάκων, ενώ για το μοντέλο με νεκρωτικό πυρήνα θα παρουσιάσουμε τις αναλυτικές λύσεις για τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα, αντίστοιχα, γεγονός που απλουστεύει την εύρεση προσεγγιστικών λύσεων της εξωτερικής ακτίνας του όγκου και της ακτίνας του νεκρωτικού πυρήνα.

Για την εξαγωγή των αριθμητικών αποτελεσμάτων των δύο μαθηματικών μοντέλων, θα χρησιμοποιήσουμε τη μέθοδο της κανονικοποίησης, των κανονικών διαταραχών, των πεπερασμένων διαφορών, τη μέθοδο Simpson για αριθμητική ολοκλήρωση, ενώ για τη διενέργεια των προσομοιώσεων, θα χρησιμοποιήσουμε το λογισμικό Matlab.

Συνοψίζοντας, στο κεφάλαιο 2 θα αναφερθούμε σε διάφορες έννοιες που σχετίζονται με τη βιολογία του καρκίνου, στο κεφάλαιο 3 θα μελετήσουμε ορισμένες πτυχές του προβλήματος του Stefan (ενός προβλήματος με κινούμενο σύνορο), ο οποίος μελέτησε το πρόβλημα της τήξης των πολικών πάγων και το οποίο θα αποτελέσει τη βάση για την παραγωγή των μαθηματικών μοντέλων που θα μελετήσουμε. Τέλος στα κεφάλαια 4 και 5

θα παρουσιάσουμε τα μαθηματικά μοντέλα που περιγράφουν την εξέλιξη ενός μη νεκρωτικού και ενός νεκρωτικού καρκινικού όγκου, αντίστοιχα.

Κεφάλαιο 2: Βιολογία του καρκίνου

2.1 Εισαγωγή

Η φυσιολογική ανάπτυξη ενός οργανισμού υπόκειται σε ένα πολυσύνθετο, αλλά και πολύ ακριβές σύστημα ελέγχου τόσο της ανανέωσης των κυττάρων, όσο και της διαφοροποίησης αυτών. Για να διασφαλιστεί η ομαλή λειτουργία του κυττάρου και κατά συνέπεια και του οργανισμού θα πρέπει το DNA να παραμένει σταθερό σε κάθε πολλαπλασιασμό του κυττάρου. Κάτι τέτοιο όμως δεν είναι δυνατόν, καθώς ούτε ο μηχανισμός αντιγραφής του γενετικού υλικού είναι αλάθητος, ούτε το κύτταρο είναι απομονωμένο από περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Έτσι, μπορούν να συμβούν διάφορες αλλοιώσεις στο DNA, είτε κατά την αντιγραφή του, είτε από διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως οι ιοί, η θερμοκρασία, η υπεριώδης ακτινοβολία (UV), τα χημικά μεταλλαξιγόνα, άγχος, διατροφή κτλ. Οι περισσότερες από αυτές τις αλλοιώσεις, με τη βοήθεια διαφόρων μηχανισμών (βασικός ο ρόλος της πρωτεΐνης P53 στην ενεργοποίηση τέτοιων μηχανισμών) που κατέχει το κύτταρο, μπορούν επιδιορθωθούν, ενώ κάποιες από αυτές, αν δεν επιδιορθωθούν και το κύτταρο δεν οδηγηθεί σε απόπτωση (κυτταρικός θάνατος), θα εγκατασταθούν στο γονιδίωμα του, ως μεταλλάξεις.

Με τον όρο μετάλλαξη (βλ.[8]), εννοούμε οποιαδήποτε αλλαγή στο γονιδίωμα ενός οργανισμού, η οποία είναι κληρονομήσιμη στα σωματικά κύτταρα, (μετάλλαξη σωματικών κυττάρων) είτε στον οργανισμό (μετάλλαξη στα γαμετικά κύτταρα).

Από τους απόγονους ενός κυττάρου που έχει υποστεί κάποια τέτοια αλλοίωση, συσσωρεύοντας και άλλες αλλοιώσεις και επιγενετικές τροποποιήσεις στο γονότυπο τους, θα προκύψουν τα καρκινικά κύτταρα. Τα καρκινικά κύτταρα, έχοντας χάσει το φυσιολογικό μηχανισμό διαίρεσης τους, πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα με αποτέλεσμα τη δημιουργία των καρκινικών όγκων. Τα κύτταρα αυτά διαθέτουν επίσης τη δυνατότητα να διηθήσουν σε γειτονικούς φυσιολογικούς ιστούς, δημιουργώντας έτσι μεταστάσεις και να επιφέρουν ακόμη και το θάνατο.

Με την ανάπτυξη των τεχνικών της μοριακής βιολογίας, βρέθηκε ότι υπάρχουν κάποια είδη γονιδίων, τα ογκογονίδια και τα ογκοκατασταλτικά ογκογονίδια που σχετίζονται με την ανάπτυξη των καρκινικών όγκων. Το όνομα των τελευταίων προήλθε από τη δράση τους, που είναι ακριβώς αντίθετη, με αυτή των ογκοκατασταλτικών ογκογονιδίων και έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με την εμφάνιση σπάνιων μορφών καρκίνου.

2.2 Κυτταρικός κύκλος – Σημεία ελέγχου

Με τον όρο κυτταρικό κύκλο ονομάζουμε το χρόνο που απαιτείται από τη δημιουργία του, από κάποια κυτταρική διαίρεση μέχρι και τη διαίρεση του ή το θάνατο του (χωρίς να διαιρεθεί).

Παρατηρούνται διαφορετικοί χρόνοι κυτταρικού κύκλου ανάλογα με τη χρονική στιγμή ανάπτυξης ενός οργανισμού και τον τύπο του κυττάρου. Για παράδειγμα στα έμβρυα και στα νεαρά άτομα ο ρυθμός πολλαπλασιασμού των κυττάρων με σκοπό την ανάπτυξη αυτού, υπερτερεί αυτού που παρατηρείται σε ένα ενήλικο άτομο. Στα ενήλικα άτομα γενικά διατηρείται μια ισορροπία μεταξύ κυτταρικού θανάτου και πολλαπλασιασμού, με σκοπό την ανανέωση των ιστών και κατά συνέπεια την εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού. Επιπροσθέτως, είναι γνωστό ότι σε ένα ενήλικο άτομο τα νευρικά κύτταρα δεν διαιρούνται καθόλου, ενώ αντίθετα μερικά επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου μια φορά κάθε δώδεκα ώρες.

Ο κύκλος ζωής ενός φυσιολογικού κυττάρου περιλαμβάνει δυο χρονικές περιόδους, τη μεσόφαση - περίοδος μη διαίρεσης του κυττάρου (σε αυτή τη περίοδο διπλασιάζονται τα χρωμοσώματα) και τη μίτωση – περίοδος διαίρεσης του κυττάρου (βλ.[6 – 11]).

2.2.1 Μεσόφαση

Η περίοδος της μεσόφασης αποτελείται από τις παρακάτω φάσεις:

- a) Φάση G_1 ($gap = \text{χάσμα}$). Το κύτταρο μετά τη διαίρεση του βρίσκεται στη φάση G_1 , όπου αναπτύσσεται και προετοιμάζεται για το διπλασιασμό του DNA του. Στη φάση αυτή τα χρωμοσώματα είναι ινώδη και βρίσκονται σε εκπτώχωση.

- b) Φάση S (*Synthesis*). Κατά τη φάση αυτή γίνεται ο διπλασιασμός του DNA του κυττάρου.
- c) Φάση G_2 . Είναι το χρονικό διάστημα μετά την ολοκλήρωση της φάσης S , κατά την οποία το κύτταρο προετοιμάζεται για την ισοκατανομή του γενετικού του υλικού στους δυο νέους πυρήνες και διαρκεί ως την αρχή της επόμενης διαίρεσης.

Το μεγαλύτερο μέρος της μεσόφασης καλύπτει η φάση G_1 , η οποία σε γενικές γραμμές καθορίζει και τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου. Στη φάση G_1 , το κύτταρο θα κληθεί να αποφασίσει αν θα συνεχίσει τον κυτταρικό κύκλο του (δηλ μετάβαση στη φάση S) ή αν θα περάσει σε μια κατάσταση ηρεμίας G_0 , μια κατάσταση στην οποία το κύτταρο διατηρεί την πρωτεϊνική του ικανότητα, είναι δηλ μεταβολικά ενεργό αλλά δε διπλασιάζει το DNA του και δεν διαιρείται. Το σημείο αυτό είναι το σημείο ελέγχου R (Restriction point).

Αξίζει να σημειωθεί, ότι η μετάβαση από τη μία φάση στην άλλη ακολουθεί μια αυστηρή διαδικασία, έτσι ώστε να ελέγχεται πλήρως ο σωστός πολλαπλασιασμός του κυττάρου και κατά συνέπεια να επιτυγχάνεται η εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού. Αυτό επιτυγχάνεται με σημεία ελέγχου που βρίσκονται σε κάθε φάση, ώστε να ελέγχονται τυχόν σφάλματα που μπορούν να παρουσιαστούν, με σκοπό την επιδιόρθωση τους.

Για παράδειγμα αν στη φάση G_1 εντοπισθεί κάποια βλάβη στο DNA, δεν επιτρέπεται η μετάβαση στη φάση S , ώστε να διορθωθεί η βλάβη πριν γίνει ο διπλασιασμός του γενετικού υλικού του. Αντίστοιχα, κατά τη φάση μετάβασης από τη φάση S στη φάση G_2 , υπάρχει το σημείο ελέγχου που εξετάζει αν έχει ολοκληρωθεί με επιτυχία ο διπλασιασμός του DNA, ώστε να συνεχίσει το κύτταρο τον κύκλο του.

2.2.2 Μίτωση

Η περίοδος της μίτωσης αποτελείται από τις παρακάτω φάσεις:

- a) Πρόφαση

Στη φάση αυτή παρατηρούνται αλλαγές στο πυρήνα και στο κυτταρόπλασμα. Ο πυρινίσκος εξαφανίζεται και στον πυρήνα του κυττάρου το γενετικό υλικό που έχει τη μορφή μιας μάζας λεπτών ινιδίων, (τα χρωματίδια) αρχίζει να συσπειρώνεται ώστε να σχηματισθούν τα χρωμοσώματα (αποτελούνται από δυο αδελφές χρωματίδες, ενωμένες στο κεντρομερίδιο). Η πυρηνική άτρακτος αρχίζει να εμφανίζεται και

αποτελείται από μικροσωληνίσκους. Παράλληλα τα κεντροσωμάτια που διπλασιάστηκαν στο πρωτόπλασμα κατά τη φάση S μετακινούνται στους δυο πόλους.

b) Προμετάφαση

Κατά τη φάση αυτή λύεται η πυρηνική μεμβράνη, ως αποτέλεσμα της φωσφορυλίωσης των λαμινών, ενώ από κάθε κεντροσωμάτιο κάνουν την εμφάνιση τους αστεροειδής ίνες, οι οποίες ενώνουν τελικά τα κεντροσωμάτια. Η άτρακτος όλο και τελειοποιείται και τα χρωμοσώματα τα οποία έχουν επιτύχει κανονική συσπείρωση ενώνονται με κάποιους από τους μικροσωληνίσκους, οι οποίοι προσδένονται στο κεντρομερίδιο τους.

c) Μετάφαση

Στη φάση αυτή τα κεντροσωμάτια έχουν τοποθετηθεί στους πόλους του κυττάρου ενώ τα χρωμοσώματα που έχουν ενωθεί με τους μικροσωληνίσκους κινούνται προς το ισημερινό επίπεδο. Διπλασιάζεται το κεντρομερίδιο, ενώ η κεντρική άτρακτος στη φάση αυτή είναι πλέον πλήρως αναπτυγμένη.

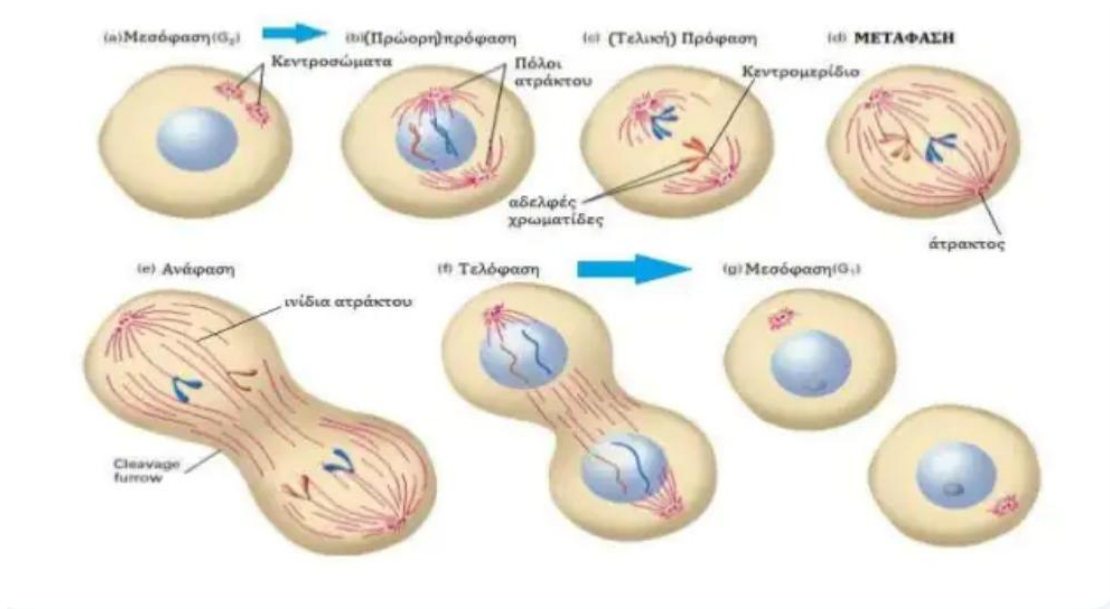
d) Ανάφαση

Στη φάση αυτή πραγματοποιείται η διαίρεση του κεντρομεριδίου, ενώ οι αδελφές χρωματίδες των χρωμοσωμάτων διαχωρίζονται στο σημείο του κεντρομεριδίου και κάθε μια από αυτές μπορεί τώρα να θεωρηθεί ως ένα νέο χρωμόσωμα. Τα χρωμοσώματα μετακινούνται προς τους πόλους, έχοντας ως οδηγό το κεντρομερίδιο και καθώς πλησιάζουν σε αυτούς οι κινητοχωρικοί μικροσωλήνες αρχίζουν να αποδιοργανώνονται. Παράλληλα οι δυο πόλοι απομακρύνονται μεταξύ τους.

e) Τελόφαση

Στη φάση αυτή τα χρωμοσώματα έχοντας φτάσει στους πόλους αποσυσπειρώνονται, ενώ αρχίζουν να δημιουργούνται οι πυρήνες των νέων κυττάρων και στους δυο πόλους και κανεί την εμφάνιση του και ο πυρινίσκος. Όταν ολοκληρωθεί και η φάση της τελόφασης, τότε ολοκληρώνεται και η ισοκατανομή του γενετικού υλικού και το κύτταρο είναι πλέον έτοιμο να διαιρεθεί σε δύο θυγατρικά κύτταρα με τον ίδιο αριθμό χρωμοσωμάτων.

Στο παρακάτω σχήμα (βλ.[8]) παρατηρούμε τις φάσεις της μίτωσης, του κυτταρικού κύκλου.



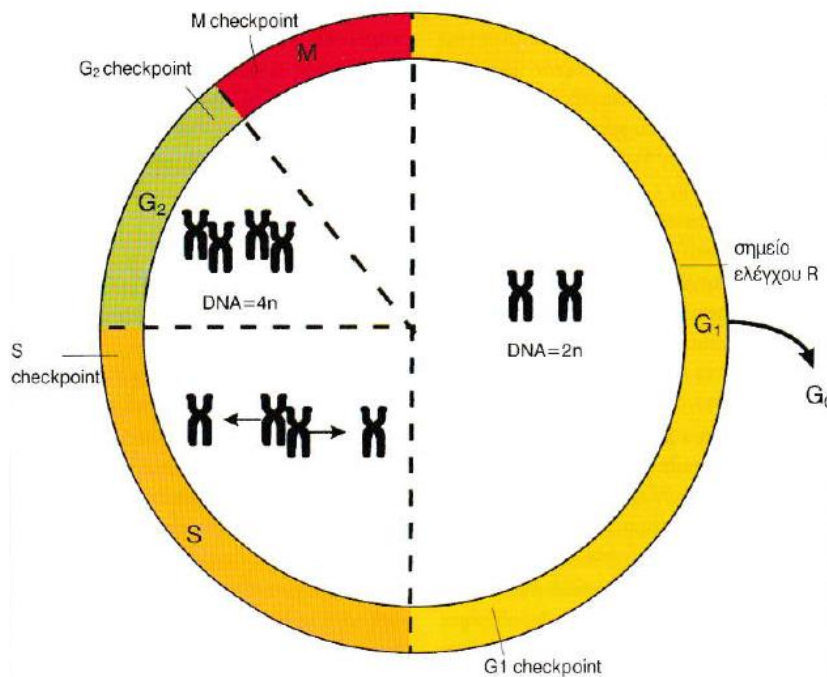
Σχήμα 2.1 Φάσεις μίτωσης κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου.

Ένα τρίτο σημείο ελέγχου του κυτταρικού κύκλου βρίσκεται κατά τη μετάβαση από τη φάση G_2 στη φάση της μίτωσης. Σε περίπτωση που δεν εξασφαλίζεται η ακεραιότητα του DNA, τότε η διαδικασία του κυτταρικού κύκλου παγώνει μέχρι να λυθεί η βλάβη, διαφορετικά το κύτταρο οδηγείται σε απόπτωση.

Η μετάβαση από τη μια φάση του κυτταρικού κύκλου στην επόμενη ρυθμίζεται κατά κύριο λόγο από ένα σύμπλοκο πρωτεϊνών κυκλίνης – κινάσης (κυκλινο εξαρτώμενες κινάσες, Cdks), οι οποίες ενεργοποιούνται και απενεργοποιούνται ανάλογα με τη φάση του κυτταρικού κύκλου (βλ.[8]).

Ο αυστηρός έλεγχος της διαδικασίας της διαίρεσης των κυττάρων είναι εξαιρετικής σημασίας, καθώς έτσι ελέγχεται και η σωστή λειτουργία του οργανισμού. Τα καρκινικά κύτταρα έχουν χάσει τους μηχανισμούς ελέγχου του πολλαπλασιασμού τους, με αποτέλεσμα να παρατηρείται ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός αυτών που έχει σα συνέπεια τη δημιουργία όγκων.

Στο παρακάτω σχήμα (βλ.[6]) παρατηρούμε τις φάσεις του κυτταρικού κύκλου και τα σημεία ελέγχου (checkpoints) σε αυτόν.

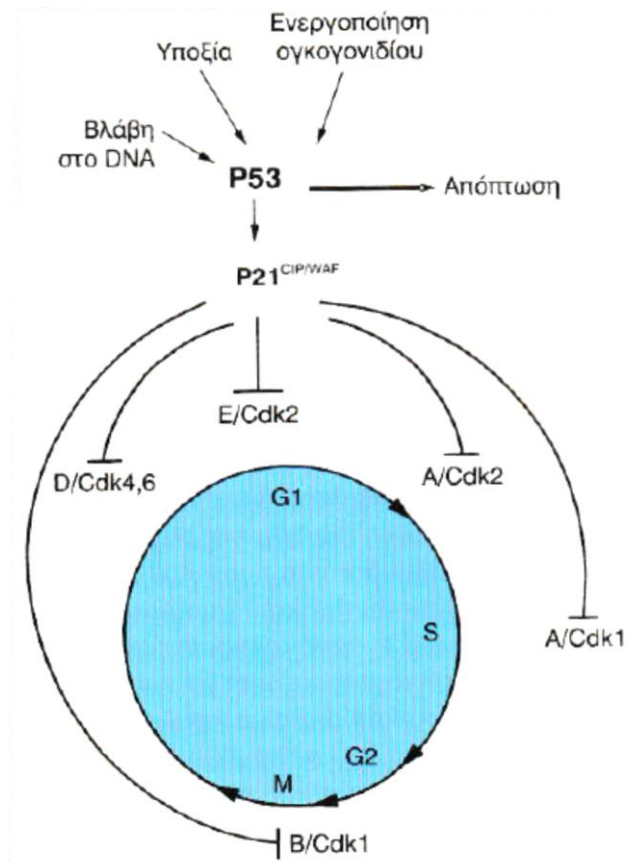


Σχήμα 2.2 Απεικόνιση του κυτταρικού κύκλου και των σημείων ελέγχου (checkpoints) σε αυτόν.

2.2.3 Η πρωτεΐνη P53

Μεταξύ των βασικών ρυθμιστών του κυτταρικού κύκλου συγκαταλέγεται η πρωτεΐνη P53, η οποία αποτελεί προϊόν του ογκοσταλτικού γονιδίου p53 και βρίσκεται στον πυρήνα των κυττάρων σε μικρή συγκέντρωση. Ο έλεγχος των δυσλειτουργιών στα διάφορα σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου γίνεται εκτός άλλων μηχανισμών και με τη βοήθεια της. Όταν διαπιστωθεί κάποια βλάβη στο DNA, π.χ. αν ένα κύτταρο προσβληθεί από έναν ιό, αν παρουσιαστούν συνθήκες υποξίας (έλλειψη οξυγόνου), αν συμβεί αδρανοποίηση της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος Rb, τότε η συγκεντρωση της P53 αυξάνει και αυτή με τη σειρά της ενεργοποιεί τον αναστολέα P21^{CIP} κυκλικο – εξαρτώμενων κινασών και έτσι επιτυγχάνεται η παύση του κυτταρικού κύκλου μέχρι να διορθωθεί η βλάβη. Σε περίπτωση που δε καθίσταται εφικτή η επιδιόρθωση της βλάβης, η P53 με την

ενεργοποίηση συγκεκριμένου μηχανισμού οδηγεί το κύτταρο σε απόπτωση (κυτταρικός θάνατος). Στο παρακάτω σχήμα (βλ.[6]), παρατηρούμε το ρόλο της πρωτεΐνης P53 στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και το ρόλο του αναστολέα P21^{CIP} στην αναστολή του κυτταρικού κύκλου.



Σχήμα 2.3 Ο ρόλος της P53 στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου – Ο ρόλος της P21^{CIP} στην αναστολή του κυτταρικού κύκλου.

2.3 Απόπτωση

Με τον όρο απόπτωση εννοούμε τη διαδικασία του κυτταρικού θανάτου, η οποία θα πραγματοποιηθεί με βάση συγκεκριμένες γονιδιακές εντολές, οι οποίες βρίσκονται σε κάθε κύτταρο, αλλά ενεργοποιούνται από κατάλληλα σήματα ενδοκυτταρικής ή εξωκυτταρικής προέλευσης. Κάθε κύτταρο διαθέτει μηχανισμούς που ελέγχουν το εσωτερικό και το εξωτερικό του περιβάλλον, με σκοπό να επιτευχθεί η καλή λειτουργία του. Υπάρχουν μόρια που ελέγχουν το εσωτερικό του κυττάρου ως προς την ακεραιότητα

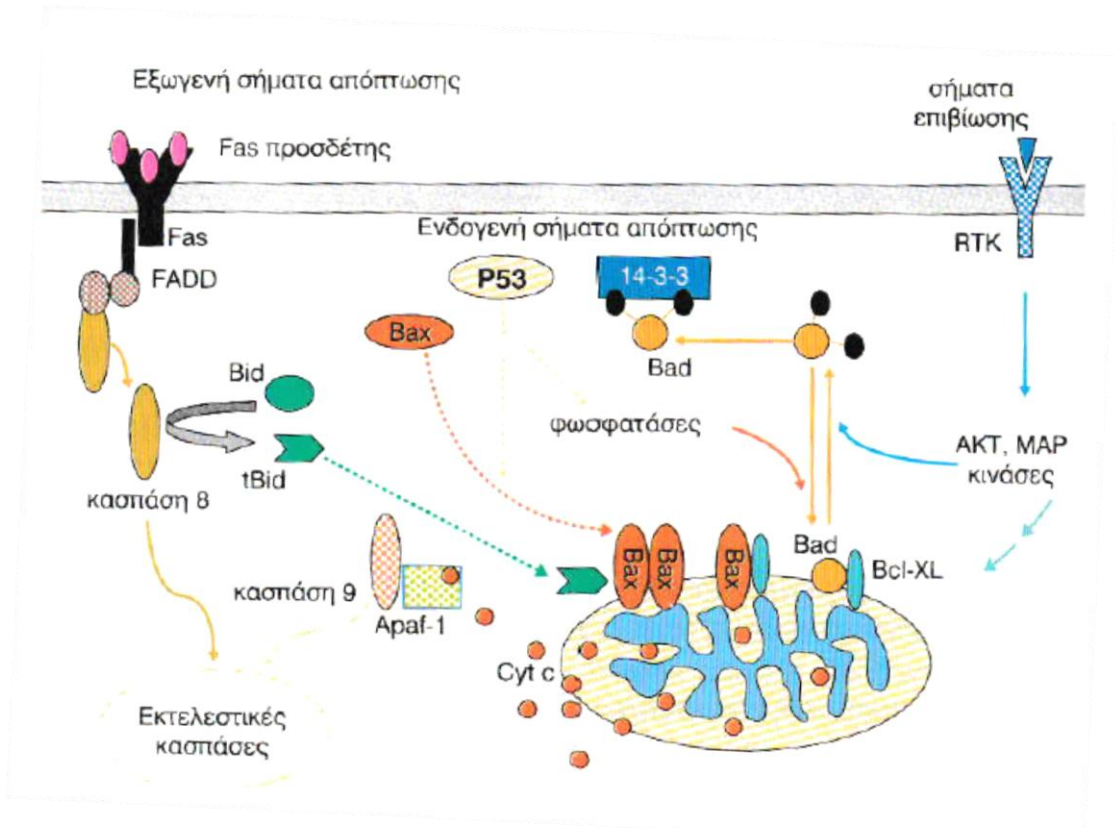
του γενετικού του υλικού, την οξυγόνωση του, την προσβολή του από ιούς, τη σωστή λειτουργία των μηχανισμών διαίρεσης του, κ.λ.π. Αν διαπιστωθεί κάποια βλάβη, που δε μπορεί να διορθωθεί τότε τα μόρια αυτά κινητοποιούν τα μόρια εκτελεστές της απόπτωσης, έτσι ώστε να προχωρήσουν οι διαδικασίες θανάτου του κυττάρου. Βασικός ελεγκτής των εσωτερικών δυσλειτουργιών του κυττάρου αποτελεί η πρωτεΐνη P53, η οποία σε περίπτωση μη διόρθωσης της βλάβης, με τη σειρά της κινεί διαδικασίες απόπτωσης του κυττάρου.

Παράλληλα υπάρχουν και μόρια στην κυτταρική μεμβράνη (υποδοχείς θανάτου) που λαμβάνουν σήματα απόπτωσης από το εξωτερικό περιβάλλον του και τα μεταβιβάζουν μέσα στο κύτταρο. Η πλειονότητα αυτών των σημάτων είναι κυτοκίνες της οικογένειας του TNF (tumor necrosis factor), ένας μηχανισμός ιδιαίτερα χρήσιμος για τη σωστή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, όπου μέσω της απόπτωσης, καταστρέφονται τα T – λεμφοκύτταρα που εκφράζουν αυτό – αντισώματα, καταστρέφονται κύτταρα που έχουν προβληθεί από ιούς ή καρκινικά κύτταρα από τα κυτταροτοξικά T κύτταρα και τέλος μειώνεται ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μετά από το πέρας μιας ανοσοαπόκρισης.

Τα βασικά μόρια - εκτελεστές της απόπτωσης που συναντώνται στα κύτταρα είναι οι κασπάσες (πρωτεάσες πλούσιες σε κυστεΐνες), τα μόρια της οικογένειας: B1c 2 (αριθμεί 30 ταυτοποιημένα μέλη) άλλα με αποπτωτική και άλλα με μη – αποπτωτική δράση.

Η απόπτωση δε σχετίζεται αποκλειστικά με τη δημιουργία όγκων, καθώς είναι μια φυσιολογική διαδικασία η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση των ιστών, τη σωστή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και γενικότερα στην ανάπτυξη και τη σωστή λειτουργία ενός οργανισμού.

Στο παρακάτω σχήμα (βλ.[6]) παρατηρούμε τη συνολική θεώρηση των διαδικασιών απόπτωσης απο ενδογενή και εξωγενή σήματα, που μπορεί να λάβει ένα κύτταρο, σε συνδυασμό με τα σήματα επιβίωσης, που επίσης μπορεί να λάβει.



Σχήμα 2.4 Η συνολική θεώρηση των διαδικασιών της απόπτωσης από ενδογενή και εξωγενή σήματα που μπορεί να λάβει ένα κύτταρο σε συνδυασμό με τα σήματα επιβίωσης που επίσης μπορεί να λάβει.

2.4 Αγγειογένεση

Για την σωστή λειτουργία των κυττάρων και κατά συνέπεια την επιβίωση τους απαιτείται η παροχή οξυγόνου, θρεπτικών ουσιών αλλά και η αποβολή των μεταβολικών καταλοίπων, γεγονότα που πραγματοποιούνται μέσω των αιμοφόρων αγγείων. Σε ένα οργανισμό το αγγειακό σύστημα δημιουργείται κατά την εμβρυική ηλικία από πρόδρομα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία σχηματίζουν αρχικά ένα δίκτυο λεπτών αγγείων. Στη συνέχεια ανάλογα με το είδος του ιστού τα αγγεία διαφοροποιούνται, η διάμετρος τους αυξάνει, ενώ παράλληλα το δίκτυο διακλαδίζεται.

Για έναν όγκο μικρότερο από 1mm, για να μπορέσει να αναπτυχθεί απαιτείται η σύνδεση του με τα αιμοφόρα αγγεία, ώστε να αποκτήσει πρόσβαση σε οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες. Διαφορετικά μπορεί να μείνει για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα ή και για

πάντα σε μια κατάσταση "ύπνου", έχοντας εξασφαλίσει μια ισορροπία μεταξύ πολλαπλασιασμού και θανάτου, χωρίς να αποτελεί κίνδυνο για τη ζωή του οργανισμού.

Με τον όρο νέο – αγγειογένεση, εννοούμε τη δημιουργία νέων αγγείων ή τη δημιουργία νέων διακλαδώσεων στα υπάρχοντα αγγεία. Οι παράγοντες που ευνοούν την αγγειογένεση, ονομάζονται αγγειογενετικοί παράγοντες, ενώ αυτοί που λειτουργούν ανασταλτικά στη δημιουργία της είναι οι αντι - αγγειογενετικοί παράγοντες. Ο πρώτος αγγειογενετικός παράγοντας απομονώθηκε από την ομάδα του J. Folkman το 1983 και επρόκειτο για τον bFGF (basic Fibroblast Growth Factor), τον βασικό αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών. Από τότε ως σήμερα έχουν απομονωθεί αρκετοί άλλοι με κυρίαρχο τον αγγειακό – ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα VEGF –A (Vascular Endothelial Growth Factor). Παράλληλα έχουν απομονωθεί και αρκετοί αντι - αγγειογενετικοί παράγοντες, όπως οι θρομβοσπονδίνες, αγγειοστατίνη κ.α.

Τι είναι αυτό όμως που οδηγεί στη νέο – αγγειογένεση; Τα ερεθίσματα για τη δημιουργία νέων αγγείων ή διακλαδώσεων διαφέρουν ανάμεσα στα καρκινικά και τα φυσιολογικά κύτταρα. Χαρακτηριστικό ερέθισμα της αγγειογένεσης αποτελεί η υποξία (έλλειψη οξυγόνου), ενώ παράλληλα αξίζει να σημειώσουμε ότι στους καρκινικούς όγκους τα ερεθίσματα για μια νέο – αγγειογένεση δεν αποσκοπούν στην αύξηση των αγγειογενετικών παραγόντων, αλλά αντιθέτως στη καταστολή των αντι - αγγειογενετικών παραγόντων.

Ήδη από το 1970 ο J. Folkman, είχε διατυπώσει την υπόθεση, η οποία έχει επιβεβαιωθεί σήμερα, ότι η αύξηση των καρκινικών όγκων και οι μεταστάσεις συνδέονται με την αγγειογένεση και ότι η κατάλληλη χρήση αντι - αγγειογενετικών παραγόντων θα μπορούσε να επιφέρει θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Όμως, οι ως τώρα προσπάθειες των ερευνών προς αυτή την κατεύθυνση δεν έχουν αποφέρει τα κατάλληλα αποτελέσματα.

2.5 Ογκογόνοι ιοί

Από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα διατυπώθηκε η υπόθεση, ότι διάφοροι ιοί ήταν υπεύθυνοι για το καρκινικό μετασχηματισμό των κυττάρων που μόλυναν, έχοντας ως επακόλουθο τη δημιουργία όγκων. Κάπου το 1950 απομονώθηκε ο ιός που ήταν υπεύθυνος για τα σαρκώματα στα κοτόπουλα. Ονομάστηκε ιός του Rous (RSV, Rous Sarcoma Virus), προς

τιμή του Peyton Rous, ο οποίος πρώτος διατύπωσε την ύπαρξη του ιού και βραβεύτηκε το 1966 με το βραβείο Nobel. Είναι ο πρώτος ογκογόνος ιός που βρέθηκε, ενώ το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την ογκογόνο δράση του ονομάστηκε src.

Οι ιοί ανάλογα με το γενετικό τους υλικό διακρίνονται σε DNA ιούς και σε RNA ιούς. Η ογκογόνο δράση τους οφείλεται στο γεγονός ότι μπορούν να ενσωματώσουν το γενετικό υλικό τους στο DNA του κυττάρου – ξενιστή. Συγκεκριμένα στους DNA ογκογόνους ιούς, τα γονίδια που μετασχηματίζουν το κύτταρο – ξενιστή, βρίσκονται στο ιικό του γονιδίωμα, ενώ στους RNA ογκογόνους ιούς τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για αυτό το μετασχηματισμό είναι κυτταρικά γονίδια που φέρουν μαζί τους.

Τέλος, παρά τον αρχικό ενθουσιασμό για μια συσχέτιση των ιών με την καρκινογένεση, αποδείχθηκε ότι οι ογκογόνοι ιοί ευθύνονται μόνο για ένα μικρό ποσοστό καρκινογένεσης και μάλιστα σπάνιες μορφές, οι οποίες εκδηλώνονται με αργό ρυθμό. Συγκεκριμένα ο RNA ιός HTLV (Human T cell Leukemia Virus) μπορεί να προκαλέσει στον άνθρωπο νεοπλασίες του σπλήνα και του θύμου. Από την άλλη ανάπτυξη καρκινικών όγκων στον άνθρωπο έχει συσχετισθεί και μετά από την προσβολή τους από DNA ιούς. Ειδικότερα, ο ιός HPVs προσβάλλοντας κύτταρα του επιθηλίου της μήτρας, μπορεί να προκαλέσει καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ενώ ο ιός ηπατίτιδας Β ή C, ευθύνεται για την εμφάνιση ηπατοκαρκινώματος.

2.6 Πρωτο-ογκογονίδια και Ογκογονίδια

Όλα τα φυσιολογικά κύτταρα διαθέτουν γονίδια τα οποία, κάτω από ορισμένες συνθήκες μπορούν να υποστούν κάποια αλλοίωση, η οποία έχει ως επακόλουθο να διαταράξει τους μηχανισμούς που ελέγχουν την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση τους, με τελικό αποτέλεσμα την καρκινογένεση. Τα γονίδια αυτά ονομάζονται ογκογονίδια, ενώ τα φυσιολογικά γονίδια πριν υποστούν οποιαδήποτε αλλοίωση πρωτο – ογκογονίδια.

Στις μέρες μας πολλές έρευνες στρέφονται προς τη μελέτη των μηχανισμών και των παραγόντων, οι οποίοι μετατρέπουν ένα πρωτο – ογκογονίδιο σε ογκογονίδιο. Ακόμη, σε πειράματα πρωτο – ογκογονίδια έχουν εκτεθεί σε καρκινογόνες ουσίες, ώστε να εξετασθεί αν μετατρέπονται σε ογκογονίδια, τι είδους μετάλλαξη έχουν υποστεί και αν είναι υπεύθυνα για κάποιο τύπο κακοήθειας, ώστε να μπορέσουν να προστατευθούν τα άτομα από την έκθεσή τους στις συγκεκριμένες ουσίες. Επίσης, με τη μελέτη των ογκογονιδίων

μπορούμε να δούμε τη σχέση μεταξύ συγκεκριμένων τύπων όγκων και ογκογονιδίων, ώστε να εξάγουμε κατάλληλα συμπεράσματα για την επιθετικότητα του, την ικανότητα μετάστασης του κ..α.

Τέλος, αξίζει να σημειώσουμε ότι στις μέρες μας έχουν ανακαλυφθεί δεκάδες ογκογονίδια. Τις περισσότερες πληροφορίες, έχουμε για τα ογκογονίδια της οικογένειας Ras, τα οποία είναι: 1) το c – H-ras 1, 2) το c – K-ras 2 και 3) το N-ras και σχετίζονται με την πρόκληση πολλών ειδών κακοήθειας στον άνθρωπο. Τα πρωτο – ογκογονίδια του ras έχει αποδειχθεί ότι μετατρέπονται σε ογκογονίδια είτε με σημειακές αλλαγές στις περιοχές του γενετικού υλικού που κωδικοποιούν για την πρωτεΐνη είτε με αυξημένη έκφραση τους.

2.7 Ογκοσταλτικά γονίδια

Η ονομασία των ογκοσταλτικών γονιδίων προήλθε από την ακριβώς αντίθετη δράση τους σε σχέση με αυτή των ογκογονιδίων. Στόχος τους, η παρεμπόδιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, ώστε να καταστείλουν την ογκογένεση. Ήδη από τη δεκαετία του 80 υπήρχαν ενδείξεις για την ύπαρξη μιας ομάδας γονιδίων, η απώλεια τους ή η απώλεια δραστηριότητας της πρωτεΐνης που κωδικοποιούν, είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη όγκων. Τα γονίδια αυτά ονομάστηκαν ογκοσταλτικά. Τι κάνουν όμως ακριβώς τα ογκοσταλτικά γονίδια; Πόσα είναι; Ποιος ο ρόλος τους στην ανάπτυξη των κυττάρων και τη διαφοροποίησή τους; Ποια η συσχέτιση τους με τα ογκογονίδια; Ερωτήματα, στα οποία εκτεταμένες έρευνες προσπαθούν να δώσουν απαντήσεις, με σκοπό να εμπλουτίσουμε τις γνώσεις μας πάνω στην ανάπτυξη και αντιμετώπιση του καρκίνου.

Ποιες όμως ήταν οι ενδείξεις για την ύπαρξη και μετέπειτα ανακάλυψη κάποιων ογκοσταλτικών γονιδίων;

- Πρώτον, από πειράματα σύντηξης μεταξύ καρκινικών και φυσιολογικών κυττάρων, παρατηρήθηκε ότι τα κύτταρα που προέκυψαν είχαν απωλέσει την ογκογόνο δράση τους.
- Δεύτερον, από τη μελέτη κληρονομικών καρκίνων. Το 1971 ο Alfred Knudson, ανακάλυψε ότι για την εμφάνιση του καρκίνου που προσβάλλει τα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς χιτώνα του οφθαλμού (ρετινοβλάστωμα) πρέπει να υποστούν

κάποια μετάλλαξη και τα δύο αλληλόμορφα του γονιδίου Rb (το πρώτο ογκοσταλτικό γονίδιο που ανακαλύφθηκε) σε ένα από τα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς.

- Τρίτον, στους περισσότερους όγκους που προκύπτουν από μια μετάλλαξη και των δύο αλληλόμορφων ενός γονιδίου, προέκυψε ότι διαθέτουν δυο όμοια μεταλλαγμένα αλληλόμορφα αυτού του γονιδίου. Έχουμε, όπως λέμε απώλεια ετεροζυγωτίας, ένα φαινόμενο που ενισχύει την άποψη, ότι η απενεργοποίηση κάποιων γονιδίων εξαιτίας μεταλλάξεων, έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία όγκων.

Στα τέλη της δεκαετίας του 80, ανακαλύφθηκε ότι σε πολλά είδη καρκίνου στον άνθρωπο, όπως του πνεύμονα, του παχέος εντέρου κ.α. υπήρχε απώλεια ετεροζυγωτίας, σε μια περιοχή όπου στα φυσιολογικά κύτταρα βρίσκεται το γονίδιο p53. Μετά από έλεγχο της αλληλουχίας του γονιδίου p53 στους ασθενείς, βρέθηκε ότι το γονίδιο είχε υποστεί μεταλλάξεις, με αποτέλεσμα να παράγεται πρωτεΐνη με άλλες ιδιότητες από τη φυσιολογική. Αυτό, οδήγησε στην υπόθεση για την ογκοσταλτική δράση του εν λόγω γονιδίου, η οποία και επιβεβαιώθηκε. Πράγματι η χορήγηση φυσιολογικής πρωτεΐνης p53 σε κυττάρα με μετάλλαξη που είχαν αλλοιωθεί από τη δράση του ογκογονιδίου ras, οδήγησε σε καταστολή της ογκογένεσης. Σήμερα είναι γνωστό ότι η αλλοίωση του ογκοσταλτικού γονιδίου p53, εμφανίζεται στις περισσότερες μορφές καρκίνου στον άνθρωπο.

Τέλος, μέσα από μελέτες έχει τεκμηριωθεί ότι η κληρονόμηση ενός μεταλλαγμένου ογκοσταλτικού γονιδίου, μπορεί να αυξήσει την προδιάθεση εμφάνισης συγκεκριμένων μορφών καρκίνου, η οποία όμως ωστόσο αφορά σπάνιες μορφές της νόσου.

2.8 Είδη κυτταρικών όγκων

Οι καρκινικοί όγκοι διακρίνονται ανάλογα με τη συμπεριφορά τους σε καλοήθεις και σε κακοήθεις. Οι καλοήθεις όγκοι περιβάλλονται από κάψα (μια σκληρή μεμβράνη) και συνήθως δεν αποτελούν απειλή για τη ζωή του οργανισμού, σε αντίθεση με τους κακοήθεις όγκους οι οποίοι μπορούν να δημιουργούν μεταστάσεις και αν δεν εντοπιστούν έγκαιρα, μπορούν να προκαλέσουν και το θάνατο.

Οι κύριες κατηγορίες καρκινικών όγκων είναι:

- Σαρκώματα
Είναι ένα είδος καρκινικού όγκου που προέρχεται από το μεσόδερμα.
- Καρκινώματα
Είναι ένα είδος καρκινικού όγκου που προέρχεται από επιθηλιακό ιστό (από το ενδόδερμα ή το εξώδερμα).
- Λευχαιμία και τα Λεμφώματα
Πρόκειται για αιμοποιητικές και λεμφωματικές κακοήθειες.

Συνήθως, όμως οι καρκινικοί όγκοι γίνονται αντιληπτοί, όταν αρχίσουν κλινικά συμπτώματα και έτσι η αντιμετώπιση τους κρίνεται δύσκολη.

Κεφάλαιο 3: Πρόβλημα κινούμενου συνόρου – Πρόβλημα Stefan

3.1 Εισαγωγή

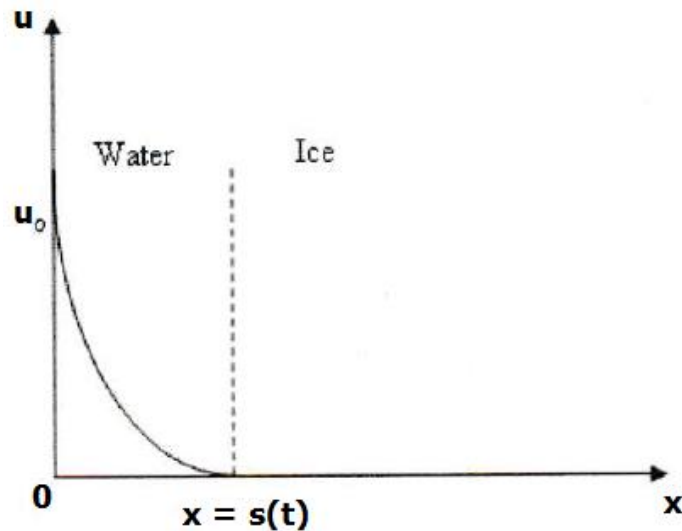
Με τον όρο Πρόβλημα Συνοριακών Τιμών, εννοούμε προβλήματα στα οποία η λύση μιας μερικής διαφορικής εξίσωσης πρέπει να ικανοποιεί συγκεκριμένες συνθήκες στο σύνορο ενός χωρίου. Ωστόσο, κατά την περιγραφή του μοντέλου που θα μελετήσουμε κρίνεται χρήσιμο να αναφερθούμε σε προβλήματα, όπου το ένα μέρος του συνόρου είναι ελεύθερο και πρέπει να προσδιοριστεί μαζί με την λύση του συστήματος των μερικών διαφορικών εξισώσεων, η οποία ικανοποιεί και κάποιες επιπλέον συνοριακές συνθήκες που δίνονται στο ελεύθερο σύνορο.

Λέγοντας προβλήματα ελεύθερου συνόρου, αναφερόμαστε σε προβλήματα όπου το σύνορο είναι στάσιμο και η λύση αυτού είναι ανεξάρτητη από το χρόνο. Η εξίσωση ενός τέτοιου είδους προβλήματος είναι κατά κύριο λόγο ελλειπτικού τύπου. Από την άλλη, λέγοντας προβλήματα κινούμενου συνόρου, εννοούμε χρονοεξαρτώμενα προβλήματα, όπου το σύνορο πρέπει να καθοριστεί σε συνάρτηση χώρου και χρόνου. Η εξίσωση τέτοιων προβλημάτων είναι συνήθως παραβολικού τύπου. Τόσο στην περίπτωση των προβλημάτων του ελεύθερου συνόρου, όσο και στην περίπτωση των προβλημάτων κινούμενου συνόρου, δύο συνθήκες είναι αναγκαίες για τη λύση τους, η μία για να προσδιοριστεί το ελεύθερο σύνορο, ενώ η άλλη σχετίζεται με τον προσδιορισμό της λύσης της διαφορικής εξίσωσης. Εφαρμογές αυτών των προβλημάτων σχετίζονται κατά κύριο λόγο, με τη ροή των υγρών σε πορώδη μέσα και με φαινόμενα αλλαγής φάσης λόγω για παράδειγμα διάχυσης ή χημικών αντιδράσεων. Επίσης, προβλήματα κινούμενου συνόρου συναντώνται και στη μελέτη προβλημάτων που μοντελοποιούν την ανάπτυξη καρκινικών όγκων.

Τέλος, τα προβλήματα κινούμενου συνόρου, αποκαλούνται συχνά και προβλήματα Stefan, προς τιμήν του J. Stefan, ο οποίος κοντά στο 1890 ασχολήθηκε το φαινόμενο της τήξης των πολικών πάγων.

3.2 Μονοφασικό πρόβλημα

Η απλούστερη μορφή του προβλήματος Stefan, είναι η τήξη ενός ημιάπειρου φύλλου πάγου ($0 \leq x \leq +\infty$), που βρίσκεται αρχικά σε θερμοκρασία μηδέν βαθμούς κελσίου (θερμοκρασία τήξης). Στη συνέχεια αυξάνουμε τη θερμοκρασία στην επιφάνεια του πάγου σε μια τιμή πάνω από το μηδέν, την οποία και διατηρούμε σταθερή. Όταν αρχίσει η τήξη μια διεπιφάνεια νερού – πάγου μετακινείται μέσα στο φύλλο πάγου και χωρίζει μια περιοχή νερού, από μια περιοχή πάγου, όπως φαίνεται και στο σχήμα 3.1 (βλ.[1]).



Σχήμα 3.1 Η εξέλιξη της θερμοκρασίας της υγρής φάσης, σε συνάρτηση με την απόσταση από την εξωτερική επιφάνεια του φύλλου πάγου.

Συμβολίζουμε με $s(t)$ το πάχος του νερού τη χρονική στιγμή t , με x την απόσταση μετρημένη σε συντεταγμένες μήκους από την εξωτερική επιφάνεια του φύλλου πάγου ($x = 0$), τότε το νερό κάθε χρονική στιγμή t , καλύπτει ένα διάστημα $0 \leq x \leq s(t)$, ενώ η τροχιά της κινούμενης διεπιφάνειας τήξης $s(t)$, φαίνεται στο σχήμα 3.2 (βλ.[1]). Συμβολίζοντας με $u(x, t)$ την κατανομή της θερμότητας του νερού τη χρονική στιγμή t , στόχος μας είναι να βρούμε τους αγνώστους $u(x, t)$ και $s(t)$, λύνοντας την παρακάτω εξίσωση θερμότητας:

$$c\rho \frac{\partial u}{\partial t} = k \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \quad 0 < x < s(t), \quad t > 0, \quad (3.1)$$

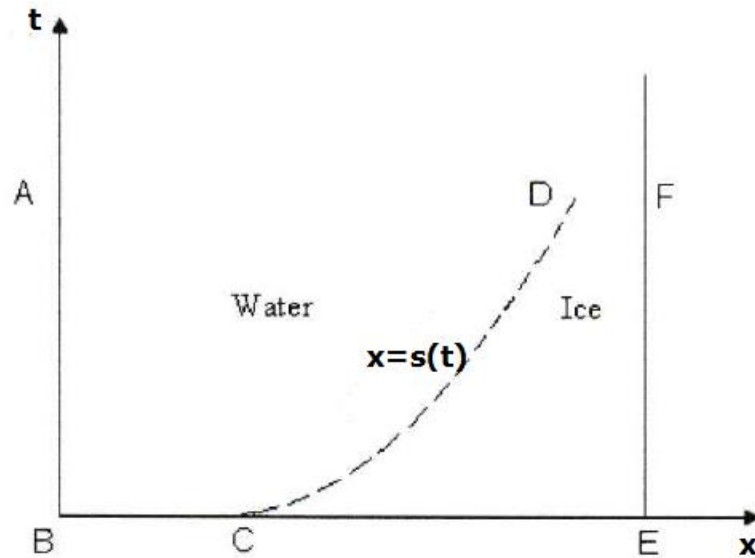
με συνοριακή συνθήκη:

$$u(0, t) = u_0, \quad t > 0, \quad (3.2)$$

όπου u_0 , η σταθερή θερμοκρασία της επιφάνειας του φύλλου πάγου και αρχικές συνθήκες:

$$u(x, 0) = 0, \quad x > 0, \quad (3.3)$$

$$s(0) = 0. \quad (3.4)$$



Σχήμα 3.2 Η τροχιά της κινούμενης διεπιφάνειας: $x=s(t)$.

Αξίζει να σημειώσουμε ότι στην εξίσωση θερμότητας (3.1), c είναι η ειδική θερμότητα, ρ είναι η πυκνότητα και k είναι η θερμική αγωγιμότητα. Και οι τρεις παράμετροι θεωρούμε ότι είναι σταθερές.

Τέλος, δυο ακόμη εξισώσεις χρειάζονται στη κινούμενη διεπιφάνεια $s(t)$ και είναι οι εξής:

$$\begin{cases} u(x, t) = 0 \\ -k \frac{\partial u}{\partial x} = L\rho \frac{ds}{dt} \end{cases} \quad (3.5)$$

στο $x = s(t)$, $t > 0$.

όπου, L είναι η λανθάνουσα θερμότητα, μετριέται σε *Joule* και εκφράζει τη θερμότητα που απαιτείται για να λιώσει μια μονάδα μάζας πάγου. Από τις δύο εξισώσεις της (3.5) η πρώτη μας παρέχει τη δεύτερη συνοριακή συνθήκη, η οποία είναι αναγκαία για την επίλυση της εξίσωσης της θερμότητας (3.1), ενώ η δεύτερη η οποία είναι γνωστή ως “συνθήκη Stefan” εκφράζει τη θερμική ισορροπία στη κινούμενη διεπιφάνεια και είναι

αναγκαία για τον προσδιορισμό αυτής. Το πρόβλημα (3.1) - (3.5), καλείται μονοφασικό πρόβλημα Stefan.

3.3 Διφασικό πρόβλημα

Στο συγκεκριμένο πρόβλημα θεωρούμε ότι ένα κομμάτι πάγου βρίσκεται αρχικά σε θερμοκρασία μικρότερη από τη θερμοκρασία τήξης, όχι απαραίτητα ομοιόμορφη και έτσι η αύξηση της θερμοκρασίας δημιουργεί συγχρόνως μια φάση πάγου και μια φάση νερού. Αν θεωρήσουμε ως $u_1(x, t)$ και $u_2(x, t)$ τις θερμοκρασίες στη φάση του νερού και του πάγου αντίστοιχα τη χρονική στιγμή t , τότε στόχος μας είναι η εύρεση των $u_1(x, t)$, $u_2(x, t)$ και $s(t)$. Ένα απλό παράδειγμα παίρνουμε αν θεωρήσουμε ένα φύλλο πάγου, πεπερασμένου μήκους, που καταλαμβάνει το χώρο: $0 \leq s(t) \leq x \leq l$ και ισχύει:

$$c_i \rho_i \frac{\partial u_i}{\partial t} = k_i \frac{\partial^2 u_i}{\partial x^2}, \quad (3.6)$$

με $i = 1, 2$.

όπου ο δείκτης $i = 1$ αντιστοιχεί στη φάση νερού, $0 < x < s(t)$ και ο δείκτης $i = 2$ αντιστοιχεί στη φάση πάγου, $s(t) < x < l$, με τις φάσεις πάγου και νερού να καταλαμβάνουν συγχρόνως το χώρο $0 < x < l$.

Θεωρώντας την αλλαγή όγκου κατά την τήξη αμελητέα, τότε το νερό και ο πάγος έχουν την ίδια πυκνότητα ρ , οπότε ισχύει: $\rho_1 = \rho_2 = \rho$.

Τέλος, η συνθήκη Stefan, την οποία θα μελετήσουμε παρακάτω, είναι:

$$\begin{cases} u_1(x, t) = u_2(x, t) = 0 \\ k_2 \frac{\partial u_2}{\partial x} - k_1 \frac{\partial u_1}{\partial x} = L\rho \frac{ds}{dt} \end{cases} \quad (3.7)$$

3.4 Συνθήκη Stefan

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η συνθήκη Stefan εκφράζει τη θερμική ισορροπία στη κινούμενη διεπιφάνεια $s(t)$. Όπως φαίνεται και στο παρακάτω σχήμα 3.3 (βλ.[1]), θεωρούμε ότι η διεπιφάνεια $s(t)$, σε χρόνο $\delta(t)$ κινείται κατά μια απόσταση $\delta(x)$. Η απαιτούμενη ποσότητα θερμότητας, για να λιώσει ένα κομμάτι πάγου είναι $L\rho\delta(x)$. Θεωρώντας ότι δεν υπάρχουν πηγές θερμότητας στη κινούμενη διεπιφάνεια, αν

$$-k_1 \delta(t) \frac{\partial u_1}{\partial x}$$

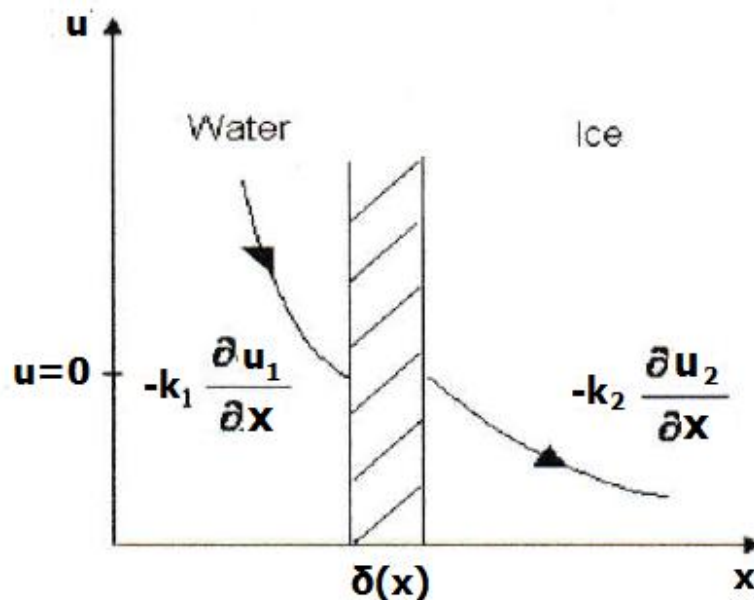
είναι η ποσότητα θερμότητας που εισέρχεται από τη φάση νερού στο σκιασμένο τμήμα (τμήμα πάγου) και

$$-k_2 \delta(t) \frac{\partial u_2}{\partial x},$$

η ποσότητα θερμότητας που εκλύεται από αυτό, τότε για να επέλθει θερμική ισορροπία στο σκιασμένο μέρος του σχήματος 3.3, πρέπει να ισχύει η σχέση:

$$k_2 \cdot \frac{\partial u_2}{\partial x} - k_1 \cdot \frac{\partial u_1}{\partial x} = L\rho \frac{ds}{dt},$$

η οποία αποτελεί την συνθήκη Stefan.



Σχήμα 3.3 Γράφημα που περιγράφει τη συνθήκη Stefan.

3.5 Αδιάστατη μορφή προβλήματος Stefan

Πολλές φορές κρίνεται αναγκαίο να κανονικοποιήσουμε το πρόβλημα του Stefan, χρησιμοποιώντας νέες αδιάστατες μεταβλητές. Θεωρώντας τις νέες μεταβλητές:

$$X = \frac{x}{l}, \tau = \frac{t}{t_0}, \text{ όπου } t_0 = \frac{l^2 c \rho}{k}, U = \frac{u}{u_0} \text{ και } S = \frac{s}{l},$$

όπου l : σταθερό μήκος, παίρνουμε την αδιάστατη μορφή του μονοφασικού προβλήματος Stefan. Πράγματι, έχουμε:

$$c\rho \frac{u_0}{t_0} \frac{\partial U}{\partial \tau} = k \frac{u_0}{l^2} \frac{\partial^2 U}{\partial X^2}, \quad 0 < X < S(\tau), \quad \tau > 0,$$

επομένως,

$$\frac{\partial U}{\partial \tau} = k \frac{t_0}{c\rho l^2} \frac{\partial^2 U}{\partial X^2}, \quad 0 < X < S(\tau), \quad \tau > 0,$$

και άρα,

$$\frac{\partial U}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 U}{\partial X^2}, \quad 0 < X < S(\tau), \quad \tau > 0, \quad (3.8)$$

με συνοριακή συνθήκη:

$$U(0, \tau) = 1, \quad \tau > 0 \quad (3.9)$$

και αρχικές συνθήκες:

$$U(X, 0) = 0 \quad X > 0, \quad (3.10)$$

$$S(0) = 0. \quad (3.11)$$

Τέλος, οι εξισώσεις στη κινούμενη διεπιφάνεια $S(\tau)$ (συνθήκη Stefan) είναι οι εξής:

$$\begin{cases} U(X, \tau) = 0 \\ -k \frac{u_0 \partial U}{l \partial X} = L\rho \frac{l \cdot dS}{t_0 \partial \tau} \end{cases} \quad \text{στο } X = S(\tau), \quad \tau > 0,$$

επομένως,

$$\begin{cases} U(X, \tau) = 0 \\ -\frac{\partial U}{\partial X} = L\rho \frac{l \cdot dS}{u_0 k t_0 \partial \tau} \end{cases} \quad \text{στο } X = S(\tau), \quad \tau > 0,$$

ή (θεωρώντας $t_0 = \frac{l^2 c\rho}{k}$)

$$\begin{cases} U(X, \tau) = 0 \\ -\frac{\partial U}{\partial X} = L\rho \frac{l^2 \cdot dS}{u_0 k \frac{l^2 c\rho}{k} \partial \tau} \end{cases} \quad \text{στο } X = S(\tau), \quad \tau > 0,$$

συνεπώς,

$$\begin{cases} U(X, \tau) = 0 \\ -\frac{\partial U}{\partial X} = \frac{L}{cu_0} \frac{dS}{d\tau} \end{cases}, \quad (3.12)$$

στο $X = S(\tau)$, $\tau > 0$.

Οι σχέσεις (3.8) - (3.12), αποτελούν το κανονικοποιημένο μονοφασικό πρόβλημα του Stefan. Εφαρμόζοντας, παρόμοια διαδικασία μπορεί να κανονικοποιηθεί και το διφασικό πρόβλημα Stefan.

3.6 Λύση ομοιότητας προβλήματος Stefan

Εξαιτίας του γεγονότος, ότι το πρόβλημα του Stefan είναι μη γραμμικό δεν επιδέχεται αναλυτική λύση. Όμως, θεωρώντας κατάλληλες συνοριακές συνθήκες μπορεί να προκύψει λύση ομοιότητας, γεγονός απόλυτα χρήσιμο καθώς μας δίνεται σε κλειστή μορφή μια έκφραση της άγνωστης συνάρτησης.

Παρακάτω θα παρουσιάσουμε τη λύση ομοιότητας του διφασικού προβλήματος Stefan, έχοντας βέβαια θεωρήσει τις κατάλληλες συνοριακές συνθήκες. Για το διφασικό πρόβλημα Stefan έχουμε:

Για την εξίσωση της θερμότητας που αντιστοιχεί στη φάση νερού, $0 < x < s(t)$, $t > 0$.

$$c_1 \rho \frac{\partial u_1}{\partial t} = k_1 \frac{\partial^2 u_1}{\partial x^2}, \quad 0 < x < s(t), \quad t > 0,$$

οπότε,

$$\frac{\partial u_1}{\partial t} = \frac{k_1}{c_1 \rho} \frac{\partial^2 u_1}{\partial x^2}, \quad 0 < x < s(t), \quad t > 0,$$

άρα,

$$\frac{\partial u_1}{\partial t} = m_1 \frac{\partial^2 u_1}{\partial x^2}, \quad (3.13)$$

όπου, $0 < x < s(t)$, $t > 0$ και $m_1 = \frac{k_1}{c_1 \rho}$.

Για την εξίσωση της θερμότητας που αντιστοιχεί στη φάση πάγου, $s(t) < x < l$, $t > 0$,

$$c_2 \rho \frac{\partial u_2}{\partial t} = k_2 \frac{\partial^2 u_2}{\partial x^2}, \quad s(t) < x < l, \quad t > 0,$$

οπότε,

$$\frac{\partial u_2}{\partial t} = \frac{k_2}{c_2 \rho} \frac{\partial^2 u_2}{\partial x^2}, \quad s(t) < x < l, \quad t > 0,$$

άρα,

$$\frac{\partial u_2}{\partial t} = m_2 \frac{\partial^2 u_2}{\partial x^2}, \quad (3.14)$$

όπου, $s(t) < x < l$, $t > 0$ και $m_2 = \frac{k_2}{c_2 \rho}$.

Για τις συνοριακές συνθήκες ισχύουν:

$$u_1(0, t) = D_1, \quad t \geq 0 \quad (3.15)$$

και

$$u_2(x, t) = D_2 < 0, \quad (3.16)$$

όπου $x \rightarrow \infty$, $t \geq 0$.

ενώ, οι εξισώσεις στη κινούμενη διεπιφάνεια $s(t)$ (συνθήκη Stefan) είναι:

$$u_1(x, t) = u_2(x, t) = 0, \quad (3.17)$$

όπου, $x = s(t)$, $t \geq 0$

και

$$k_2 \frac{\partial u_2}{\partial x} - k_1 \frac{\partial u_1}{\partial x} = L\rho \frac{ds}{dt} \quad (3.18)$$

(Συνθήκη Stefan).

Οι εξισώσεις (3.13) – (3.18), αποτελούν το διφασικό πρόβλημα Stefan.

Θεωρούμε ότι οι λύσεις έχουν τη μορφή:

$$u_1(x, t) = t^{b_1} f(\xi_1), \quad (3.19)$$

όπου, $\xi_1 = \frac{x}{\sqrt{m_1 \cdot t}}$

και

$$u_2(x, t) = t^{b_2} g(\xi_2), \quad (3.20)$$

όπου, $\xi_2 = \frac{x}{\sqrt{m_2 \cdot t}}$.

Οπότε οι μερικές παράγωγοι των u_1 , u_2 ως προς t και οι δεύτερες μερικοί παράγωγοι αυτών ως προς x , είναι:

$$\frac{\partial u_1}{\partial t} = b_1 t^{b_1-1} f(\xi_1) + t^{b_1} f'(\xi_1) \left(-\frac{1}{2} \frac{x}{\sqrt{m_1} t^{\frac{3}{2}}}\right), \quad (3.21)$$

$$\frac{\partial u_2}{\partial t} = b_2 t^{b_2-1} g(\xi_2) + t^{b_2} g'(\xi_2) \left(-\frac{1}{2} \frac{x}{\sqrt{m_2} t^{\frac{3}{2}}}\right), \quad (3.22)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial u_1}{\partial x} &= t^{b_1} f'(\xi_1) \frac{1}{\sqrt{m_1} \cdot t}, \\ \frac{\partial^2 u_1}{\partial x^2} &= t^{b_1} f''(\xi_1) \frac{1}{m_1 \cdot t}, \\ \frac{\partial u_2}{\partial x} &= t^{b_2} g'(\xi_2) \frac{1}{\sqrt{m_2} \cdot t} \end{aligned} \quad (3.23)$$

και

$$\frac{\partial^2 u_2}{\partial x^2} = t^{b_2} g''(\xi_2) \frac{1}{m_2 \cdot t}. \quad (3.24)$$

Αντικαθιστώντας τις εξισώσεις (3.21) και (3.23) στην εξίσωση (3.13), προκύπτει:

$$b_1 t^{b_1-1} f(\xi_1) + t^{b_1} f'(\xi_1) \left(-\frac{1}{2} \frac{x}{\sqrt{m_1} t^{\frac{3}{2}}}\right) = m_1 t^{b_1} f''(\xi_1) \frac{1}{m_1 \cdot t}$$

συνεπώς,

$$f''(\xi_1) + \frac{1}{2} \xi_1 f'(\xi_1) - b_1 f(\xi_1) = 0. \quad (3.25)$$

Για $x = 0$, έχουμε και $\xi_1 = 0$, οπότε από τις εξισώσεις (3.15) και (3.19) προκύπτει:

$$t^{b_1} f(0) = D_1,$$

άρα, πρέπει: $b_1 = 0$, συνεπώς:

$$f(0) = D_1 \quad (3.26)$$

Τελικά, από την εξίσωση (3.25), προκύπτει:

$$f''(\xi_1) + \frac{1}{2} \xi_1 f'(\xi_1) = 0,$$

οπότε,

$$f(\xi_1) = A \int_0^{\xi_1} e^{-\frac{r^2}{4}} dr + C_1, \quad (3.27)$$

όπου A, C_1 αυθαίρετες σταθερές, που πρέπει να προσδιοριστούν. Για $\xi_1 = 0$, στην εξίσωση (3.27), προκύπτει:

$$f(0) = C_1,$$

άρα από την εξίσωση (3.26), παίρνουμε ότι:

$$C_1 = D_1.$$

Συνεπώς από την εξίσωση (3.27), έχουμε:

$$f(\xi_1) = A \int_0^{\xi_1} e^{-\frac{r^2}{4}} dr + D_1 \quad (3.28)$$

Εισάγοντας τη συνάρτηση σφάλματος (Error function), η οποία ορίζεται από τη σχέση:

$$\operatorname{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-s^2} ds \text{ και έχει τις ιδιότητες:}$$

$$\operatorname{erf}(0) = 0$$

και

$$\lim_{x \rightarrow \infty} \operatorname{erf}(x) = 1.$$

Η εξίσωση (3.19) με τη βοήθεια της εξίσωσης (3.28), γίνεται:

$$u_1(x, t) = A \int_0^{\xi_1} e^{-\frac{r^2}{4}} dr + D_1,$$

επομένως,

$$u_1(x, t) = A \int_0^{\frac{x}{\sqrt{m_1 \cdot t}}} e^{-\frac{r^2}{4}} dr + D_1$$

και άρα,

$$u_1(x, t) = 2A \int_0^{\frac{x}{2\sqrt{m_1 \cdot t}}} e^{-r^2} dr + D_1$$

Οπότε, τελικά,

$$u_1(x, t) = A\sqrt{\pi} \operatorname{erf}\left(\frac{x}{2\sqrt{m_1 \cdot t}}\right) + D_1 \quad (3.29)$$

και

$$\frac{\partial u_1}{\partial x} = \frac{A\sqrt{\pi}}{2\sqrt{m_1 \cdot t}} \frac{2}{\sqrt{\pi}} e^{-\frac{x^2}{4m_1 \cdot t}}$$

επομένως,

$$\frac{\partial u_1}{\partial x} = \frac{A}{\sqrt{m_1 \cdot t}} e^{-\frac{x^2}{4m_1 \cdot t}} \quad (3.30)$$

Όμοια, αντικαθιστώντας τις εξισώσεις (3.22) και (3.24) στην εξίσωση (3.14), προκύπτει:

$$g''(\xi_2) + \frac{1}{2} \xi_2 g'(\xi_2) - b_2 g(\xi_2) = 0. \quad (3.31)$$

Επειδή για, $x \rightarrow \infty$, έχουμε και $\xi_2 \rightarrow \infty$ τότε από τις εξισώσεις (3.16) και (3.20) προκύπτει:

$$t^{b_2} g(\xi_2) \rightarrow D_2, \text{ για } \xi_2 \rightarrow \infty,$$

άρα, πρέπει: $b_2 = 0$, συνεπώς:

$$g(\xi_2) \rightarrow D_2, \quad (3.32)$$

για $\xi_2 \rightarrow \infty$.

Τελικά, από την εξίσωση (3.32), προκύπτει:

$$g''(\xi_2) + \frac{1}{2} \xi_2 g'(\xi_2) = 0,$$

οπότε,

$$g(\xi_2) = B \int_0^{\xi_2} e^{-\frac{r^2}{4}} dr + C_2, \quad (3.33)$$

όπου B, C_2 αυθαίρετες σταθερές

που πρέπει να προσδιοριστούν. Για $\xi_2 \rightarrow \infty$, από τις (3.32) και (3.33), έχουμε:

$$B \int_0^{\infty} e^{-\frac{r^2}{4}} dr + C_2 = D_2,$$

ή (θεωρώντας ότι $\int_0^{\infty} e^{-\frac{r^2}{4}} dr = \sqrt{\pi}$)

$$C_2 = D_2 - B\sqrt{\pi}.$$

Άρα, από την εξίσωση (3.34), έχουμε:

$$g(\xi_2) = B \int_0^{\xi_2} e^{-\frac{r^2}{4}} dr + D_2 - B\sqrt{\pi},$$

επομένως,

$$g(\xi_2) = B \int_0^{\frac{x}{\sqrt{m_2 \cdot t}}} e^{-\frac{r^2}{4}} dr + D_2 - B\sqrt{\pi},$$

οπότε,

$$u_2(x, t) = B\sqrt{\pi} \operatorname{erf}\left(\frac{x}{2\sqrt{m_2 \cdot t}}\right) + D_2 - B\sqrt{\pi} \quad (3.34)$$

και

$$\frac{\partial u_2}{\partial x} = \frac{B}{\sqrt{m_2 \cdot t}} e^{-\frac{x^2}{4m_2 \cdot t}} \quad (3.35)$$

Στην κινούμενη διεπιφάνεια: $x = s(t)$, $t \geq 0$, από τη σχέση (3.17) και εφαρμόζοντας τις σχέσεις (3.29) και (3.34) αντίστοιχα, ισχύουν:

$$u_1(x, t) = 0,$$

συνεπώς,

$$A\sqrt{\pi}\operatorname{erf}\left(\frac{x}{2\sqrt{m_1 \cdot t}}\right) + D_1 = 0,$$

οπότε,

$$A\sqrt{\pi}\operatorname{erf}\left(\frac{x}{2\sqrt{m_1 \cdot t}}\right) = -D_1 \quad (3.36)$$

και

$$u_2(x, t) = 0,$$

συνεπώς,

$$B\sqrt{\pi}\operatorname{erf}\left(\frac{x}{2\sqrt{m_2 \cdot t}}\right) + D_2 - B\sqrt{\pi} = 0,$$

άρα, τελικά,

$$B\sqrt{\pi}[\operatorname{erf}\left(\frac{x}{2\sqrt{m_2 \cdot t}}\right) - 1] = -D_2. \quad (3.37)$$

Οι παραπάνω σχέσεις (3.36) και (3.37), στη διεπιφάνεια $x = s(t)$, ισχύουν για κάθε $t \geq 0$, αν $x = s(t) = \gamma t^{\frac{1}{2}}$, όπου γ , αυθαίρετη σταθερά. Συνεπώς, οι σχέσεις αυτές μετασχηματίζονται στις:

$$A\sqrt{\pi}\operatorname{erf}\left(\frac{\gamma}{2\sqrt{m_1}}\right) = -D_1 \quad \text{και} \quad B\sqrt{\pi}[\operatorname{erf}\left(\frac{\gamma}{2\sqrt{m_1}}\right) - 1] = -D_2. \quad (3.38)$$

Απο την συνθήκη Stefan (3.18), στη κινούμενη διεπιφάνεια

$x = s(t) = \gamma t^{\frac{1}{2}}$, $t \geq 0$, εφαρμόζοντας τις σχέσεις (3.30) και (3.35), προκύπτει:

$$k_2 \frac{\partial u_2}{\partial x} - k_1 \frac{\partial u_1}{\partial x} = L\rho \frac{ds}{dt}$$

οπότε,

$$k_2 \frac{B}{\sqrt{m_2 \cdot t}} e^{-\frac{\gamma^2}{4m_2}} - k_1 \frac{A}{\sqrt{m_1 \cdot t}} e^{-\frac{\gamma^2}{4m_1}} = L\rho \frac{\gamma}{2\sqrt{t}}$$

άρα,

$$k_2 \frac{B}{\sqrt{m_2}} e^{-\frac{\gamma^2}{4m_2}} - k_1 \frac{A}{\sqrt{m_1}} e^{-\frac{\gamma^2}{4m_1}} = L\rho \frac{\gamma}{2} \quad (3.39)$$

Συνεπώς, από το σύστημα των εξισώσεων (3.38) και (3.39), μπορούμε να προσδιορίσουμε τις αυθαίρετες σταθερές A, B και γ και κατά συνέπεια από τις σχέσεις (3.29) και (3.34) τις $u_1(x, t)$ και $u_2(x, t)$, αντίστοιχα.

Αν τώρα στη σχέση: $x = s(t) = \gamma t^{\frac{1}{2}}$, θέσουμε $t = 0$, τότε $s(0) = 0$ και από την (3.34) προκύπτει ότι όλη η περιοχή για $x > 0$, βρίσκεται τη χρονική στιγμή $t = 0$, σε ομοιόμορφη θερμοκρασία, $u_2(x, t) = D_2 < 0$.

Ενώ, αν η περιοχή πάγου, βρίσκεται αρχικά σε θερμοκρασία τήξης, δηλ $D_2 = 0$, τότε έχουμε το μονοφασικό πρόβλημα Stefan και από (3.38) παίρνουμε $B = 0$, οπότε και η (3.39) μετασχηματίζεται στη σχέση:

$$-k_1 \frac{A}{\sqrt{m_1}} e^{-\frac{\gamma^2}{4m_1}} = L\rho \frac{\gamma}{2}. \quad (3.40)$$

Κεφάλαιο 4: Μαθηματική μοντελοποίηση της ανάπτυξης μη νεκρωτικών όγκων παρουσία και απουσία αναστολέα.

4.1 Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει αναπτυχθεί πληθώρα μαθηματικών μοντέλων (βλ.[12-18]), που περιγράφουν την αύξηση ενός καρκινικού όγκου. Η ανάλυση όλων αυτών των μοντέλων, έχει ως στόχο την κατανόηση των διαδικασιών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη ενός όγκου, με στόχο την αξιολόγηση των διαφόρων τύπων αντικαρκινικών φαρμάκων και χημειοθεραπειών που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του (βλ.[28-30]).

Πολλά από αυτά τα μοντέλα αποτελούνται από μια συνήθη διαφορική εξίσωση (προκύπτει από την αρχή διατήρησης της μάζας, που εφαρμόζεται στο καρκινικό όγκο), η οποία περιγράφει την εξέλιξη του συνόρου του όγκου και από μια ή περισσότερες εξισώσεις αντίδρασης – διάχυσης, οι οποίες περιγράφουν την κατανομή της συγκέντρωσης των θρεπτικών συστατικών εντός του καρκινικού όγκου (οξυγόνο, γλυκόζη, κ.α), όπως και τη κατανομή της συγκέντρωσης των αναστολέων, GIFs (Growth – Inhibitory Factors).

Τα μοντέλα αυτά θεωρούν τον όγκο, ως μια σφαιρική μάζα κυττάρων που αποτελείται από δύο στρώματα. Ένα εξωτερικό στρώμα που περιλαμβάνει βιώσιμα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται και ένα εσωτερικό στρώμα, το οποίο αποτελείται από νεκρά κύτταρα (νεκρωτικός πυρήνας). Ωστόσο, πολλά μαθηματικά μοντέλα, περιλαμβάνουν και ένα ακόμη ενδιάμεσο στρώμα, το οποίο περιέχει κύτταρα σε μια αδρανή κατάσταση.

Το μοντέλο που θα παρουσιάσουμε περιγράφει την εξέλιξη ενός καρκινικού όγκου πριν την έναρξη της νέκρωσης και για λόγους απλότητας, θεωρούμε ότι έχουμε μόνο ένα θρεπτικό συστατικό και ένα είδος αναστολέα. Αποτελείται από μια ολοκληρω – διαφορική εξίσωση, η οποία περιγράφει την εξέλιξη του συνόρου του όγκου (προκύπτει από την αρχή διατήρησης της μάζας) και από δυο εξισώσεις αντίδρασης – διάχυσης, οι οποίες περιγράφουν την κατανομή της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα, αντίστοιχα.

Ο συνυπολογισμός των φαινομένων της κατανάλωσης και διάχυσης αναστολέων και θρεπτικών συστατικών κάνει το μοντέλο των M. Byrne, M.A.J. Chaplain (βλ.[23]) που θα παρουσιάσουμε, να μοιάζει με αυτά των Adam, Greenspan και Μαγγελάκη (βλ.[12-13]) και (βλ.[16–18]), έχοντας όμως κάποιες διαφορές. Συγκεκριμένα, μελετούν την ανάπτυξη όγκων σε *in vitro* καταστάσεις (δηλαδή σε πειραματικές καταστάσεις, που πραγματοποιούνται κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες έξω από ζωντανούς οργανισμούς), με αποτέλεσμα η διάχυση να αποτελεί το μοναδικό μηχανισμό για την τροφοδοσία του όγκου με θρεπτικά συστατικά και αναστολείς, γεγονός το οποίο δε συμβαίνει κατά κύριο λόγο σε *in vivo* καταστάσεις. Σε *in vivo* καταστάσεις ένας μη αγγειακός όγκος, πριν εμφανιστεί νεκρωτικός πυρήνας μπορεί να αγγειοποιηθεί, ως αποτέλεσμα των αγγειογόνων παραγόντων (TAF) (βλ.[19,20]), που εκκρίνονται από τον όγκο και διεγείρουν τα γειτονικά τριχοειδή αγγεία, αναγκάζοντας τα να δημιουργήσουν ένα δίκτυο αιμοφόρων αγγείων που μεταναστεύουν προς αυτόν και τελικά προσκολλώνται πάνω του, έχοντας σαν αποτέλεσμα η παροχή θρεπτικών συστατικών και αναστολέων να μη συμβαίνει κατά αποκλειστικότητα μέσω της διάχυσης από τους διπλανούς ιστούς, αλλά και μέσω του αίματος. Το μοντέλο που θα παραθέσουμε παρακάτω, μπορεί να συμπεριλάβει και την κατάσταση κατά την οποία ο όγκος δεν έχει αγγειοποιηθεί, αλλά και την περίπτωση ενός όγκου που έχει υποστεί αγγειογένεση.

Σαν αποτέλεσμα του γεγονότος ότι τα περισσότερα μοντέλα αφορούν την *in vitro* ανάπτυξη ενός όγκου, έχουμε το γεγονός να εξετάζουμε μόνο τους αναστολείς που εκκρίνονται από τους ίδιους, όπως για παράδειγμα στο μοντέλο των Adam και Μαγγελάκη (βλ.[16]), όπου εξετάζεται η επίδραση του αναστολέα ανάπτυξης (GIF), ο οποίος εκκρίνεται από τον νεκρωτικό του πυρήνα στην ανάπτυξη του όγκου.

Το γεγονός αυτό αποτέλεσε το έναυσμα για τη σύγκριση της δράσης ενός αντικαρκινικού φαρμάκου που χορηγείται μέσω διάχυσης από γειτονικούς ιστούς, με τη δράση ενός αντικαρκινικού φαρμάκου, που χορηγείται σε έναν αγγειοποιημένο όγκο μέσω του αίματος, με στόχο τη περαιτέρω μελέτη της συμπεριφοράς των αναστολέων. Τέλος, θα πρέπει να συνεκτιμηθούν και οι φυσικοί αναστολείς, οι οποίοι διεγείρονται από το ανοσοποιητικό σύστημα, σε απόκριση στο ξένο σώμα και οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την αδρανοποίηση ή ακόμη και για την εξαφάνιση κακοηθειών.

Αξιοσημείωτο γεγονός αποτελεί, η απόπτωση, (ο φυσιολογικός θάνατος των κυττάρων), η οποία είναι μάλλον υπεύθυνη για τη μείωση των καρκινικών κυττάρων σε ένα όγκο, και θα πρέπει να συμπεριληφθεί στο μοντέλο μας (στην ολοκληρό – διαφορική εξίσωση που περιγράφει την εξέλιξη του συνόρου του όγκου και προκύπτει από την αρχή διατήρησης της μάζας), σε αντίθεση με τα μοντέλα των Adam, Greenspan και Μαγγελάκη (βλ.[13, 17, 18]), που δεν την έχουν συμπεριλάβει. Αξίζει να σημειωθεί ότι και οι McElwain και Morris (βλ.[21]) έχουν ενσωματώσει την απόπτωση στο μοντέλο τους. Συγκεκριμένα στο μοντέλο τους θεωρούν ότι ο όγκος κάτω από ορισμένες συνθήκες βρίσκεται σε μια αδρανή κατάσταση χωρίς νεκρωτικό πυρήνα, η οποία αποτελείται από μια δομή, δύο στρωμάτων, ένα εξωτερικό στρώμα όπου τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται και το εσωτερικό στρώμα όπου τα κύτταρα βρίσκονται σε μια αδρανή κατάσταση καθώς τα θρεπτικά συστατικά δεν επαρκούν για την επιβίωση τους. Στο μοντέλο μας αντιθέτως, θεωρούμε ότι στην αντίστοιχη αδρανή κατάσταση, ο όγκος αποτελείται από μόνο ένα στρώμα, το οποίο περιέχει κύτταρα βιώσιμα, που πολλαπλασιάζονται ενώ υπάρχει μια ισορροπία ανάμεσα στη ροή και τη κατανάλωση θρεπτικών συστατικών.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό του μοντέλου μας, είναι η συνύπαρξη δυο χρονικών κλιμάκων. Η μία σχετίζεται με το ρυθμό ανάπτυξης του όγκου και η άλλη με τη διάχυση των θρεπτικών συστατικών. Για ένα όγκο που αναπτύσσεται ταχύτατα, (επιθετικό όγκο), έχει παρατηρηθεί αύξηση της ακτίνας του, με ρυθμό που μπορεί να ξεπερνά ακόμη και το $0,5mm/day$, ο οποίος μπορεί να θεωρηθεί μια τυπική κλίμακα ανάπτυξης του όγκου, ενώ μια τυπική κλίμακα διάχυσης μπορεί να αποτελέσει το $1min(\equiv \frac{L^2}{D}$, όπου, $D \approx 10^{-6}cm^2/s$, είναι ένας τυπικός συντελεστής διάχυσης και $L \approx 10^{-2}cm$ είναι μια τυπική κλίμακα μήκους). Εξαιτίας του γεγονότος, ότι η τυπική κλίμακα διάχυσης είναι κατά πολύ μικρότερη από την τυπική κλίμακα ανάπτυξης του όγκου, μπορούμε να τη θεωρήσουμε αμελητέα, εστιάζοντας έτσι στη μεγαλύτερη χρονική κλίμακα, αυτή της ανάπτυξης του όγκου και να επιτύχουμε μια προσέγγιση που αντιστοιχεί σε μια σχεδόν στάσιμη κατάσταση θεωρώντας, $\frac{\partial}{\partial t} \equiv 0$ σε κάθε εξίσωση αντίδρασης – διάχυσης.

4.2 Ανάλυση του μοντέλου

Θεωρώντας ότι ο όγκος αποτελεί μια σφαιρική μάζα που αναπτύσσεται σε τρισδιάστατο χώρο και υποθέτοντας ότι έχουμε ακτινική συμμετρία, χρησιμοποιούμε ένα μοντέλο μιας διάστασης για να περιγράψουμε την εξέλιξη του.

Όπως έχει αναφερθεί και στην εισαγωγή του παρόντος κεφαλαίου το μοντέλο που θα μελετήσουμε, αποτελείται από δυο εξισώσεις αντίδρασης – διάχυσης που περιγράφουν τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα αντίστοιχα. Συγκεκριμένα αν συμβολίσουμε με $u(x, t)$ τη συγκέντρωση μιας ουσίας που διαχέεται κατά μήκος μιας διάστασης και με $\varphi(x, t)$ τη συνάρτηση ροής της u στο x τη χρονική στιγμή t , τότε προκύπτει ο νόμος διατήρησης σε διαφορική μορφή:

$$\frac{\partial u}{\partial t}(x, t) + \frac{\partial \varphi}{\partial x}(x, t) = f(x, t, u) \quad 0 < x < R, \quad t > 0$$

όπου εφαρμόζοντας το νόμο του Fick:

$$\varphi(x, t) = -D \frac{\partial u}{\partial x}(x, t),$$

(όπου D : σταθερά, η οποία σχετίζεται με τη ταχύτητα του φαινομένου της διάχυσης και ονομάζεται σταθερά διάχυσης)

προκύπτει η εξίσωση αντίδρασης – διάχυσης (βλ.[3]):

$$\frac{\partial u}{\partial t}(x, t) = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}(x, t) + f(x, t, u) \quad 0 < x < R, \quad t > 0,$$

με $f(x, t, u)$, να αποτελεί τον πηγαίο όρο.

Αντίστοιχα για μια ουσία που διαχέεται στο τρισδιάστατο χώρο \mathbb{R}^3 , έχουμε την εξίσωση αντίδρασης - διάχυσης:

$$\frac{\partial u}{\partial t}(x, t) = D \Delta u(x, t) + f(x, t, u) \quad x \in \mathbb{R}^3, \quad t > 0.$$

Θεωρώντας, σφαιρικές συντεταγμένες στον χώρο \mathbb{R}^3 :

$$x = r \sin \varphi \cos \theta, \quad y = r \sin \varphi \sin \theta, \quad z = r \cos \varphi$$

όπου,

$$0 \leq \theta < 2\pi, \quad 0 \leq \varphi \leq \pi, \quad r > 0.$$

Από τη Λαπλασιανή σε σφαιρικές συντεταγμένες:

$$\Delta u = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 u_r) + \frac{1}{r^2 \sin \varphi} \frac{\partial}{\partial \varphi} (\sin \varphi u_\varphi) + \frac{1}{r^2 \sin \varphi} u_{\theta\theta},$$

έχοντας ακτινική συμμετρία, (άρα έχουμε εξάρτηση μόνο από την ακτίνα r), προκύπτει:

$$\Delta u = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 u_r)$$

οπότε, αντικαθιστώντας παραπάνω προκύπτει η εξίσωση αντίδρασης – διάχυσης:

$$\frac{\partial u}{\partial t} (r, t) = D \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 u_r) + f(r, t, u) \quad 0 < r < R(t), \quad t > 0.$$

Αν θεωρήσουμε τώρα, $u = \sigma$, όπου $\sigma = \sigma(r, t)$ η συγκέντρωση του θεραπευτικού συστατικού στο εσωτερικό του όγκου, τότε η εξίσωση αντίδρασης - διάχυσης που προκύπτει, σύμφωνα με τα παραπάνω είναι:

$$\frac{\partial \sigma}{\partial t} (r, t) = D_1 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \sigma_r) + f_1(r, t, \sigma), \quad 0 < r < R(t), \quad t > 0, \quad (4.1)$$

όπου,

$$f_1(r, t, \sigma) = \Gamma(\sigma_B - \sigma) - \lambda\sigma - g_1(\sigma, \beta): \text{ ο πηγαίος όρος.}$$

και:

- $\frac{\partial \sigma}{\partial t}$: ο ρυθμός μεταβολής της συγκέντρωσης του θεραπευτικού συστατικού
- D_1 : ο συντελεστής διάχυσης του θεραπευτικού συστατικού στο εσωτερικό του όγκου.
- Γ : ο ρυθμός αίματος ανά μονάδα μήκους, θεωρείται σταθερός και στη περίπτωση ενός μη αγγειακού όγκου ισχύει: $\Gamma = 0$.
- σ_B : η συγκέντρωση του θεραπευτικού συστατικού στα αιμοφόρα αγγεία.
- $\lambda\sigma$: ο ρυθμός κατανάλωσης του θεραπευτικού συστατικού στο εσωτερικό του όγκου.
- $g_1(\sigma, \beta)$: αναφέρεται στη δράση του αναστολέα και παριστάνει το ρυθμό κατανάλωσης του θεραπευτικού συστατικού από αυτόν.

Συγκεκριμένα, ο όρος:

$$D_1 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 u_r),$$

εκφράζει την παροχή του θεραπευτικού συστατικού στον όγκο μέσω διάχυσης από διπλανούς ιστούς, ενώ ο όρος:

$$\Gamma(\sigma_B - \sigma),$$

εκφράζει την παροχή του θρεπτικού συστατικού στον όγκο μέσω των αιμοφόρων αγγείων, στη περίπτωση ενός αγγειοποιημένου όγκου. Για τη μορφή της συνάρτησης $g_1(\sigma, \beta)$, θα αναφερθούμε στην υποενότητα 5.2.2.

Αν θεωρήσουμε τώρα, $u = \beta$, όπου $\beta = \beta(r, t)$ η συγκέντρωση του αναστολέα, τότε η εξίσωση διάχυσης αντίδρασης που προκύπτει, είναι:

$$\frac{\partial \beta}{\partial t}(r, t) = D_2 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \beta_r) + f_2(r, t, \sigma), \quad 0 < r < R(t), \quad t > 0, \quad (4.2)$$

όπου,

$$f_2(r, t, \sigma) = -g_2(\sigma, \beta): \text{ ο πηγαίος όρος.}$$

και

- $\frac{\partial \beta}{\partial t}$: ο ρυθμός μεταβολής της συγκέντρωσης του αναστολέα
- D_2 : ο συντελεστής διάχυσης του αναστολέα.

Η διάχυση του αναστολέα εκφράζεται μέσω του όρου:

$$D_2: \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \beta_r),$$

ενώ για τη μορφή της συνάρτησης $g_2(\sigma, \beta)$, θα αναφερθούμε στην υποενότητα 4.2.2., όπου για χάρη απλότητας οι πηγές και απαγωγές συγκεντρώνονται σε ένα όρο.

Η μάζα του καρκινικού όγκου είναι ίση με $p \cdot V$, όπου V : ο όγκος του καρκινικού όγκου και p : η πυκνότητα των κυττάρων. Όπως είναι λογικό ο ρυθμός ανάπτυξης του όγκου εξαρτάται από το ρυθμό με τον οποίο πολλαπλασιάζονται τα κύτταρα στο εσωτερικό του. Αν συμβολίσουμε με $S(\sigma, \beta)$ (για τη μορφή της συνάρτησης $S(\sigma, \beta)$, θα αναφερθούμε στην υποενότητα 4.2.1.) το ρυθμό πολλαπλασιασμού των κυττάρων σε ένα σημείο εντός του όγκου και θεωρήσουμε τη πυκνότητα (p) των κυττάρων σταθερή, τότε εφαρμόζοντας την αρχή διατήρησης της μάζας, (εφόσον η πυκνότητα είναι σταθερή η αρχή διατήρησης μάζας είναι ισοδύναμη με την αρχή διατήρησης του όγκου (βλ.[22])) προκύπτει η ολοκληρό – διαφορική εξίσωση που περιγράφει την εξέλιξη της εξωτερικής ακτίνας $R(t)$ του καρκινικού όγκου. Συγκεκριμένα, έχουμε:

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{4}{3} \pi R^3 \right) = \int_V S(\sigma, \beta) r^2 \sin \phi dr d\theta d\phi, \quad (4.3)$$

όπου το ολοκλήρωμα εκφράζει το ρυθμό πολλαπλασιασμού των κυττάρων σε ολόκληρο τον όγκο και ο όρος:

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{4}{3} \pi R^3 \right),$$

το ρυθμό μεταβολής του όγκου, του καρκινικού όγκου.

Εφαρμόζοντας την εξίσωση (4.3), λόγω της ακτινικής συμμετρίας προκύπτει:

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{4}{3} \pi R^3 \right) = \int_V S(\sigma, \beta) r^2 \sin \varphi dr d\theta d\varphi,$$

οπότε,

$$\frac{4}{3} 3\pi R^2 \frac{dR}{dt} = \int_0^{2\pi} \int_0^\pi \sin \varphi d\varphi d\theta \int_0^{R(t)} S(\sigma, \beta) r^2 dr,$$

άρα,

$$4\pi R^2 \frac{dR}{dt} = 4\pi \int_0^{R(t)} S(\sigma, \beta) r^2 dr,$$

από όπου τελικά προκύπτει:

$$\frac{dR}{dt} = \frac{1}{R^2} \int_0^{R(t)} S(\sigma, \beta) r^2 dr. \quad (4.4)$$

Η εξίσωση (4.4) αποτελεί την ολοκληρο – διαφορική εξίσωση που περιγράφει την εξέλιξη της εξωτερικής ακτίνας $R(t)$ του καρκινικού όγκου.

Για την καλή τοποθέτηση του παραβολικού προβλήματος μας, εκτός από τις εξισώσεις (4.1), (4.2) και (4.4) οι οποίες περιγράφουν τη κατανομή της συγκέντρωσης του θεραπευτικού συστατικού, τη κατανομή της συγκέντρωσης του αναστολέα και την εξέλιξη της εξωτερικής ακτίνας του όγκου αντίστοιχα, απαραίτητες είναι να οριστούν και οι αρχικές και συνοριακές συνθήκες του προβλήματος.

Για τις αρχικές συνθήκες του θεραπευτικού συστατικού και του αναστολέα, ορίζουμε:

$$\sigma(r, 0) = \sigma_0(r), \quad \beta(r, 0) = \beta_0(r),$$

ενώ για την αρχική ακτίνα ορίζουμε:

$$R(0) = R_0.$$

Για τις συνοριακές συνθήκες έχουμε ότι λόγω ακτινικής συμμετρίας οι συνοριακές συνθήκες στο $r = 0$, είναι τύπου Neumann (βλ.[23]), οπότε ορίζονται από τις σχέσεις:

$$\frac{\partial \sigma}{\partial r}(0, t) = 0 \quad \text{και} \quad \frac{\partial \beta}{\partial r}(0, t) = 0,$$

ενώ στο εξωτερικό σύνορο $r = R(t)$, τη χρονική στιγμή t , οι συγκεντρώσεις του
θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα αντίστοιχα, είναι:

$$\sigma(R, t) = \sigma_R(t) \quad \text{και} \quad \beta(R, t) = \beta_R(t).$$

Επομένως, το πρόβλημα αρχικών – συνοριακών συνθηκών που περιγράφει το μοντέλο
μας δίνεται από τις παρακάτω εξισώσεις:

Η εξίσωση που περιγράφει τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού στον όγκο, είναι:

$$\frac{\partial \sigma}{\partial t}(r, t) = D_1 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \sigma_r) + \Gamma(\sigma_B - \sigma) - \lambda \sigma - g_1(\sigma, \beta), \quad (4.5)$$

όπου, $0 < r < R(t)$, $t > 0$.

Η εξίσωση που περιγράφει τη συγκέντρωση του αναστολέα στον όγκο, έχει τη μορφή:

$$\frac{\partial \beta}{\partial t}(r, t) = D_2 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \beta_r) - g_2(\sigma, \beta), \quad (4.6)$$

όπου, $0 < r < R(t)$, $t > 0$.

Η εξίσωση που περιγράφει την εξέλιξη της εξωτερικής ακτίνας του όγκου, έχει τη μορφή:

$$\frac{dR}{dt} = \frac{1}{R^2} \int_0^{R(t)} S(\sigma, \beta) r^2 dr, \quad (4.7)$$

όπου, $t \geq 0$.

Οι συνοριακές - αρχικές συνθήκες του θρεπτικού συστατικού, είναι:

$$\frac{\partial \sigma}{\partial r}(0, t) = 0, \quad \sigma(r, 0) = \sigma_0(r), \quad \sigma(R, t) = \sigma_R(t), \quad (4.8)$$

όπου, $0 \leq r < R(t)$, $t \geq 0$.

Οι συνοριακές - αρχικές συνθήκες του αναστολέα, είναι:

$$\frac{\partial \beta}{\partial r}(0, t) = 0, \quad \beta(r, 0) = \beta_0(r), \quad \beta(R, t) = \beta_R(t), \quad (4.9)$$

όπου, $0 \leq r < R(t)$, $t \geq 0$,

ενώ η αρχική ακτίνα του καρκινικού όγκου, είναι:

$$R(0) = R_0 \quad (4.10)$$

4.2.1 Μορφές του ρυθμού κυτταρικού πολλαπλασιασμού.

Παραθέτουμε τις μορφές που μπορεί να έχει ο ρυθμός κυτταρικού πολλαπλασιασμού $S(\sigma, \beta)$, ανάλογα με την ύπαρξη ή μη ενός αναστολέα ([βλ. 23]).

- Στη περίπτωση όπου έχουμε απουσία αναστολέα ($\beta = 0$), προκύπτει:

$$S(\sigma, \beta) = s\sigma\left(1 - \frac{\sigma}{\hat{\sigma}}\right),$$

η οποία αποτελεί τη λογιστική εξίσωση και ο όρος: $s\sigma$, παριστάνει το ρυθμό των γεννήσεων των κυττάρων, ενώ ο όρος: $-\frac{s\sigma^2}{\hat{\sigma}}$, παριστάνει το ρυθμό των θανάτων των κυττάρων με, $s, \hat{\sigma}$: σταθερές και η παράμετρος $\hat{\sigma}$ αποτελεί τη φέρουσα ικανότητα του συστήματος για τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού.

- Στη περίπτωση όπου έχουμε παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$), προκύπτει:

$$S(\sigma, \beta) = s\sigma\left(1 - \frac{\sigma}{\hat{\sigma}}\right)\left(1 - \frac{\beta}{\hat{\beta}}\right),$$

όπου $\hat{\beta}$: σταθερά και αποτελεί τη φέρουσα ικανότητα του συστήματος για τη συγκέντρωση του αναστολέα.

Για λόγους απλότητας μπορούμε να θεωρήσουμε τη γραμμική μορφή του ρυθμού πολλαπλασιασμού των κυττάρων που δίνεται από την εξίσωση:

$$S(\sigma, \beta) = s(\sigma - \hat{\sigma})\left(1 - \frac{\beta}{\hat{\beta}}\right).$$

Σε κάθε περίπτωση, εξαιτίας της φύσης των παραμέτρων $\hat{\sigma}$ και $\hat{\beta}$ (αποτελούν το μέγιστο των τιμών των συγκεντρώσεων του θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα, αντίστοιχα) για να έχουμε αποδεκτές λύσεις θα πρέπει να ισχύει: $\sigma \leq \hat{\sigma}$ και $\beta \leq \hat{\beta}$.

Τέλος, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι στο μοντέλο που παρουσιάσαμε παραπάνω θεωρούμε πως υπάρχει θάνατος των κυττάρων μόνο εξαιτίας απόπτωσης και όχι από έλλειψη θρεπτικών συστατικών (υποσιτισμό των κυττάρων). Συνεπώς, αν θεωρήσουμε σ_{nec} τη συγκέντρωση των θρεπτικών συστατικών, κάτω από την οποία έχουμε θάνατο των κυττάρων από υποσιτισμό, για το μοντέλο μας θα πρέπει για κάθε $t > 0$ και για κάθε $0 \leq r \leq R(t)$ να ισχύει: $\sigma > \sigma_{nec}$.

4.2.2 Οι μορφές του ρυθμού πολλαπλασιασμού των κυττάρων και των πηγαίων όρων που προκύπτουν ως απόρροια της δράσης των αναστολέων.

Ένας αναστολέας θεωρούμε ότι δρα, είτε μειώνοντας το ρυθμό με τον οποίο πολλαπλασιάζονται τα καρκινικά κύτταρα είτε μειώνοντας (καταστρέφοντας) τα θρεπτικά συστατικά, τα οποία είναι απαραίτητα για την επιβίωση τους. Θεωρώντας για λόγους απλότητας, ότι οι συναρτήσεις $g_1(\sigma, \beta)$ και $g_2(\sigma, \beta)$, εξαρτώνται μόνο από τη μεταβλητή β , όπου:

$g_1(\sigma, \beta)$: παριστάνει το ρυθμό κατανάλωσης του θρεπτικού συστατικού από τον αναστολέα και

$g_2(\sigma, \beta)$: παριστάνει το πηγαίο όρο στην εξίσωση που περιγράφει τη κατανομή της συγκέντρωσης του αναστολέα

διακρίνουμε τις παρακάτω περιπτώσεις (βλ. [23]).

- Αν έχουμε απουσία αναστολέα ($\beta = 0$), τότε $g_1 = g_2 = 0$ και για το ρυθμό πολλαπλασιασμού των κυττάρων έχουμε: $S(\sigma, \beta) = s(\sigma - \hat{\sigma})$.
- Παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$), διακρίνουμε τις παρακάτω υποπεριπτώσεις:
 - Ο αναστολέας επηρεάζει το ρυθμό με τον οποίο πολλαπλασιάζονται τα καρκινικά κύτταρα και καθόλου τη συγκέντρωση των θρεπτικών συστατικών, τότε προκύπτει:

$$g_1 = 0, \quad g_2 = \gamma_2 \beta \quad \text{και} \quad S(\sigma, \beta) = s(\sigma - \hat{\sigma})\left(1 - \frac{\beta}{\beta}\right).$$

- Ο αναστολέας επηρεάζει τη συγκέντρωση των θρεπτικών συστατικών και καθόλου το ρυθμό με τον οποίο πολλαπλασιάζονται τα καρκινικά κύτταρα, τότε προκύπτει:

$$g_1 = \gamma_1 \beta, \quad g_2 = \gamma_2 \beta \quad \text{και} \quad S(\sigma, \beta) = s(\sigma - \hat{\sigma}).$$

- Ο αναστολέας επηρεάζει και το ρυθμό με τον οποίο πολλαπλασιάζονται τα καρκινικά κύτταρα και τη συγκέντρωση των θρεπτικών συστατικών, τότε προκύπτει:

$$g_1 = \gamma_1 \beta, \quad g_2 = \gamma_2 \beta \quad \text{και} \quad S(\sigma, \beta) = s(\sigma - \hat{\sigma})\left(1 - \frac{\beta}{\beta}\right).$$

4.3 Κανονικοποίηση του προβλήματος.

Η κανονικοποίηση αποτελεί μια από τις πιο χρήσιμες διαδικασίες στη μαθηματική μοντελοποίηση διαφόρων φυσικών φαινομένων. Λέγοντας κανονικοποίηση, εννοούμε την επιλογή νέων, συνήθως αδιάστατων μεταβλητών και την επαναδιατύπωση του προβλήματος με τη βοήθεια αυτών. Η διαδικασία αυτή καθίσταται εκτός από χρήσιμη και αναγκαία, καθώς με τον τρόπο αυτό μπορούμε να συγκρίνουμε την τάξη μεγέθους διαφόρων όρων μιας εξίσωσης και να παραλείψουμε τους μικρούς όρους που εμφανίζονται σε αυτή.

Σημαντικό ρόλο στην όλη διαδικασία της κανονικοποίησης αποτελεί ο προσδιορισμός των χαρακτηριστικών μεγεθών αναφοράς των μεταβλητών (εξαρτημένων – ανεξάρτητων) του προβλήματος. Ο προσδιορισμός των χαρακτηριστικών μεγεθών αναφοράς γίνεται από συνδυασμό διαφόρων διαστατικών σταθερών του προβλήματος και πρέπει να είναι περίπου της ίδιας τάξης μεγέθους με το μέγεθος που χαρακτηρίζουν (βλ.[3]).

Θεωρούμε τις αδιάστατες ανεξάρτητες μεταβλητές:

- Για τη κλίμακα μήκους:

$$\bar{r} = \frac{r}{R_0}$$

- Για τη κλίμακα χρόνου:

$$\bar{t} = \frac{t}{T}$$

ενώ για τις αδιάστατες εξαρτημένες μεταβλητές, έχουμε:

έστω, $\Sigma = \max_{0 \leq r \leq R(t)} \{ \sigma_0(r) \}$, η χαρακτηριστική συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού, η οποία ορίζεται ως το μέγιστο της συγκέντρωσης σε κάποιο σημείο εντός του καρκινικού όγκου, τότε:

- Για τη κλίμακα συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού στον όγκο:

$$\bar{\sigma}(\bar{r}, \bar{t}) = \frac{\sigma(r, t)}{\Sigma} .$$

- Για τη κλίμακα συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού στα αγγεία:

$$\bar{\sigma}_B = \frac{\sigma_B}{\Sigma} .$$

- Για τη κλίμακα συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού στο εξωτερικό σύνορο του όγκου:

$$\overline{\sigma}_R(\bar{r}, \bar{t}) = \frac{\sigma_R(r, t)}{\Sigma}.$$

- Για τη κλίμακα συγκέντρωσης της αρχικής τιμής του θρεπτικού συστατικού:

$$\overline{\sigma}_0(\bar{r}) = \frac{\sigma_0(r)}{\Sigma}.$$

- Για τη κλίμακα συγκέντρωσης της φέρουσας ικανότητας της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού:

$$\overline{\sigma} = \frac{\hat{\sigma}}{\Sigma}.$$

Έστω, B : η χαρακτηριστική συγκέντρωση του αναστολέα, τότε:

- Για τη κλίμακα συγκέντρωσης του αναστολέα:

$$\overline{\beta}(\bar{r}, \bar{t}) = \frac{\beta(r, t)}{B}.$$

- Για τη κλίμακα συγκέντρωσης του αναστολέα στο εξωτερικό σύνορο του όγκου:

$$\overline{\beta}_R(\bar{r}, \bar{t}) = \frac{\beta_R(r, t)}{B}.$$

- Για τη κλίμακα συγκέντρωσης της αρχικής τιμής του αναστολέα:

$$\overline{\beta}_0(\bar{r}) = \frac{\beta_0(r)}{B}.$$

- Για τη κλίμακα συγκέντρωσης της φέρουσας ικανότητας της συγκέντρωσης του αναστολέα:

$$\overline{\beta} = \frac{\hat{\beta}}{B}.$$

Τέλος, για τη κλίμακα της εξωτερικής ακτίνας $R(t)$, θέτουμε:

$$\overline{R}(\bar{t}) = \frac{R(t)}{R_0}.$$

Αντικαθιστώντας στην εξίσωση (4.5), όπου έχουμε θεωρήσει για λόγους απλότητας:

$$g_1(\sigma, \beta) = \gamma_1 \beta, \text{ προκύπτει:}$$

$$\frac{\Sigma}{T} \frac{\partial \bar{\sigma}}{\partial \bar{t}} = D_1 \frac{1}{\bar{r}^2 R_0^2} \frac{\partial}{\partial \bar{r}} \left(\bar{r}^2 R_0^2 \frac{\Sigma \partial \bar{\sigma}}{R_0 \partial \bar{r}} \right) + \Gamma \Sigma (\bar{\sigma}_B - \bar{\sigma}) - \lambda \Sigma \bar{\sigma} - \gamma_1 B \bar{\beta}.$$

Πολλαπλασιάζοντας με: $\frac{R_0^2}{\Sigma D_1}$, έχουμε:

$$\frac{R_0^2}{D_1 T} \frac{\partial \bar{\sigma}}{\partial \bar{t}} = \frac{1}{\Sigma \bar{r}^2} \frac{\partial}{\partial \bar{r}} \left(\bar{r}^2 R_0^2 \frac{\Sigma \partial \bar{\sigma}}{R_0 \partial \bar{r}} \right) + \Gamma \frac{R_0^2}{D_1} (\bar{\sigma}_B - \bar{\sigma}) - \lambda \frac{R_0^2}{D_1} \bar{\sigma} - \gamma_1 \frac{R_0^2}{\Sigma D_1} B \bar{\beta}.$$

Θέτουμε:

$$\bar{\Gamma} = \frac{\Gamma R_0^2}{D_1}, \quad \bar{\lambda} = \frac{\lambda R_0^2}{D_1}, \quad \bar{\gamma}_1 = \frac{\gamma_1 B R_0^2}{\Sigma D_1},$$

εισάγουμε την παράμετρο: $\varepsilon = \frac{R_0^2}{D_1 T}$, για την οποία εξαιτίας του γεγονότος ότι στο

πρόβλημα μας υπάρχουν δυο κλίμακες χρόνου:

- ο χρόνος διπλασιασμού του όγκου: $T \sim 1 \text{ day}$

και

- ο χρόνος διάχυσης: $\frac{R_0^2}{D_1} \sim 1 \text{ min}$ (η μικρότερη χρονική κλίμακα)

ισχύει: $0 < \varepsilon \ll 1$.

Άρα, η τελευταία εξίσωση γράφεται:

$$\varepsilon \frac{\partial \bar{\sigma}}{\partial \bar{t}} = \frac{1}{\bar{r}^2} \frac{\partial}{\partial \bar{r}} \left(\bar{r}^2 \frac{\partial \bar{\sigma}}{\partial \bar{r}} \right) + \bar{\Gamma} (\bar{\sigma}_B - \bar{\sigma}) - \bar{\lambda} \bar{\sigma} - \bar{\gamma}_1 \bar{\beta}.$$

Όμοια, για την εξίσωση (4.6), όπου έχουμε θεωρήσει για λόγους απλότητας:

$g_2(\sigma, \beta) = \gamma_2 \beta$, προκύπτει:

$$\frac{B}{T} \frac{\partial \bar{\beta}}{\partial \bar{t}} = D_2 \frac{1}{\bar{r}^2 R_0^2} \frac{\partial}{\partial \bar{r}} \left(\bar{r}^2 R_0^2 \frac{B \partial \bar{\beta}}{R_0 \partial \bar{r}} \right) - \gamma_2 B \bar{\beta}.$$

Πολλαπλασιάζοντας με: $\frac{R_0^2}{B D_1}$ οπότε, έχουμε:

$$\frac{R_0^2}{D_1 T} \frac{\partial \bar{\beta}}{\partial \bar{t}} = \frac{D_2}{B D_1 \bar{r}^2} \frac{\partial}{\partial \bar{r}} \left(\bar{r}^2 R_0^2 \frac{B \partial \bar{\beta}}{R_0 \partial \bar{r}} \right) - \gamma_2 \frac{R_0^2}{D_1} \bar{\beta}.$$

Θέτουμε:

$$\bar{D}_2 = \frac{D_2}{D_1} \quad \text{και} \quad \bar{\gamma}_2 = \frac{\gamma_2 R_0^2}{D_1},$$

άρα η τελευταία εξίσωση γράφεται:

$$\varepsilon \frac{\partial \bar{\beta}}{\partial \bar{t}} = \frac{D_2}{\bar{r}^2} \frac{\partial}{\partial \bar{r}} \left(\bar{r}^2 \frac{\partial \bar{\beta}}{\partial \bar{r}} \right) - \gamma_2 \bar{\beta}.$$

Για την εξίσωση (4.7), θέτοντας: $\bar{S}(\bar{\sigma}, \bar{\beta}) = T \cdot S(\sigma, \beta)$, προκύπτει:

$$\frac{R_0}{T} \frac{\partial \bar{R}}{\partial \bar{t}} = \frac{1}{TR_0^2 \bar{R}^2} \int_0^{\bar{R}(\bar{t})} \bar{S}(\bar{\sigma}, \bar{\beta}) R_0^2 \bar{r}^2 R_0 d\bar{r},$$

οπότε,

$$\frac{\partial \bar{R}}{\partial \bar{t}} = \frac{1}{\bar{R}^2} \int_0^{\bar{R}(\bar{t})} \bar{S}(\bar{\sigma}, \bar{\beta}) \bar{r}^2 d\bar{r}.$$

Τέλος, για τις αρχικές και συνοριακές συνθήκες: (4.8) - (4.10), προκύπτουν:

$$\frac{\Sigma \partial \bar{\sigma}}{R_0 \partial \bar{r}}(0, \bar{t}) = 0 \quad \text{ή} \quad \frac{\partial \bar{\sigma}}{\partial \bar{r}}(0, \bar{t}) = 0$$

και

$$\Sigma \bar{\sigma}(\bar{r}, 0) = \Sigma \bar{\sigma}_0(\bar{r}) \quad \text{ή} \quad \bar{\sigma}(\bar{r}, 0) = \bar{\sigma}_0(\bar{r})$$

και

$$\Sigma \bar{\sigma}(\bar{R}, t) = \Sigma \bar{\sigma}_R(\bar{t}) \quad \text{ή} \quad \bar{\sigma}(\bar{R}, t) = \bar{\sigma}_R(\bar{t})$$

Όπως, επίσης,

$$\frac{B \partial \bar{\beta}}{R_0 \partial \bar{r}}(0, \bar{t}) = 0 \quad \text{ή} \quad \frac{\partial \bar{\beta}}{\partial \bar{r}}(0, \bar{t}) = 0$$

και

$$B \bar{\beta}(\bar{r}, 0) = B \bar{\beta}_0(\bar{r}) \quad \text{ή} \quad \bar{\beta}(\bar{r}, 0) = \bar{\beta}_0(\bar{r})$$

και

$$B \bar{\beta}(\bar{R}, t) = B \bar{\beta}_R(\bar{t}) \quad \text{ή} \quad \bar{\beta}(\bar{R}, t) = \bar{\beta}_R(\bar{t}).$$

Τέλος, έχουμε:

$$\bar{R}(0) = 1.$$

Αν θεωρήσουμε για λόγους απλότητας στο συμβολισμό τις αδιάστατες μεταβλητές χωρίς τις παύλες, παίρνουμε το κανονικοποιημένο πρόβλημα αρχικών – συνοριακών συνθηκών:

Η εξίσωση που περιγράφει τη κανονικοποιημένη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού στον όγκο, έχει τη μορφή:

$$\varepsilon \frac{\partial \sigma}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) + \Gamma (\sigma_B - \sigma) - \lambda \sigma - \gamma_1 \beta, \quad (4.11)$$

όπου, $0 < r < R(t)$, $t > 0$.

Η εξίσωση που περιγράφει τη κανονικοποιημένη συγκέντρωση του αναστολέα στον όγκο, είναι:

$$\varepsilon \frac{\partial \beta}{\partial t} = \frac{D_2}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \beta}{\partial r} \right) - \gamma_2 \beta, \quad (4.12)$$

όπου, $0 < r < R(t)$, $t > 0$.

Επιπλέον, η εξίσωση που περιγράφει την εξέλιξη της κανονικοποιημένης ακτίνας του όγκου, έχει τη μορφή:

$$\frac{\partial R}{\partial t} = \frac{1}{R^2} \int_0^{R(t)} S(\sigma, \beta) r^2 dr, \quad (4.13)$$

όπου, $t \geq 0$.

Οι αρχικές – συνοριακές συνθήκες για τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού, είναι:

$$\frac{\partial \sigma}{\partial r} (0, t) = 0, \quad \sigma(r, 0) = \sigma_0(r), \quad \sigma(R, t) = \sigma_R(t), \quad (4.14)$$

όπου, $0 \leq r \leq R(t)$, $t \geq 0$.

Οι αρχικές – συνοριακές συνθήκες για τη συγκέντρωση του αναστολέα, είναι:

$$\frac{\partial \beta}{\partial r} (0, t) = 0, \quad \beta(r, 0) = \beta_0(r), \quad \beta(R, t) = \beta_R(t), \quad (4.15)$$

όπου, $0 \leq r < R(t)$, $t \geq 0$.

Τέλος, για την αρχική ακτίνα του καρκινικού όγκου, έχουμε:

$$R(0) = 1, \quad (4.16)$$

όπου, $0 < \varepsilon = \frac{R_0^2}{D_1 \cdot T} \ll 1$.

4.4 Στάσιμη λύση απουσία αναστολέα

Για απλούστευση των αποτελεσμάτων μελετάμε τη στάσιμη λύση του μοντέλου απουσία αναστολέα, δηλαδή για $\beta = 0$. Συμβολίζουμε με $\sigma = \sigma_{st}$ και $R = R_{st}$, τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού και την ακτίνα του καρκινικού όγκου αντίστοιχα, στη στάσιμη κατάσταση. Θεωρώντας ότι $\frac{\partial}{\partial t} \equiv 0$ (δεν υπάρχει εξάρτηση από το χρόνο) στις σχέσεις (4.11) – (4.16), εξάγουμε τις εξισώσεις που περιγράφουν το μοντέλο μη νεκρωτικού πυρήνα απουσία αναστολέα κατά τη στάσιμη κατάσταση.

Η εξίσωση που περιγράφει τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού κατά τη στάσιμη κατάσταση, είναι:

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma_{st}}{\partial r} \right) + \Gamma (\sigma_B - \sigma_{st}) - \lambda \sigma_{st} = 0,$$

οπότε,

$$\frac{2}{r} \frac{\partial \sigma_{st}}{\partial r} + \frac{\partial^2 \sigma_{st}}{\partial r^2} + \Gamma (\sigma_B - \sigma_{st}) - \lambda \sigma_{st} = 0,$$

άρα,

$$r^2 \cdot \frac{\partial^2 \sigma_{st}}{\partial r^2} + 2r \cdot \frac{\partial \sigma_{st}}{\partial r} - \sigma_{st} (\Gamma + \lambda) r^2 = -\Gamma \sigma_B r^2. \quad (4.17)$$

Θεωρούμε ότι κατά τη στάσιμη κατάσταση ο καρκινικός όγκος αποτελεί μια σφαίρα σταθερής ακτίνας R_{st} και η εξίσωση που περιγράφει την ακτίνα του καρκινικού όγκου, δίνεται από τη παρακάτω σχέση:

$$\frac{1}{R^2} \int_0^{R_{st}} s(\sigma_{st} - \hat{\sigma}) r^2 dr = 0,$$

οπότε,

$$\int_0^{R_{st}} \sigma_{st} \cdot r^2 dr = \int_0^{R_{st}} \hat{\sigma} \cdot r^2 dr,$$

άρα,

$$\int_0^{R_{st}} \sigma_{st} \cdot r^2 dr = \frac{\hat{\sigma} \cdot R_{st}^3}{3}. \quad (4.18)$$

Οι συνοριακές συνθήκες κατά τη στάσιμη κατάσταση, είναι:

$$\frac{\partial \sigma_{st}}{\partial r}(0) = 0, \quad \sigma_{st}(R_{st}) = \sigma_{R_{st}}. \quad (4.19)$$

Οι αρχικές συνθήκες στη στάσιμη κατάσταση είναι περιττές, καθώς δεν υπάρχει εξάρτηση από το χρόνο.

Η εξίσωση (4.17), που περιγράφει τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού κατά τη στάσιμη κατάσταση, είναι μη ομογενή μερική διαφορική εξίσωση, Bessel, μηδενικής τάξης. Η γενική λύση της είναι άθροισμα της γενικής λύσης της αντίστοιχη ομογενούς και μιας μερικής λύσης της μη ομογενούς, δηλαδή $\sigma_{st} = \sigma_{st}^{om} + \sigma_{st}^{μερ}$.

Για την εύρεση της γενικής λύσης της αντίστοιχης ομογενούς μερικής διαφορικής εξίσωσης:

$$r^2 \cdot \frac{\partial^2 \sigma_{st}}{\partial r^2} + 2r \cdot \frac{\partial \sigma_{st}}{\partial r} - \sigma_{st}(\Gamma + \lambda)r^2 = 0,$$

αναζητούμε, λύσεις της μορφής:

$$\sigma_{st}(r, t) = \frac{e^{qr}}{r},$$

όπου οι μερικές χωρικές παράγωγοι πρώτης και δεύτερης τάξης αντίστοιχα, για τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού δίνονται από τις παρακάτω σχέσεις:

$$\frac{\partial \sigma_{st}}{\partial r}(r, t) = -\frac{e^{qr}}{r^2} + \frac{qe^{qr}}{r^2}$$

και

$$\frac{\partial^2 \sigma_{st}}{\partial r^2}(r, t) = -\frac{2qe^{qr}}{r^2} + \frac{2e^{qr}}{r^3} + \frac{q^2 e^{qr}}{r}.$$

Αντικαθιστώντας στην τελευταία εξίσωση προκύπτει:

$$q^2 = \Gamma + \lambda, \text{ οπότε } q = \pm\sqrt{\Gamma + \lambda}.$$

Άρα,

$$\sigma_{st}^{om} = c_1 \cdot \frac{e^{\sqrt{\Gamma + \lambda} \cdot r}}{r} + c_2 \cdot \frac{e^{-\sqrt{\Gamma + \lambda} \cdot r}}{r},$$

όπου c_1, c_2 αυθαίρετες σταθερές που πρέπει να προσδιοριστούν.

Για την εύρεση μιας μερικής λύσης της εξίσωσης (4.17), αναζητούμε μια λύση της μορφής:

$$\sigma_{st}^{\mu\epsilon\rho} = c,$$

όπου c : αυθαίρετη σταθερά.

Αντικαθιστώντας στην εξίσωση (4.17), προκύπτει:

$$-(\Gamma + \lambda) \cdot c = -\Gamma \cdot \sigma_B, \text{ οπότε } c = \frac{\Gamma \cdot \sigma_B}{\Gamma + \lambda}.$$

Κατά συνέπεια η γενική λύση της εξίσωσης (4.17), είναι:

$$\sigma_{st} = c_1 \cdot \frac{e^{\sqrt{\Gamma + \lambda} \cdot r}}{r} + c_2 \cdot \frac{e^{-\sqrt{\Gamma + \lambda} \cdot r}}{r} + \frac{\Gamma \cdot \sigma_B}{\Gamma + \lambda},$$

όπου c_1, c_2 αυθαίρετες σταθερές.

Εφαρμόζοντας τη συνοριακή συνθήκη Neumann στο σημείο $r = 0$,

$$\frac{\partial \sigma_{st}}{\partial r} (0) = 0,$$

προκύπτει ότι $c_1 + c_2 = 0$, άρα

$$\sigma_{st} = \frac{c_1}{r} \cdot \text{Sinh}(\sqrt{\Gamma + \lambda} \cdot r) + \frac{\Gamma \cdot \sigma_B}{\Gamma + \lambda}.$$

Εφαρμόζοντας τη συνοριακή συνθήκη στο σημείο $r = R_{st}$

$$\sigma_{st}(R_{st}) = \sigma_{R_{st}}$$

προκύπτει ότι:

$$c_1 = A_{st} = R_{st} \cdot \left[\sigma_{R_{st}} - \Gamma \cdot \frac{\sigma_B}{\Gamma + \lambda} \right] / \text{Sinh}(\sqrt{\Gamma + \lambda} \cdot R_{st}),$$

Άρα, η γενική λύση της εξίσωσης (4.17), είναι:

$$\sigma_{st} = \frac{A_{st}}{r} \cdot \text{Sinh}(\sqrt{\Gamma + \lambda} \cdot r) + \frac{\Gamma \cdot \sigma_B}{\Gamma + \lambda}, \quad (4.20)$$

όπου, όπως θα δούμε παρακάτω, το πρόσημο του A_{st} , καθορίζει τη δημιουργία νεκρωτικών περιοχών είτε στο πυρήνα είτε στο σύνορο του καρκινικού όγκου.

Από τη σχέση (4.20) συμπεραίνουμε ότι η συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού σ_{st} , κατά τη στάσιμη κατάσταση, προσεγγίζει τις ακραίες τις τιμές, όταν η κανονικοποιημένη ακτίνα του όγκου, $\rho = \frac{r}{R}$, τείνει στο 0 ή στο 1. Γεγονός, που προκύπτει και από το γεγονός ότι η συνάρτηση $f(x) = \text{Sinh}x$, στο διάστημα $[0,1]$, είναι γνησίως μονότονη και παίρνει τις ακραίες τις τιμές στα άκρα 0 και 1 του διαστήματος.

Η φύση αυτών των σημείων ή ισοδύναμα η ισορροπία, μεταξύ του ρυθμού παροχής θρεπτικών συστατικών από τα αγγεία στα κύτταρα που βρίσκονται στο σύνορο του

καρκινικού όγκου $\{\Gamma(\sigma_B - \sigma_{st})\}$ και της κατανάλωσης των θρεπτικών συστατικών $\{\lambda\sigma_{st}\}$, εξαρτάται από το πρόσημο του A_{st} , συγκεκριμένα,

- Αν $A_{st} > 0$, ισοδύναμα αν $\lambda\sigma_{st} > \Gamma(\sigma_B - \sigma_{st})$, τότε έχουμε νέκρωση που προέρχεται από τον πυρήνα, για $\rho = 0$.
- Αν $A_{st} < 0$, ισοδύναμα αν $\lambda\sigma_{st} < \Gamma(\sigma_B - \sigma_{st})$, τότε έχουμε νέκρωση στο σύνορο του καρκινικού όγκου, για $\rho = 1$.

Αν συμβολίσουμε με $\sigma = \sigma_{nec}$, τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού, κάτω από την οποία εμφανίζεται νέκρωση των κυττάρων, τότε κατά την στάσιμη κατάσταση για να εμφανίζεται νέκρωση από το σύνορο του καρκινικού όγκου πρέπει να ισχύει: $\sigma_{R_{st}} < \sigma_{nec}$. Ακόμη για έναν μη αγγειοποιημένο όγκο ($\Gamma = 0$), προκύπτει ότι $A_{st} > 0$, άρα η νέκρωση προέρχεται από τον πυρήνα του.

Αξίζει να σημειώσουμε ότι οι περισσότερες έρευνες αφορούν περιπτώσεις όπου η νέκρωση προέρχεται από τον πυρήνα του καρκινικού όγκου και μόνο οι Adam (βλ.[12]) και McElwain και Pettet (βλ.[21]), μελέτησαν περιπτώσεις όπου η νέκρωση εμφανίστηκε στο σύνορο του καρκινικού όγκου, χωρίς βέβαια να αποκλειστεί το γεγονός ότι και οι δύο περιπτώσεις μπορούν να συμβούν ταυτόχρονα.

Λύνοντας την εξίσωση (4.18) που περιγράφει την ακτίνα (R_{st}) του όγκου στη στάσιμη κατάσταση και θεωρώντας ότι η συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού σ_{st} κατά τη στάσιμη κατάσταση δίνεται από την εξίσωση (4.20), προκύπτουν οι σχέσεις:

$$\tanh(\eta) = \frac{\eta}{1 + \Lambda\eta^2} \quad (4.21)$$

και

$$\eta = \sqrt{\Gamma + \lambda} \cdot R_{st} \quad (4.22)$$

όπου,

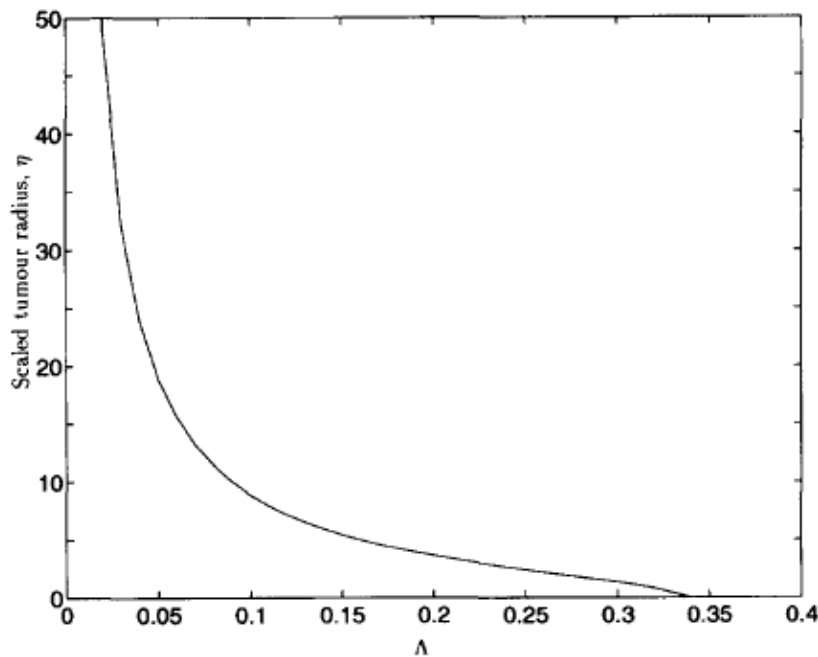
$$\Lambda = \frac{1}{3} \left\{ \hat{\sigma} - \frac{\Gamma \cdot \sigma_B}{\Gamma + \lambda} \right\} / \left\{ \sigma_{R_{st}} - \frac{\Gamma \cdot \sigma_B}{\Gamma + \lambda} \right\},$$

οι οποίες δίνουν την ακτίνα R_{st} , του όγκου στη στάσιμη κατάσταση σε πεπλεγμένη μορφή.

Από τη μορφή των παραπάνω εξισώσεων, προκύπτει ότι η τετριμμένη λύση $R_{st} = 0$, είναι λύση της εξίσωσης (4.21), καθώς ισχύει $\eta = 0$ και $\tanh(0) = 0$.

Από τη σχέση (4.21), φαίνεται ότι το η , εξαρτάται από την μονοπαραμετρική οικογένεια παραμέτρων Λ , κατά τέτοιο τρόπο, ώστε το $R_{st} = \frac{\eta}{\sqrt{\Gamma + \lambda}}$, να εξαρτάται από το Λ και από το $\sqrt{\Gamma + \lambda}$.

Στο παρακάτω σχήμα 4.1 (βλ.[23]) παρατηρούμε την εξάρτηση του η από το Λ για σταθερές τιμές των Γ και λ . Αν διατηρηθούν τα Γ και λ σταθερά, παρατηρείται ότι η αύξηση του Λ , προέρχεται είτε με μείωση των σ_B ή $\sigma_{R_{st}}$ είτε με αύξηση του $\hat{\sigma}$, προκύπτοντας όγκοι με μικρότερες ακτίνες. Παράλληλα, αν μειωθεί το Γ ή αν αυξηθεί το λ και διατηρηθούν σταθερές οι άλλες παράμετροι, τότε προκύπτουν εκ νέου όγκοι με μικρές ακτίνες. Τέλος, στο παρακάτω σχήμα παρατηρούμε την ύπαρξη μη τετριμμένων λύσεων για το η , άρα κατά συνέπεια και για την ακτίνα R_{st} κατά τη στάσιμη κατάσταση, μόνο για ένα πεπερασμένο διάστημα τιμών του Λ .



Σχήμα 4.1 Γραφική παράσταση της κανονικοποιημένης ακτίνας η , του καρκινικού όγκου σε συνάρτηση με την παράμετρο Λ . Παρατηρούμε ότι η ύπαρξη μη τετριμμένων στάσιμων λύσεων περιορίζεται σε ένα πεπερασμένο διάστημα τιμών της παραμέτρου Λ .

Στη συνέχεια παραθέτουμε ένα λήμμα (βλ.[23]), που μας δίνει τις αναγκαίες συνθήκες για την ύπαρξη μη τετριμμένων λύσεων για το η , άρα κατά συνέπεια και για την ακτίνα R_{st} κατά τη στάσιμη κατάσταση.

Λήμμα: Αν $0 < \hat{\sigma} < \sigma_{R_{st}}$, τότε $0 \leq \Lambda < \frac{1}{3}$ και υπάρχει ένα μοναδικό $\eta > \frac{1}{\sqrt{\Lambda}}$ που ικανοποιεί την εξίσωση (4.21). Επιπροσθέτως, υπάρχει μια μη τετριμμένη λύση $\sigma_{R_{st}}$, για το σύστημα των εξισώσεων (4.17) – (4.19), για την οποία η εξωτερική ακτίνα του όγκου R_{st} , κατά τη στάσιμη κατάσταση ικανοποιεί την ανίσωση $R_{st} > \frac{1}{\sqrt{\Lambda(\Gamma + \lambda)}}$

Απόδειξη: Θεωρούμε τις συναρτήσεις $g_1(x) = \tanh(x)$ και $g_2(x) = \frac{x}{1+\Lambda x^2}$, έτσι ώστε οι μη – τετριμμένες λύσεις να αντιστοιχούν τις θετικές λύσεις τις εξίσωσης $\Delta g(x) = g_1 - g_2 = 0$. Ο περιορισμός για το $\Lambda > 0$, είναι προφανής, καθώς για $\Lambda < 0$, προκύπτουν:

$$0 < g_1 < g_2 \text{ για κάθε } x \in (0, \frac{1}{\sqrt{|\Lambda|}}]$$

και

$$g_2 < 0 < g_1 \text{ για κάθε } x \in (\frac{1}{\sqrt{|\Lambda|}}, +\infty].$$

Καθώς η συνάρτηση g_2 αυξάνει και παρουσιάζει στο $x = \frac{1}{\sqrt{|\Lambda|}}$ ένα μοναδικό μέγιστο και στη συνέχεια φθίνει μονότονα στο μηδέν, ενώ η συνάρτηση g_1 , για $\Lambda > 0$ αυξάνει μονότονα από το μηδέν στο ένα, προκύπτει ότι για να υπάρξει μια μοναδική ρίζα $x^* > \frac{1}{\sqrt{|\Lambda|}}$, της $\Delta g = 0$, αναγκαία συνθήκη αποτελεί η g_2 να αυξάνει πιο γρήγορα από την g_1 , καθώς το x αυξάνει από το μηδέν. Από τον ορισμό της Δg , προκύπτουν:

$$\Delta g(0) = \Delta g'(0) = \Delta g''(0) = 0 \quad \text{και} \quad \Delta g'''(0) = 6(\Lambda - \frac{1}{3}) < 0, \text{ για } 0 \leq \Lambda < \frac{1}{3}, \text{ οπότε}$$

η g_2 αυξάνει πιο γρήγορα από την g_1 . Άρα, το λήμμα αποδείχτηκε.

Εκ πρώτης όψεως, τα αποτελέσματα του λήμματος φαίνεται να έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα άλλων ερευνητών, καθώς τα μοντέλα τους φαίνεται πως προβλέπουν εκθετική αύξηση των όγκων έως ότου εμφανιστεί νεκρωτικός πυρήνας. Πειραματικά

δεδομένα όμως έδειξαν ότι όλοι οι όγκοι δεν αναπτύσσουν πάντα νεκρωτικούς πυρήνες (βλ.[29]), γεγονός που συμφωνεί με τα αποτελέσματα του λήμματος.

Αξίζει να σημειώσουμε ότι αν θεωρήσουμε $\hat{\sigma} = 0$, τότε από τη σχέση:

$$\Lambda = \frac{1}{3} \left\{ \hat{\sigma} - \frac{\Gamma \cdot \sigma_B}{\Gamma + \lambda} \right\} / \left\{ \sigma_{Rst} - \frac{\Gamma \cdot \sigma_B}{\Gamma + \lambda} \right\},$$

προκύπτει ότι $|\Lambda| > \frac{1}{3}$ και οι συνθήκες του λήμματος δεν ικανοποιούνται, με αποτέλεσμα να μη προκύπτουν στάσιμες λύσεις, αλλά αντιθέτως προβλέπεται εκθετική αύξηση της ακτίνας του όγκου, γεγονός που επαληθεύεται, από το ότι ο ρυθμός θανάτου των κυττάρων μηδενίζεται. (Πράγματι, όπως αναφέραμε στην ενότητα 4.2.1, ο ρυθμός κυτταρικού πολλαπλασιασμού δίνεται από τη σχέση $S(\sigma, \beta) = s(\sigma - \hat{\sigma})$, όπου ο όρος: $s\sigma$, παριστάνει το ρυθμό των γεννήσεων των κυττάρων, ενώ ο όρος: $-s\hat{\sigma}$, παριστάνει το ρυθμό των θανάτων των κυττάρων).

Παρατηρούμε ότι ο συνυπολογισμός της απόπτωσης (θάνατος των κυττάρων) στο μοντέλο μας, είναι υψίστης σημασίας, στην ύπαρξη, μη – τετριμμένων στάσιμων λύσεων.

Τέλος, για την περίπτωση ενός μη αγγειοποιημένου όγκου ($\Gamma = 0$), από τη σχέση $0 \leq \Lambda < \frac{1}{3}$, προκύπτει ότι $0 < \hat{\sigma} < \sigma_{Rst}$. Κατά συνέπεια, από το ρυθμό του κυτταρικού πολλαπλασιασμού $S(\sigma, \beta) = s(\sigma - \hat{\sigma})$, διαπιστώνουμε ότι κατά τη στάσιμη αυτή κατάσταση ο όγκος αποκτά μια δομή δυο στρωμάτων, ένα εξωτερικό στρώμα κυττάρων που πολλαπλασιάζονται και ισχύει $\hat{\sigma} < \sigma < \sigma_{Rst}$ και ένα εσωτερικό στρώμα κυττάρων για το οποίο ισχύει $\sigma < \hat{\sigma}$, στο οποίο τα κύτταρα πεθαίνουν.

4.5.1 Ανάλυση ευστάθειας απουσία αναστολέα.

Προχωράμε στην ανάλυση ευστάθειας των λύσεων, απουσία αναστολέα και για απλούστευση των αποτελεσμάτων θεωρούμε ότι ο όγκος δεν έχει αγγειοποιηθεί, δηλαδή $\Gamma = 0$. Προκύπτουν τα παρακάτω ερωτήματα:

Πότε μια λύση μιας διαφορικής εξίσωσης είναι ευσταθής ή ασυμπτωτικά ευσταθής ή ασταθής; Πως θα αποδείξουμε την ευστάθεια μια λύσης μιας διαφορικής εξίσωσης;

Παρακάτω παραθέτουμε τις βασικές έννοιες που θα χρησιμοποιήσουμε στην ανάλυση ευστάθειας των λύσεων του συστήματος των εξισώσεων (4.11) – (4.16) που αποτελούν το

μοντέλο μας, καθώς και ένα θεώρημα που θα μας βοηθήσει να εξετάσουμε πότε μια λύση είναι ευσταθής ή ασυμπτωτικά ευσταθής ή ασταθής (βλ.[2]).

Θεωρούμε τη διαφορική εξίσωση:

$$\frac{dy}{dt} = g(y). \quad (4.23)$$

- Ονομάζουμε χώρο φάσης της (4.23), τον άξονα y .
- Ένα σημείο y^* λέγεται σημείο ισορροπίας της (4.23) αν και μόνο αν $g(y^*) = 0$.
- Διάγραμμα φάσης της (4.23), ονομάζουμε τον άξονα των y με τα σημεία ισορροπίας και τα βέλη που απεικονίζουν το πρόσημο της κλίσης της λύσης.
- Ένα σημείο ισορροπίας y^* , λέμε ότι είναι ευσταθές όταν οι λύσεις με αρχικές συνθήκες κοντά στο y^* , συγκλίνουν στο y^* για αυθαίρετα μεγάλο χρόνο, ενώ ένα σημείο ισορροπίας y^* , λέμε ότι είναι ασυμπτωτικά ευσταθές όταν οι λύσεις με αρχικές συνθήκες κοντά στο y^* , συγκλίνουν στο y^* , καθώς το $t \rightarrow \infty$, σε κάθε άλλη περίπτωση το σημείο ισορροπίας ονομάζεται ασταθές.

Θεώρημα 4.1 (Αρχή της Γραμμικοποίησης)

Έστω μια συνάρτηση g , με συνεχή πρώτη παράγωγο σε μια περιοχή ενός σημείου ισορροπίας y^* (δηλαδή $g(y^*) = 0$). Επίσης, έστω ότι ισχύει $g'(y^*) \neq 0$. Τότε το y^* είναι ασυμπτωτικά ευσταθές αν $g'(y^*) < 0$ και ασταθές αν $g'(y^*) > 0$.

Όπως αναφέραμε στην εισαγωγή του Κεφαλαίου 4, στο μοντέλο μας υπάρχουν δυο κλίμακες χρόνου:

- ο χρόνος διπλασιασμού του όγκου: $T \sim 1\text{day}$
και
- ο χρόνος διάχυσης: $\frac{R_0^2}{D_1} \sim 1\text{min}$ (η μικρότερη χρονική κλίμακα),

το γεγονός αυτό μας επιτρέπει να χρησιμοποιήσουμε τη μέθοδο πολλαπλών κλιμάκων, για την ανάλυση της ευστάθειας των λύσεων του μοντέλου μας.

Με τη μέθοδο αυτή θεωρούμε τους δύο αυτούς χρόνους ως ανεξάρτητες μεταβλητές και έτσι περιγράφουμε τις δυο αυτές διαδικασίες ξεχωριστά. Θεωρώντας για το πιο γρήγορο

χρόνο ότι: $\tau = \frac{t}{\varepsilon}$, όπου $0 < \varepsilon = \frac{R_0^2}{D_1 \cdot T} \ll 1$, το σύστημα των εξισώσεων (4.11) – (4.16),

μετασχηματίζεται στο παρακάτω σύστημα εξισώσεων:

$$\varepsilon \frac{\partial \sigma}{\partial t} + \frac{\partial \sigma}{\partial \tau} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r}) - \lambda \sigma. \quad (4.24)$$

$$\frac{\partial R}{\partial t} + \frac{1}{\varepsilon} \frac{\partial R}{\partial \tau} = \frac{s}{R^2} \int_0^R (\sigma - \hat{\sigma}) r^2 dr. \quad (4.25)$$

$$\frac{\partial \sigma}{\partial r} (0, t, \tau) = 0, \quad \sigma(r, 0, 0) = \sigma_0(r), \quad \sigma(R, t, \tau) = \sigma_R. \quad (4.25)$$

$$R(0, 0) = 1, \quad (4.25)$$

όπου, $0 < \varepsilon = \frac{R_0^2}{D_1 \cdot T} \ll 1$.

Θεωρούμε τα αναπτύγματα διαταραχών

$$\sigma(r, t, \tau) = \sigma_0(r, t, \tau) + \varepsilon \sigma_1(r, t, \tau) + \dots$$

$$R(t, \tau) = R_0(t) + \varepsilon R_1(t, \tau) + \dots$$

Αντικαθιστώντας στην (4.24) το ανάπτυγμα διαταραχών για την σ , προκύπτει:

$$\begin{aligned} & \varepsilon \left(\frac{\partial \sigma_0}{\partial t} + \varepsilon \frac{\partial \sigma_0}{\partial \tau} + \varepsilon^2 \frac{\partial \sigma_2}{\partial t} + \dots \right) + \\ & + \left(\frac{\partial \sigma_0}{\partial \tau} + \varepsilon \frac{\partial \sigma_0}{\partial \tau} + \varepsilon^2 \frac{\partial \sigma_2}{\partial \tau} + \dots \right) = \frac{2}{r} \left(\frac{\partial \sigma_0}{\partial r} + \varepsilon \frac{\partial \sigma_1}{\partial r} + \varepsilon^2 \frac{\partial \sigma_2}{\partial r} + \dots \right) + \\ & + \left(\frac{\partial^2 \sigma_0}{\partial r^2} + \varepsilon \frac{\partial^2 \sigma_1}{\partial r^2} + \varepsilon^2 \frac{\partial^2 \sigma_2}{\partial r^2} + \dots \right) - \\ & - \lambda (\sigma_0 + \varepsilon \sigma_1 + \varepsilon^2 \sigma_2 + \dots) \end{aligned}$$

και εξισώνοντας τις όρους τάξης $O(1)$ ως προς ε , προκύπτει:

$$\frac{\partial \sigma_0}{\partial \tau} = \frac{2}{r} \frac{\partial \sigma_0}{\partial r} + \frac{\partial^2 \sigma_0}{\partial r^2} - \lambda \sigma_0$$

και επειδή

$$\frac{\partial R_0}{\partial \tau} = 0 \quad \text{ή} \quad \text{ισοδύναμα} \quad R_0 = R_0(t),$$

η λύση για τη συνάρτηση σ_0 , είναι:

$$\sigma_0 = \frac{A_0(t) \sinh(\sqrt{\lambda} r)}{r} + \frac{1}{r} \sum_{k=1}^{\infty} A_k(t) e^{-\omega_k^2 \tau} \cdot \sin\left(\frac{k\pi r}{R_0(t)}\right)$$

όπου,

$$\omega_k^2 = \frac{\kappa^2 \pi^2}{R_0(t)} + \lambda$$

και

$$A_0(t) = \frac{\sigma_R \cdot R_0(t)}{\sinh[\sqrt{\lambda} \cdot R_0(t)]},$$

ενώ, οι συντελεστές Fourier ικανοποιούν τις σχέσεις:

$$A_k(0) = \frac{2}{R_0(0)} \int_0^{R_0(0)} \sigma_0(r) \sin\left(\frac{k\pi r}{R_0(0)}\right) r dr + \frac{(-1)^k R_0(0)}{k\pi} \sinh[\sqrt{\lambda} \cdot R_0(0)].$$

Όμοια, αντικαθιστώντας στην (4.25) το ανάπτυγμα διαταραχών για την R και εξισώνοντας τις όρους τάξης $O(1)$, προκύπτει:

$$\frac{\partial R_1}{\partial \tau} = \frac{s}{R_0^2} \int_0^{R_0} (\sigma_0 - \hat{\sigma}) r^2 dr - \frac{dR_0}{dt},$$

οπότε,

$$\frac{\partial R_1}{\partial \tau} = G(t) + s \sum_{k=1}^{\infty} A_k(t) e^{-\omega_k^2 \tau} \cdot \int_0^{R_0} r \sin\left(\frac{k\pi r}{R_0(t)}\right) dr,$$

όπου, η συνάρτηση $G(t)$, ορίζεται από τη σχέση:

$$G(t) = \frac{s}{R_0^2} \int_0^{R_0} A_0(t) r \sinh(\sqrt{\lambda} \cdot r) dr - \frac{s \hat{\sigma} R_0}{3} - \frac{dR_0}{dt}.$$

Επειδή για $t \leq O(\varepsilon^{-1})$, ισχύει ότι $G(t) \equiv 0$, τότε προκύπτει:

$$\eta = \sqrt{\lambda} \cdot R_0(t)$$

και

$$\frac{1}{s \sigma_R} \frac{d\eta}{dt} = \frac{1}{\tan h(\eta)} - \frac{1}{\eta} - \Lambda \eta, \quad (4.26)$$

$$\text{όπου, } \Lambda = \Lambda_0 = \frac{\hat{\sigma}}{3 \sigma_R}.$$

Αν τώρα θέσουμε $\frac{d\eta}{dt} = 0$, στην εξίσωση (4.26), προκύπτει η σχέση: $\tanh(\eta) = \frac{\eta}{1 + \Lambda\eta^2}$, που δίνει σε πεπλεγμένη μορφή την κανονικοποιημένη ακτίνα του καρκινικού όγκου κατά τη στάσιμη κατάσταση, απουσία αναστολέα.

Με τη βοήθεια της σχέσης (4.26), θα μελετήσουμε την ευστάθεια των τετριμμένων και μη στάσιμων λύσεων. Θέτουμε

$$g(\eta) = \frac{1}{\tanh(\eta)} - \frac{1}{\eta} - \Lambda\eta,$$

οπότε η εξίσωση (4.26) ισοδύναμα γράφεται:

$$\frac{1}{s\sigma_R} \frac{d\eta}{dt} = g(\eta), \quad (4.27)$$

όπου για το όριο της g , για $\eta \rightarrow 0$, έχουμε:

$$\lim_{\eta \rightarrow 0} g(\eta) = \frac{1-3\Lambda}{3} \cdot \eta.$$

Από το Λήμμα, που παραθέσαμε στην ενότητα 4.4 και το παραπάνω όριο, συμπεραίνουμε ότι:

- Αν $0 \leq \Lambda < \frac{1}{3}$, η εξίσωση (4.27), έχει δύο σημεία ισορροπίας, τα η_1 και η_2 , την τετριμμένη λύση, $\eta_1 = 0$ και μια μη τετριμμένη λύση η_2 , για την οποία ισχύει $\eta_2 > \frac{1}{\sqrt{\Lambda}}$. Από την απόδειξη του Λήμματος προκύπτει ότι, για $\eta \in (\eta_1, \eta_2)$ ισχύει $g(\eta) > 0$, ενώ για $\eta > \eta_2$ ισχύει $g(\eta) < 0$, οπότε η μη τετριμμένη λύση $\eta_2 > \frac{1}{\sqrt{\Lambda}}$ είναι ευσταθής για $0 \leq \Lambda < \frac{1}{3}$. Επιπλέον, από το παραπάνω όριο προκύπτει ότι για $0 \leq \Lambda < \frac{1}{3}$, η τετριμμένη λύση $\eta_1 = 0$ είναι ασταθής.
- Αν $\Lambda > \frac{1}{3}$, η εξίσωση (4.27), έχει ακριβώς ένα σημείο ισορροπίας, την τετριμμένη λύση, $\eta_1 = 0$ και από το παραπάνω όριο προκύπτει ότι για $\Lambda > \frac{1}{3}$, η τετριμμένη λύση $\eta_1 = 0$, είναι ευσταθής.

Για τη μελέτη της ευστάθειας της τετριμμένης λύσης, θα μπορούσαμε να γραμμικοποιούμε τη διαφορική εξίσωση (4.27), στο σημείο ισορροπίας $\eta_1 = 0$, δηλαδή να προσεγγίσουμε τη μη γραμμική διαφορική εξίσωση (4.27) με μια γραμμική διαφορική εξίσωση, χρησιμοποιώντας το θεώρημα Taylor, όπου παίρνουμε μόνο τον πρώτο όρο αυτού, που είναι γραμμικός.

Θεωρούμε μια μικρή διαταραχή στο σημείο ισορροπίας, έστω $\eta = \eta_1 + x$ και εφαρμόζουμε το θεώρημα Taylor για την τιμή $g(\eta_1 + x)$ και γύρω από το σημείο η_1 και έχουμε:

$$g(\eta_1 + x) = g(\eta_1) + g'(\eta_1)(\eta_1 + x - \eta_1) + g''(\eta_1) \frac{(\eta_1 + x - \eta_1)^2}{2} + \dots$$

Επειδή $g(\eta_1) \approx 0$, παίρνουμε τη γραμμική προσέγγιση $g(\eta_1 + x) \approx g'(\eta_1) \cdot x$, ή ισοδύναμα τη γραμμική προσέγγιση $g(\eta) \approx g'(\eta_1) \cdot \eta$, θεωρώντας τους όρους ανώτερης τάξης του αναπτύγματος αμελητέους. Οπότε, η γραμμικοποιημένη εξίσωση της (4.27) στο σημείο ισορροπίας $\eta_1 = 0$ είναι η

$$\frac{1}{s\sigma_R} \frac{d\eta}{dt} \approx g'(\eta_1) \cdot \eta. \quad (4.28)$$

Η πρώτη παράγωγος της συνάρτησης g , είναι

$$g'(\eta) = - \frac{1}{\sinh^2(\eta)} + \frac{1}{\eta^2} - \Lambda.$$

Υπολογίζοντας το όριο της g' , για $\eta \rightarrow 0$, έχουμε:

$$\lim_{\eta \rightarrow 0} g'(\eta) = \frac{1-3\Lambda}{3}.$$

Οπότε από την εξίσωση (4.28), προκύπτει:

$$\frac{d\eta}{dt} \approx s\sigma_R \cdot \frac{1-3\Lambda}{3} \cdot \eta,$$

από όπου συνεπάγεται, ότι:

$$\eta(t) = e^{s\sigma_R \cdot \frac{1-3\Lambda}{3} \cdot t}$$

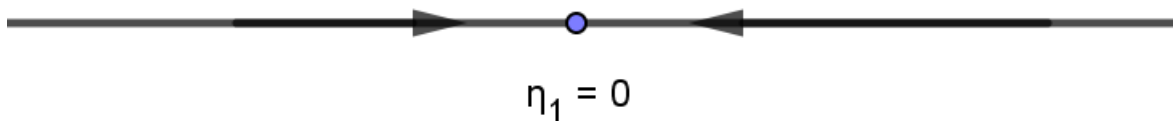
Κατά συνέπεια για $0 \leq \Lambda < \frac{1}{3}$, έχουμε εκθετική αύξηση της κανονικοποιημένης ακτίνας του όγκου, οπότε η τετριμμένη λύση $\eta_1 = 0$, είναι ασταθές σημείο ισορροπίας, ενώ για $\Lambda > \frac{1}{3}$, έχουμε εκθετική μείωση της κανονικοποιημένης ακτίνας του όγκου, οπότε η

τετριμμένη λύση $\eta_1 = 0$, είναι ευσταθές σημείο ισορροπίας. Συμπεράσματα, τα οποία μπορούν να προκύψουν και από το θεώρημα που παραθέσαμε παραπάνω.

Ανακεφαλαιώνοντας, έχουμε ότι:

- Αν $0 \leq \Lambda < \frac{1}{3}$, η τετριμμένη λύση $\eta_1 = 0$ είναι ασταθές σημείο ισορροπίας, ενώ υπάρχει και η μη τετριμμένη στάσιμη λύση η_2 , για την οποία ισχύει $\eta_2 > \frac{1}{\sqrt{\Lambda}}$ και είναι ευσταθές σημείο ισορροπίας.
- Αν $\Lambda > \frac{1}{3}$, η τετριμμένη λύση $\eta_1 = 0$ είναι ευσταθές σημείο ισορροπίας, ενώ δεν υπάρχει μη τετριμμένη λύση.

Στα σχήματα 4.2 και 4.3 παρουσιάζουμε το διάγραμμα φάσης της διαφορικής εξίσωσης (4.27), για $\Lambda > \frac{1}{3}$ και $0 \leq \Lambda < \frac{1}{3}$ αντίστοιχα, ενώ, στο σχήμα 4.4 (βλ.[23]) παρουσιάζουμε το διάγραμμα του χώρου φάσεων $(\eta, \frac{d\eta}{dt})$, για διάφορες τιμές της παραμέτρου Λ και παρατηρούμε τις αλλαγές στον αριθμό αλλά και στη ποιοτική συμπεριφορά των σημείων ισορροπίας, για τις διάφορες τιμές της παραμέτρου Λ .



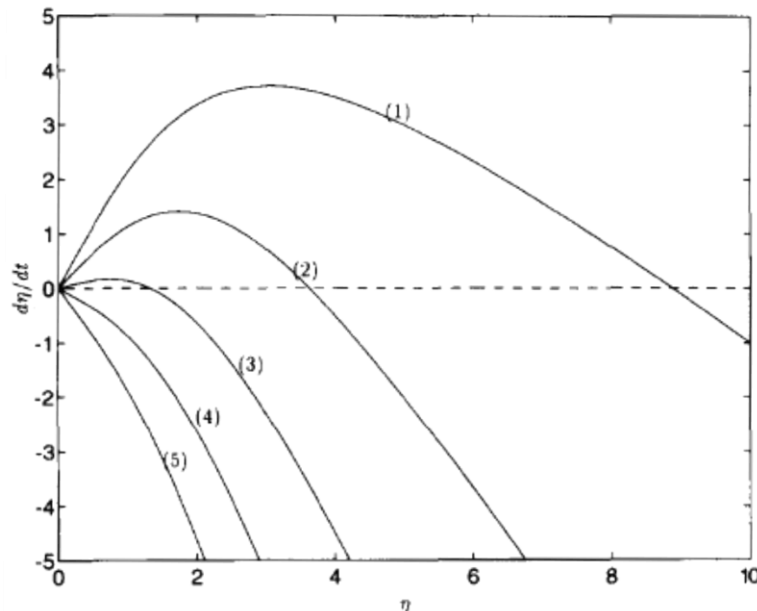
Σχήμα 4.2 Διάγραμμα φάσης της διαφορικής εξίσωσης: $\frac{1}{s\sigma_R} \frac{d\eta}{dt} = g(\eta)$, για $\Lambda > \frac{1}{3}$.

Παρατηρούμε ότι η τετριμμένη λύση είναι το μοναδικό σημείο ισορροπίας και μάλιστα ευσταθές σημείο ισορροπίας, ενώ δεν υπάρχει μη τετριμμένη λύση.



Σχήμα 4.3 Διάγραμμα φάσης της διαφορικής εξίσωσης: $\frac{1}{s\sigma_R} \frac{d\eta}{dt} = g(\eta)$, για $0 \leq \Lambda < \frac{1}{3}$.

Παρατηρούμε ότι η τετριμμένη λύση είναι το ασταθές σημείο ισορροπίας, ενώ υπάρχει μη τετριμμένη λύση, για την οποία ισχύει $\eta_2 > \frac{1}{\sqrt{\Lambda}}$ και είναι ευσταθές σημείο ισορροπίας.



Σχήμα 4.4 Διάγραμμα του χώρου φάσεων $(\eta, \frac{d\eta}{dt})$, για διάφορες τιμές της παραμέτρου Λ .

Παρατηρούμε ότι ο αριθμός και η ποιοτική συμπεριφορά των σημείων ισορροπίας διαφέρουν για τις διάφορες τιμές της παραμέτρου Λ . Για $\Lambda > \frac{1}{3}$, η τετριμμένη λύση είναι το μοναδικό σημείο ισορροπίας και μάλιστα ευσταθές, ενώ για $0 \leq \Lambda < \frac{1}{3}$ η τετριμμένη λύση είναι το ασταθές σημείο ισορροπίας και υπάρχει και μη τετριμμένη λύση, για την οποία ισχύει $\eta_2 > \frac{1}{\sqrt{\Lambda}}$ και είναι ευσταθές σημείο ισορροπίας. Οι τροχιές έχουν σχεδιαστεί για τις τιμές: (1) για $\Lambda = 0.1$, (2) για $\Lambda = 0.2$, (3) για $\Lambda = 0.3$, (4) για $\Lambda = 0.4$ και (5) για $\Lambda = 0.5$.

4.5.2 Ανάλυση ευστάθειας παρουσία αναστολέα.

Μελετούμε την ευστάθεια των λύσεων παρουσία αναστολέα, στην περίπτωση όπου επηρεάζει και το ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού και τη συγκέντρωση των θρεπτικών συστατικών, δηλαδή για $g_1 = \gamma_1\beta$, $g_2 = \gamma_2\beta$ και τη γραμμική μορφή του ρυθμού κυτταρικού πολλαπλασιασμού $S(\sigma, \beta) = s(\sigma - \hat{\sigma})(1 - \frac{\beta}{\bar{\beta}})$.

Για όγκο ο οποίος δεν έχει αγγειοποιηθεί, δηλαδή ($\Gamma = 0$), προκύπτει (βλ.[23]), ότι η στάσιμη λύση για τις συγκεντρώσεις του θρεπτικού συστατικού (σ) και του αναστολέα (β) είναι:

$$\sigma_{st} = \frac{A_s \cdot \text{Sin}h(\sqrt{\Gamma + \lambda} \cdot r)}{r} + \frac{\Delta \cdot B_s \cdot \text{Sin}h(\theta \cdot r)}{r}$$

και

$$\beta_{st} = \frac{B_s \cdot \text{Sin}h(\theta \cdot r)}{r},$$

όπου,

$$\Delta = \frac{\gamma_1}{D_2 - \lambda}, \quad \theta^2 = \frac{\gamma_2}{D_2}, \quad A_s = \frac{(\sigma_{st} - \Delta \beta_{st}) R_{st}}{\text{Sin}h(\eta)}, \quad B_s = \frac{\beta_{st} R_{st}}{\text{Sin}h(\theta R_{st})}.$$

Οι αντίστοιχες σχέσεις των (4.21) – (4.22), οι οποίες μας δίνουν την ακτίνα R_{st} , του όγκου στη στάσιμη κατάσταση σε πεπλεγμένη μορφή, παρουσία αναστολέα είναι τώρα (βλ.[23]):

$$\eta = \sqrt{\lambda} R_{st}$$

και

$$(1 - \Lambda_1) \left(\frac{\eta}{\tan h(\eta)} - 1 \right) - \Lambda_0 \eta^2 + \frac{3\Lambda_0 \Lambda_2 + \Lambda_1}{\varphi^2} \left(\frac{\eta \cdot \varphi}{\tan h(\eta \cdot \varphi)} - 1 \right) - \frac{\Lambda_2(1 - \Lambda_1)}{\varphi^2 - 1} \left(\frac{\eta \cdot \varphi}{\tanh(\eta \cdot \varphi)} - \frac{\eta}{\tan h(\eta)} \right) - \frac{\Lambda_1 \Lambda_2 \eta}{2\varphi \cdot \tan h(\eta \cdot \varphi)} + \frac{\Lambda_1 \Lambda_2 \eta^2}{2 \sin h^2(\eta \cdot \varphi)} = 0,$$

όπου

$$\Lambda_0 = \frac{\hat{\sigma}}{3\sigma_{st}}, \quad \Lambda_1 = \frac{\Delta\beta_{st}}{\sigma_{st}}, \quad \Lambda_2 = \frac{\Delta\beta_{st}}{\hat{\beta}}, \quad \varphi^2 = \frac{\theta^2}{\lambda} = \frac{\gamma^2}{\eta \cdot D_2}.$$

Όμοια, με την περίπτωση της ανάλυσης της ευστάθειας των λύσεων απουσία αναστολέα, προκύπτει (βλ.[23]), η αντίστοιχη σχέση της (4.26), η οποία μας δίνει το ρυθμό μεταβολής της κανονικοποιημένης ακτίνας του όγκου, είναι:

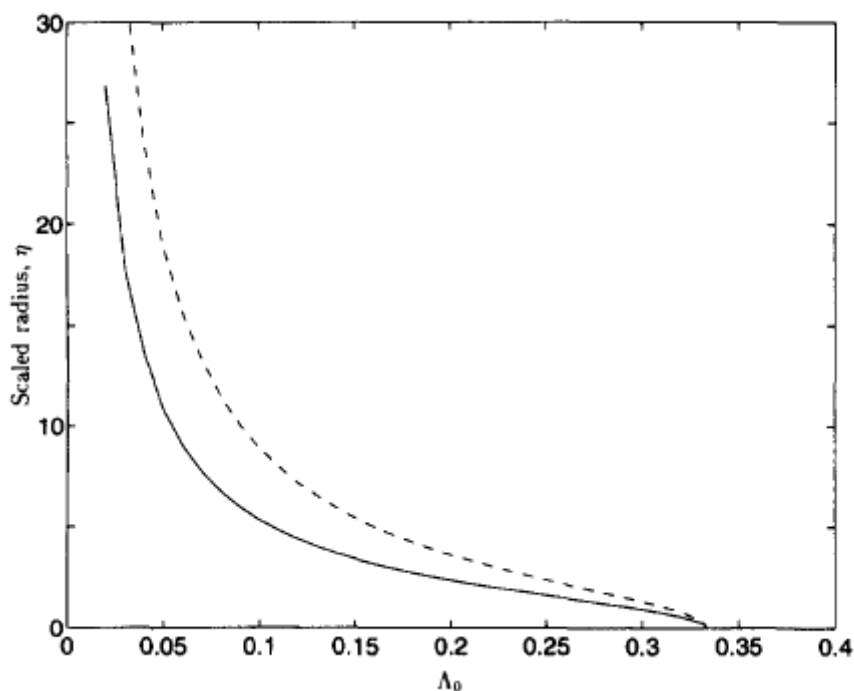
$$\begin{aligned} \frac{1}{s\sigma_R} \frac{d\eta}{dt} = & (1 - \Lambda_1) \left(\frac{1}{\tan h(\eta)} - \frac{1}{\eta} \right) - \Lambda_0 \eta + \\ & + \frac{3\Lambda_0\Lambda_2 + \Lambda_1}{\varphi} \left(\frac{1}{\tan h(\eta \cdot \varphi)} - \frac{1}{\eta \cdot \varphi} \right) - \\ & - \frac{\Lambda_2(1 - \Lambda_1)}{\varphi^2 - 1} \left(\frac{\varphi}{\tanh(\eta \cdot \varphi)} - \frac{1}{\tan h(\eta)} \right) \\ & - \frac{\Lambda_1\Lambda_2}{\varphi \cdot \tanh(\eta \cdot \varphi)} + \frac{\Lambda_1\Lambda_2\eta}{2\sinh^2(\eta \cdot \varphi)}. \end{aligned} \quad (4.29)$$

Όμοια με την περίπτωση απουσία αναστολέα, αν θέσουμε στην (4.29), $\frac{d\eta}{dt} = 0$, τότε θα προκύψει η εξίσωση που μας δίνει την κανονικοποιημένη ακτίνα του όγκου κατά τη στάσιμη κατάσταση.

Προχωρώντας τώρα, σε μια ανάλυση της ευστάθειας των σημείων ισορροπίας (βλ.[23]), προκύπτει όπως και στη περίπτωση απουσίας αναστολέα, ότι τόσο ο αριθμός όσο και η φύση των σημείων ισορροπίας της εξίσωσης (4.29), ποικίλει ανάλογα με τις τιμές των παραμέτρων $\Lambda_0, \Lambda_1, \Lambda_2$ και φ . Συγκεκριμένα, όταν η τετριμμένη λύση είναι το μοναδικό σημείο ισορροπίας, τότε είναι ευσταθές, ενώ όταν υπάρχει η τετριμμένη λύση και μοναδική μη τετριμμένη λύση, τότε όπως και στη περίπτωση απουσία αναστολέα η τετριμμένη λύση είναι ασταθές σημείο ισορροπίας, ενώ η μη τετριμμένη λύση ευσταθές σημείο ισορροπίας.

Στο σχήμα 4.5 (βλ.[23]), παρατηρούμε την επίδραση ενός αναστολέα ($\beta > 0$) στην ακτίνα ενός κανονικοποιημένου καρκινικού όγκου κατά τη στάσιμη κατάσταση σε σύγκριση με αυτή απουσία αναστολέα, για τις διάφορες τιμές της μονοπαραμετρικής οικογένειας Λ_0 . Ο αναστολέας δρα άμεσα μειώνοντας το ρυθμό του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αλλά και έμμεσα καταναλώνοντας τα θρεπτικά συστατικά. Η διαφορά

με την περίπτωση απουσίας αναστολέα, εντοπίζεται στο γεγονός ότι παρουσία αναστολέα, είναι δυνατόν για διάφορες τιμές των παραμέτρων, όπως μπορούμε να παρατηρήσουμε και στα σχήματα 4.6 και 4.7 (βλ.[23]), να εμφανιστεί και δεύτερη μη τετριμμένη λύση, η οποία είναι ασταθές σημείο ισορροπίας, ενώ η τετριμμένη λύση και η άλλη μη τετριμμένη είναι ευσταθή σημεία ισορροπίας. Μάλιστα, προκύπτει ότι όγκοι με μικρή κατά κύριο λόγο ακτίνα συγκλίνουν στη τετριμμένη λύση, ενώ όγκοι με μεγαλύτερες ακτίνες συγκλίνουν στη ευσταθή μη τετριμμένη λύση.

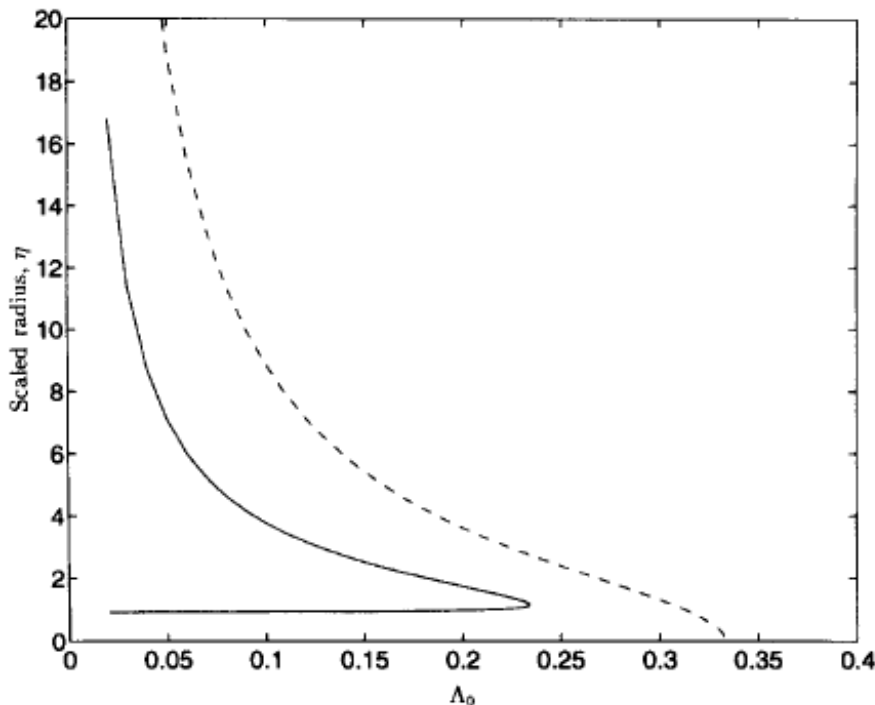


Σχήμα 4.5 Η επίδραση ενός αναστολέα ($\beta > 0$) στην ακτίνα ενός κανονικοποιημένου καρκινικού όγκου κατά τη στάσιμη κατάσταση σε σύγκριση με αυτή απουσία αναστολέα, για τις διάφορες τιμές της μονοπαραμετρικής οικογένειας Λ_0 . Ο αναστολέας δρα άμεσα μειώνοντας το ρυθμό του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αλλά και έμμεσα καταναλώνοντας τα θρεπτικά συστατικά. Οι τιμές των παραμέτρων είναι $\Lambda_1 = 1$, $\Lambda_2 = 0.5$, $\varphi = 1.4$ και $s = 10$. Με διακεκομμένη γραμμή αναπαρίσταται η περίπτωση απουσία αναστολέα, ενώ με συνεχή καμπύλη η περίπτωση, παρουσία αναστολέα. Παρατηρούμε ότι η παρουσία αναστολέα δημιουργεί όγκους με μικρότερες ακτίνες.

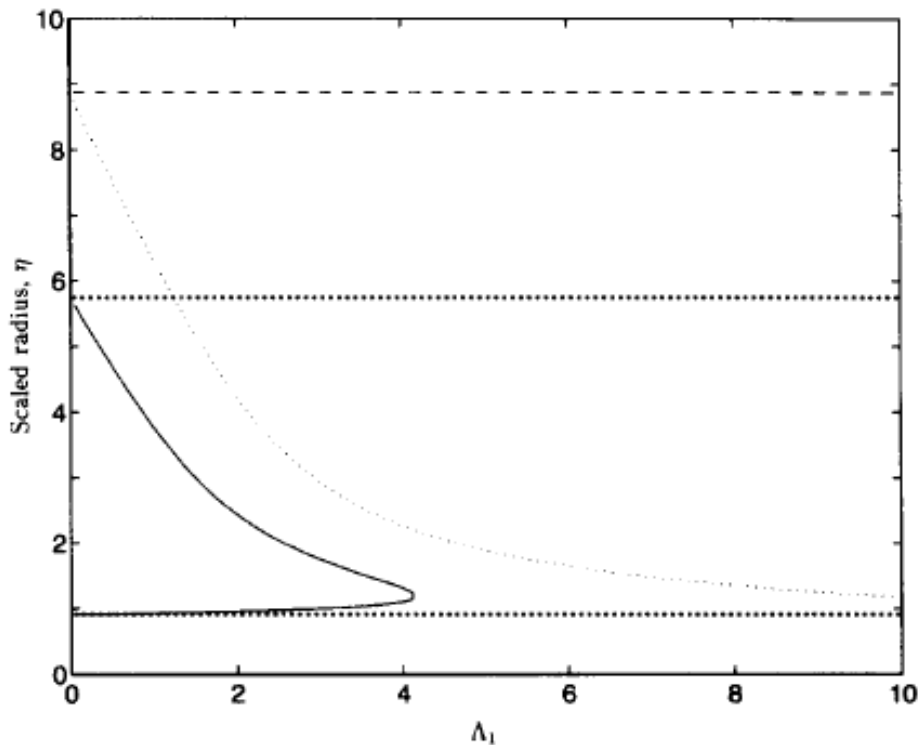
Υπολογίζοντας το όριο της εξίσωσης (4.29), για $\eta \rightarrow 0$, έχουμε:

$$\lim_{\eta \rightarrow 0} \frac{1}{s\sigma_R} \frac{d\eta}{dt} = \frac{(1-\Lambda_2)(1-3\Lambda_0)}{3} \cdot \eta$$

από όπου προκύπτει ότι για $0 < \Lambda_0 < \frac{1}{3}$ και $0 < \Lambda_2 < 1$, η τετριμμένη λύση είναι ασταθής, ενώ για $\Lambda_2 > 1$, η τετριμμένη λύση είναι ευσταθής. Άρα σύμφωνα και με τα παραπάνω διαπιστώνουμε ότι για $0 < \Lambda_2 < 1$, το σύστημα έχει μια μη τετριμμένη λύση, ενώ για $\Lambda_2 > 1$, έχει δύο μη τετριμμένες λύσεις, γεγονός που θα επαληθευτεί και γραφικά όπως θα δούμε στα σχήματα 4.6 και 4.7 (βλ.[23]).



Σχήμα 4.6 Η επίδραση ενός αναστολέα ($\beta > 0$) στην ακτίνα ενός κανονικοποιημένου καρκινικού όγκου κατά τη στάσιμη κατάσταση σε σύγκριση με την περίπτωση απουσίας αναστολέα, για τις διάφορες τιμές της μονοπαραμετρικής οικογένειας Λ_0 . Όταν $\Lambda_2 = 1.1$, οι μη τετριμμένες λύσεις για την κανονικοποιημένη ακτίνα του όγκου, παρουσία αναστολέα κατά τη στάσιμη κατάσταση, περιορίζονται σε ένα μικρό εύρος τιμών της αδιάσταστης μεταβλητής Λ_0 , ενώ για κάθε τιμή αυτής (της μεταβλητής Λ_0) υπάρχουν δύο μη τετριμμένες λύσεις την κανονικοποιημένης ακτίνας του όγκου. Οι τιμές των παραμέτρων είναι $\Lambda_1 = 1$, $\Lambda_2 = 1.1$, $\varphi = 1.4$ και $s = 10$. Με διακεκομμένη γραμμή αναπαρίσταται η περίπτωση απουσία αναστολέα, ενώ με συνεχή καμπύλη η περίπτωση, παρουσία αναστολέα.



Σχήμα 4.7 Η επίδραση ενός αναστολέα ($\beta > 0$) στην ακτίνα ενός κανονικοποιημένου καρκινικού όγκου κατά τη στάσιμη κατάσταση σε σύγκριση με την περίπτωση απουσίας αναστολέα, για τις διάφορες τιμές της μονοπαραμετρικής οικογένειας Λ_1 . Ο αναστολέας δρα άμεσα μειώνοντας το ρυθμό του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και έμμεσα καταναλώνοντας τα θρεπτικά συστατικά. Οι τιμές των παραμέτρων είναι $\Lambda_0 = 0.1$, $\Lambda_2 = 1.1$, $\varphi = 1.4$ και $s = 10$. Η περίπτωση απουσίας αναστολέα παριστάνεται με διακεκομμένη γραμμή: << - - - >>, η περίπτωση παρουσίας αναστολέα, οπού δρα άμεσα μειώνοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό παριστάνεται με τελείες: << >>, ενώ η περίπτωση παρουσίας αναστολέα, οπού δρα έμμεσα καταναλώνοντας τα θρεπτικά συστατικά παριστάνεται με αστέρια: << >>.

4.6 Μετασχηματισμός σε σταθερό χωρίο.

Το επόμενο βήμα που απαιτείται για την αριθμητική επίλυση του προβλήματος και έπειτα τη δημιουργία προσομοιώσεων με το λογισμικό Matlab, είναι η σταθεροποίηση της εξωτερικής ακτίνας του όγκου, δηλαδή η μεταφορά του προβλήματος μας σε ένα σταθερό χωρίο. Αυτό επιτυγχάνεται, θεωρώντας το μετασχηματισμό:

$$x = \frac{r(t)}{R(t)}, \text{ για } t \geq 0.$$

Συνεπώς, κάθε χρονική στιγμή $t \geq 0$, για οποιοδήποτε σημείο εντός του καρκινικού όγκου, ισχύει: $0 \leq x \leq 1$.

Οι εξισώσεις (4.11) – (4.16) για το μαθηματικό μοντέλο με αναστολέα, μετασχηματίζονται, ως εξής:

Για την εξίσωση (4.11), έχουμε:

$$\varepsilon \frac{\partial \sigma}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) + \Gamma (\sigma_B - \sigma) - \lambda \sigma - \gamma_1 \beta,$$

συνεπώς,

$$\varepsilon \frac{\partial \sigma}{\partial t} = \frac{2}{r} \frac{\partial \sigma}{\partial r} + \frac{\partial^2 \sigma}{\partial r^2} + \Gamma (\sigma_B - \sigma) - \lambda \sigma - \gamma_1 \beta,$$

οπότε,

$$\varepsilon \frac{\partial \sigma}{\partial t} = \frac{2}{xR} \frac{\partial \sigma}{R \partial x} + \frac{\partial^2 \sigma}{R^2 \partial x^2} + \Gamma (\sigma_B - \sigma) - \lambda \sigma - \gamma_1 \beta,$$

επομένως,

$$\varepsilon \frac{\partial \sigma}{\partial t} = \frac{2}{xR^2} \frac{\partial \sigma}{\partial x} + \frac{\partial^2 \sigma}{R^2 \partial x^2} + \Gamma (\sigma_B - \sigma) - \lambda \sigma - \gamma_1 \beta.$$

Για την εξίσωση (4.12), έχουμε:

$$\varepsilon \frac{\partial \beta}{\partial t} = \frac{D_2}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \beta}{\partial r} \right) - \gamma_2 \beta,$$

συνεπώς,

$$\varepsilon \frac{\partial \beta}{\partial t} = \frac{2D_2}{r} \frac{\partial \beta}{\partial r} + \frac{D_2 \partial^2 \beta}{\partial r^2} - \gamma_2 \beta,$$

άρα,

$$\varepsilon \frac{\partial \beta}{\partial t} = \frac{2D_2}{xR} \frac{\partial \beta}{R \partial x} + \frac{D_2 \partial^2 \beta}{R^2 \partial x^2} - \gamma_2 \beta,$$

οπότε,

$$\varepsilon \frac{\partial \beta}{\partial t} = \frac{2D_2}{xR^2} \frac{\partial \beta}{\partial x} + \frac{D_2 \partial^2 \beta}{R^2 \partial x^2} - \gamma_2 \beta.$$

Για την εξίσωση (4.13), έχουμε:

$$\frac{\partial R}{\partial t} = \frac{1}{R^2} \int_0^{R(t)} S(\sigma, \beta) r^2 dr,$$

οπότε,

$$\frac{\partial R}{\partial t} = \frac{1}{R^2} \int_0^1 S(\sigma, \beta) x^2 R^2 R dx,$$

άρα,

$$\frac{\partial R}{\partial t} = \frac{1}{R^2} \int_0^1 S(\sigma, \beta) x^2 R^3 dx,$$

επομένως,

$$\frac{\partial R}{\partial t} = \int_0^1 S(\sigma, \beta) x^2 R dx.$$

Για την εξίσωση (4.14), έχουμε:

$$\frac{\partial \sigma}{\partial r}(0, t) = 0, \quad \sigma(r, 0) = \sigma_0(r), \quad \sigma(R, t) = \sigma_R(t),$$

οπότε,

$$\frac{\partial \sigma}{R \partial x}(0, t) = 0, \quad \sigma(x, 0) = \sigma_0(x), \quad \sigma(1, t) = \sigma_1(t),$$

συνεπώς,

$$\frac{\partial \sigma}{\partial x}(0, t) = 0, \quad \sigma(x, 0) = \sigma_0(x), \quad \sigma(1, t) = \sigma_1(t).$$

Για την εξίσωση (4.15), έχουμε:

$$\frac{\partial \beta}{\partial r}(0, t) = 0, \quad \beta(r, 0) = \beta_0(r), \quad \beta(R, t) = \beta_R(t),$$

άρα,

$$\frac{\partial \beta}{R \partial x}(0, t) = 0, \quad \beta(x, 0) = \beta_0(x), \quad \beta(1, t) = \beta_1(t),$$

οπότε τελικά προκύπτει:

$$\frac{\partial \beta}{\partial x}(0, t) = 0, \quad \beta(x, 0) = \beta_0(x), \quad \beta(1, t) = \beta_1(t).$$

Τέλος, για την εξίσωση (4.16), έχουμε:

$$R(0) = 1.$$

όπου, $0 < \varepsilon \ll 1$.

Άρα, το κανονικοποιημένο πρόβλημα αρχικών – συνοριακών συνθηκών στο σταθερό χωρίο, έχει την ακόλουθη μορφή:

$$\varepsilon \frac{\partial \sigma}{\partial t} = \frac{2}{xR^2} \frac{\partial \sigma}{\partial x} + \frac{\partial^2 \sigma}{R^2 \partial x^2} + \Gamma(\sigma_B - \sigma) - \lambda \sigma - \gamma_1 \beta, \quad (4.30)$$

όπου, $0 < x < 1$, $t > 0$.

$$\varepsilon \frac{\partial \beta}{\partial t} = \frac{2D_2}{xR^2} \frac{\partial \beta}{\partial x} + \frac{D_2 \partial^2 \beta}{R^2 \partial x^2} - \gamma_2 \beta, \quad (4.31)$$

όπου, $0 < x < 1$, $t > 0$.

$$\frac{\partial R}{\partial t} = \int_0^1 S(\sigma, \beta) x^2 R \, dx, \quad (4.32)$$

όπου, $t \geq 0$.

$$\frac{\partial \sigma}{\partial x}(0, t) = 0, \quad \sigma(x, 0) = \sigma_0(x) \quad \sigma(1, t) = \sigma_1(t), \quad (4.33)$$

όπου, $0 \leq x \leq 1$, $t \geq 0$.

$$\frac{\partial \beta}{\partial x}(0, t) = 0, \quad \beta(x, 0) = \beta_0(x), \quad \beta(1, t) = \beta_1(t), \quad (4.34)$$

όπου, $0 \leq x \leq 1$, $t \geq 0$.

$$R(0) = 1 \quad (4.35)$$

όπου, $0 < \varepsilon \ll 1$.

4.7 Αριθμητική επίλυση του μοντέλου της ανάπτυξης μη νεκρωτικών όγκων παρουσία και απουσία αναστολέα.

Τις περισσότερες φορές οι εξισώσεις που περιγράφουν ένα φυσικό πρόβλημα είναι αδύνατο να λυθούν με αναλυτικές μεθόδους, συνεπώς κρίνεται απαραίτητη για την επίλυση τους η χρήση προσεγγιστικών ή αριθμητικών μεθόδων. Για την επίλυση των εξισώσεων των μαθηματικών μοντέλων που παρουσιάσαμε παραπάνω, θα

χρησιμοποιήσουμε τη προσεγγιστική μέθοδο των κανονικών διαταραχών και την αριθμητική μέθοδο των πεπερασμένων διαφορών.

4.7.1 Μέθοδος κανονικών διαταραχών

Στις περιπτώσεις όπου οι εξισώσεις που περιγράφουν ένα πρόβλημα περιέχουν όρους που είναι μικροί, οι πλέον κατάλληλες προσεγγιστικές μέθοδοι για την εύρεση μιας προσεγγιστικής λύσης, είναι οι μέθοδοι διαταραχών. Η τάξη μεγέθους αυτών των μικρών όρων, κάνοντας τη κατάλληλη κανονικοποίηση, περιγράφεται από ένα συντελεστή μικρό, έστω $\varepsilon \ll 1$.

Ως λύση διαταραχών θεωρούμε μια προσεγγιστική λύση, η οποία αποτελείται από μερικούς όρους μιας σειράς Taylor, ως προς τη παράμετρο ε .

Συγκεκριμένα, έστω μια διαφορική εξίσωση δεύτερης τάξης:

$$F\left(t, y, \frac{\partial y}{\partial t}, \frac{\partial^2 y}{\partial t^2}, \varepsilon\right) = 0, \quad t \in I, \quad \varepsilon \ll 1, \quad (4.36)$$

όπου t : ανεξάρτητη μεταβλητή, y : εξαρτημένη μεταβλητή και I : ένα διάστημα.

Η μέθοδος των κανονικών διαταραχών δέχεται ως λύση της (1), μια δυναμοσειρά ως προς $\varepsilon \ll 1$, της μορφής:

$$y_0(t) + \varepsilon y_1(t) + \varepsilon^2 y_2(t) + \varepsilon^3 y_3(t) + \dots \quad (4.37)$$

(σειρά διαταραχής), όπου οι συναρτήσεις: $y_0, y_1, y_2, y_3, \dots$ μπορούν να προσδιοριστούν αν αντικαταστήσουμε τη δυναμοσειρά (4.37) στην εξίσωση (4.36). Ως λύση διαταραχών του προβλήματος, ορίζουμε τη προσεγγιστική λύση που αποτελείται από μερικούς πρώτους όρους της δυναμοσειράς, (συνήθως παίρνουμε δύο ή τρεις όρους). Ο όρος y_0 , ονομάζεται όρος πρωτεύουσας τάξης ή πρωτεύων όρος, ενώ οι όροι: $\varepsilon y_1, \varepsilon^2 y_2, \varepsilon^3 y_3, \dots$ ονομάζονται διορθωτικοί όροι υψηλότερης τάξης και αναμένεται να είναι μικροί (βλ. [3])

Η μέθοδος θεωρούμε ότι είναι επιτυχής, όταν η προσέγγιση είναι ομοιόμορφη, δηλαδή η διαφορά της προσεγγιστικής και της ακριβούς λύσης τείνει στο μηδέν ομοιόμορφα στο I , με κάποια καλώς ορισμένη ταχύτητα, καθώς $\varepsilon \rightarrow 0$. Τότε, η y_0 είναι λύση του μη διαταραγμένου προβλήματος:

$$F\left(t, y, \frac{\partial y}{\partial t}, \frac{\partial^2 y}{\partial t^2}, 0\right) = 0, \quad t \in I,$$

ενώ η εξίσωση (4.36), αποτελεί όπως λέμε το διαταραγμένο πρόβλημα.

4.7.2 Μέθοδος Πεπερασμένων Διαφορών

Η μέθοδος των πεπερασμένων διαφορών είναι μια μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη προσέγγιση των παραγώγων μιας μερικής διαφορικής εξίσωσης με διαφορές και αθροίσματα των τιμών της συνάρτησης σε ένα σύνολο ομοιόμορφα κατανεμημένων διακριτών σημείων συναρτήσει κάποιων ανεξάρτητων μεταβλητών (βλ.[24]).

Για την περιγραφή της μεθόδου, θα χρησιμοποιήσουμε το πρόβλημα αρχικών – συνοριακών συνθηκών για την εξίσωση της θερμότητας:

$$u_t(x, t) = u_{xx}(x, t), \text{ όπου } 0 < x < 1 \text{ και } t \geq 0.$$

$$u(0, t) = u(1, t) = 0, \quad t \geq 0 \quad (\text{Συνοριακές συνθήκες}).$$

$$u(x, 0) = f(x), \quad x \geq 0 \quad (\text{Αρχικές συνθήκες}).$$

Το προσεγγιστικό σχήμα που θα κατασκευάσουμε, βασίζεται στη προσέγγιση των μερικών παραγώγων $\frac{\partial v}{\partial t}$, $\frac{\partial v}{\partial x}$, $\frac{\partial^2 v}{\partial x^2}$ μιας μερικής διαφορικής εξίσωσης με χρήση του πολυωνύμου Taylor (βλ.[27]).

Υποθέτουμε ότι η συνάρτηση $v(x, t)$, είναι ικανοποιητικά ομαλή, δηλαδή τουλάχιστον $C^4([0,1])$.

Για την προσέγγιση της μερικής παραγώγου πρώτης τάξης: $\frac{\partial v}{\partial x}$, εφαρμόζουμε την προσέγγιση Taylor 3^{ης} τάξης για την τιμή $v(x+h, t)$ και γύρω από το σημείο (x, t) , οπότε, προκύπτει:

$$v(x+h, t) = v(x, t) + v_x(x, t)h + v_{xx}(x, t)\frac{h^2}{2} + v_{xxx}(\xi_1, t)\frac{h^3}{6}, \quad (4.38)$$

για κάποιο $\xi_1 \in (x-h, x+h)$, εξαιτίας του θεωρήματος μέσης τιμής.

Όμοια, εφαρμόζουμε την προσέγγιση Taylor 3^{ης} τάξης για την τιμή $v(x-h, t)$ και γύρω από το σημείο (x, t) , οπότε, προκύπτει:

$$v(x-h, t) = v(x, t) - v_x(x, t)h + v_{xx}(x, t)\frac{h^2}{2} - v_{xxx}(\xi_2, t)\frac{h^3}{6}, \quad (4.39)$$

για κάποιο $\xi_2 \in (x-h, x+h)$, εξαιτίας του θεωρήματος μέσης τιμής.

Αφαιρώντας κατά μέλη τις σχέσεις (4.38) και (4.39), έχουμε:

$$v(x+h, t) - v(x-h, t) = 2v_x(x, t)h + \frac{h^3}{6} (v_{xxx}(\xi_1, t) - v_{xxx}(\xi_2, t)),$$

άρα,

$$\frac{v(x+h, t) - v(x-h, t)}{2h} - v_x(x, t) = \frac{h^2}{12} (v_{xxx}(\xi_1, t) - v_{xxx}(\xi_2, t)).$$

Από τη τελευταία σχέση, προκύπτει:

$$\begin{aligned} \left| \frac{v(x+h, t) - v(x-h, t)}{2h} - v_x(x, t) \right| &= \frac{h^2}{12} |v_{xxx}(\xi_1, t) - v_{xxx}(\xi_2, t)| \leq \\ &\leq \frac{h^2}{12} \{ \max_{0 \leq x \leq 1} |v_{xxx}(x, t)| + \max_{0 \leq x \leq 1} |v_{xxx}(x, t)| \} = \\ &= \frac{h^2}{6} \{ \max_{0 \leq x \leq 1} |v_{xxx}(x, t)| \}. \end{aligned}$$

Δηλαδή,

$$\left| \frac{v(x+h, t) - v(x-h, t)}{2h} - v_x(x, t) \right| \leq \frac{h^2}{6} \{ \max_{0 \leq x \leq 1} |v_{xxx}(x, t)| \},$$

από όπου συμπεραίνουμε ότι η παράσταση: $\frac{v(x+h, t) - v(x-h, t)}{2h}$, προσεγγίζει τη πρώτη παράγωγο: $v_x(x, t)$ με μεγάλη ακρίβεια τάξης h^2 .

Άρα,

$$v_x(x, t) = \frac{v(x+h, t) - v(x-h, t)}{2h} \quad (4.40)$$

με ακρίβεια τάξης h^2 . Η παραπάνω προσέγγιση ονομάζεται κεντρική διαφορά.

Για την προσέγγιση της μερικής παραγώγου δεύτερης τάξης: $\frac{\partial^2 v}{\partial x^2}$, εφαρμόζουμε την προσέγγιση Taylor 4^{ης} τάξης για την τιμή $v(x+h, t)$ και γύρω από το σημείο (x, t) , οπότε προκύπτει:

$$v(x+h, t) = v(x, t) + v_x(x, t)h + v_{xx}(x, t)\frac{h^2}{2} + v_{xxx}(x, t)\frac{h^3}{6} + v_{xxxx}(\xi_1, t)\frac{h^4}{24} \quad (4.41)$$

, για κάποιο $\xi_1 \in (x-h, x+h)$, εξαιτίας του θεωρήματος μέσης τιμής.

Όμοια, εφαρμόζουμε την προσέγγιση Taylor 4^{ης} τάξης για την τιμή $v(x-h, t)$ και γύρω από το σημείο (x, t) και έχουμε:

$$v(x-h, t) = v(x, t) - v_x(x, t)h + v_{xx}(x, t)\frac{h^2}{2} - v_{xxx}(x, t)\frac{h^3}{6} + v_{xxxx}(\xi_2, t)\frac{h^4}{24} \quad (4.42)$$

, για κάποιο $\xi_2 \in (x-h, x+h)$, εξαιτίας του θεωρήματος μέσης τιμής.

Προσθέτοντας κατά μέλη τις εξισώσεις (4.41) και (4.42), προκύπτει:

$$v(x+h, t) + v(x-h, t) = 2v(x, t) + v_{xx}(x, t)h^2 + \frac{h^4}{24}(v_{xxxx}(\xi_1, t) + v_{xxxx}(\xi_2, t)),$$

οπότε,

$$v(x+h, t) - 2v(x, t) + v(x-h, t) = v_{xx}(x, t)h^2 + \frac{h^4}{24}(v_{xxxx}(\xi_1, t) + v_{xxxx}(\xi_2, t)),$$

επομένως,

$$\frac{v(x+h, t) - 2v(x, t) + v(x-h, t)}{h^2} - v_{xx}(x, t) = \frac{h^2}{24}(v_{xxxx}(\xi_1, t) + v_{xxxx}(\xi_2, t)).$$

Από τη τελευταία σχέση, προκύπτει:

$$\begin{aligned} \left| \frac{v(x+h, t) - 2v(x, t) + v(x-h, t)}{h^2} - v_{xx}(x, t) \right| &= \frac{h^2}{24} |v_{xxxx}(\xi_1, t) + v_{xxxx}(\xi_2, t)| \leq \\ &\leq \frac{h^2}{24} \{ \max_{0 \leq x \leq 1} |v_{xxxx}(x, t)| + \\ &\quad + \max_{0 \leq x \leq 1} |v_{xxxx}(x, t)| \} = \\ &= \frac{h^2}{12} \{ \max_{0 \leq x \leq 1} |v_{xxxx}(x, t)| \}. \end{aligned}$$

Δηλαδή,

$$\left| \frac{v(x+h, t) - 2v(x, t) + v(x-h, t)}{h^2} - v_{xx}(x, t) \right| \leq \frac{h^2}{12} \{ \max_{0 \leq x \leq 1} |v_{xxxx}(x, t)| \},$$

από όπου συμπεραίνουμε ότι η παράσταση: $\frac{v(x+h, t) - 2v(x, t) + v(x-h, t)}{h^2}$, προσεγγίζει

τη δεύτερη παράγωγο $v_{xx}(x, t)$ με μεγάλη ακρίβεια τάξης h^2 .

Άρα,

$$v_{xx}(x, t) = \frac{v(x+h, t) - 2v(x, t) + v(x-h, t)}{h^2}, \quad (4.43)$$

με ακρίβεια τάξης h^2 . Η παραπάνω προσέγγιση, ονομάζεται κεντρική διαφορά.

Για την προσέγγιση της μερικής παραγώγου πρώτης τάξης: $\frac{\partial v}{\partial t}$, εφαρμόζουμε τη προσέγγιση Taylor 2^{ης} τάξης για την τιμή $v(x, t+k)$ και γύρω από το σημείο (x, t) και έχουμε:

$$v(x, t+k) = v(x, t) + v_t(x, t)k + v_{tt}(x, \xi) \frac{k^2}{2},$$

για κάποιο $\xi \in (t-k, t+k)$, εξαιτίας του θεωρήματος μέσης τιμής, από όπου προκύπτει:

$$\frac{v(x, t+k) - v(x, t)}{k} = v_t(x, t) + v_{tt}(x, \xi) \frac{k}{2}.$$

Από τη τελευταία σχέση, προκύπτει:

$$\left| \frac{v(x, t+k) - v(x, t)}{k} - v_t(x, t) \right| = \left| v_{tt}(x, \xi) \frac{k}{2} \right| \leq \frac{k}{2} \{ \max_{t \geq 0} |v_{tt}(x, t)| \}.$$

Δηλαδή,

$$\left| \frac{v(x, t+k) - v(x, t)}{k} - v_t(x, t) \right| \leq \frac{k}{2} \{ \max_{t \geq 0} |v_{tt}(x, t)| \},$$

από όπου συμπεραίνουμε ότι η παράσταση: $\frac{v(x, t+k) - v(x, t)}{k}$, προσεγγίζει τη πρώτη παράγωγο: $v_t(x, t)$ με μεγάλη ακρίβεια τάξης k .

Άρα,

$$v_t(x, t) = \frac{v(x, t+k) - v(x, t)}{k} \quad (4.44)$$

με ακρίβεια τάξης k . Η παραπάνω προσέγγιση, ονομάζεται προς τα μπρός διαφορά.

Θα κατασκευάσουμε το διακριτό σχήμα του προβλήματος αρχικών – συνοριακών συνθηκών της εξίσωσης θερμότητας.

Το πρώτο βήμα είναι η διακριτοποίηση των ανεξάρτητων μεταβλητών, $x \in [0, 1]$ (χώρου) και $t \geq 0$ (χρόνου), με βήματα h και k , όχι απαραίτητως ίσα. Θεωρούμε λοιπόν μια

ομοιόμορφη διαμέριση του τμήματος $[0,1]$ σε n διαστήματα, τα οποία απέχουν μεταξύ τους απόσταση: $h = \frac{1}{n}$. Τα σημεία της διαμέρισης δίνονται από τη σχέση:

$$x_i = ih, \text{ όπου } i = 0,1,2, \dots, n.$$

Όμοια, θεωρούμε μια ομοιόμορφη διαμέριση του άξονα του χρόνου (t), σε διαστήματα τα οποία απέχουν μεταξύ τους απόσταση k . Τα σημεία της διαμέρισης δίνονται από τη σχέση:

$$t_j = jk, \text{ όπου } j = 0,1,2, \dots, \dots$$

Με τον τρόπο αυτό το χωρίο:

$$D = \{(x, t) \in \mathbb{R}^2: 0 \leq x \leq 1, t \geq 0\},$$

διαίρεται σε ένα πλέγμα, όπου σε κάθε κόμβο του πλέγματος, δηλαδή σε κάθε σημείο

$$(x_i, t_j), \text{ για } i = 0,1,2, \dots, n. \text{ και } j = 0,1,2, \dots, \dots$$

τη τιμή της προσέγγισης της u , τη συμβολίζουμε με $u_{i,j}$, δηλαδή

$$u(x_i, t_j) = u_{i,j}, \text{ για } i = 0,1,2, \dots, n \text{ και } j = 0,1,2, \dots, \dots$$

Σύμφωνα με τα παραπάνω οι αριθμητικές προσεγγίσεις των μερικών παραγώγων στα σημεία του πλέγματος, όπως προέκυψαν από τις σχέσεις: (4.40), (4.43) και (4.44) δίνονται από τις παρακάτω σχέσεις:

$$u_x = \frac{u_{i+1,j} - u_{i-1,j}}{2h} \quad (4.45)$$

$$u_{xx} = \frac{u_{i+1,j} - 2u_{i,j} + u_{i-1,j}}{h^2} \quad (4.46)$$

και

$$u_t = \frac{u_{i,j+1} - u_{i,j}}{k} \quad (4.47)$$

όπου αντικαθιστώντας στις εξισώσεις του προβλήματος αρχικών – συνοριακών συνθηκών της εξίσωσης θερμότητας, προκύπτει το παρακάτω διακριτό σχήμα για το πρόβλημα αρχικών – συνοριακών συνθηκών της εξίσωσης θερμότητας.

$$\frac{u_{i,j+1} - u_{i,j}}{k} = \frac{u_{i+1,j} - 2u_{i,j} + u_{i-1,j}}{h^2}, \text{ για } i = 1, 2, 3, \dots, n-1 \text{ και } j = 0, 1, 2, \dots$$

$$u_{0,j} = u_{n,j} = 0, \text{ για } j = 0, 1, 2, 3, \dots$$

και

$$u_{i,0} = f(ih), \text{ για } i = 0, 1, 2, \dots, n.$$

4.7.3 Αριθμητική ολοκλήρωση – Μέθοδος Simpson

Πολλές φορές η εύρεση της τιμής του ορισμένου ολοκληρώματος

$$\int_a^b f(x) dx,$$

όπου, $f(x)$, είναι μια ολοκληρώσιμη κατά Reimann συνάρτηση, καθίσταται δύσκολη ή ακόμη και αδύνατη, με τη χρήση μιας αναλυτικής μεθόδου, ακόμη και αν ο τύπος από τον οποίο ορίζεται η f , είναι σχετικά απλός.

Σε αρκετές περιπτώσεις, όπως σε εφαρμογές μοντελοποίησης φυσικών προβλημάτων, η αναλυτική μορφή μιας συνάρτησης f δεν είναι πάντα γνωστή, αλλά δίνονται οι τιμές αυτής, έστω $f(x_i)$, σε διακεκριμένα σημεία: x_i , για $i = 0, 1, 2, \dots, n$, του διαστήματος $[a, b]$.

Χρησιμοποιώντας μεθόδους παρεμβολής και προσέγγισης συναρτήσεων με πολυώνυμα (βλ.[27]), μπορούμε να επιτύχουμε μια προσέγγιση της συνάρτησης ολοκλήρωσης με ένα πολυώνυμο. Καθώς όμως, ο αναλυτικός υπολογισμός του ορισμένου ολοκληρώματος, ενός πολυωνύμου είναι πάντα δυνατός, αλλά και σχετικά εύκολος, μπορούμε με αυτό τον τρόπο να επιτύχουμε την εύρεση μιας προσεγγιστικής λύσης του ορισμένου ολοκληρώματος της συνάρτησης f .

Θεωρούμε μια συνάρτηση f , η οποία προσεγγίζεται από ένα πολύωνυμο 4^{ου} βαθμού, έστω $p_4(x)$, όπως απεικονίζεται στο παρακάτω σχήμα 4.8 (βλ.[27]).

Το ορισμένο ολοκλήρωμα

$$\int_{x_0}^{x_4} f(x) dx,$$

είναι τότε το εμβαδόν του χωρίου που περικλείεται κάτω από την γραφική παράσταση της f (συνεχόμενη κόκκινη καμπύλη), τον άξονα x και τις κατακόρυφες ευθείες

$$(\varepsilon_1): x = x_0 \text{ και } (\varepsilon_2): x = x_4,$$

ενώ η προσεγγιστική τιμή του ορισμένου ολοκληρώματος προκύπτει από τον υπολογισμό του ορισμένου ολοκληρώματος

$$\int_{x_0}^{x_4} p_4(x) dx$$

και ισούται με το εμβαδόν του χωρίου που περικλείεται κάτω από την γραφική παράσταση της p_4 (διακεκομμένη πράσινη καμπύλη), τον άξονα $x'x$ και τις κατακόρυφες ευθείες

$$(\varepsilon_1): x = x_0 \text{ και } (\varepsilon_2): x = x_4.$$

Τέλος, στο σχήμα 4.8 (βλ.[27]), απεικονίζεται και το σφάλμα της προσέγγισης της συνάρτησης, το οποίο ισούται με:

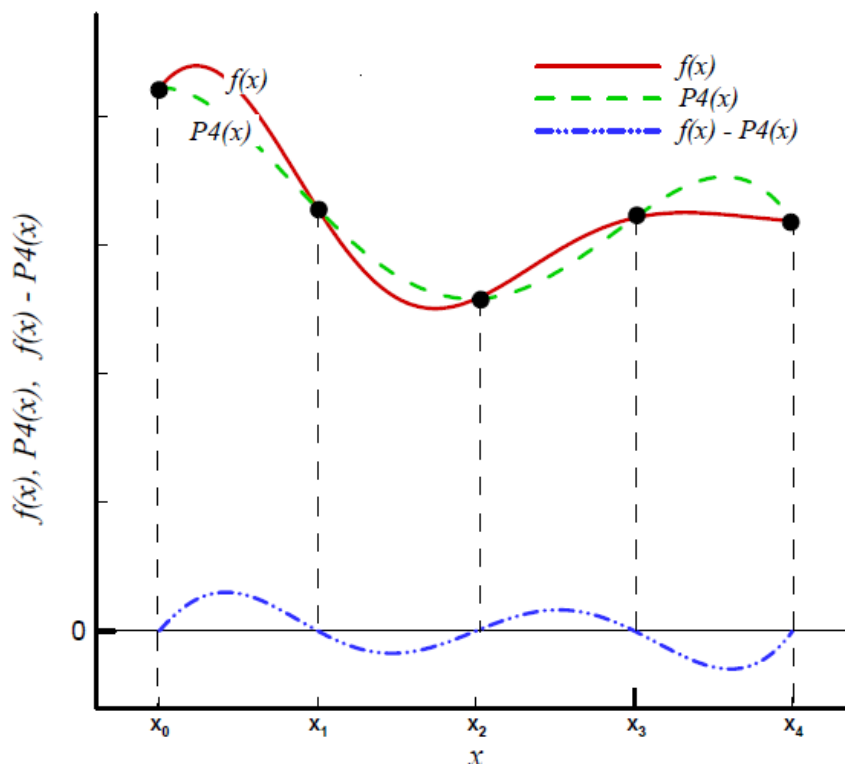
$$\varepsilon(x) = f(x) - p_4(x),$$

(παριστάνεται από τη μπλέ διακεκομμένη καμπύλη), αλλά και το σφάλμα της αριθμητικής ολοκλήρωσης, που ισούται με:

$$\varepsilon = \int_{x_0}^{x_4} f(x) dx - \int_{x_0}^{x_4} p_4(x) dx,$$

το οποίο είναι το εμβαδόν του χωρίου που περικλείεται κάτω από την γραφική παράσταση της $\varepsilon(x)$ (διακεκομμένη μπλέ καμπύλη), τον άξονα $x'x$ και τις κατακόρυφες ευθείες

$$(\varepsilon_1): x = x_0 \text{ και } (\varepsilon_2): x = x_4.$$



Σχήμα 4.8 Αριθμητική ολοκλήρωση συνάρτησης με πολυώνυμο τετάρτου βαθμού.

Έχουν αναπτυχθεί διάφορες μέθοδοι, για τον υπολογισμό της προσεγγιστικής τιμής ενός ορισμένου ολοκληρώματος. Μια από αυτές είναι και η μέθοδος Simpson, η οποία χρησιμοποιεί για την προσέγγιση της ολοκληρωτέας συνάρτησης ένα πολυώνυμο 2^{ου} βαθμού, το οποίο παρεμβάλλεται σε τρία ισαπέχοντα σημεία.

Συγκεκριμένα για τον υπολογισμό μιας προσεγγιστικής τιμής του ορισμένου ολοκληρώματος $\int_a^b f(x)dx$, μιας συνάρτησης f , η οποία είναι συνεχής σε ένα κλειστό και φραγμένο διάστημα $[a,b]$, με τη μέθοδο αυτή, ακολουθούμε την παρακάτω διαδικασία:

- Θεωρούμε μια ομοιόμορφη διαμέριση

$$\{a = x_0, x_1, \dots, x_{2n} = b\}$$

του διαστήματος $[a, b]$, χωρίζοντας το, σε $2n$ (άρτιο πλήθος) ισομήκη υποδιαστήματα μήκους

$$h = \frac{b - a}{2n}$$

θεωρώντας τα σημεία διαμέρισης: $x_i = x_0 + ih$, όπου $i = 0, 1, 2, \dots, 2n$.

- Υπολογίζουμε τις τιμές $f(x_i)$, $i = 0, 1, 2, \dots, 2n$, της συνάρτησης f , στα σημεία της διαμέρισης, που έχουμε θεωρήσει.
- Σχηματίζουμε τις διαδοχικές παραβολές (πολυώνυμα παρεμβολής) που διέρχονται από τρία ισαπέχοντα σημεία:

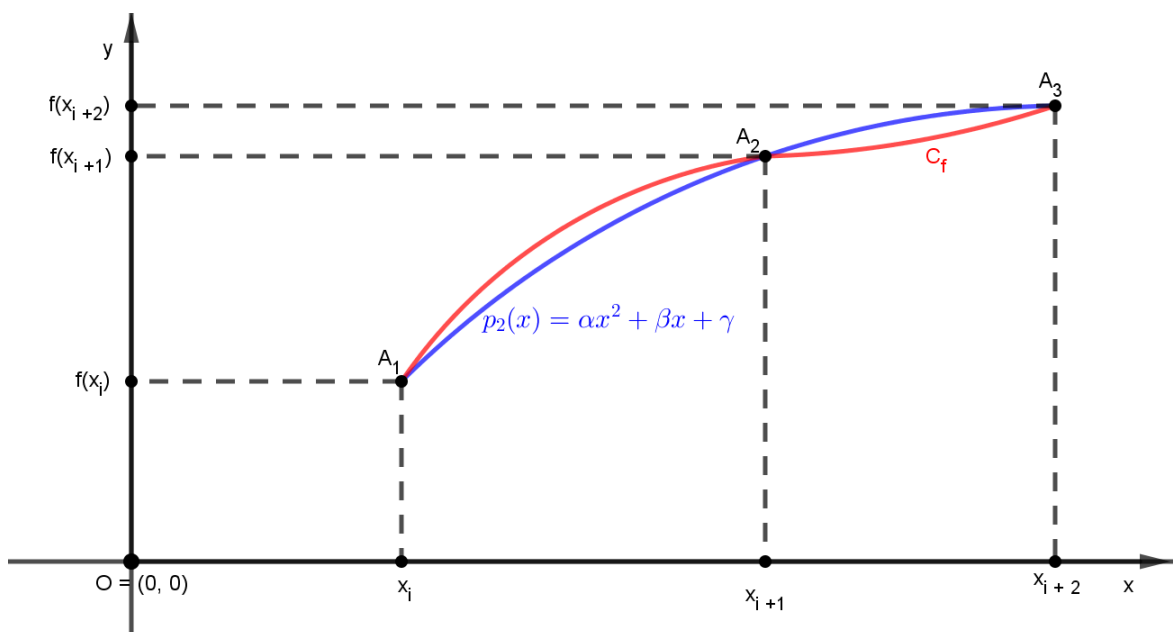
$$A_i(x_i, f(x_i)), \quad A_{i+1}(x_{i+1}, f(x_{i+1})), \quad A_{i+2}(x_{i+2}, f(x_{i+2})),$$

για $i = 0, 2, 4, \dots, 2n - 2$.

Στο διάστημα: (x_i, x_{i+2}) , για $i = 0, 2, 4, \dots, 2n - 2$, η f προσεγγίζεται από το πολυώνυμο δευτέρου βαθμού

$$p_2(x) = \alpha x^2 + \beta x + \gamma$$

(παραβολή), το οποίο ορίζεται μονοσήμαντα καθώς διέρχεται από 3 σημεία, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.



Σχήμα 4.9 Υπολογισμός ορισμένου ολοκληρώματος της f στο διάστημα (x_i, x_{i+2}) , με τη μέθοδο Simpson.

Το ορισμένο ολοκλήρωμα:

$$\int_{x_i}^{x_{i+2}} f(x) dx,$$

είναι το εμβαδόν του χωρίου που περικλείεται κάτω από την γραφική παράσταση της f , (C_f : κόκκινη καμπύλη), τον άξονα $x'x$ και τις κατακόρυφες ευθείες

$$(\varepsilon_1): x = x_i \text{ και } (\varepsilon_2): x = x_{i+2},$$

ενώ η προσεγγιστική τιμή του ορισμένου ολοκληρώματος που προκύπτει από τον υπολογισμό του ορισμένου ολοκληρώματος:

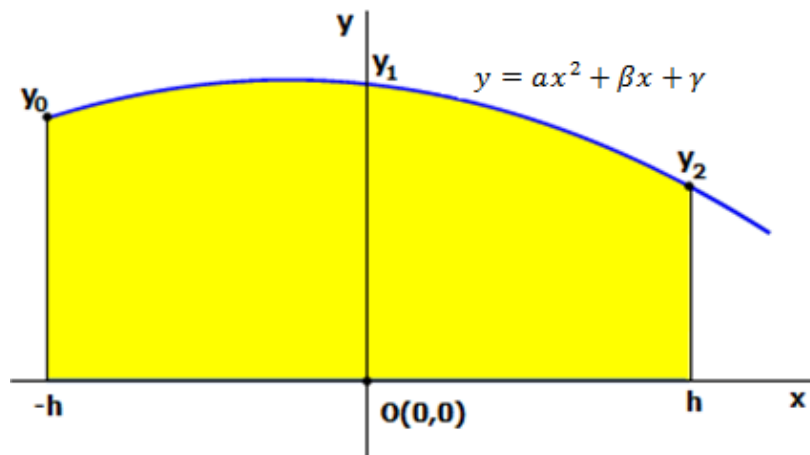
$$\int_{x_i}^{x_{i+2}} p_2(x) dx = \int_{x_i}^{x_{i+2}} (ax^2 + \beta x + \gamma) dx,$$

ισούται με το εμβαδόν του χωρίου, που περικλείεται κάτω από την γραφική παράσταση της p_2 (μπλέ καμπύλη), τον άξονα x και τις κατακόρυφες ευθείες

$$(\varepsilon_1): x = x_i \text{ και } (\varepsilon_2): x = x_{i+2}$$

και ονομάζεται παραβολικό τραπεζοειδές.

Κατά συνέπεια, η προσεγγιστική τιμή του ορισμένου ολοκληρώματος στο διάστημα $[a, b]$, ισούται με το άθροισμα των εμβαδών των n παραβολικών τραπεζοειδών που σχηματίζονται. Στη συνέχεια με τη βοήθεια του σχήματος 4.10 υπολογίζουμε το εμβαδόν ενός παραβολικού τραπεζοειδούς.



Σχήμα 4.10 Βοηθητικό σχήμα για τον υπολογισμό του εμβαδού παραβολικού τραπεζοειδούς.

Θεώρημα 4.2

Θεωρούμε την παραβολή $f(x) = ax^2 + \beta x + \gamma$, η γραφική παράσταση της οποίας δίνεται στο σχήμα 4.10. Τότε το εμβαδόν το παραβολικού τραπεζοειδούς που σχηματίζεται (σκιασμένο κίτρινο χωρίο), δίνεται από τη σχέση:

$$E = \int_{-h}^h (ax^2 + \beta x + \gamma) dx = \frac{h}{3} (y_0 + 4y_1 + y_2).$$

Απόδειξη

Έχουμε

$$\begin{aligned}
 E &= \int_{-h}^h (ax^2 + \beta x + \gamma) dx = a \frac{x^3}{3} + \beta \frac{x^2}{2} + \gamma x \Big|_{-h}^h = \\
 &= a \frac{h^3}{3} + \beta \frac{h^2}{2} + \gamma h - a \frac{(-h)^3}{3} - \beta \frac{(-h)^2}{2} - \gamma(-h) = \\
 &= a \frac{h^3}{3} + \beta \frac{h^2}{2} + \gamma h + a \frac{h^3}{3} - \beta \frac{h^2}{2} + \gamma h = \\
 &= 2a \frac{h^3}{3} + 2\gamma h = \frac{h}{3} (2ah^2 + 6\gamma). \tag{4.48}
 \end{aligned}$$

Ακόμη, από το σχήμα 4.10 προκύπτει ότι:

$$\begin{aligned}
 &f(-h) = y_0 \\
 \text{ή} \quad &\alpha(-h)^2 + \beta(-h) + \gamma = y_0 \\
 \text{ή} \quad &\alpha h^2 - \beta h + \gamma = y_0 \tag{4.49}
 \end{aligned}$$

και

$$\begin{aligned}
 &f(0) = y_1 \\
 \text{ή} \quad &\alpha \cdot 0^2 + \beta \cdot 0 + \gamma = y_1 \\
 \text{ή} \quad &\gamma = y_1 \\
 \text{ή} \quad &4\gamma = 4y_1 \tag{4.50}
 \end{aligned}$$

και

$$\begin{aligned}
 &f(h) = y_2 \\
 \text{ή} \quad &\alpha h^2 + \beta h + \gamma = y_2 \tag{4.51}
 \end{aligned}$$

Προσθέτοντας κατά μέλη τις σχέσεις (4.49), (4.50) και (4.51), προκύπτει ότι:

$$2ah^2 + 6\gamma = y_0 + 4y_1 + y_2. \tag{4.52}$$

Τέλος, αντικαθιστώντας τη σχέση (4.52) στη σχέση (4.48), έχουμε:

$$E = \frac{h}{3} (y_0 + 4y_1 + y_2).$$

Σύμφωνα, με τα παραπάνω, έχουμε:

$$\int_{a=x_0}^{x_2} f(x) dx \approx \frac{h}{3} [f(x_0) + 4f(x_1) + f(x_2)]$$

$$\int_{x_2}^{x_4} f(x)dx \approx \frac{h}{3} [f(x_2) + 4f(x_3) + f(x_4)]$$

.....

$$\int_{x_{2n-2}}^{x_{2n}} f(x)dx \approx \frac{h}{3} [f(x_{2n-2}) + 4f(x_{2n-1}) + f(x_{2n})]$$

Προσθέτοντας τις τελευταίες σχέσεις κατά μέλη, προκύπτει:

$$\begin{aligned} \int_a^{b=x_{2n}} f(x)dx &= \int_a^{x_2} f(x)dx + \int_{x_2}^{x_4} f(x)dx + \dots \dots \dots \int_{x_{2n-2}}^{x_{2n}} f(x)dx \approx \\ &\approx \frac{h}{3} [f(x_0) + 4f(x_1) + f(x_2)] + \\ &\quad + \frac{h}{3} [f(x_2) + 4f(x_3) + f(x_4)] + \dots \dots \dots + \\ &\quad + \frac{h}{3} [f(x_{2n-2}) + 4f(x_{2n-1}) + f(x_{2n})] \approx \\ &\approx \frac{h}{3} [f(x_0) + f(x_{2n}) + 2[f(x_2) + f(x_4) + \dots \dots \\ &\quad \dots \dots + f(x_{2n-2})] + 4[f(x_1) + f(x_3) + \dots \\ &\quad \dots \dots + f(x_{2n-1})]. \end{aligned}$$

Συνεπώς, προκύπτει η σχέση:

$$\int_a^b f(x)dx \approx \frac{h}{3} [f(x_0) + f(x_{2n}) + 2 \sum_{k=1}^{n-1} f(x_{2k}) + 4 \sum_{k=0}^{n-1} f(x_{2k+1})]$$

η οποία αποτελεί, το σύνθετο τύπο του Simpson.

Αν θεωρήσουμε ότι η f , είναι τέσσερις φορές τουλάχιστον παραγωγίσιμη, τότε για το σφάλμα (βλ.[26]) της προσέγγισης του ορισμένου ολοκληρώματος στο διάστημα $[a, b]$, από το σύνθετο τύπο του Simpson, αποδεικνύεται ότι ισχύει:

$$|\varepsilon| \leq \frac{(b-a)}{180} h^4 M,$$

όπου $M = \max\{f^{(4)}(x)/x \in [a, b]\}$.

4.7.4 Κατασκευή αριθμητικού σχήματος για το μοντέλο της ανάπτυξης μη νεκρωτικών όγκων παρουσία και απουσία αναστολέα.

Επειδή οι εξισώσεις (4.30) - (4.35), που αποτελούν το κανονικοποιημένο πρόβλημα αρχικών – συνοριακών συνθηκών στο σταθερό χωρίο, περιέχουν όρους που είναι μικροί (η τάξη μεγέθους τους περιγράφεται από το μικρό συντελεστή $\varepsilon \ll 1$), εφαρμόζουμε η μέθοδο κανονικών διαταραχών (αναφερθήκαμε στην ενότητα 4.7.1) για την εύρεση μιας προσεγγιστικής πιο απλής μορφής του προβλήματος.

Έστω

$$\sigma = \sigma_0 + \varepsilon\sigma_1 + \varepsilon^2\sigma_2 + \dots$$

$$\beta = \beta_0 + \varepsilon\beta_1 + \varepsilon^2\beta_2 + \dots$$

και

$$R = R_0 + \varepsilon R_1 + \varepsilon^2 R_2 + \dots$$

λύσεις διαταραχής, για τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού, τη συγκέντρωση του αναστολέα και την ακτίνα του καρκινικού όγκου. Αντικαθιστώντας, στις εξισώσεις (4.30) - (4.35) και λαμβάνοντας τους όρους τάξης $O(1)$ ως προς ε , προκύπτουν:

Από την εξίσωση (4.30), προκύπτει:

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{\partial(\sigma_0 + \varepsilon\sigma_1 + \dots)}{\partial t} &= \frac{2}{x(R_0 + \varepsilon R_1 + \dots)^2} \frac{\partial(\sigma_0 + \varepsilon\sigma_1 + \dots)}{\partial x} + \frac{\partial^2(\sigma_0 + \varepsilon\sigma_1 + \dots)}{(R_0 + \varepsilon R_1 + \dots)^2 \partial x^2} \\ &+ \Gamma[\sigma_B - (\sigma_0 + \varepsilon\sigma_1 + \dots)] - \lambda(\sigma_0 + \varepsilon\sigma_1 + \varepsilon^2\sigma_2 + \dots) - \\ &- \gamma_1(\beta_0 + \varepsilon\beta_1 + \varepsilon^2\beta_2 + \dots), \end{aligned}$$

οπότε,

$$0 = \frac{2}{xR_0^2} \frac{\partial\sigma_0}{\partial x} + \frac{\partial^2\sigma_0}{R_0^2 \partial x^2} + \Gamma(\sigma_B - \sigma_0) - \lambda\sigma_0 - \gamma_1\beta_0,$$

επομένως,

$$\frac{\partial^2\sigma_0}{\partial x^2} + \frac{2}{x} \frac{\partial\sigma_0}{\partial x} - (\Gamma + \lambda)R_0^2(t)\sigma_0 = R_0^2(t)[\gamma_1\beta_0 - \Gamma\sigma_B].$$

Από την εξίσωση (4.31), έχουμε:

$$\varepsilon \frac{\partial(\beta_0 + \varepsilon\beta_1 + \dots)}{\partial t} = \frac{2D_2}{x(R_0 + \varepsilon R_1 + \dots)^2} \cdot \frac{\partial(\beta_0 + \varepsilon\beta_1 + \dots)}{\partial x} + \frac{D_2 \partial^2(\beta_0 + \varepsilon\beta_1 + \dots)}{(R_0 + \varepsilon R_1 + \dots)^2 \partial x^2} - \gamma_2(\beta_0 + \varepsilon\beta_1 + \dots),$$

συνεπώς,

$$\frac{2D_2}{xR_0^2} \cdot \frac{\partial\beta_0}{\partial x} + \frac{D_2 \partial^2\beta_0}{R_0^2 \partial x^2} - \gamma_2\beta_0 = 0,$$

οπότε,

$$\frac{\partial^2\beta_0}{\partial x^2} + \frac{2}{x} \cdot \frac{\partial\beta_0}{\partial x} - \frac{R_0^2}{D_2} \gamma_2\beta_0 = 0.$$

Από την εξίσωση (4.32), θεωρώντας τη γραμμική μορφή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού:

$$S(\sigma, \beta) = s(\sigma - \hat{\sigma}) \left(1 - \frac{\beta}{\bar{\beta}}\right),$$

έχουμε:

$$\frac{\partial(R_0 + \varepsilon R_1 + \dots)}{\partial t} = \int_0^1 s[(\sigma_0 + \varepsilon\sigma_1 + \dots) - \hat{\sigma}] \left[1 - \frac{(\beta_0 + \varepsilon\beta_1 + \dots)}{\bar{\beta}}\right] x^2 (R_0 + \varepsilon R_1 + \dots) dx,$$

άρα,

$$\frac{\partial R_0}{\partial t} = \int_0^1 s(\sigma_0 - \hat{\sigma}) \left(1 - \frac{\beta_0}{\bar{\beta}}\right) x^2 R_0 dx.$$

Όμοια, από την εξίσωση (4.33) για τις αρχικές και συνοριακές συνθήκες του θεραπευτικού συστατικού προκύπτουν:

$$\frac{\partial\sigma_0}{\partial x}(0, t) = 0, \quad \sigma_0(x, 0) = \sigma_0(x), \quad \sigma_0(1, t) = \sigma_1(t),$$

ενώ από την εξίσωση (4.34) για τις αρχικές και συνοριακές συνθήκες του αναστολέα προκύπτουν:

$$\frac{\partial\beta_0}{\partial x}(0, t) = 0, \quad \beta_0(x, 0) = \beta_0(x), \quad \beta_0(1, t) = \beta_1(t)$$

και τέλος από την εξίσωση (4.35) για την αρχική κανονικοποιημένη ακτίνα του όγκου, έχουμε:

$$R_0(0) = 1.$$

Για λόγους απλότητας, συμβολίζουμε στη συνέχεια, τις μεταβλητές σ_0 , β_0 και R_0 , με σ , β και R , οπότε προκύπτει το παρακάτω πρόβλημα αρχικών – συνοριακών συνθηκών:

$$\frac{\partial^2 \sigma}{\partial x^2} + \frac{2}{x} \frac{\partial \sigma}{\partial x} - (\Gamma + \lambda) R^2(t) \sigma = R^2(t) [\gamma_1 \beta - \Gamma \sigma_B], \quad (4.53)$$

όπου, $0 < x < 1$, $t > 0$.

$$\frac{\partial^2 \beta}{\partial x^2} + \frac{2}{x} \frac{\partial \beta}{\partial x} - \frac{R^2}{D_2} \gamma_2 \beta = 0, \quad (4.54)$$

όπου, $0 < x < 1$, $t > 0$.

$$\frac{\partial R}{\partial t} = \int_0^1 s(\sigma - \hat{\sigma}) \left(1 - \frac{\beta}{\beta_0}\right) x^2 R dx, \quad (4.55)$$

όπου, $t \geq 0$.

$$\frac{\partial \sigma}{\partial x}(0, t) = 0, \quad \sigma(x, 0) = \sigma_0(x), \quad \sigma(1, t) = \sigma_1(t), \quad (4.56)$$

όπου, $0 \leq x \leq 1$, $t \geq 0$.

$$\frac{\partial \beta}{\partial x}(0, t) = 0, \quad \beta(x, 0) = \beta_0(x), \quad \beta(1, t) = \beta_1(t), \quad (4.57)$$

$0 \leq x \leq 1$, $t \geq 0$.

$$R(0) = 1. \quad (4.58)$$

Στη συνέχεια για την εύρεση της προσεγγιστικής λύσης του προβλήματος μας, θα χρησιμοποιήσουμε τη μέθοδο των πεπερασμένων διαφορών, για την οποία αναφερθήκαμε στην ενότητα 4.7.2. Για την προσέγγιση των χωρικών παραγώγων θα χρησιμοποιήσουμε τις κεντρικές διαφορές, οι οποίες δίνονται από τις σχέσεις (4.45) και (4.46), με σφάλμα αποκοπής τάξης $O(h^2)$ το οποίο θα θεωρήσουμε αμελητέο, ενώ για τη προσέγγιση των χρονικών παραγώγων, θα χρησιμοποιήσουμε την προς τα μπρός διαφορά, η οποία δίνεται από τη σχέση (4.47), με σφάλμα αποκοπής τάξης $O(k)$, το οποίο επίσης θα θεωρήσουμε αμελητέο.

Θεωρούμε λοιπόν μια ομοιόμορφη διαμέριση του τμήματος $[0,1]$ σε n διαστήματα, πλάτους: $h = \frac{1}{n}$ με τα σημεία:

$$x_i = ih, \text{ όπου } i = 0, 1, 2, \dots, n$$

και μια ομοιόμορφη διαμέριση του άξονα του χρόνου (t), σε διαστήματα πλάτους k με τα σημεία:

$$t_j = jk, \text{ όπου } j = 0, 1, 2, \dots$$

Τότε, στο σημείο (x_i, t_j) του πλέγματος που δημιουργείται από τις παραπάνω ομοιόμορφες διαμερίσεις, του διαστήματος $[0, 1]$ και του άξονα t , η προσέγγιση των χωρικών παραγώγων της συγκέντρωσης του θεραπευτικού συστατικού $\sigma(x, \tau)$, της συγκέντρωσης του αναστολέα $\beta(x, \tau)$ και της χρονικής παραγώγου της ακτίνας $R(t)$ του όγκου, δίνονται από τις σχέσεις:

$$\frac{\partial^2 \sigma}{\partial x^2} = \frac{\sigma_{i+1,j} - 2\sigma_{i,j} + \sigma_{i-1,j}}{h^2}, \quad (4.59)$$

$$\frac{\partial^2 \beta}{\partial x^2} = \frac{\beta_{i+1,j} - 2\beta_{i,j} + \beta_{i-1,j}}{h^2}, \quad (4.60)$$

$$\frac{\partial \sigma}{\partial x} = \frac{\sigma_{i+1,j} - \sigma_{i-1,j}}{2h}, \quad (4.61)$$

$$\frac{\partial \beta}{\partial x} = \frac{\beta_{i+1,j} - \beta_{i-1,j}}{2h}, \quad (4.62)$$

και

$$R_t = \frac{R_{j+1} - R_j}{k}. \quad (4.63)$$

Αντικαθιστώντας στην εξίσωση της συγκέντρωσης του θεραπευτικού συστατικού (4.53), προκύπτει:

$$\begin{aligned} \frac{\sigma_{i+1,j} - 2\sigma_{i,j} + \sigma_{i-1,j}}{h^2} + \frac{2}{x_i} \cdot \frac{\sigma_{i+1,j} - \sigma_{i-1,j}}{2h} - (\Gamma + \lambda)R_j^2 \cdot \sigma_{i,j} = \\ = R_j^2 \cdot (\gamma_1 \cdot \beta_{i,j} - \Gamma \sigma_B), \end{aligned}$$

οπότε,

$$\begin{aligned} \frac{\sigma_{i+1,j} - 2\sigma_{i,j} + \sigma_{i-1,j}}{h^2} + \frac{2}{i \cdot h} \cdot \frac{\sigma_{i+1,j} - \sigma_{i-1,j}}{2h} - \\ - (\Gamma + \lambda)R_j^2 \cdot \sigma_{i,j} = -R_j^2 \cdot (\gamma_1 \cdot \beta_{i,j} - \Gamma \sigma_B), \quad (4.64) \end{aligned}$$

όπου, $i = 1, 2, \dots, n-1$ και $j = 1, 2, \dots$

Αντικαθιστώντας στην εξίσωση της συγκέντρωσης του αναστολέα (4.54), προκύπτει:

$$\frac{\beta_{i+1,j} - 2\beta_{i,j} + \beta_{i-1,j}}{h^2} + \frac{2}{x_i} \cdot \frac{\beta_{i+1,j} - \beta_{i-1,j}}{2h} - \frac{R_j^2}{D_2} \gamma_1 \cdot \beta_{i,j} = 0,$$

άρα,

$$\frac{\beta_{i+1,j} - 2\beta_{i,j} + \beta_{i-1,j}}{h^2} + \frac{2}{i \cdot h} \cdot \frac{\beta_{i+1,j} - \beta_{i-1,j}}{2h} - \frac{R_j^2}{D_2} \gamma_2 \cdot \beta_{i,j} = 0, \quad (4.65)$$

όπου, $i = 1, 2, \dots, n-1$ και $j = 1, 2, \dots$

Αντικαθιστώντας στην ολοκληρό - διαφορική εξίσωση (4.55) που περιγράφει την εξέλιξη της εξωτερικής ακτίνας του καρκινικού όγκου, προκύπτει, ότι για κάθε $j = 0, 1, 2, \dots$

$$\frac{R_{j+1} - R_j}{k} = I(R_j, \sigma_{i,j}, \beta_{i,j}), \text{ για } i = 0, 1, 2, \dots, n,$$

όπου, $I(R_j, \sigma_{i,j}, \beta_{i,j})$ είναι η προσέγγιση του ορισμένου ολοκληρώματος της συνάρτησης

$s(\sigma - \hat{\sigma}) (1 - \frac{\beta}{\hat{\beta}}) x^2 R$, στο διάστημα $[0, 1]$, εφαρμόζοντας το κανόνα του Simpson

ή καλύτερα η προσέγγιση του ολοκληρώματος του διανύσματος:

$$[s(\sigma_{0,j} - \hat{\sigma})(1 - \frac{\beta_{0,j}}{\hat{\beta}}) x_0^2 R_j, s(\sigma_{1,j} - \hat{\sigma})(1 - \frac{\beta_{1,j}}{\hat{\beta}}) x_1^2 R_j, \dots \\ \dots, s(\sigma_{n,j} - \hat{\sigma})(1 - \frac{\beta_{n,j}}{\hat{\beta}}) x_n^2 R_j],$$

για $j = 0, 1, 2, \dots$

Οπότε, από (4.55), έχουμε, για κάθε $j = 0, 1, 2, \dots$

$$\frac{R_{j+1} - R_j}{k} = \int_0^1 s \cdot (\sigma_{i,j} - \hat{\sigma})(1 - \frac{\beta_{i,j}}{\hat{\beta}}) x_i^2 R_j dx_i, \text{ για } i = 0, 1, 2, \dots, n$$

ή θέτοντας $x_i = ih$, προκύπτει ότι για κάθε $j = 0, 1, 2, \dots$

$$\frac{R_{j+1} - R_j}{k} = \int_0^1 s \cdot (\sigma_{i,j} - \hat{\sigma})(1 - \frac{\beta_{i,j}}{\hat{\beta}}) i^3 h^2 R_j dh,$$

για $i = 0, 1, 2, \dots, n$.

Για τον υπολογισμό του αριθμητικού σχήματος των συνοριακών συνθηκών Neumann στο $x = 0$, που δίνονται από τις σχέσεις:

$$\frac{\partial \sigma}{\partial x}(0, t) = 0 \quad \text{και} \quad \frac{\partial \beta}{\partial x}(0, t) = 0,$$

είναι απαραίτητο να κατασκευάσουμε ακόμη ένα σημείο – ψευδοσημείο, έστω x_{-1} και να εφαρμόσουμε το αριθμητικό σχήμα που δίνεται από τις σχέσεις (4.64) και (4.65) αντίστοιχα, για το σημείο (x_0, t_j) . Κατά συνέπεια, προκύπτουν:

$$\frac{\sigma_{1,j} - 2\sigma_{0,j} + \sigma_{-1,j}}{h^2} + \frac{2}{x_0} \cdot \frac{\sigma_{1,j} - \sigma_{-1,j}}{2h} - (\Gamma + \lambda)R_j^2 \cdot \sigma_{0,j} = -R_j^2 \cdot (\gamma_1 \cdot \beta_{0,j} - \Gamma\sigma_B)$$

και

$$\frac{\beta_{1,j} - 2\beta_{0,j} + \beta_{-1,j}}{h^2} + \frac{2}{x_0} \cdot \frac{\beta_{1,j} - \beta_{-1,j}}{2h} - \frac{R_j^2}{D_2} \gamma_2 \cdot \beta_{0,j} = 0.$$

Παράλληλα από τις συνοριακές συνθήκες Neumann στο $x = 0$,

$$\frac{\partial \sigma}{\partial x}(0, t) = 0 \quad \text{και} \quad \frac{\partial \beta}{\partial x}(0, t) = 0,$$

προκύπτουν οι αριθμητικές σχέσεις:

$$\frac{\sigma_{1,j} - \sigma_{-1,j}}{2h} = 0 \quad \text{ή} \quad \sigma_{1,j} = \sigma_{-1,j}$$

και

$$\frac{\beta_{1,j} - \beta_{-1,j}}{2h} = 0 \quad \text{ή} \quad \beta_{1,j} = \beta_{-1,j}.$$

Αντικαθιστώντας, στις παραπάνω σχέσεις, προκύπτουν τα αριθμητικά σχήματα των εξισώσεων της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα, στο $x = 0$.

Συγκεκριμένα, έχουμε:

$$\frac{2\sigma_{1,j} - 2\sigma_{0,j}}{h^2} - (\Gamma + \lambda)R_j^2 \cdot \sigma_{0,j} = R_j^2 \cdot (\gamma_1 \cdot \beta_{0,j} - \Gamma\sigma_B),$$

για $j = 1, 2, \dots$

και

$$\frac{2\beta_{1,j} - 2\beta_{0,j}}{h^2} - \frac{R_j^2}{D_2} \gamma_2 \cdot \beta_{0,j} = 0,$$

για $j = 1, 2, \dots$

Για τις συνοριακές συνθήκες στο σύνορο $x = 1$, από τις σχέσεις

$$\sigma(1, t) = \sigma_1(t) \quad \text{και} \quad \beta(1, t) = \beta_1(t),$$

προκύπτουν:

$$\sigma_{n,j} = \sigma_1(k \cdot j),$$

για $j = 1, 2, \dots$

και

$$\beta_{n,j} = \beta_1(k \cdot j),$$

για $j = 1, 2, \dots$

Τέλος, για τις αρχικές συνθήκες, που δίνονται από τις σχέσεις:

$$\sigma(x, 0) = \sigma_0(x), \quad \beta(x, 0) = \beta_0(x) \quad \text{και} \quad R(0) = 1,$$

προκύπτουν:

$$\sigma_{i,0} = \sigma_0(i \cdot h),$$

για $i = 0, 1, 2, \dots, n - 1$.

και

$$\beta_{i,0} = \beta_0(i \cdot h),$$

για $i = 0, 1, 2, \dots, n - 1$.

Τέλος, για την αρχική ακτίνα του καρκινικού όγκου, ισχύει:

$$R_0 = 1.$$

Από τα παραπάνω προκύπτει το ακόλουθο αριθμητικό σχήμα για την εύρεση προσεγγιστικής λύσης του προβλήματος.

$$\begin{aligned} \frac{\sigma_{i+1,j} - 2\sigma_{i,j} + \sigma_{i-1,j}}{h^2} + \frac{2}{i \cdot h} \cdot \frac{\sigma_{i+1,j} - \sigma_{i-1,j}}{2h} - (\Gamma + \lambda)R_j^2 \cdot \sigma_{i,j} = \\ = R_j^2 \cdot (\gamma_1 \cdot \beta_{i,j} - \Gamma \sigma_B), \end{aligned} \quad (4.66)$$

όπου, $i = 1, 2, \dots, n-1$ και $j = 0, 1, 2, \dots$

$$\frac{\beta_{i+1,j} - 2\beta_{i,j} + \beta_{i-1,j}}{h^2} + \frac{2}{i \cdot h} \cdot \frac{\beta_{i+1,j} - \beta_{i-1,j}}{2h} - \frac{R_j^2}{D_2} \gamma_2 \cdot \beta_{i,j} = 0, \quad (4.67)$$

όπου, $i = 1, 2, \dots, n-1$ και $j = 0, 1, 2, \dots$

Για κάθε $j = 0, 1, 2, \dots$

$$\frac{R_{j+1} - R_j}{k} = \int_0^1 s \cdot (\sigma_{i,j} - \hat{\sigma}) \left(1 - \frac{\beta_{i,j}}{\beta}\right) i^3 h^2 R_j dh, \quad (4.68)$$

για $i = 0, 1, 2, \dots, n$,

όπου η τιμή του ορισμένου ολοκληρώματος, προκύπτει προσεγγιστικά με εφαρμογή του κανόνα Simpson.

Άρα, συγκεντρωτικά οι εξισώσεις του αριθμητικού σχήματος που προέκυψαν είναι οι ακόλουθες:

$$\frac{2\sigma_{1,j} - 2\sigma_{0,j}}{h^2} - (\Gamma + \lambda) R_j^2 \cdot \sigma_{0,j} = -R_j^2 \cdot (\gamma_1 \cdot \beta_{0,j} - \Gamma \sigma_B), \quad j = 1, 2, \dots \quad (4.69)$$

$$\frac{2\beta_{1,j} - 2\beta_{0,j}}{h^2} - \frac{R_j^2}{D_2} \gamma_2 \cdot \beta_{0,j} = 0, \quad j = 1, 2, \dots \quad (4.70)$$

$$\sigma_{n,j} = \sigma_1(k \cdot j), \quad j = 1, 2, \dots \quad (4.71)$$

$$\beta_{n,j} = \beta_1(k \cdot j), \quad j = 1, 2, \dots \quad (4.72)$$

$$\sigma_{i,0} = \sigma_0(i \cdot h), \quad i = 0, 1, 2, \dots, n-1 \quad (4.73)$$

$$\beta_{i,0} = \beta_0(i \cdot h), \quad i = 0, 1, 2, \dots, n-1 \quad (4.74)$$

και

$$R_0 = 1. \quad (4.75)$$

Έχοντας κατασκευάσει το αριθμητικό σχήμα για το πρόβλημα που περιγράφει την ανάπτυξη ενός μη νεκρωτικού όγκου, παρουσία και απουσία αναστολέα, μπορούμε με τη χρήση του λογισμικού Matlab να προχωρήσουμε στην εύρεση μιας προσεγγιστικής αριθμητικής λύσης αυτού.

4.7.5 Προσομοιώσεις για μοντέλο μη νεκρωτικού όγκου απουσία αναστολέα.

Στον πίνακα 4.1, περιέχονται ενδεικτικές τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν για την αριθμητική επίλυση του μοντέλου ανάπτυξης μη νεκρωτικών καρκινικών όγκων απουσία αναστολέα. Συγκεκριμένα, έχουμε θεωρήσει τις αρχικές και συνοριακές τιμές για τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού μεγαλύτερες από την τιμή της μεταβλητής $\hat{\sigma}$, ώστε να εξασφαλίζεται θετική τιμή στο ρυθμό του κυτταρικού πολλαπλασιασμού: $S(\sigma, \beta) = s(\sigma - \hat{\sigma})$, καθώς πρέπει απουσία αναστολέα να έχουμε αύξηση της τιμής της ακτίνας του καρκινικού όγκου.

Παράμετρος	Τιμή	Διάσταση	Χαρακτηρισμός
R_0	0.5	mm	Χαρακτηριστική τιμή της ακτίνας του όγκου (αρχική ακτίνα του όγκου)
$s = s_2$	0.1		Θετική σταθερά στο ρυθμό του κυτταρικού πολλαπλασιασμού
$Gp = \bar{\Gamma} = \frac{\Gamma R_0^2}{D_1}$	1	Αδιάστατο	Ρυθμός αίματος ανά μονάδα μήκους
$lp = \bar{\lambda} = \frac{\lambda R_0^2}{D_1}$	1	Αδιάστατο	θετική σταθερά
$sp = \bar{\sigma} = \frac{\hat{\sigma}}{\Sigma}$	0.46	Αδιάστατο	Φέρουσα ικανότητα τους συστήματος για τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού

$\sigma b p = \widehat{\sigma B} = \frac{\sigma B}{B}$	0.4	Αδιάστατο	Χαρακτηριστική τιμή της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού στα αγγεία
--	-----	-----------	--

Πίνακας 4.1 Πίνακας παραμέτρων για το πρόβλημα της ανάπτυξης μη νεκρωτικών όγκων απουσία αναστολέα.

Για την κατασκευή των γραφικών παραστάσεων που περιγράφουν την εξέλιξη της ακτίνας του καρκινικού όγκου και της συγκέντρωσης $\sigma(x, t)$ του θρεπτικού συστατικού θέσαμε τις παρακάτω ενδεικτικές τιμές, τόσο για την αρχική τιμή της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού, όσο και για τη συνοριακή συνθήκη. Συγκεκριμένα:

- αρχική συνθήκη για τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού

$$\sigma(x, 0) = 0.49, \text{ για κάθε } 0 \leq x \leq 1,$$

ενώ

- συνοριακή συνθήκη

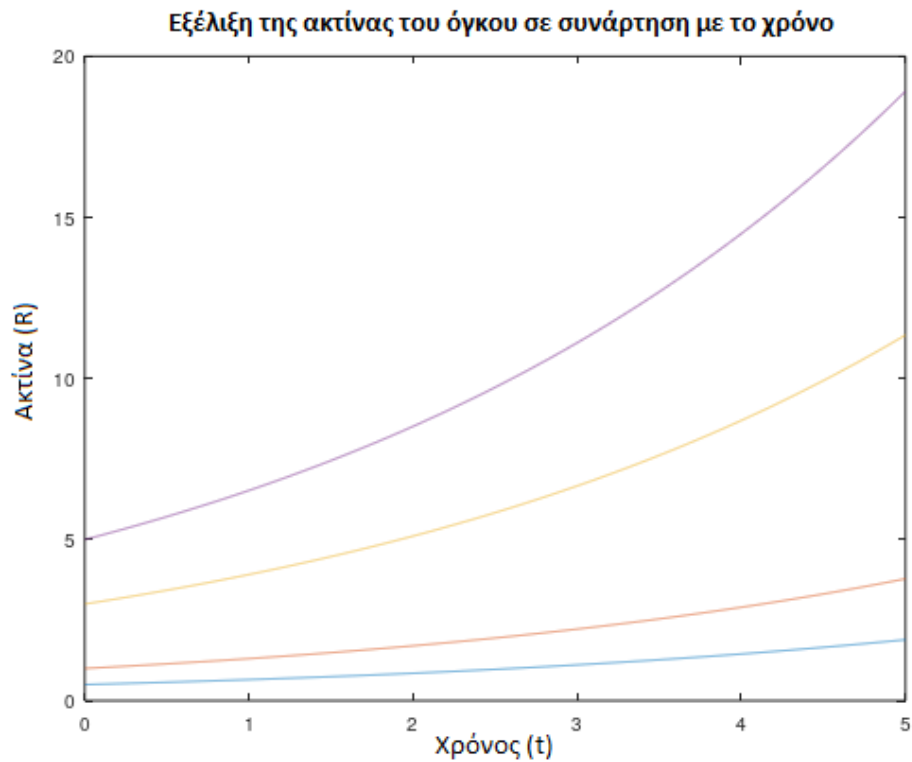
$$\sigma(1, t) = 0.49, \text{ για κάθε } t \geq 0.$$

- Τέλος, θεωρούμε τη γραμμική μορφή της συνάρτησης του κυτταρικού

πολλαπλασιασμού: $\bar{S}(\sigma, \beta) = s(\sigma - \hat{\sigma}) \left(1 - \frac{\beta}{\bar{\sigma}}\right)$.

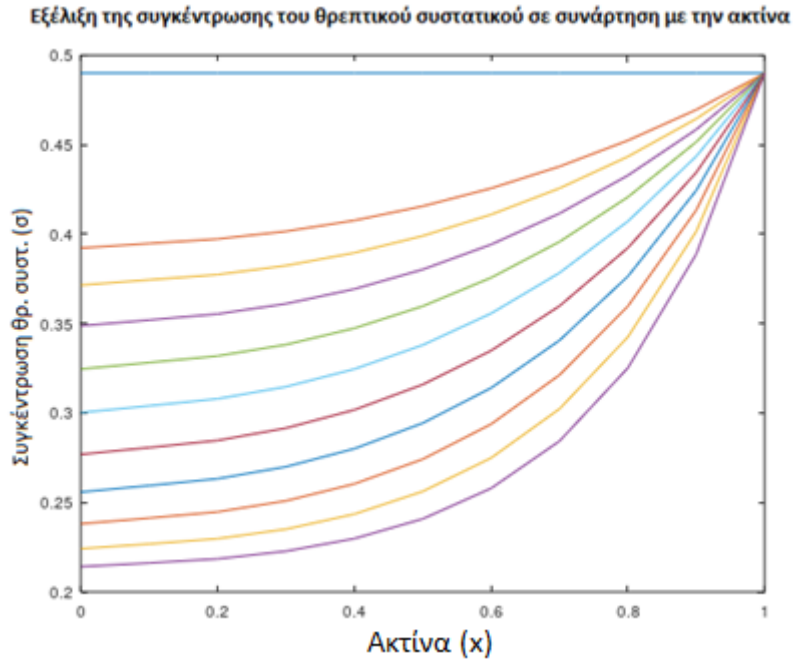
Κατά την εκτέλεση της προσομοίωσης, του μοντέλου απουσία αναστολέα για τις τιμές των παραμέτρων που έχουμε θέσει, στο σχήμα 4.11 παρατηρούμε ότι η ακτίνα R , του καρκινικού όγκου στη περίπτωση απουσίας αναστολέα, αυξάνεται απεριόριστα ανεξάρτητα από την αρχική της τιμή R_0 , ενώ στο σχήμα 4.12 παρατηρούμε ότι η συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού $\sigma(x, t)$, (όπου, $x = \frac{r}{R}$), επιτυγχάνει τη μέγιστη τιμή της στο σύνορο $x = 1$, του καρκινικού όγκου. Τέλος, στο σχήμα 4.13 απεικονίζεται η συγκέντρωση $\sigma(x, t)$, του θρεπτικού συστατικού στο σημείο $x = 0.5$ του σταθερού

χωρίου $[0,1]$, η οποία μειώνεται σε σχέση με το χρόνο, ενώ στο σχήμα 4.14 δίνεται σε τρισδιάστατη μορφή η εξέλιξη της συγκέντρωσης $\sigma(x, t)$, του θρεπτικού συστατικού, σε συνάρτηση με τη κανονικοποιημένη ακτίνα (x) ($0 \leq x \leq 1$) του όγκου και το χρόνο.

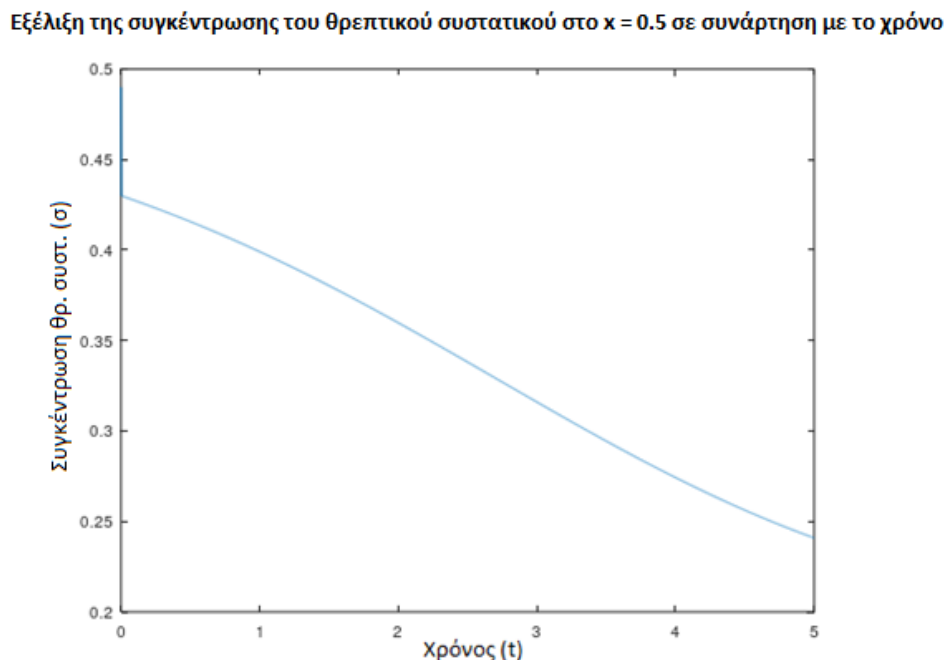


Σχήμα 4.11 Εξέλιξη της ακτίνας μη νεκρωτικού όγκου, για αρχικές ακτίνες:

$R_0 = 0.5, 1, 3, 5$, σε συνάρτηση με το χρόνο, απουσία αναστολέα ($\beta = 0$). Παρατηρούμε ότι η ακτίνα του καρκινικού όγκου σε κάθε περίπτωση αυξάνεται απεριόριστα, με τη πάροδο του χρόνου, ανεξάρτητα από τις αρχικές τιμές της ακτίνας.

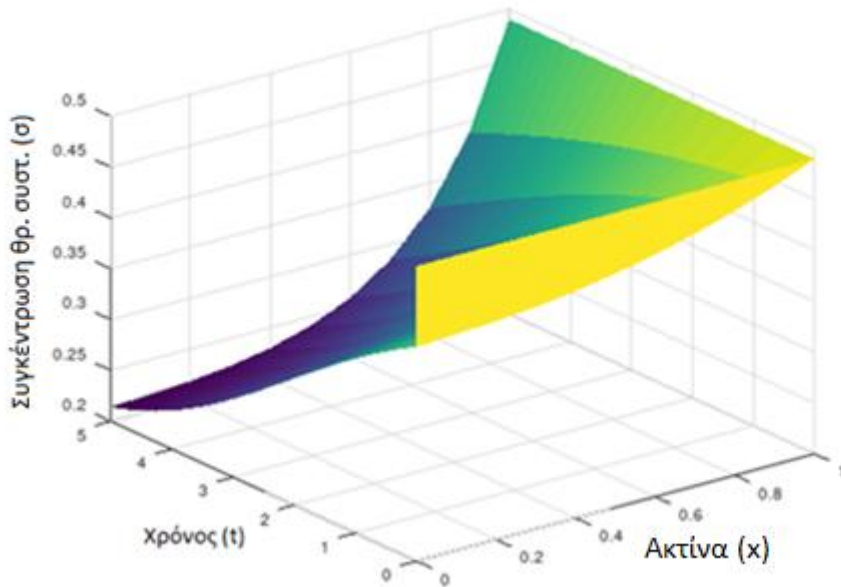


Σχήμα 4.12 Εξέλιξη της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με την κανονικοποιημένη ακτίνα, απουσία αναστολέα ($\beta = 0$). Παρατηρούμε ότι η συγκέντρωση είναι μέγιστη στο σύνορο του καρκινικού όγκου.



Σχήμα 4.13 Εξέλιξη της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με το χρόνο στο σημείο, $x = 0.5$, απουσία αναστολέα ($\beta = 0$). Παρατηρούμε ότι η συγκέντρωση μειώνεται με τη πάροδο του χρόνου.

Εξέλιξη της συγκέντρωσης του θεραπευτικού συστατικού σε συνάρτηση με το χρόνο και την ακτίνα



Σχήμα 4.14 Τρισδιάστατη γραφική απεικόνιση της μεταβολής της συγκέντρωσης του θεραπευτικού συστατικού σε συνάρτηση με το χρόνο και την κανονικοποιημένη ακτίνα, απουσία αναστολέα ($\beta = 0$).

4.7.6 Προσομοιώσεις για μοντέλο μη νεκρωτικού όγκου παρουσία αναστολέα.

Στον πίνακα 4.2, περιέχονται ενδεικτικές τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν για την αριθμητική επίλυση του μοντέλου ανάπτυξης μη νεκρωτικών καρκινικών όγκων παρουσία αναστολέα. Συγκεκριμένα, οι τιμές των παραμέτρων έχουν επιλεγεί έτσι ώστε, για σταθερές τιμές των αρχικών και συνοριακών συνθηκών της συγκέντρωσης του αναστολέα, μειώνοντας τις αντίστοιχες τιμές των αρχικών και συνοριακών συνθηκών της συγκέντρωσης του θεραπευτικού συστατικού, να έχουμε μείωση της ακτίνας του όγκου.

Παράμετρος	Τιμή	Διάσταση	Χαρακτηρισμός
R_0	0.5	mm	Χαρακτηριστική τιμή της ακτίνας του όγκου (αρχική ακτίνα του όγκου)
$s_2 = s$	0.07		Θετική σταθερά στο ρυθμό του κυτταρικού πολλαπλασιασμού
$Gp = \bar{\Gamma} = \frac{\Gamma R_0^2}{D_1}$	1	Αδιάστατο	Ρυθμός αίματος ανά μονάδα μήκους
$lp = \bar{\lambda} = \frac{\lambda R_0^2}{D_1}$	1	Αδιάστατο	θετική σταθερά
$G1 = \bar{\gamma}_1 = \frac{\gamma_1 B R_0^2}{\Sigma D_1}$	0.5	Αδιάστατο	θετική σταθερά
$G2 = \bar{\gamma}_2 = \frac{\gamma_2 R_0^2}{D_1}$	1	Αδιάστατο	θετική σταθερά
$pD_2 = \bar{D}_2 = \frac{D_2}{D_1}$	1	Αδιάστατο	Συντελεστής διάχυσης του αναστολέα
$bp = \bar{\beta} = \frac{\hat{\beta}}{B}$	0.9	Αδιάστατο	Φέρουσα ικανότητα του συστήματος για τη συγκέντρωση του αναστολέα

$\bar{\delta} = sp = \frac{\hat{\sigma}}{\Sigma}$	0.7	Αδιάστατο	Φέρουσα ικανότητα τους συστήματος για τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού
$\overline{\sigma B} = \sigma b p = \frac{\sigma B}{B}$	0.4	Αδιάστατο	Χαρακτηριστική τιμή της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού στα αγγεία

Πίνακας 4.2 Πίνακας παραμέτρων για το πρόβλημα της ανάπτυξης μη νεκρωτικών όγκων παρουσία αναστολέα.

Έχουμε πραγματοποιήσει δύο διαφορετικές προσομοιώσεις, όπως θα δούμε και παρακάτω, ανάλογα κάθε φορά με τις αρχικές και συνοριακές τιμές της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού. Συγκεκριμένα, στην πρώτη προσομοίωση η αρχική τιμή της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού είναι $\sigma(x, 0) = 0.75$, για κάθε $0 \leq x \leq 1$ και η συνοριακή τιμή $\sigma(1, t) = 0.75$, για κάθε $t \geq 0$, ενώ στη δεύτερη προσομοίωση έχουμε θέσει ως αρχική τιμή της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού $\sigma(x, 0) = 0.65$, για κάθε $0 \leq x \leq 1$ και ως συνοριακή τιμή $\sigma(1, t) = 0.65$, για κάθε $t \geq 0$.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων, προκύπτουν τα παρακάτω συμπεράσματα.

Κατά την πρώτη προσομοίωση από το σχήμα 4.15, παρατηρούμε ότι η ακτίνα του όγκου, ανεξάρτητα από την αρχική της τιμή αυξάνεται απεριόριστα, ενώ στη δεύτερη προσομοίωση από το σχήμα 4.22 παρατηρούμε ότι η ακτίνα του όγκου συγκλίνει σε μια στάσιμη κατάσταση. Από τα σχήματα 4.16, 4.17, 4.23 και 4.24, παρατηρούμε ότι και στις δύο προσομοιώσεις η συγκέντρωση τόσο του θρεπτικού συστατικού $\sigma(x, t)$, όσο και του αναστολέα $\beta(x, t)$, λαμβάνουν τις μέγιστες τιμές τους στο σύνορο του καρκινικού όγκου $x = 1$. Ακόμη, κατά την πρώτη προσομοίωση από τα σχήματα 4.18 και 4.19 παρατηρούμε ότι στο σημείο $x = 0.5$ του σταθερού χωρίου $[0,1]$, οι συγκεντρώσεις του θρεπτικού

συστατικού και του αναστολέα, αντίστοιχα, μειώνονται με τη πάροδο του χρόνου, ενώ κατά τη δεύτερη προσομοίωση από τα σχήματα 4.25 και 4.26 παρατηρούμε ότι στο ίδιο σημείο $x = 0.5$, οι συγκεντρώσεις του θεραπευτικού συστατικού και του αναστολέα, αντίστοιχα, αυξάνονται. Τέλος, στα σχήματα 4.19 και 4.20, που προκύπτουν από τη πρώτη προσομοίωση και στα σχήματα 4.27 και 4.28, που προκύπτουν από τη δεύτερη προσομοίωση, απεικονίζεται σε τρισδιάστατη μορφή η εξέλιξη της συγκέντρωσης του θεραπευτικού συστατικού και του αναστολέα, αντίστοιχα, σε συνάρτηση με την ακτίνα (x) και το χρόνο (t).

1^η Προσομοίωση

Για την κατασκευή των παρακάτω γραφικών παραστάσεων που περιγράφουν την εξέλιξη της ακτίνας του καρκινικού όγκου, της συγκέντρωσης του θεραπευτικού συστατικού $\sigma(x, t)$, και της συγκέντρωσης του αναστολέα $\beta(x, t)$, θέσαμε τις παρακάτω ενδεικτικές τιμές, για την αρχική τιμή της συγκέντρωσης του θεραπευτικού συστατικού, για την αρχική τιμή της συγκέντρωσης του αναστολέα και για τις συνοριακές συνθήκες αυτών. Συγκεκριμένα:

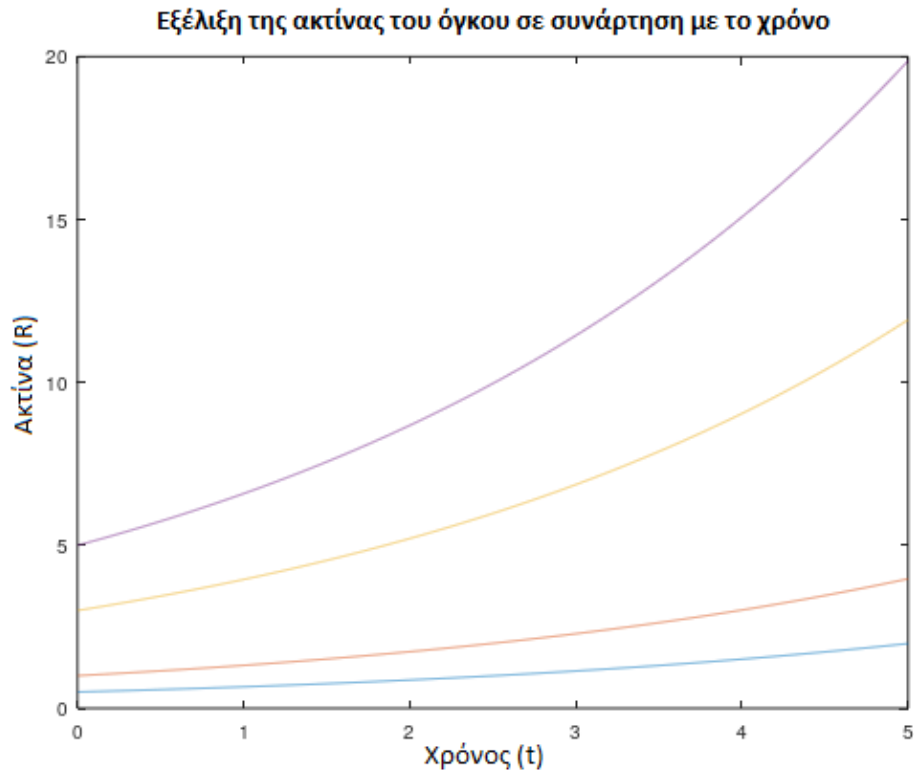
- αρχικές συνθήκες για τη συγκέντρωση του θεραπευτικού συστατικού και του αναστολέα αντίστοιχα:

$$\sigma(x, 0) = 0.75, \text{ για κάθε } 0 \leq x \leq 1 \text{ και } \beta(x, 0) = 1, \text{ για κάθε } 0 \leq x \leq 1$$

- συνοριακές συνθήκες

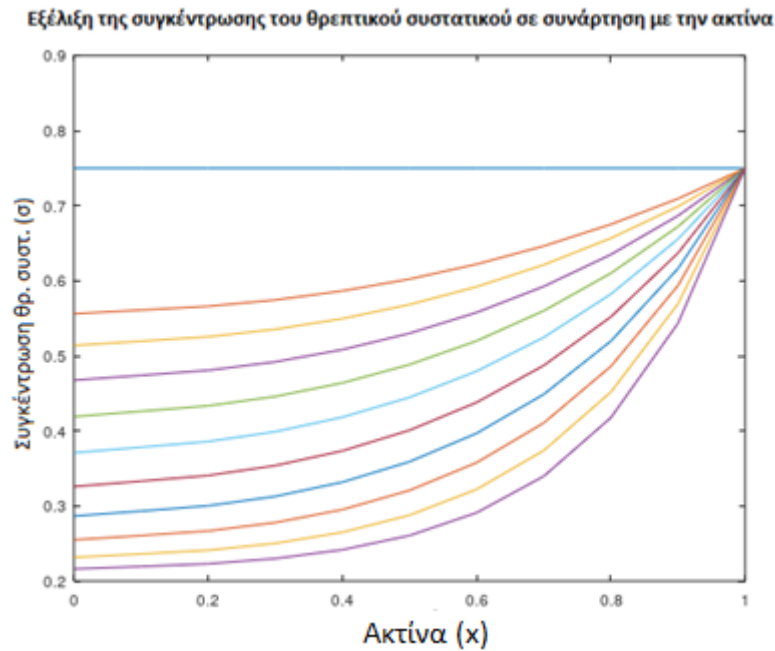
$$\sigma(1, t) = 0.75, \text{ για κάθε } t \geq 0 \text{ και } \beta(1, t) = 0.65, \text{ για κάθε } t \geq 0.$$

- Τέλος, θεωρούμε τη γραμμική μορφή της συνάρτησης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού: $\bar{S}(\sigma, \beta) = s(\sigma - \hat{\sigma})(1 - \frac{\beta}{\hat{\beta}})$.

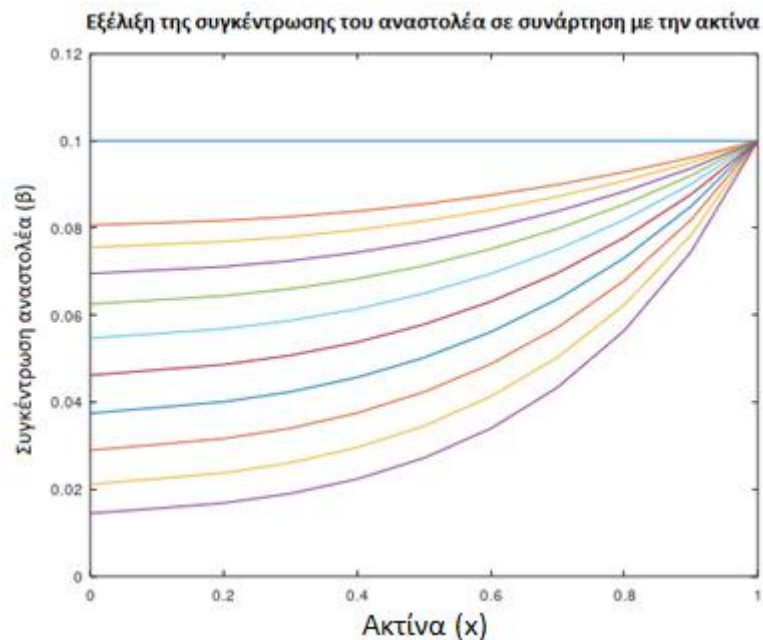


Σχήμα 4.15 Εξέλιξη της ακτίνας μη νεκρωτικού όγκου, για αρχικές ακτίνες:

$R_0 = 0.5, 1, 3, 5$, σε συνάρτηση με το χρόνο, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$). Παρατηρούμε ότι οι ακτίνες των καρκινικών όγκων δεν τείνουν να σταθεροποιηθούν σε κάποια τιμή, αλλά αυξάνονται απεριόριστα.

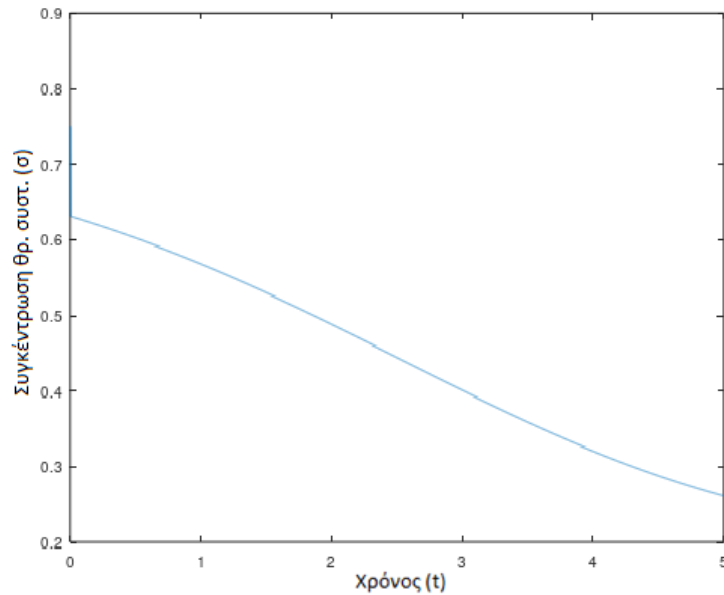


Σχήμα 4.16 Εξέλιξη της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με την κανονικοποιημένη ακτίνα, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$). Παρατηρούμε ότι η συγκέντρωση είναι μέγιστη στο σύνορο του καρκινικού όγκου.



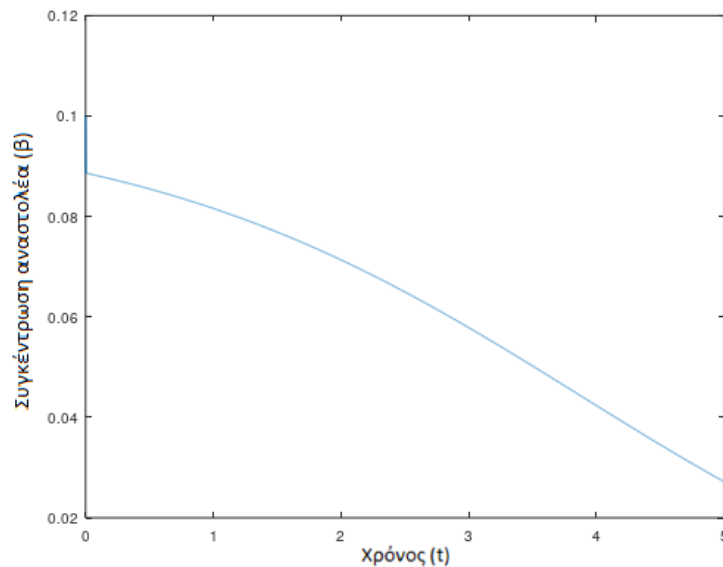
Σχήμα 4.17 Εξέλιξη της συγκέντρωσης του αναστολέα σε συνάρτηση με την κανονικοποιημένη ακτίνα, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$). Παρατηρούμε ότι η συγκέντρωση είναι μέγιστη στο σύνορο του καρκινικού όγκου.

Εξέλιξη της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού στο $x = 0.5$ σε συνάρτηση με το χρόνο

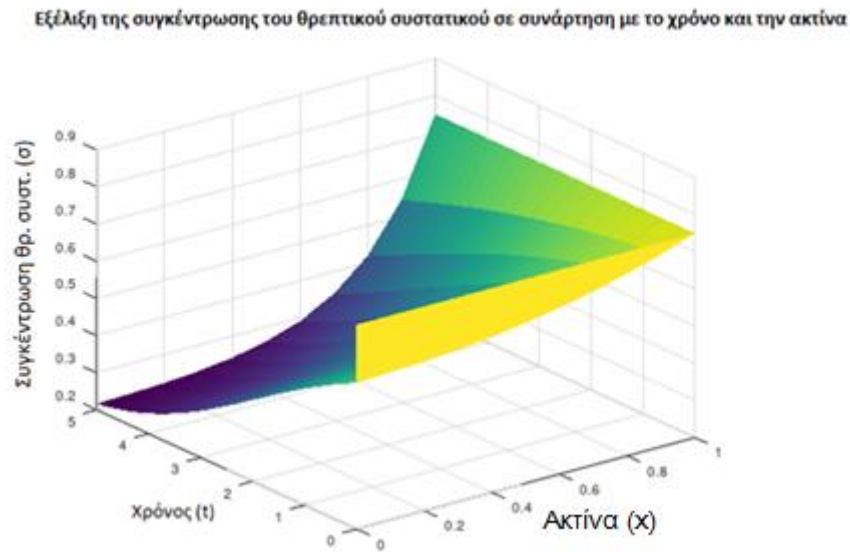


Σχήμα 4.18 Εξέλιξη της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με το χρόνο στο σημείο του καρκινικού όγκου $x = 0.5$, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$). Παρατηρούμε ότι η συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού μειώνεται με τη πάροδο του χρόνου.

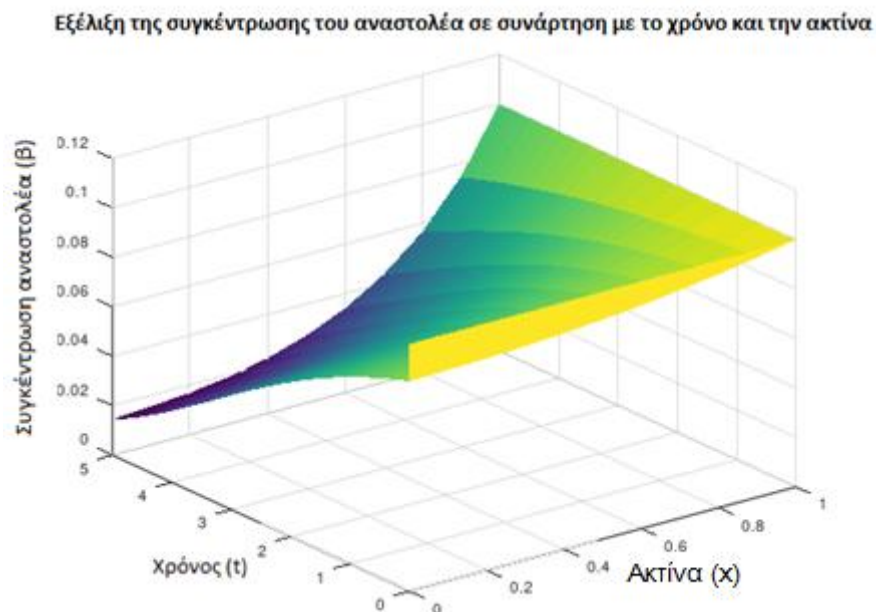
Εξέλιξη της συγκέντρωσης του αναστολέα στο $x = 0.5$ σε συνάρτηση με το χρόνο



Σχήμα 4.19 Εξέλιξη της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με το χρόνο στο σημείο του καρκινικού όγκου, $x = 0.5$, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$). Παρατηρούμε ότι η συγκέντρωση του αναστολέα, μειώνεται με τη πάροδο του χρόνου.



Σχήμα 4.20 Τρισδιάστατη γραφική απεικόνιση της μεταβολής της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με το χρόνο και την κανονικοποιημένη ακτίνα, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$).



Σχήμα 4.21 Τρισδιάστατη γραφική απεικόνιση της μεταβολής της συγκέντρωσης του αναστολέα σε συνάρτηση με το χρόνο και την κανονικοποιημένη ακτίνα, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$).

2^η Προσομοίωση

Για την κατασκευή των παρακάτω γραφικών παραστάσεων που περιγράφουν την εξέλιξη της ακτίνας του καρκινικού όγκου, της συγκέντρωσης του θεραπευτικού συστατικού και της συγκέντρωσης του αναστολέα, θέσαμε τις παρακάτω ενδεικτικές τιμές, για την αρχική τιμή της συγκέντρωσης του θεραπευτικού συστατικού, την αρχική τιμή της συγκέντρωσης του αναστολέα, όσο και για τις συνοριακές συνθήκες αυτών. Συγκεκριμένα:

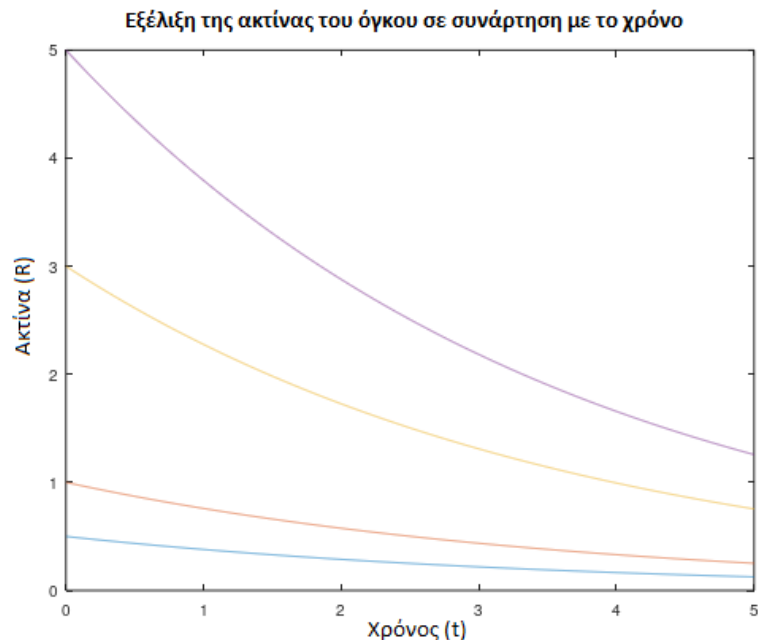
- αρχικές συνθήκες για τη συγκέντρωση του θεραπευτικού συστατικού και του αναστολέα αντίστοιχα:

$$\sigma(x, 0) = 0.65, \text{ για κάθε } 0 \leq x \leq 1 \text{ και } \beta(x, 0) = 1, \text{ για κάθε } 0 \leq x \leq 1$$

- συνοριακές συνθήκες

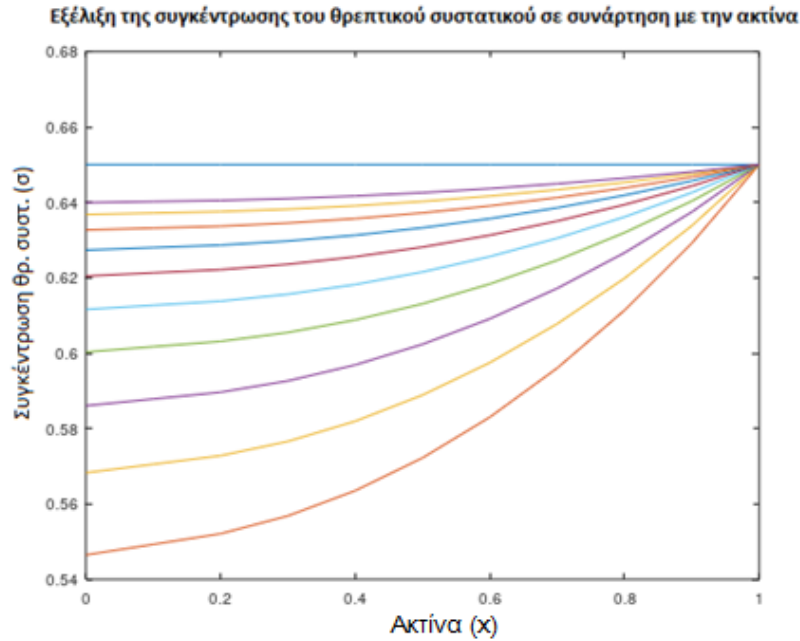
$$\sigma(1, t) = 0.65, \text{ για κάθε } t \geq 0 \text{ και } \beta(1, t) = 0.65, \text{ για κάθε } t \geq 0.$$

- Τέλος, θεωρούμε τη γραμμική μορφή της συνάρτησης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού: $\bar{S}(\sigma, \beta) = s(\sigma - \hat{\sigma}) \left(1 - \frac{\beta}{\beta_0}\right)$.

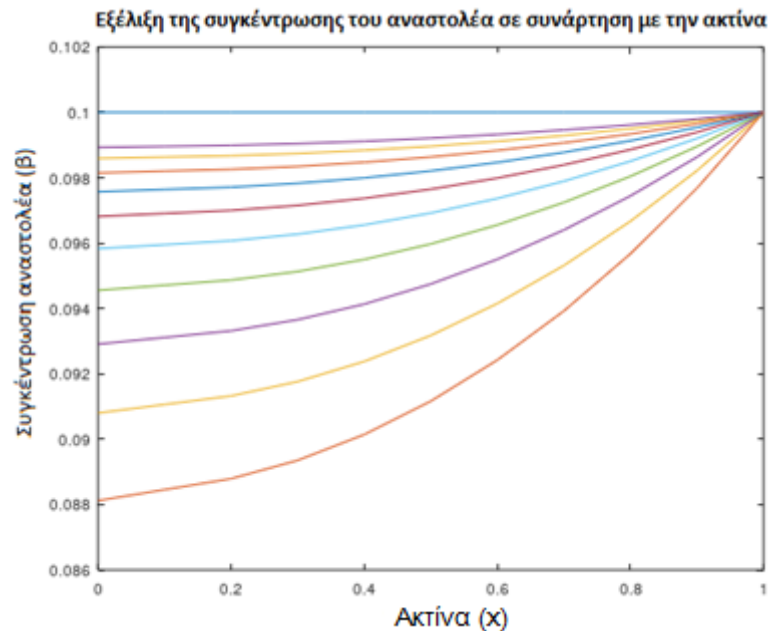


Σχήμα 4.22 Εξέλιξη της ακτίνας μη νεκρωτικού όγκου, για αρχικές ακτίνες:

$R_0 = 0.5, 1, 3, 5$, σε συνάρτηση με το χρόνο, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$). Παρατηρούμε ότι οι ακτίνες των καρκινικών όγκων φθίνουν και συγκλίνουν σε μια στάσιμη κατάσταση.

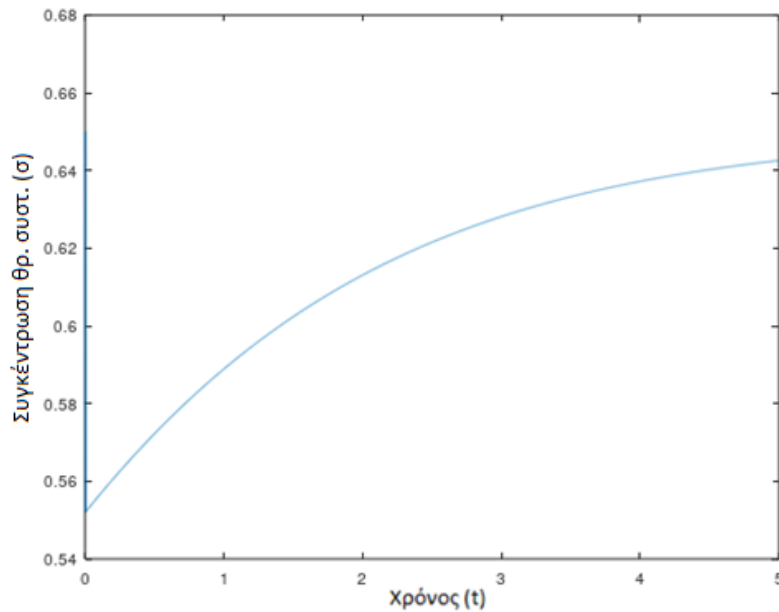


Σχήμα 4.23 Εξέλιξη της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με την κανονικοποιημένη ακτίνα, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$). Παρατηρούμε ότι η συγκέντρωση είναι μέγιστη στο σύνορο του καρκινικού όγκου.



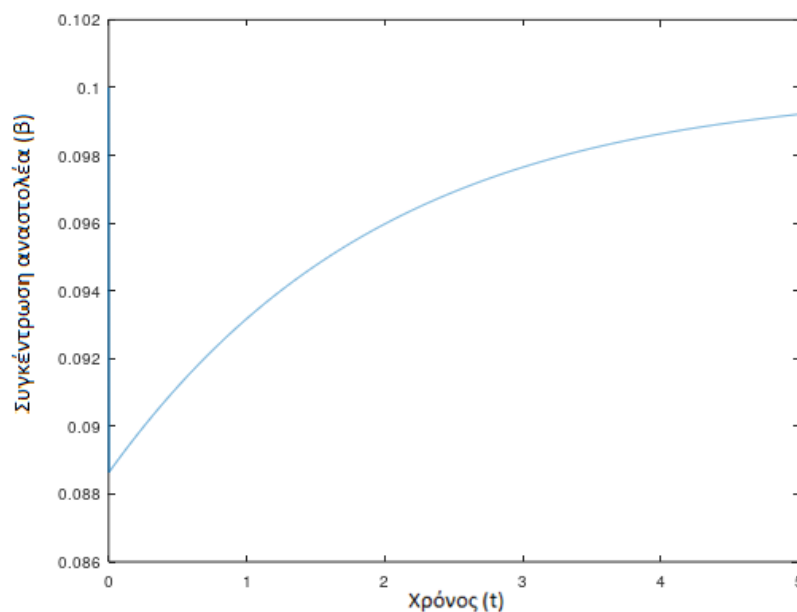
Σχήμα 4.24 Εξέλιξη της συγκέντρωσης του αναστολέα σε συνάρτηση με την κανονικοποιημένη ακτίνα, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$). Παρατηρούμε ότι η συγκέντρωση είναι μέγιστη στο σύνορο του καρκινικού όγκου.

Εξέλιξη της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού στο $x = 0.5$ σε συνάρτηση με το χρόνο



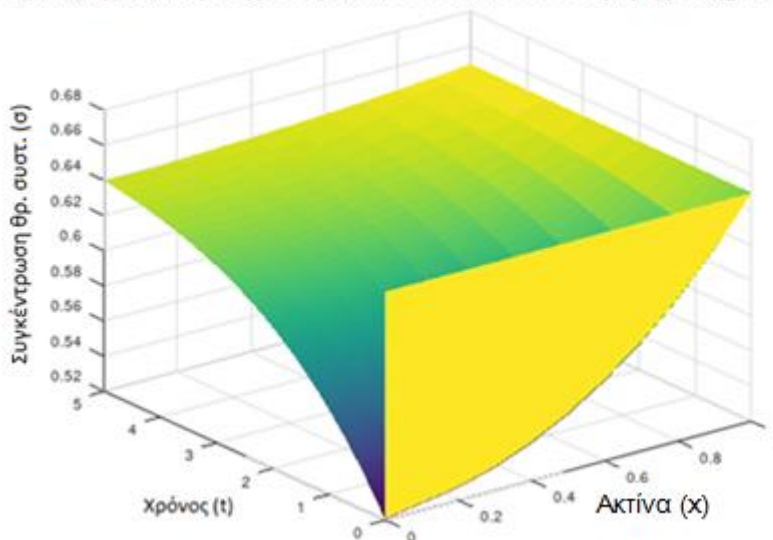
Σχήμα 4.25 Εξέλιξη της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με το χρόνο στο σημείο του καρκινικού όγκου $x = 0.5$, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$). Παρατηρούμε ότι η συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού αυξάνεται με τη πάροδο του χρόνου.

Εξέλιξη της συγκέντρωσης του αναστολέα στο $x = 0.5$ σε συνάρτηση με το χρόνο



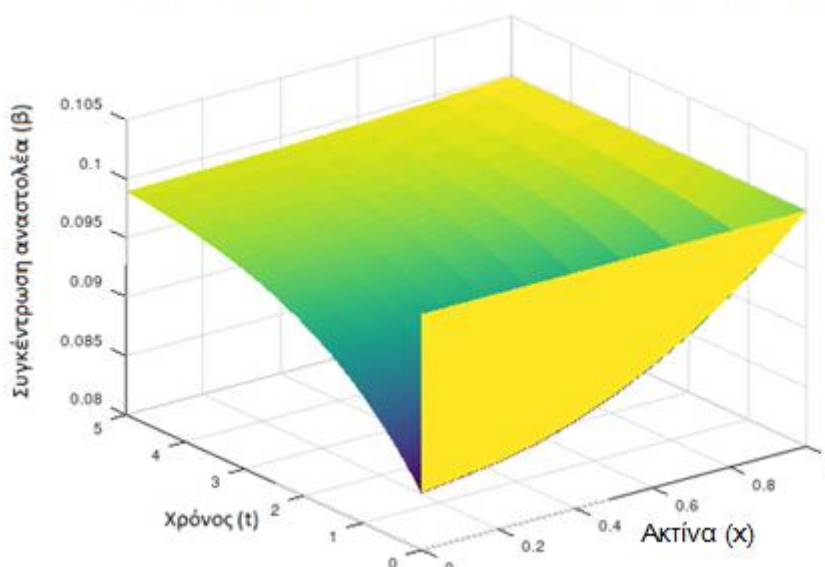
Σχήμα 4.26 Εξέλιξη της συγκέντρωσης του αναστολέα σε συνάρτηση με το χρόνο στο σημείο του καρκινικού όγκου $x = 0.5$, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$). Παρατηρούμε ότι η συγκέντρωση του αναστολέα αυξάνεται με τη πάροδο του χρόνου.

Εξέλιξη της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με το χρόνο και την ακτίνα



Σχήμα 4.27 Τρισδιάστατη γραφική απεικόνιση της μεταβολής της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού σε συνάρτηση με το χρόνο και την κανονικοποιημένη ακτίνα, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$).

Εξέλιξη της συγκέντρωσης του αναστολέα σε συνάρτηση με το χρόνο και την ακτίνα



Σχήμα 4.28 Τρισδιάστατη γραφική απεικόνιση της μεταβολής της συγκέντρωσης του αναστολέα σε συνάρτηση με το χρόνο και την κανονικοποιημένη ακτίνα, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$).

Κεφάλαιο 5: Μαθηματική μοντελοποίηση της ανάπτυξης όγκων με νεκρωτικό πυρήνα παρουσία και απουσία αναστολέα.

5.1 Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο 4, μελετήσαμε το μαθηματικό μοντέλο που περιγράφει την εξέλιξη ενός καρκινικού όγκου, πριν την έναρξη της νέκρωσης. Στο παρόν κεφάλαιο θα επεκτείνουμε το μαθηματικό μοντέλο, θεωρώντας ότι ο καρκινικός όγκος είναι μια σφαιρική μάζα κυττάρων που αποτελείται από δύο στρώματα, ένα εξωτερικό στρώμα που περιλαμβάνει βιώσιμα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται και ένα εσωτερικό στρώμα, το οποίο αποτελείται από νεκρά κύτταρα (νεκρωτικός πυρήνας).

Το μαθηματικό μοντέλο που περιγράφει την ανάπτυξη ενός νεκρωτικού όγκου, αποτελείται από μια ολοκληρό – διαφορική εξίσωση, η οποία περιγράφει την εξέλιξη του συνόρου του όγκου (προκύπτει από την αρχή διατήρησης της μάζας), μια επιπλέον εξίσωση, η οποία έμμεσα ορίζει την εξέλιξη του συνόρου του νεκρωτικού πυρήνα και από δυο εξισώσεις αντίδρασης – διάχυσης, οι οποίες περιγράφουν την κατανομή της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα, αντίστοιχα. Για λόγους απλούστευσης των αποτελεσμάτων, θα θεωρήσουμε μόνο ένα είδος αναστολέα και ένα είδος θρεπτικού συστατικού (όπως, γλυκόζη, οξυγόνο, κ.α.).

Όπως και στο προηγούμενο μοντέλο, που περιγράφει την ανάπτυξη ενός μη νεκρωτικού καρκινικού όγκου, έτσι και στο μοντέλο που θα παρουσιάσουμε οι αναστολείς δρουν είτε άμεσα, με στόχο τη μείωση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων είτε έμμεσα καταναλώνοντας τα θρεπτικά συστατικά, τα οποία είναι απαραίτητα για την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του όγκου. Ως αναστολέας, μπορεί να θεωρηθεί είτε ένα αντικαρκινικό φάρμακο είτε ένας φυσικός αναστολέας που διεγείρεται από το ανοσοποιητικό σύστημα, ως απάντηση στο ξένο σώμα.

Εκτός, όμως της νέκρωσης των κυττάρων, μια διαδικασία που περιγράφει το θάνατο των κυττάρων εξαιτίας έλλειψης θρεπτικών συστατικών και έχει ως συνέπεια τη δημιουργία του νεκρωτικού πυρήνα του όγκου, στο μοντέλο των M. Byrne, M.A.J. Chaplain (βλ.[32])

που θα παρουσιάσουμε, θα συμπεριλάβουμε και έναν άλλο μηχανισμό θανάτου των κυττάρων, την απόπτωση, (φυσιολογικός θάνατος των κυττάρων λόγω γήρανσης), η οποία είναι μάλλον υπεύθυνη για τη μείωση των καρκινικών κυττάρων σε ένα όγκο, σε αντίθεση με τα μοντέλα των Adam, Greenspan και Μαγγελάκη (βλ.[13, 17, 18]), που δεν την έχουν συμπεριλάβει.

Τέλος, ένα άλλο χαρακτηριστικό του μοντέλου που θα μελετήσουμε, όμοιο με το μοντέλο που περιγράφει την ανάπτυξη ενός όγκου με μη νεκρωτικό πυρήνα, είναι η συνύπαρξη δυο χρονικών κλιμάκων. Η μία σχετίζεται με το ρυθμό ανάπτυξης του όγκου και η άλλη με τη διάχυση των θρεπτικών συστατικών. Για ένα όγκο που αναπτύσσεται ταχύτατα, (επιθετικό όγκο), έχει παρατηρηθεί αύξηση της ακτίνας του, με ρυθμό που μπορεί να ξεπερνά ακόμη και το $0,5mm/day$, ο οποίος μπορεί να θεωρηθεί μια τυπική κλίμακα ανάπτυξης του όγκου, ενώ μια τυπική κλίμακα διάχυσης μπορεί να αποτελέσει το $1min(\equiv \frac{L^2}{D}$, όπου $D \approx 10^{-6}cm^2/s$ είναι ένας τυπικός συντελεστής διάχυσης και $L \approx 10^{-2}cm$ είναι μια τυπική κλίμακα μήκους), όπως και στο μαθηματικό μοντέλο που παρουσιάσαμε στο κεφάλαιο 4. Εξαιτίας του γεγονότος, ότι η τυπική κλίμακα διάχυσης είναι κατά πολύ μικρότερη από την τυπική κλίμακα ανάπτυξης του όγκου, μπορούμε να τη θεωρήσουμε αμελητέα, εστιάζοντας έτσι στη μεγαλύτερη χρονική κλίμακα, αυτή της ανάπτυξης του όγκου και να επιτύχουμε μια προσέγγιση που αντιστοιχεί σε μια σχεδόν στάσιμη κατάσταση θεωρώντας, $\frac{\partial}{\partial t} \equiv 0$ σε κάθε εξίσωση αντίδρασης – διάχυσης.

5.2 Ανάλυση του μοντέλου.

Το μαθηματικό μοντέλο που θα μελετήσουμε, θεωρεί τον όγκο, ως μια σφαιρική - συμμετρική μάζα κυττάρων που αναπτύσσεται στον τρισδιάστατο χώρο. Στο κέντρο του βρίσκεται ο νεκρωτικός πυρήνας ακτίνας $r_{in}(t)$, ο οποίος περιέχει μόνο νεκρά κύτταρα, ενώ το εξωτερικό στρώμα του όγκου, το οποίο έχει ακτίνα $R(t)$, αποτελείται από βιώσιμα κύτταρα, που διαιρούνται ταχύτατα. Θεωρούμε, επίσης, ότι έχουμε ακτινική συμμετρία, όπως και στο μαθηματικό μοντέλο που παρουσιάσαμε στο κεφάλαιο 4.

Όπως έχει αναφερθεί και στην εισαγωγή του παρόντος κεφαλαίου, για λόγους απλούστευσης των αποτελεσμάτων, θα θεωρήσουμε μόνο ένα είδος αναστολέα και ένα

είδος θρεπτικού συστατικού (όπως, γλυκόζη, οξυγόνο, κ.α.). Συγκεκριμένα, το μοντέλο μας αποτελείται από δυο εξισώσεις αντίδρασης – διάχυσης, οι οποίες περιγράφουν την κατανομή της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα, αντίστοιχα και μια ολοκληρό – διαφορική εξίσωση, η οποία περιγράφει την εξέλιξη του συνόρου του όγκου $R(t)$ (προκύπτει από την αρχή διατήρησης της μάζας) ενώ η ακτίνα του νεκρωτικού πυρήνα $r_{in}(t)$, ορίζεται έμμεσα, εκεί που η συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού είναι ίση με σ_{nec} . Κατά συνέπεια η περιοχή του νεκρωτικού πυρήνα ορίζεται εκεί όπου ισχύει $\sigma < \sigma_{nec}$, ενώ η περιοχή που περιλαμβάνει τα βιώσιμα κύτταρα, τα οποία πολλαπλασιάζονται ταχύτατα, ορίζεται για $\sigma > \sigma_{nec}$.

Παράλληλα, καθώς ο νεκρωτικός πυρήνας αποτελείται μόνο από νεκρά κύτταρα, θεωρούμε ότι στο εσωτερικό του νεκρωτικού πυρήνα, οι όροι αντίδρασης του αναστολέα και του θρεπτικού συστατικού, στις εξισώσεις αντίδρασης – διάχυσης, είναι ταυτοτικά ίσοι με το μηδέν.

Τέλος, θεωρώντας, την εξίσωση Heaviside:

$$H(x) = \begin{cases} 1, & \text{αν } x > 0 \\ 0, & \text{αν } x \leq 0 \end{cases},$$

εισάγουμε τις εξισώσεις αντίδρασης – διάχυσης, που περιγράφουν το μαθηματικό μοντέλο.

Συγκεκριμένα:

Αν θεωρήσουμε, $\sigma = \sigma(r, t)$, τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού στο εσωτερικό του όγκου, τότε η εξίσωση αντίδρασης - διάχυσης που προκύπτει, είναι:

$$\frac{\partial \sigma}{\partial t}(r, t) = D_1 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \sigma_r) + f_1(r, t, \sigma), \quad (5.1)$$

όπου, $0 < r < R(t)$, $t > 0$ και η συνάρτηση:

$$f_1(r, t, \sigma) = -\Gamma \sigma H(r - r_{in}) - g_1(\sigma, \beta) H(r - r_{in}),$$

να αποτελεί τον πηγαίο όρο, ενώ

- $\frac{\partial \sigma}{\partial t}$: ο ρυθμός μεταβολής της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού
- D_1 : ο συντελεστής διάχυσης του θρεπτικού συστατικού στο εσωτερικό του όγκου.
- Γ : ο ρυθμός κατανάλωσης του θρεπτικού συστατικού στο εσωτερικό του όγκου, από τα βιώσιμα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται, απουσία αναστολέα.

- $g_1(\sigma, \beta)$: αναφέρεται στη δράση του αναστολέα και παριστάνει το ρυθμό κατανάλωσης του θρεπτικού συστατικού από αυτόν.

Ο όρος:

$$D_1 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 u_r),$$

εκφράζει την παροχή του θρεπτικού συστατικού στον όγκο μέσω διάχυσης από διπλανούς ιστούς, ενώ για τη μορφή της συνάρτησης $g_1(\sigma, \beta)$, αναφερθήκαμε στην υποενότητα 4.2.2.

Αν θεωρήσουμε, $\beta = \beta(r, t)$, τη συγκέντρωση του αναστολέα, τότε η εξίσωση αντίδρασης - διάχυσης που προκύπτει, είναι:

$$\frac{\partial \beta}{\partial t} (r, t) = D_2 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \beta_r) + f_2(r, t, \sigma), \quad (5.2)$$

όπου, $0 < r < R(t)$, $t > 0$ και

$$f_2(r, t, \sigma) = -g_2(\sigma, \beta)H(r - r_{in}),$$

ο πηγαίος όρος, ενώ

- $\frac{\partial \beta}{\partial t}$: ο ρυθμός μεταβολής της συγκέντρωσης του αναστολέα
- D_2 : ο συντελεστής διάχυσης του αναστολέα.
- $g_2(\sigma, \beta)$: περιγράφει την αποσύνθεση (καταστροφή) του αναστολέα.

Η διάχυση του αναστολέα εκφράζεται μέσω του όρου:

$$D_2 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \beta_r),$$

ενώ για τη μορφή της συνάρτησης $g_2(\sigma, \beta)$, αναφερθήκαμε στην υποενότητα 4.2.2.

Είναι λογικό ότι, ο ρυθμός ανάπτυξης του όγκου εξαρτάται από το ρυθμό με τον οποίο πολλαπλασιάζονται τα κύτταρα στο εσωτερικό του. Καθώς όμως, τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται μόνο στη περιοχή του δακτυλίου: $r_{in}(t) < r < R(t)$, του όγκου όπου για τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού ισχύει $\sigma > \sigma_{nec}$, ο ρυθμός του κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε κάθε σημείο εντός του καρκινικού όγκου, επειδή εξαρτάται από τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού αλλά και από τη δράση του αναστολέα, θα δίνεται από μια συνάρτηση της μορφής:

$$S(\sigma, \beta) = \bar{S}(\sigma, \beta) \cdot H(r - r_{in})$$

(για τη μορφή της συνάρτησης $\bar{S}(\sigma, \beta)$, αναφερθήκαμε στην υποενότητα 4.2.1.).

Αντιθέτως, στο εσωτερικό του νεκρωτικού πυρήνα, δηλαδή για $0 < r < r_{in}(t)$, όπου για τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού ισχύει $\sigma < \sigma_{nec}$, τα κύτταρα δεν πολλαπλασιάζονται, αλλά υφίστανται νέκρωση εξαιτίας έλλειψης τροφής και στη συνέχεια με κατάλληλο μηχανισμό αποδομούνται και απομακρύνονται μέσω διάχυσης από τον όγκο. Για το λόγο αυτό θεωρούμε ότι σε κάθε σημείο εντός του νεκρωτικού πυρήνα, έχουμε μια σταθερή απώλεια όγκου 3λ .

Αν θεωρήσουμε τη πυκνότητα των κυττάρων εντός του όγκου σταθερή, εφαρμόζοντας την αρχή διατήρησης της μάζας, (εφόσον η πυκνότητα είναι σταθερή η αρχή διατήρησης μάζας είναι ισοδύναμη με την αρχή διατήρησης του όγκου (βλ.[22])) προκύπτει η ολοκληρό – διαφορική εξίσωση που περιγράφει την εξέλιξη της εξωτερικής ακτίνας $R(t)$ του καρκινικού όγκου, όπως και στο μοντέλο που παρουσιάσαμε στο κεφάλαιο 4. Συγκεκριμένα, έχουμε:

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{4}{3} \pi R^3 \right) = \int_V [S(\sigma, \beta) - 3\lambda] r^2 \sin\varphi dr d\theta d\varphi, \quad (5.3)$$

όπου το ολοκλήρωμα εκφράζει το ρυθμό πολλαπλασιασμού των κυττάρων σε ολόκληρο τον όγκο, λαμβάνοντας υπόψη την απώλεια του σταθερού όγκου 3λ , από τον νεκρωτικό πυρήνα λόγω αποδόμησης και απομάκρυνσης των νεκρών κυττάρων και ο όρος:

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{4}{3} \pi R^3 \right),$$

το ρυθμό μεταβολής του όγκου, του καρκινικού όγκου.

Εφαρμόζοντας τη (5.3), λόγω της ακτινικής συμμετρίας προκύπτει:

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{4}{3} \pi R^3 \right) = \int_{r_{in}(t)}^{R(t)} \bar{S}(\sigma, \beta) r^2 \sin\varphi dr d\theta d\varphi - \int_0^{r_{in}(t)} 3\lambda r^2 \sin\varphi dr d\theta d\varphi,$$

οπότε,

$$\frac{4}{3} 3\pi R^2 \frac{dR}{dt} = \int_0^{2\pi} \int_0^{\pi} \sin\varphi d\varphi d\theta \int_{r_{in}(t)}^{R(t)} \bar{S}(\sigma, \beta) r^2 dr - 4\pi \lambda r_{in}^3,$$

άρα,

$$4\pi R^2 \frac{dR}{dt} = 4\pi \int_{r_{in}(t)}^{R(t)} \bar{S}(\sigma, \beta) r^2 dr - 4\pi \lambda r_{in}^3,$$

επομένως,

$$\frac{dR}{dt} = \frac{1}{R^2} \left\{ \int_{r_{in}(t)}^{R(t)} \bar{S}(\sigma, \beta) r^2 dr - \lambda r_{in}^3 \right\}. \quad (5.4)$$

Για την απλοποίηση των αποτελεσμάτων θα χρησιμοποιήσουμε τη γραμμική μορφή της συνάρτησης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού:

$$\bar{S}(\sigma, \beta) = s(\sigma - \hat{\sigma}) \left(1 - \frac{\beta}{\bar{\beta}}\right).$$

Η εξίσωση (5.4) αποτελεί την ολοκληρο – διαφορική εξίσωση που περιγράφει την εξέλιξη της εξωτερικής ακτίνας $R(t)$ του καρκινικού όγκου.

Παράλληλα, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ακτίνα του νεκρωτικού πυρήνα, $r_{in}(t)$ ορίζεται έμμεσα, εκεί όπου η συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού είναι ίση με σ_{nec} , δηλαδή ισχύει:

$$\sigma = \sigma_{nec}, \text{ για } r = r_{in}. \quad (5.5)$$

Συνεπώς, η περιοχή του νεκρωτικού πυρήνα ορίζεται εκεί όπου ισχύει $\sigma < \sigma_{nec}$, ενώ η περιοχή που περιλαμβάνει τα βιώσιμα κύτταρα, τα οποία πολλαπλασιάζονται ταχύτατα, ορίζεται για $\sigma > \sigma_{nec}$.

Ακόμη, κατά μήκος του συνόρου του νεκρωτικού πυρήνα, δηλαδή για $r = r_{in}$, οι συναρτήσεις:

$$\sigma, \frac{\partial \sigma}{\partial r}, \beta, \frac{\partial \beta}{\partial r}: \text{ είναι συνεχείς,} \quad (5.6)$$

ενώ, ορίζουμε ότι:

$$r_{in}(t) = \inf\{r(t) : \sigma(r, t) > \sigma_{nec}\}, \quad (5.7)$$

για κάθε $t > 0$.

Για την καλή τοποθέτηση του παραβολικού προβλήματος μας, εκτός από τις εξισώσεις (5.1), (5.2), (5.4), (5.5), (5.6) και (5.7), οι οποίες περιγράφουν τη κατανομή της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού, τη κατανομή της συγκέντρωσης του αναστολέα, την εξέλιξη της εξωτερικής ακτίνας του όγκου και την εξέλιξη της ακτίνας του νεκρωτικού πυρήνα αντίστοιχα, απαραίτητες είναι να οριστούν και οι αρχικές και συνοριακές συνθήκες του προβλήματος.

Για τις αρχικές συνθήκες του θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα, ορίζουμε:

$$0 < r_{in}(0) < R(0),$$

όπως, επίσης:

$$\sigma(r, 0) = \sigma_{nec} \text{ και } \beta(r, 0) = \beta_{in}, \quad \text{για } 0 \leq r \leq r_{in}(0),$$

ενώ

$$\sigma(r, 0) = \sigma_{\varepsilon\xi} \text{ και } \beta(r, 0) = \beta_{\varepsilon\xi}, \quad \text{για } r_{in}(0) < r < R(0)$$

και

$$\sigma(R(0), 0) = \sigma_{\infty} \text{ και } \beta(R(0), 0) = \beta_{\infty},$$

με, $\sigma_{\infty}, \sigma_{\varepsilon\xi}, \beta_{in}, \beta_{\infty}, \beta_{\varepsilon\xi}$: σταθερές,

όπου, ισχύει:

$$\sigma_{nec} < \sigma(r, 0) = \sigma_{\varepsilon\xi} < \sigma_{\infty}, \quad \text{για } r_{in}(0) < r < R(0).$$

Για την αρχική ακτίνα ορίζουμε,

$$R(0) = R_0,$$

ενώ για τις συνοριακές συνθήκες έχουμε:

Λόγω ακτινικής συμμετρίας οι συνοριακές συνθήκες στο $r = 0$ είναι τύπου Neumann (βλ.[32]), οπότε ορίζονται από τις σχέσεις:

$$\frac{\partial \sigma}{\partial r}(0, t) = 0, \quad \frac{\partial \beta}{\partial r}(0, t) = 0, \quad \text{για κάθε } t \geq 0,$$

ενώ στο εξωτερικό σύνορο $r = R(t)$, τη χρονική στιγμή t , οι συγκεντρώσεις του θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα αντίστοιχα, υποθέτουμε ότι είναι σταθερές και μάλιστα:

$$\sigma(R, t) = \sigma_{\infty} \text{ και } \beta(R, t) = \beta_{\infty}, \quad \text{για } t > 0.$$

Κλείνοντας, όπως αναφέραμε και στην εισαγωγή του παρόντος κεφαλαίου, εξαιτίας του γεγονότος, ότι η τυπική κλίμακα διάχυσης είναι κατά πολύ μικρότερη από την τυπική κλίμακα ανάπτυξης του όγκου, μπορούμε να τη θεωρήσουμε αμελητέα, εστιάζοντας έτσι στη μεγαλύτερη χρονική κλίμακα, αυτή της ανάπτυξης του όγκου και να επιτύχουμε μια προσέγγιση που αντιστοιχεί σε μια σχεδόν στάσιμη κατάσταση θεωρώντας, $\frac{\partial}{\partial t} \equiv 0$ σε κάθε εξίσωση αντίδρασης – διάχυσης. Εναλλακτικά για την εύρεση μιας προσεγγιστικής λύσης, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τη μέθοδο των κανονικών διαταραχών, όπως είδαμε και στην ενότητα 4.7.1, την οποία εφαρμόσαμε για την εύρεση μιας προσεγγιστικής λύσης του μοντέλου που περιγράφει την ανάπτυξη ενός όγκου με μη νεκρωτικό πυρήνα. Θεωρώντας επίσης, τη γραμμική μορφή της συνάρτησης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού:

$$\bar{S}(\sigma, \beta) = s(\sigma - \hat{\sigma}) \left(1 - \frac{\beta}{\bar{\beta}}\right)$$

και ότι οι συναρτήσεις g_1, g_2 δίνονται από τις σχέσεις:

$$g_1(\sigma, \beta) = \gamma_1 \beta \text{ και } g_2(\sigma, \beta) = \gamma_2 \beta,$$

το πρόβλημα αρχικών – συνοριακών συνθηκών που περιγράφει το μοντέλο μας, δίνεται από τις παρακάτω εξισώσεις:

Η συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού, είναι:

$$D_1 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \sigma_r) - [\Gamma \sigma + \gamma_1 \beta] H(r - r_{in}) = 0, \quad (5.8)$$

όπου, $0 < r < R(t)$, $t > 0$.

Για τη συγκέντρωση του αναστολέα, έχουμε:

$$D_2 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \beta_r) - \gamma_2 \beta H(r - r_{in}) = 0, \quad (5.9)$$

όπου, $0 < r < R(t)$, $t > 0$,

ενώ για τη μεταβολή της εξωτερικής ακτίνας του καρκινικού όγκου, ισχύει:

$$\frac{dR}{dt} = \frac{1}{R^2} \left\{ s \int_{r_{in}(t)}^{R(t)} (\sigma - \hat{\sigma}) \left(1 - \frac{\beta}{\bar{\beta}}\right) r^2 dr - \lambda r_{in}^3 \right\}, \quad (5.10)$$

για κάθε $t \geq 0$.

Οι συναρτήσεις,

$$\sigma, \frac{\partial \sigma}{\partial r}, \beta, \frac{\partial \beta}{\partial r}, \text{ είναι συνεχείς,} \quad (5.11)$$

στο σύνορο, $r = r_{in}$ του νεκρωτικού πυρήνα, για κάθε $t \geq 0$.

Η εξίσωση που περιγράφει την ακτίνα του νεκρωτικού πυρήνα του καρκινικού όγκου, είναι:

$$r_{in}(t) = \inf\{r(t): \sigma(r, t) > \sigma_{nec}\}, \quad (5.12)$$

για κάθε $t > 0$,

και η συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού στο σύνορο του νεκρωτικού πυρήνα έχει τη μορφή:

$$\sigma(r, t) = \sigma_{nec}, \text{ για } r = r_{in}(t), \quad (5.13)$$

για κάθε $t > 0$.

Οι συνοριακές συνθήκες για τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού, έχουν τη μορφή:

$$\frac{\partial \sigma}{\partial r}(0, t) = 0, \quad t \geq 0 \quad \text{και} \quad \sigma(R, t) = \sigma_{\infty}, \quad t > 0, \quad (5.14)$$

ενώ οι συνοριακές συνθήκες για τη συγκέντρωση του αναστολέα, είναι:

$$\frac{\partial \beta}{\partial r}(0, t) = 0, \quad t \geq 0 \quad \text{και} \quad \beta(R, t) = \beta_{\infty}, \quad t > 0. \quad (5.15)$$

Οι αρχικές συνθήκες για τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα, έχουν τη μορφή:

$$\sigma(r, 0) = \sigma_{nec}, \quad \beta(r, 0) = \beta_{in}, \quad \text{για} \quad 0 \leq r \leq r_{in}(0) \quad (5.16\alpha)$$

και

$$\sigma(r, 0) = \sigma_{εξ}, \quad \beta(r, 0) = \beta_{εξ}, \quad \text{για} \quad r_{in}(0) < r < R(0) \quad (5.16\beta)$$

και

$$\sigma(R(0), 0) = \sigma_{\infty} \quad \text{και} \quad \beta(R(0), 0) = \beta_{\infty}, \quad (5.17)$$

(όπου, $\sigma_{\infty}, \sigma_{εξ}, \beta_{in}, \beta_{\infty}, \beta_{εξ}$: σταθερές), ενώ ισχύουν:

$$0 < r_{in}(0) < R(0)$$

και

$$\sigma_{nec} < \sigma(r, 0) = \sigma_{εξ} < \sigma_{\infty} \quad \text{για} \quad r_{in}(0) < r < R(0).$$

Τέλος, για την αρχική εξωτερική ακτίνα του καρκινικού όγκου, ισχύει:

$$R(0) = R_0. \quad (5.18)$$

5.3 Κανονικοποίηση του προβλήματος.

Όμοια με την ενότητα 4.3, προχωράμε στη κανονικοποίηση του προβλήματος, όπου ορίζουμε επιπλέον:

- Για τη κλίμακα συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού στο εξωτερικό σύνορο, $r = r_{in}$ του νεκρωτικού πυρήνα:

$$\bar{\sigma}_{nec}(\bar{r}, \bar{t}) = \frac{\sigma_{nec}}{\Sigma}$$

και

- Για την ακτίνα την κλίμακα της εξωτερικής ακτίνας του νεκρωτικού πυρήνα:

$$\bar{r}_{in}(\bar{t}) = \frac{r_{in}(t)}{R_0}.$$

Αντικαθιστώντας στην εξίσωση (5.8), προκύπτει:

$$D_1 \frac{1}{\bar{r}^2 R_0^2} \frac{\partial}{\partial \bar{r}} \left(\bar{r}^2 R_0^2 \frac{\Sigma \partial \bar{\sigma}}{R_0 \partial \bar{r}} \right) - [\Gamma \Sigma \bar{\sigma} + \gamma_1 B \bar{\beta}] H(\bar{r} - \bar{r}_{in}) = 0.$$

Πολλαπλασιάζοντας με: $\frac{R_0^2}{\Sigma D_1}$, έχουμε:

$$\frac{1}{\Sigma \bar{r}^2} \frac{\partial}{\partial \bar{r}} \left(\bar{r}^2 R_0^2 \frac{\Sigma \partial \bar{\sigma}}{R_0 \partial \bar{r}} \right) - \left[\Gamma \frac{R_0^2}{D_1} \bar{\sigma} + \gamma_1 \frac{R_0^2}{\Sigma D_1} B \bar{\beta} \right] H(\bar{r} - \bar{r}_{in}) = 0.$$

Θέτουμε:

$$\bar{\Gamma} = \frac{\Gamma R_0^2}{D_1} \quad \text{και} \quad \bar{\gamma}_1 = \frac{\gamma_1 B R_0^2}{\Sigma D_1},$$

οπότε, η τελευταία εξίσωση γράφεται:

$$\frac{1}{\bar{r}^2} \frac{\partial}{\partial \bar{r}} \left(\bar{r}^2 \frac{\partial \bar{\sigma}}{\partial \bar{r}} \right) - [\bar{\Gamma} \bar{\sigma} + \bar{\gamma}_1 \bar{\beta}] H(\bar{r} - \bar{r}_{in}) = 0.$$

Όμοια, για την εξίσωση (5.9), προκύπτει:

$$D_2 \frac{1}{\bar{r}^2 R_0^2} \frac{\partial}{\partial \bar{r}} \left(\bar{r}^2 R_0^2 \frac{B \partial \bar{\beta}}{R_0 \partial \bar{r}} \right) - \gamma_2 B \bar{\beta} H(\bar{r} - \bar{r}_{in}) = 0.$$

Πολλαπλασιάζοντας με: $\frac{R_0^2}{B D_2}$, έχουμε:

$$\frac{1}{B \bar{r}^2} \frac{\partial}{\partial \bar{r}} \left(\bar{r}^2 R_0^2 \frac{B \partial \bar{\beta}}{R_0 \partial \bar{r}} \right) - \frac{R_0^2}{B D_2} \gamma_2 B \bar{\beta} H(\bar{r} - \bar{r}_{in}) = 0.$$

Θέτουμε:

$$\bar{\gamma}_2 = \frac{\gamma_2 R_0^2}{D_2},$$

οπότε, η τελευταία εξίσωση γράφεται:

$$\frac{1}{\bar{r}^2} \frac{\partial}{\partial \bar{r}} \left(\bar{r}^2 \frac{\partial \bar{\beta}}{\partial \bar{r}} \right) - \bar{\gamma}_2 \bar{\beta} H(\bar{r} - \bar{r}_{in}) = 0.$$

Για την εξίσωση (5.10), προκύπτει:

$$\frac{R_0}{T} \frac{\partial \bar{R}}{\partial \bar{t}} = \frac{1}{R_0^2 \bar{R}^2} \left\{ s \int_{r_{in}(\bar{t})}^{\bar{R}(\bar{t})} \Sigma(\bar{\sigma} - \bar{\sigma}) \left(1 - \frac{\bar{\beta}}{\beta}\right) R_0^2 \bar{r}^2 R_0 d\bar{r} - \lambda R_0^3 \bar{r}_{in}^3 \right\},$$

επομένως,

$$\frac{\partial \bar{R}}{\partial \bar{t}} = \frac{T}{R^2} \left\{ s \int_{r_{in}(\bar{t})}^{\bar{R}(\bar{t})} \Sigma(\bar{\sigma} - \bar{\sigma}) \left(1 - \frac{\bar{\beta}}{\beta}\right) \bar{r}^2 d\bar{r} - \lambda \bar{r}_{in}^3 \right\}.$$

Θέτουμε:

$$\bar{s} = sT\Sigma \quad \text{και} \quad \bar{\lambda} = \frac{\lambda}{sT},$$

άρα, η τελευταία εξίσωση γράφεται:

$$\frac{\partial \bar{R}}{\partial \bar{t}} = \frac{\bar{s}}{R^2} \left\{ \int_{r_{in}(\bar{t})}^{\bar{R}(\bar{t})} (\bar{\sigma} - \bar{\sigma}) \left(1 - \frac{\bar{\beta}}{\beta}\right) \bar{r}^2 d\bar{r} - \bar{\lambda} \bar{r}_{in}^3 \right\}.$$

Ακόμη, ισχύει ότι οι συναρτήσεις:

$$\bar{\sigma}, \frac{\partial \bar{\sigma}}{\partial \bar{r}}, \bar{\beta}, \frac{\partial \bar{\beta}}{\partial \bar{r}},$$

είναι συνεχείς στο σύνορο, $\bar{r} = \bar{r}_{in}$, του νεκρωτικού πυρήνα, για κάθε $\bar{t} \geq 0$.

Από την άλλη, εξίσωση που δίνει τη κανονικοποιημένη ακτίνα του νεκρωτικού πυρήνα είναι:

$$\bar{r}_{in}(\bar{t}) = \inf\{\bar{r}(\bar{t}) : \bar{\sigma}(\bar{r}, \bar{t}) > \bar{\sigma}_{nec}\}, \text{ για κάθε } \bar{t} > 0,$$

ενώ, για την τιμή της κανονικοποιημένης συγκέντρωσης του θεραπευτικού συστατικού στο σύνορο του νεκρωτικού πυρήνα ισχύει:

$$\bar{\sigma}(\bar{r}, \bar{t}) = \bar{\sigma}_{nec}, \text{ για } \bar{r} = \bar{r}_{in}(\bar{t}), \text{ για κάθε } \bar{t} > 0.$$

Οι συνοριακές συνθήκες για τη κανονικοποιημένη συγκέντρωση του θεραπευτικού συστατικού και του αναστολέα, είναι αντίστοιχα:

$$\frac{\partial \bar{\sigma}}{\partial \bar{r}}(0, \bar{t}) = 0, \text{ για κάθε } \bar{t} \geq 0 \text{ και } \bar{\sigma}(\bar{R}, \bar{t}) = \bar{\sigma}_{\infty}, \text{ για κάθε } \bar{t} > 0$$

και

$$\frac{\partial \bar{\beta}}{\partial \bar{r}}(0, \bar{t}) = 0, \text{ για κάθε } \bar{t} \geq 0 \text{ και } \bar{\beta}(\bar{R}, \bar{t}) = \bar{\beta}_{\infty}, \text{ για κάθε } \bar{t} > 0,$$

ενώ οι αρχικές συνθήκες για τη κανονικοποιημένη συγκέντρωση του θεραπευτικού συστατικού και του αναστολέα, έχουν τη μορφή:

$$\bar{\sigma}(\bar{r}, 0) = \bar{\sigma}_{nec}, \quad \bar{\beta}(\bar{r}, 0) = \bar{\beta}_{in}, \quad \text{για } 0 \leq \bar{r} \leq \bar{r}_{in}(0)$$

και

$$\bar{\sigma}(\bar{r}, 0) = \bar{\sigma}_{\varepsilon\xi}, \quad \bar{\beta}(\bar{r}, 0) = \bar{\beta}_{\varepsilon\xi}, \quad \text{για } \bar{r}_{in}(0) < \bar{r} < 1$$

και

$$\bar{\sigma}(1, 0) = \bar{\sigma}_{\infty} \text{ και } \bar{\beta}(1, 0) = \bar{\beta}_{\infty},$$

με $\bar{\sigma}_{\infty}, \bar{\sigma}_{\varepsilon\xi}, \bar{\beta}_{in}, \bar{\beta}_{\infty}, \bar{\beta}_{\varepsilon\xi}$, σταθερές,

όπου ισχύουν:

$$0 < \bar{r}_{in}(0) < 1$$

και

$$\bar{\sigma}_{nec} < \bar{\sigma}(\bar{r}, 0) = \bar{\sigma}_{\varepsilon\xi} < \bar{\sigma}_{\infty} \text{ για } \bar{r}_{in}(0) < \bar{r} < 1.$$

Τέλος, για την κανονικοποιημένη αρχική εξωτερική ακτίνα του όγκου, ισχύει:

$$\bar{R}(0) = 1.$$

Αν θεωρήσουμε για λόγους απλότητας στο συμβολισμό, τις αδιάστατες μεταβλητές χωρίς τις παύλες, παίρνουμε το κανονικοποιημένο πρόβλημα αρχικών – συνοριακών συνθηκών:

Η κανονικοποιημένη συγκέντρωση του θεραπευτικού συστατικού, έχει τη μορφή:

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) - [\Gamma\sigma + \gamma_1\beta]H(r - r_{in}) = 0, \quad (5.19)$$

όπου, $0 < r < R(t)$, $t > 0$,

ενώ, η κανονικοποιημένη συγκέντρωση του αναστολέα, είναι:

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \beta}{\partial r} \right) - \gamma_2\beta H(r - r_{in}) = 0, \quad (5.20)$$

όπου, $0 < r < R(t)$, $t > 0$.

Για τη κανονικοποιημένη εξωτερική ακτίνα του όγκου, έχουμε:

$$\frac{\partial R}{\partial t} = \frac{s}{R^2} \left\{ \int_{r_{in}(t)}^{R(t)} (\sigma - \hat{\sigma}) \left(1 - \frac{\beta}{\bar{\beta}}\right) r^2 dr - \lambda r_{in}^3 \right\}, \quad (5.21)$$

όπου, $t \geq 0$.

Οι συναρτήσεις:

$$\sigma, \frac{\partial \sigma}{\partial r}, \beta, \frac{\partial \beta}{\partial r}, \text{ είναι συνεχείς,} \quad (5.22)$$

στο σύνορο, $r = r_{in}$ του νεκρωτικού πυρήνα, για κάθε $t \geq 0$.

Η κανονικοποιημένη ακτίνα του νεκρωτικού πυρήνα, είναι:

$$r_{in}(t) = \inf_{0 < r < R} \{r: \sigma(r, t) > \sigma_{nec}\}, \quad (5.23)$$

για κάθε $t > 0$,

ενώ, για τη κανονικοποιημένη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού, στο σύνορο του νεκρωτικού πυρήνα, ισχύει:

$$\sigma(r, t) = \sigma_{nec}, \quad \text{για } r = r_{in}(t), \quad (5.24)$$

για κάθε $t > 0$.

Ακόμη, οι συνοριακές συνθήκες για τη κανονικοποιημένη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού, έχουν τη μορφή:

$$\frac{\partial \sigma}{\partial r}(0, t) = 0, \quad t \geq 0 \quad \text{και} \quad \sigma(R, t) = \sigma_{\infty}, \quad t > 0, \quad (5.25)$$

ενώ, οι συνοριακές συνθήκες για τη κανονικοποιημένη συγκέντρωση του αναστολέα, είναι:

$$\frac{\partial \beta}{\partial r}(0, t) = 0, \quad t \geq 0 \quad \text{και} \quad \beta(R, t) = \beta_{\infty}, \quad t > 0. \quad (5.26)$$

Επιπλέον, οι αρχικές συνθήκες για τη κανονικοποιημένη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα, έχουν τη μορφή:

$$\sigma(r, 0) = \sigma_{nec}, \quad \beta(r, 0) = \beta_{in}, \quad \text{για } 0 \leq r \leq r_{in}(0), \quad (5.27\alpha)$$

ενώ,

$$\sigma(r, 0) = \sigma_{εξ}, \quad \beta(r, 0) = \beta_{εξ}, \quad \text{για } r_{in}(0) < r < R(0) \quad (5.27\beta)$$

και

$$\sigma(r, 0) = \sigma_{\infty} \text{ και } \beta(r, 0) = \beta_{\infty} \text{ για } r = R(0) = 1, \quad (5.28)$$

($\sigma_{\infty}, \sigma_{εξ}, \beta_{in}, \beta_{\infty}, \beta_{εξ}$: σταθερές), όπου ισχύουν:

$$0 < r_{in}(0) < 1$$

και

$$\sigma_{nec} < \sigma(r, 0) = \sigma_{εξ} < \sigma_{\infty}, \quad \text{για } r_{in}(0) < r < R(0) = 1.$$

Τέλος, η αρχική συνθήκη για τη κανονικοποιημένη ακτίνα του καρκινικού όγκου, είναι:

$$R(0) = 1. \quad (5.29)$$

5.4 Αναλυτική επίλυση των εξισώσεων που περιγράφουν τη συγκέντρωση θρεπτικού συστατικού και αναστολέα.

Από το κανονικοποιημένο πρόβλημα αρχικών – συνοριακών τιμών που περιγράφει το μοντέλο της ανάπτυξης ενός νεκρωτικού καρκινικού όγκου, (5.19) – (5.29), παρατηρούμε ότι ενώ είναι δυνατή η εύρεση αναλυτικής λύσης, των εξισώσεων (5.19) και (5.20), που περιγράφουν τις συγκεντρώσεις του θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα, αντίστοιχα. Δεν καθίσταται δυνατή η εύρεση αναλυτικών λύσεων οι οποίες περιγράφουν την εξέλιξη της εξωτερικής ακτίνας $R(t)$ του καρκινικού όγκου και της ακτίνας $r_{in}(t)$ του νεκρωτικού πυρήνα, ωστόσο όμως απλουστεύεται το σύστημα αυτών. (βλ.[32]).

5.4.1 Αναλυτική επίλυση απουσία αναστολέα.

Το κανονικοποιημένο πρόβλημα αρχικών – συνοριακών συνθηκών (5.19) – (5.29), απουσία αναστολέα, μετασχηματίζεται στο παρακάτω σύστημα εξισώσεων:

Η κανονικοποιημένη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού, έχει τη μορφή:

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) - [\Gamma\sigma + \gamma_1\beta]H(r - r_{in}) = 0, \quad (5.30)$$

όπου, $0 < r < R(t)$, $t > 0$,

ενώ, για τη κανονικοποιημένη ακτίνα του όγκου, ισχύει:

$$\frac{\partial R}{\partial t} = \frac{s}{R^2} \left\{ \int_{r_{in}(t)}^{R(t)} (\sigma - \hat{\sigma}) r^2 dr - \lambda r_{in}^3 \right\}, \text{ όπου } t \geq 0. \quad (5.31)$$

Επίσης, οι συναρτήσεις,

$$\sigma, \frac{\partial \sigma}{\partial r}, \text{ είναι συνεχείς,} \quad (5.32)$$

στο σύνορο, $r = r_{in}$ του νεκρωτικού πυρήνα, για κάθε $t \geq 0$.

Επιπλέον, η εξίσωση που δίνει τη κανονικοποιημένη ακτίνα του νεκρωτικού πυρήνα είναι:

$$r_{in}(t) = \inf\{r(t): \sigma(r, t) > \sigma_{nec}\}, \quad (5.33)$$

για κάθε $t > 0$,

ενώ, για τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού στο σύνορο του νεκρωτικού πυρήνα ισχύει:

$$\sigma(r, t) = \sigma_{nec}, \quad \text{για } r = r_{in}(t), \quad (5.34)$$

για κάθε $t > 0$.

Οι συνοριακές συνθήκες για τη κανονικοποιημένη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού, έχουν τη μορφή:

$$\frac{\partial \sigma}{\partial r}(0, t) = 0, t \geq 0 \text{ και } \sigma(R, t) = \sigma_{\infty}, t > 0, \quad (5.35)$$

ενώ, οι αρχικές συνθήκες για τη κανονικοποιημένη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού, είναι:

$$\sigma(r, 0) = \sigma_{nec}, \quad \text{για } 0 \leq r \leq r_{in}(0) \quad (5.36\alpha)$$

και

$$\sigma(r, 0) = \sigma_{\xi\xi}, \quad \text{για } r_{in}(0) < r < R(0) \quad (5.36\beta)$$

και

$$\sigma(r, 0) = \sigma_{\infty} \text{ για } r = R(0), \quad (5.37)$$

($\sigma_{\infty}, \sigma_{\xi\xi}$: σταθερές), όπου ισχύουν:

$$0 < r_{in}(0) < 1$$

και

$$\sigma_{nec} < \sigma(r, 0) = \sigma_{\xi\xi} < \sigma_{\infty} \text{ για } r_{in}(0) < r < R(0) = 1.$$

Τέλος, η αρχική συνθήκη για τη κανονικοποιημένη ακτίνα του καρκινικού όγκου, είναι:

$$R(0) = 1. \quad (5.38)$$

Αρχικά υπολογίζουμε, την αναλυτική λύση της εξίσωσης (5.30), (αποτελεί μερική διαφορική εξίσωση, Bessel, μηδενικής τάξης).

Αναζητούμε, λύσεις της μορφής:

$$\sigma(r, t) = \frac{e^{qr}}{r},$$

όπου,

$$\frac{\partial \sigma}{\partial r}(r, t) = -\frac{e^{qr}}{r^2} + \frac{qe^{qr}}{r^2} \quad (5.39)$$

και

$$\frac{\partial^2 \sigma}{\partial r^2}(r, t) = -\frac{2qe^{qr}}{r^2} + \frac{2e^{qr}}{r^3} + \frac{q^2 e^{qr}}{r}. \quad (5.40)$$

Στο εσωτερικό του νεκρωτικού πυρήνα, δηλαδή για $0 < r < r_{in}$, για την εξίσωση (5.30) έχουμε:

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) = 0,$$

συνεπώς,

$$\frac{2}{r} \frac{\partial \sigma}{\partial r} + \frac{\partial^2 \sigma}{\partial r^2} = 0.$$

Αντικαθιστώντας τις σχέσεις (5.39) και (5.40), στην παραπάνω εξίσωση και εφαρμόζοντας τη συνοριακή συνθήκη: $\frac{\partial \sigma}{\partial r}(0, t) = 0$, προκύπτει ότι:

$$\sigma(r, t) = c_1(t), \text{ για } 0 < r < r_{in}.$$

Από τις σχέσεις, (5.32), (5.34), (5.36α), έχουμε ότι: $c_1(t) = \sigma_{nec}$, για κάθε $0 \leq r \leq r_{in}$ και $t \geq 0$.

Άρα,

$$\sigma(r, t) = \sigma_{nec}, \quad (5.41)$$

για $0 \leq r \leq r_{in}$ και $t \geq 0$.

Στην περιοχή του όγκου, όπου βρίσκονται βιώσιμα κύτταρα που διαιρούνται ταχύτατα, δηλαδή στο δακτύλιο για $r_{in} < r < R$, για την εξίσωση (5.30) έχουμε:

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) - \Gamma \sigma - \gamma_1 \beta = 0,$$

ή ισοδύναμα,

$$\frac{2}{r} \frac{\partial \sigma}{\partial r} + \frac{\partial^2 \sigma}{\partial r^2} - \Gamma \sigma - \gamma_1 \beta = 0.$$

Αντικαθιστώντας τις σχέσεις, (5.39) και (5.40), στην παραπάνω εξίσωση συνεπάγεται ότι:

$$\sigma(r, t) = c_2(t) \frac{\sinh(\sqrt{\Gamma} \cdot r)}{r} + c_3(t) \frac{\cosh(\sqrt{\Gamma} \cdot r)}{r}. \quad (5.42)$$

Εφαρμόζοντας τις σχέσεις (5.32) και (5.34), προκύπτει:

$$\sigma_{nec} = c_2(t) \frac{\sinh(\sqrt{\Gamma} \cdot r_{in})}{r_{in}} + c_3(t) \frac{\cosh(\sqrt{\Gamma} \cdot r_{in})}{r_{in}}, \quad (5.43)$$

ενώ κάνοντας χρήση της συνοριακής συνθήκη: $\sigma(R, t) = \sigma_{\infty}$, έχουμε:

$$\sigma_{\infty} = c_2(t) \frac{\sinh(\sqrt{\Gamma} \cdot R)}{R} + c_3(t) \frac{\cosh(\sqrt{\Gamma} \cdot R)}{R}. \quad (5.44)$$

Από την επίλυση του συστήματος των εξισώσεων: (5.43) - (5.44), προκύπτουν:

$$c_2(t) = \frac{r_{in} \cdot \sigma_{nec} \cdot \cosh(\sqrt{\Gamma} \cdot R) - R \cdot \sigma_{\infty} \cdot \cosh(\sqrt{\Gamma} \cdot r_{in})}{\sinh[\sqrt{\Gamma} \cdot (r_{in} - R)]}$$

και

$$c_3(t) = \frac{R \cdot \sigma_{\infty} \cdot \sinh(\sqrt{\Gamma} \cdot r_{in}) - r_{in} \cdot \sigma_{nec} \cdot \sinh(\sqrt{\Gamma} \cdot R)}{\sinh[\sqrt{\Gamma} \cdot (r_{in} - R)]}.$$

Αντικαθιστώντας στην εξίσωση, (5.42) τις παραπάνω σχέσεις και θέτοντας:

$$A = \frac{R \cdot \sigma_{\infty}}{\sinh[\sqrt{\Gamma} \cdot (R - r_{in})] + \sqrt{\Gamma} \cdot r_{in} \cdot \cosh[\sqrt{\Gamma} \cdot (R - r_{in})]}, \quad (5.45)$$

συνεπάγεται, για $r_{in} < r < R$,

$$\sigma(r, t) = \frac{1}{r} \cdot \{ r_{in} \cdot \sigma_{nec} \cdot \cosh[\sqrt{\Gamma} \cdot (r - r_{in})] + A \cdot \sinh[\sqrt{\Gamma} \cdot (r - r_{in})] \}.$$

Από την τελευταία σχέση, σε συνδυασμό με τη συνοριακή συνθήκη $\sigma(R, t) = \sigma_\infty$ και τη σχέση (5.45), εξάγουμε το συμπέρασμα ότι:

$$\sigma_{nec} = \sqrt{\Gamma} \cdot A. \quad (5.46)$$

Άρα, η αναλυτική λύση της (5.30), είναι:

$$\sigma(r, t) = \sqrt{\Gamma} \cdot A \quad \text{για, } 0 \leq r \leq r_{in}$$

και

$$\sigma(r, t) = \frac{A}{r} \cdot \left\{ r_{in} \cdot \sqrt{\Gamma} \cdot \cosh[\sqrt{\Gamma} \cdot (r - r_{in})] + \sinh[\sqrt{\Gamma} \cdot (r - r_{in})] \right\}, \quad (5.47)$$

για $r_{in} < r \leq R$, όπου,

$$A = \frac{R \cdot \sigma_\infty}{\sinh[\sqrt{\Gamma} \cdot (R - r_{in})] + \sqrt{\Gamma} \cdot r_{in} \cdot \cosh[\sqrt{\Gamma} \cdot (R - r_{in})]}.$$

Από τις σχέσεις, (5.46) και (5.47), έχουμε:

$$\frac{\sigma_\infty}{\sigma_{nec}} \cdot \sqrt{\Gamma} \cdot R = \sinh[\sqrt{\Gamma} \cdot (R - r_{in})] + \sqrt{\Gamma} \cdot r_{in} \cdot \cosh[\sqrt{\Gamma} \cdot (R - r_{in})], \quad (5.48)$$

ενώ, αντικαθιστώντας τη σχέση (5.47), στην (5.31), τελικά προκύπτει η παρακάτω διαφορική εξίσωση, ως προ $R(t)$:

$$R^2 \frac{\partial R}{\partial t} = \frac{s \cdot \sigma_{nec}}{\Gamma^2} \left\{ \sqrt{\Gamma} \cdot (R - r_{in}) \cdot \cosh[\sqrt{\Gamma} \cdot (R - r_{in})] + (\sqrt{\Gamma} R \cdot r_{in} - 1) \cdot \sinh[\sqrt{\Gamma} \cdot (R - r_{in})] \right\} - s \cdot \left[\frac{\hat{\sigma}}{3} (R^3 - r_{in}^3) + \lambda r_{in}^3 \right]. \quad (5.49)$$

Από την επίλυση του συστήματος των εξισώσεων, (5.48) – (5.49), σε συνδυασμό με την αρχική συνθήκη, $R(0) = 1$ και τη σχέση (5.33), θα προκύψει η προσεγγιστική λύση, των $R(t)$ και $r_{in}(t)$.

Κάνοντας την αλλαγή μεταβλητής:

$$\eta(t) = \sqrt{\Gamma} \cdot R(t)$$

και

$$\xi(t) = \sqrt{\Gamma} \cdot r_{in}(t),$$

οι παραπάνω εξισώσεις μετασχηματίζονται στις:

$$\frac{\sigma_{\infty}}{\sigma_{nec}} \cdot \eta = \sinh(\eta - \xi) + \xi \cdot \cosh(\eta - \xi) \quad (5.50)$$

και

$$\begin{aligned} \eta^2 \frac{\partial \eta}{\partial t} = & s \cdot \sigma_{nec} \{ (\eta - \xi) \cdot \cosh(\eta - \xi) + (\eta \cdot \xi - 1) \cdot \sinh(\eta - \xi) \} - \\ & - s \cdot \left[\frac{\hat{\sigma}}{3} (\eta^3 - \xi^3) + \lambda \xi^3 \right], \end{aligned} \quad (5.51)$$

όπου,

$$\eta(0) = \sqrt{\Gamma} \cdot R(0)$$

ή ισοδύναμα

$$\eta(0) = \sqrt{\Gamma}.$$

5.4.2 Αναλυτική επίλυση παρουσία αναστολέα.

Το κανονικοποιημένο πρόβλημα αρχικών – συνοριακών συνθηκών (5.19) – (5.29), περιγράφει τη γενική περίπτωση, κατά την οποία ο αναστολέας, δρά είτε άμεσα μειώνοντας το κυτταρικό πολλαπλασιασμό είτε έμμεσα καταναλώνοντας τα θρεπτικά συστατικά. Όπως και στην περίπτωση κατά την οποία απουσιάζει ο αναστολέας, για την επίλυση των μερικών διαφορικών εξισώσεων (5.19) και (5.20), αναζητούμε λύσεις της μορφής:

$$\sigma(r, t) = \frac{e^{qr}}{r} \quad \text{και} \quad \beta(r, t) = \frac{e^{\mu r}}{r}.$$

Με χρήση των εξισώσεων (5.22) - (5.28), προκύπτουν (βλ.[32]):

η αναλυτική λύση της (5.19), είναι:

$$\sigma(r, t) = \sigma_{nec} \quad \text{για, } 0 \leq r \leq r_{in}$$

και

$$\begin{aligned} \sigma(r, t) = & \frac{A_{\sigma}}{r} \cdot \{ r_{in} \cdot \sqrt{\Gamma} \cdot \cosh[\sqrt{\Gamma} \cdot (r - r_{in})] + \\ & + \sinh[\sqrt{\Gamma} \cdot (r - r_{in})] \} + \Delta \cdot \beta, \end{aligned} \quad (5.52)$$

για $r_{in} < r \leq R$,

ενώ η αναλυτική λύση της (5.20), είναι:

$$\beta(r, t) = \beta_{nec}, \text{ για } 0 < r \leq r_{in}$$

και

$$\begin{aligned} \beta(r, t) = \frac{A_\beta}{r} \cdot \{ r_{in} \cdot \sqrt{\gamma_2} \cdot \cosh[\sqrt{\gamma_2} \cdot (r - r_{in})] + \\ + \sinh[\sqrt{\gamma_2} \cdot (r - r_{in})] \}, \end{aligned} \quad (5.53)$$

για $r_{in} < r \leq R$, όπου

$$A_\sigma = \frac{(\sigma_\infty - \Delta \cdot \beta_\infty) \cdot R}{\sinh[\sqrt{\Gamma} \cdot (R - r_{in})] + \sqrt{\Gamma} \cdot r_{in} \cdot \cosh[\sqrt{\Gamma} \cdot (R - r_{in})]}, \quad (5.54)$$

$$A_\beta = \frac{R \cdot \beta_\infty}{\sinh[\sqrt{\gamma_2} \cdot (R - r_{in})] + \sqrt{\gamma_2} \cdot r_{in} \cdot \cosh[\sqrt{\gamma_2} \cdot (R - r_{in})]} \quad (5.55)$$

και

$$\Delta = \frac{\gamma_1}{\gamma_2 - \Gamma}. \quad (5.56)$$

Θέτοντας, $r = r_{in}$ στη εξίσωση, (5.53), προκύπτει:

$$\beta_{nec} = \frac{A_\beta}{r_{in}} \cdot r_{in} \cdot \sqrt{\gamma_2},$$

επομένως,

$$\beta_{nec} = A_\beta \cdot \sqrt{\gamma_2}$$

ή (εφαρμόζοντας την (5.55))

$$\beta_{nec} = \frac{R \cdot \beta_\infty}{\sinh[\sqrt{\gamma_2} \cdot (R - r_{in})] + \sqrt{\gamma_2} \cdot r_{in} \cdot \cosh[\sqrt{\gamma_2} \cdot (R - r_{in})]} \cdot \sqrt{\gamma_2},$$

από όπου για:

$$\theta = \sqrt{\frac{\gamma_2}{\Gamma}}$$

ή ισοδύναμα

$$\sqrt{\gamma_2} = \theta \cdot \sqrt{\Gamma},$$

έχουμε:

$$\beta_{nec} = \frac{R \cdot \beta_{\infty} \cdot \theta \cdot \sqrt{\Gamma}}{\sinh [\theta \cdot \sqrt{\Gamma} \cdot (R - r_{in})] + \theta \cdot \sqrt{\Gamma} \cdot r_{in} \cdot \cosh [\theta \cdot \sqrt{\Gamma} \cdot (R - r_{in})]}.$$

Κάνοντας την αλλαγή μεταβλητής

$$\eta(t) = \sqrt{\Gamma} \cdot R(t) \quad (5.57)$$

και

$$\xi(t) = \sqrt{\Gamma} \cdot r_{in}(t), \quad (5.58)$$

συνεπάγεται ότι:

$$\beta_{nec} = \frac{\theta \cdot \eta \cdot \beta_{\infty}}{\sinh [\theta \cdot (\eta - \xi)] + \theta \cdot \xi \cdot \cosh [\theta \cdot (\eta - \xi)]} \quad (5.59)$$

Όμοια, θέτοντας, $r = r_{in}$ στην εξίσωση, (5.52), έχουμε:

$$\sigma_{nec} = A_{\sigma} \cdot \sqrt{\Gamma} + \Delta \cdot \beta_{nec},$$

αντικαθιστώντας τη σχέση, (5.54), προκύπτει:

$$\sigma_{nec} = \frac{(\sigma_{\infty} - \Delta \cdot \beta_{\infty}) \cdot R}{\sinh [\sqrt{\Gamma} \cdot (R - r_{in})] + \sqrt{\Gamma} \cdot r_{in} \cdot \cosh [\sqrt{\Gamma} \cdot (R - r_{in})]} \cdot \sqrt{\Gamma} + \Delta \cdot \beta_{nec}$$

και από τις σχέσεις, (5.57), (5.58), συνεπάγεται ότι:

$$\sigma_{nec} = \frac{(\sigma_{\infty} - \Delta \cdot \beta_{\infty}) \cdot \eta}{\sinh (\eta - \xi) + \xi \cdot \cosh (\eta - \xi)} + \Delta \cdot \beta_{nec}.$$

Κατά συνεπεία εξάγεται η σχέση:

$$\frac{\sigma_{\infty} - \Delta \beta_{\infty}}{\sigma_{nec} - \Delta \beta_{nec}} \cdot \eta = \sinh(\eta - \xi) + \xi \cdot \cosh(\eta - \xi), \quad (5.60)$$

η οποία αποτελεί γενίκευση της (5.50).

Τέλος, αντικαθιστώντας τις σχέσεις, (5.52) - (5.53) στην (5.21), προκύπτει η παρακάτω διαφορική εξίσωση, ως προ $R(t)$:

$$R^2 \frac{\partial R}{\partial t} = s \cdot \left\{ \int_{r_{in}(t)}^{R(t)} (\sigma(r, t) - \hat{\sigma}) \left(1 - \frac{\beta(r, t)}{\bar{\beta}}\right) r^2 dr - \lambda r_{in}^3 \right\}.$$

Κάνοντας την αλλαγή μεταβλητής:

$$\rho(t) = \sqrt{\Gamma} \cdot r(t),$$

έχουμε:

$$\eta^2 \frac{\partial \eta}{\partial t} = s \cdot \left\{ \int_{\xi}^{\eta} (\sigma(\frac{\rho}{\sqrt{\Gamma}}, t) - \hat{\sigma}) \left(1 - \frac{\beta(\frac{\rho}{\sqrt{\Gamma}}, t)}{\bar{\beta}}\right) \rho^2 d\rho - \lambda \xi^3 \right\}, \quad (5.61)$$

η οποία αποτελεί γενίκευση της σχέσης, (5.37), με

$$\eta(0) = \sqrt{\Gamma} \cdot R(0)$$

ή ισοδύναμα

$$\eta(0) = \sqrt{\Gamma}.$$

Από την επίλυση του συστήματος των εξισώσεων, (5.60) – (5.61), σε συνδυασμό με την αρχική συνθήκη, $R(0) = 1$ και τη σχέση (5.33), θα προκύψει η προσεγγιστική λύση, των $R(t)$ και $r_{in}(t)$.

Αξίζει, να σημειώσουμε ότι τόσο οι εξισώσεις (5.50) – (5.51), όσο και οι εξισώσεις (5.60) – (5.61), επειδή δίνουν σε πεπλεγμένη μορφή τις ακτίνες του νεκρωτικού πυρήνα ($r = r_{in}$) και του όγκου ($r = R$), στις περιπτώσεις απουσίας και παρουσίας αναστολέα αντίστοιχα, δε θα χρησιμοποιηθούν για την κατασκευή κάποιας προσομοίωσης, αλλά αντιθέτως χρησιμεύουν στη μελέτη ευστάθειας των λύσεων του μαθηματικού μοντέλου (βλ.[32]) (στη παρούσα εργασία, δε θα ασχοληθούμε με τη μελέτη ευστάθειας, των λύσεων του μαθηματικού μοντέλου νεκρωτικού πυρήνα). Έτσι, θα καταφύγουμε στην αριθμητική επίλυση του μαθηματικού μοντέλου (όπως και στη περίπτωση με το μαθηματικό μοντέλο μη νεκρωτικού πυρήνα που παρουσιάσαμε στο κεφάλαιο 4), για τη κατασκευή προσομοιώσεων που περιγράφουν την εξέλιξη των ακτινών του νεκρωτικού πυρήνα και του όγκου, αντίστοιχα.

5.5 Μετασχηματισμός σε σταθερό χωρίο.

Το επόμενο βήμα που απαιτείται για την επίλυση του προβλήματος είναι η σταθεροποίηση της εξωτερικής ακτίνας του όγκου, δηλαδή η μεταφορά του προβλήματος μας σε ένα σταθερό χωρίο.

Για το κανονικοποιημένο πρόβλημα αρχικών - συνοριακών συνθηκών (5.19) – (5.29), το σύστημα των εξισώσεων του μαθηματικού μοντέλου είναι το ακόλουθο:

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) - [\Gamma \sigma + \gamma_1 \beta] = 0, \quad (5.62)$$

όπου, $r_{in}(t) < r < R(t)$, $t > 0$.

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \beta}{\partial r} \right) - \gamma_2 \beta = 0, \quad (5.63)$$

όπου $r_{in}(t) < r < R(t)$, $t > 0$.

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) = 0, \quad (5.64)$$

όπου, $0 < r < r_{in}(t)$, $t > 0$.

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \beta}{\partial r} \right) = 0, \quad (5.65)$$

όπου, $0 < r < r_{in}(t)$, $t > 0$.

$$\frac{\partial R}{\partial t} = \frac{s}{R^2} \left\{ \int_{r_{in}(t)}^{R(t)} (\sigma - \hat{\sigma}) \left(1 - \frac{\beta}{\beta_0}\right) r^2 dr - \lambda r_{in}^3 \right\}, \quad (5.66)$$

όπου $t \geq 0$.

Οι συναρτήσεις

$$\sigma, \frac{\partial \sigma}{\partial r}, \beta, \frac{\partial \beta}{\partial r}, \text{ είναι συνεχείς,} \quad (5.67)$$

στο σύνορο, $r = r_{in}$ του νεκρωτικού πυρήνα, για κάθε $t \geq 0$.

$$r_{in}(t) = \inf_{0 < r < R} \{ r : \sigma(r, t) > \sigma_{nec} \}, \quad (5.68)$$

για κάθε $t > 0$.

$$\sigma(r, t) = \sigma_{nec}, \quad \text{για } r = r_{in}(t), \quad (5.69)$$

για κάθε $t > 0$.

$$\sigma(r, 0) = \sigma_{nec}, \quad \beta(r, 0) = \beta_{in}, \quad \text{για } 0 \leq r \leq r_{in}(0) \quad (5.70\alpha)$$

και

$$\sigma(r, 0) = \sigma_{εξ}, \quad \beta(r, 0) = \beta_{εξ}, \quad \text{για } r_{in}(0) < r < R(0), \quad (5.70\beta)$$

όπου, $\sigma_{\infty}, \sigma_{εξ}, \beta_{in}, \beta_{\infty}, \beta_{εξ}$: σταθερές.

$$\frac{\partial \sigma}{\partial r}(0, t) = 0, \quad (5.71)$$

για κάθε $t \geq 0$

και

$$\frac{\partial \beta}{\partial r}(0, t) = 0, \quad (5.72)$$

για κάθε $t \geq 0$.

$$\sigma(R, t) = \sigma_{\infty} \quad \text{και} \quad \beta(R, t) = \beta_{\infty}, \quad (5.73)$$

για κάθε $t > 0$.

και

$$\sigma(r, 0) = \sigma_{\infty} \quad \text{και} \quad \beta(r, 0) = \beta_{\infty}, \quad \text{για } r = R(0), \quad (5.74)$$

όπου, $\sigma_{\infty}, \beta_{\infty}$: σταθερές, ενώ ισχύουν:

$$0 < r_{in}(0) < 1$$

και

$$\sigma_{nec} < \sigma(r, 0) = \sigma_{εξ} < \sigma_{\infty} \quad \text{για } r_{in}(0) < r < R(0) = 1.$$

$$R(0) = 1. \quad (5.75)$$

Για το χωρίο, για το οποίο ισχύει: $r_{in}(t) \leq r \leq R(t)$, $t \geq 0$, θεωρούμε το μετασχηματισμό:

$$x = \frac{r - r_{in}(t)}{R(t) - r_{in}(t)} + r_{in}(t), \quad \text{για κάθε } t \geq 0.$$

Συνεπώς, κάθε χρονική στιγμή $t \geq 0$, για οποιοδήποτε σημείο του καρκινικού όγκου, το οποίο αποτελείται από κύτταρα που πολλαπλασιάζονται ταχύτατα, ισχύει:

$$r_{in}(t) < x \leq 1 + r_{in}(t).$$

Οι εξισώσεις (5.62) – (5.63) μετασχηματίζονται, ως εξής:

Η εξίσωση (5.62), γίνεται:

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) - [\Gamma\sigma + \gamma_1\beta] = 0,$$

οπότε,

$$\frac{2}{r} \frac{\partial \sigma}{\partial r} + \frac{\partial^2 \sigma}{\partial r^2} - \Gamma\sigma - \gamma_1\beta = 0,$$

άρα,

$$\frac{2}{(R - r_{in})(x - r_{in}) + r_{in}} \cdot \frac{\partial \sigma}{(R - r_{in})\partial x} + \frac{\partial^2 \sigma}{(R - r_{in})^2 \partial x^2} - \Gamma\sigma - \gamma_1\beta = 0,$$

όπου, $r_{in}(t) < x < 1 + r_{in}(t)$, $t > 0$.

Για την εξίσωση (5.63), έχουμε:

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \beta}{\partial r} \right) - \gamma_2\beta = 0,$$

συνεπώς,

$$\frac{2}{r} \frac{\partial \beta}{\partial r} + \frac{\partial^2 \beta}{\partial r^2} - \gamma_2\beta = 0,$$

οπότε,

$$\frac{2}{(R - r_{in})(x - r_{in}) + r_{in}} \cdot \frac{\partial \beta}{(R - r_{in})\partial x} + \frac{\partial^2 \beta}{(R - r_{in})^2 \partial x^2} - \gamma_2\beta = 0,$$

όπου, $r_{in}(t) < x < 1 + r_{in}(t)$, $t > 0$.

Από την εξίσωση (5.66), προκύπτει:

$$\frac{\partial R}{\partial t} = \frac{s}{R^2} \left\{ \int_{r_{in}(t)}^{R(t)} (\sigma - \hat{\sigma}) \left(1 - \frac{\beta}{\beta_0}\right) r^2 dr - \lambda r_{in}^3 \right\},$$

άρα,

$$\frac{\partial R}{\partial t} = \frac{s}{R^2} \left\{ \int_{r_{in}}^{r_{in}+1} (\sigma - \hat{\sigma}) \cdot \left(1 - \frac{\beta}{\bar{\beta}}\right) \cdot [(R - r_{in})(x - r_{in}) + r_{in}]^2 \cdot \right. \\ \left. \cdot (R - r_{in}) dx - \lambda r_{in}^3 \right\},$$

για κάθε $t \geq 0$.

Όπου, αν θέσουμε $\omega = x - r_{in}$, συνεπάγεται:

$$\frac{\partial R}{\partial t} = \frac{s}{R^2} \left\{ \int_0^1 (\sigma(\omega + r_{in}, t) - \hat{\sigma}) \cdot \left(1 - \frac{\beta(\omega + r_{in}, t)}{\bar{\beta}}\right) \cdot [(R - r_{in})\omega + r_{in}]^2 \cdot \right. \\ \left. \cdot (R - r_{in}) d\omega - \lambda r_{in}^3 \right\},$$

για κάθε $t \geq 0$,

οπότε,

$$\frac{\partial R}{\partial t} = \frac{s}{R^2} \left\{ \int_0^1 (\sigma(x + r_{in}, t) - \hat{\sigma}) \cdot \left(1 - \frac{\beta(x + r_{in}, t)}{\bar{\beta}}\right) \cdot [(R - r_{in})x + r_{in}]^2 \cdot \right. \\ \left. \cdot (R - r_{in}) dx - \lambda r_{in}^3 \right\},$$

για κάθε $t \geq 0$.

Επιπλέον, η εξίσωση (5.68), μετασχηματίζεται στην:

$$r_{in} = inf_{0 < x < r_{in}+1} \{x: \sigma(x, t) > \sigma_{nec}\}, \quad t > 0.$$

Για την εξίσωση (5.69), έχουμε:

$$\sigma(r_{in}, t) = \sigma_{nec}, \quad \text{για κάθε } t > 0,$$

ενώ, από την εξίσωση (5.70α), προκύπτει:

$$\sigma(x, 0) = \sigma_{nec}, \quad \beta(x, 0) = \beta_{in}, \quad \text{για } 0 \leq x \leq r_{in},$$

όπου, σ_{nec}, β_{in} : σταθερές.

Παράλληλα, η εξίσωση (5.70β), μετατρέπεται στην:

$$\sigma(x, 0) = \sigma_{\varepsilon\xi}, \quad \beta(x, 0) = \beta_{\varepsilon\xi}, \quad \text{για } r_{in} < x < r_{in} + 1,$$

όπου, $\sigma_{\varepsilon\xi}, \beta_{\varepsilon\xi}$: σταθερές,

ενώ, για την εξίσωση (5.73), έχουμε:

$$\sigma(r_{in} + 1, t) = \sigma_{\infty} \quad \text{και} \quad \beta(r_{in} + 1, t) = \beta_{\infty}, \quad \text{για κάθε } t > 0.$$

Από την εξίσωση (5.74), προκύπτει:

$$\sigma(r_{in} + 1, 0) = \sigma_{\infty} \text{ και } \beta(r_{in} + 1, 0) = \beta_{\infty},$$

(όπου, $\sigma_{\infty}, \beta_{\infty}$: σταθερές).

Τέλος, η αρχική εξωτερική ακτίνα του καρκινικού όγκου, είναι:

$$R(0) = 1.$$

Άρα, το κανονικοποιημένο πρόβλημα αρχικών – συνοριακών συνθηκών στο σταθερό χωρίο $[0, r_{in}(t) + 1]$, κάθε χρονική στιγμή $t \geq 0$, είναι:

Η κανονικοποιημένη συγκέντρωση του θεραπευτικού συστατικού, στο τμήμα του σταθερού χωρίου $[0, r_{in}(t) + 1]$, που αποτελείται από βιώσιμα κύτταρα, έχει τη μορφή:

$$\frac{2}{(R - r_{in})(x - r_{in}) + r_{in}} \cdot \frac{\partial \sigma}{(R - r_{in}) \partial x} + \frac{\partial^2 \sigma}{(R - r_{in})^2 \partial x^2} - \Gamma \sigma - \gamma_1 \beta = 0, \quad (5.76)$$

όπου, $r_{in}(t) < x < 1 + r_{in}(t)$, $t > 0$,

ενώ η κανονικοποιημένη συγκέντρωση του θεραπευτικού συστατικού, στο νεκρωτικό πυρήνα, είναι:

$$\frac{2}{x} \cdot \frac{\partial \sigma}{\partial x} + \frac{\partial^2 \sigma}{\partial x^2} = 0, \quad (5.77)$$

όπου, $0 < x < r_{in}(t)$, $t > 0$.

Για τη κανονικοποιημένη συγκέντρωση του αναστολέα, στο τμήμα του σταθερού χωρίου $[0, r_{in}(t) + 1]$, που αποτελείται από βιώσιμα κύτταρα, ισχύει:

$$\frac{2}{(R - r_{in})(x - r_{in}) + r_{in}} \cdot \frac{\partial \beta}{(R - r_{in}) \partial x} + \frac{\partial^2 \beta}{(R - r_{in})^2 \partial x^2} - \gamma_2 \beta = 0, \quad (5.78)$$

όπου, $r_{in}(t) < x < 1 + r_{in}(t)$, $t > 0$,

ενώ για τη κανονικοποιημένη συγκέντρωση του αναστολέα, στο νεκρωτικό πυρήνα, έχουμε:

$$\frac{2}{x} \cdot \frac{\partial \beta}{\partial x} + \frac{\partial^2 \beta}{\partial x^2} = 0, \quad (5.79)$$

όπου. $0 < x < r_{in}(t)$, $t > 0$.

Ακόμη, η κανονικοποιημένη εξωτερική ακτίνα του όγκου, στο σταθερό χωρίο $[0, r_{in}(t) + 1]$, δίνεται από τη σχέση:

$$\begin{aligned} \frac{\partial R}{\partial t} = \frac{s}{R^2} \left\{ \int_0^1 (\sigma(x + r_{in}, t) - \hat{\sigma}) \cdot \left(1 - \frac{\beta(x+r_{in}, t)}{\bar{\beta}}\right) \cdot [(R - r_{in})x + r_{in}]^2 \cdot \right. \\ \left. \cdot (R - r_{in}) dx - \lambda r_{in}^3 \right\}, \end{aligned} \quad (5.80)$$

για κάθε $t \geq 0$.

Επιπλέον, η κανονικοποιημένη ακτίνα του νεκρωτικού πυρήνα, στο σταθερό χωρίο $[0, r_{in}(t) + 1]$, έχει τη μορφή:

$$r_{in} = \inf_{0 < x < r_{in} + 1} \{x: \sigma(x, t) > \sigma_{nec}\}, \quad (5.81)$$

για κάθε $t > 0$,

ενώ, για τη κανονικοποιημένης συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού στο σύνορο του νεκρωτικού πυρήνα, στο σταθερό χωρίο $[0, r_{in}(t) + 1]$, ισχύει:

$$\sigma(r_{in}, t) = \sigma_{nec}, \quad (5.82)$$

για κάθε $t > 0$.

Οι αρχικές συνθήκες για την κανονικοποιημένη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα, στο σταθερό χωρίο $[0, r_{in}(t) + 1]$, είναι:

$$\sigma(x, 0) = \sigma_{nec}, \quad \beta(x, 0) = \beta_{in}, \quad (5.83\alpha)$$

για $0 \leq x \leq r_{in}$.

και

$$\sigma(x, 0) = \sigma_{εξ}, \quad \beta(x, 0) = \beta_{εξ}, \quad (5.83\beta)$$

για $r_{in} < x < r_{in} + 1$.

Τέλος, οι συνοριακές συνθήκες Neumann για τη κανονικοποιημένη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα, στο $x = 0$, του σταθερού χωρίου $[0, r_{in}(t) + 1]$, έχουν τη μορφή:

$$\frac{\partial \sigma}{\partial x}(0, t) = 0, \quad \frac{\partial \beta}{\partial x}(0, t) = 0, \quad (5.84)$$

για κάθε $t \geq 0$,

ενώ, οι αρχικές - συνοριακές συνθήκες για τη κανονικοποιημένη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα, στο σύνορο, $x = r_{in} + 1$, του σταθερού χωρίου $[0, r_{in}(t) + 1]$, δίνονται από τις σχέσεις:

$$\sigma(r_{in} + 1, t) = \sigma_{\infty} \quad \text{και} \quad \beta(r_{in} + 1, t) = \beta_{\infty}, \quad (5.85)$$

για κάθε $t > 0$.

και

$$\sigma(r_{in} + 1, 0) = \sigma_{\infty} \quad \text{και} \quad \beta(r_{in} + 1, 0) = \beta_{\infty}, \quad (5.86)$$

όπου, $\sigma_{\infty}, \beta_{\infty}$: σταθερές.

Για την αρχική συνθήκη της κανονικοποιημένης ακτίνας του καρκινικού όγκου, στο σταθερό χωρίο $[0, r_{in}(t) + 1]$, ισχύει:

$$R(0) = 1. \quad (5.87)$$

5.6 Αριθμητική Επίλυση του μοντέλου της ανάπτυξης νεκρωτικών όγκων παρουσία και απουσία αναστολέα.

Για την εύρεση της προσεγγιστικής λύσης του προβλήματος μας, θα χρησιμοποιήσουμε τη μέθοδο των πεπερασμένων διαφορών (βλ. ενότητα 4.7.2). Θεωρούμε λοιπόν για κάθε $t \geq 0$, μια ομοιόμορφη διαμέριση του ευθύγραμμου τμήματος $[0, r_{in}(t) + 1]$ σε n διαστήματα πλάτους $h = \frac{1}{n}$ με τα σημεία:

$$x_i = ih, \quad \text{όπου } i = 0, 1, 2, \dots, n.$$

και μια ομοιόμορφη διαμέριση του άξονα του χρόνου (t), σε διαστήματα πλάτους κ με τα σημεία:

$$t_j = j\kappa, \quad \text{όπου } j = 0, 1, 2, \dots$$

Έστω ότι τη χρονική στιγμή t_j , για κάθε $j = 0, 1, 2, \dots$ η ακτίνα του νεκρωτικού πυρήνα είναι:

$$r_{in j} = \rho,$$

τότε υπάρχει ένας φυσικός αριθμός κ , τέτοιος ώστε να ισχύει:

$$\kappa h \leq \rho < (\kappa + 1)h$$

ή ισοδύναμα

$$\kappa \leq \frac{\rho}{h} < (\kappa + 1).$$

Αν θεωρήσουμε

$$M = \left[\frac{\rho}{h} \right],$$

το ακέραιο μέρος του $\frac{\rho}{h}$, τότε $\kappa = M$ και κατά συνέπεια για κάθε χρονική στιγμή t_j , με $j = 0, 1, 2, \dots$, θα έχουμε:

$$r_{in j} = \rho \approx Mh,$$

οπότε από τις σχέσεις, 5.81 και 5.82 προκύπτει ότι:

$$\sigma_{M,j} = \sigma_{nec}, \text{ για κάθε } j = 0, 1, 2, \dots$$

και

$$\sigma_{i,j} > \sigma_{nec}, \text{ για κάθε } i > M \text{ και } j = 0, 1, 2, \dots$$

Εφαρμόζοντας τις σχέσεις (4.59) – (4.63) (βλ. ενότητα 4.7.4), οι οποίες μας δίνουν τη προσέγγιση των χωρικών παραγώγων της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού $\sigma(x, t)$ και της συγκέντρωσης του αναστολέα $\beta(x, t)$, αλλά και τη χρονική προσέγγιση της εξωτερικής ακτίνας του όγκου, στα σημεία (x_i, t_j) του πλέγματος, το οποίο δημιουργείται από τις παραπάνω ομοιόμορφες διαμερίσεις, του διαστήματος $[0, r_{in}(t) + 1]$ και του άξονα t , προκύπτει το αριθμητικό σχήμα για το μοντέλο μας.

Συγκεκριμένα, ισχύουν:

Από την εξίσωση της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού (5.76), προκύπτει:

$$\frac{2}{(R_j - r_{in j}) \cdot (x_i - Mh) + Mh} \cdot \frac{1}{(R_j - Mh)} \cdot \frac{\sigma_{i+1,j} - \sigma_{i-1,j}}{2h} +$$

$$+ \frac{1}{(R_j - Mh)^2} \cdot \frac{\sigma_{i+1,j} - 2\sigma_{i,j} + \sigma_{i-1,j}}{h^2} - \Gamma\sigma_{i,j} - \gamma_1\beta_{i,j} = 0,$$

επομένως,

$$\begin{aligned} & \frac{2}{(R_j - Mh) \cdot (ih - Mh) + Mh} \cdot \frac{1}{(R_j - Mh)} \cdot \frac{\sigma_{i+1,j} - \sigma_{i-1,j}}{2h} + \\ & + \frac{1}{(R_j - Mh)^2} \cdot \frac{\sigma_{i+1,j} - 2\sigma_{i,j} + \sigma_{i-1,j}}{h^2} - \Gamma\sigma_{i,j} - \gamma_1\beta_{i,j} = 0, \end{aligned}$$

άρα,

$$\begin{aligned} & \frac{2}{(R_j - Mh) \cdot (i - M)h + Mh} \cdot \frac{1}{(R_j - Mh)} \cdot \frac{\sigma_{i+1,j} - \sigma_{i-1,j}}{2h} + \\ & + \frac{1}{(R_j - Mh)^2} \cdot \frac{\sigma_{i+1,j} - 2\sigma_{i,j} + \sigma_{i-1,j}}{h^2} - \Gamma\sigma_{i,j} - \gamma_1\beta_{i,j} = 0, \end{aligned} \quad (5.88)$$

όπου, $i = M + 1, \dots, n - 1$ και $j = 1, 2, \dots$

Για την εξίσωση της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού (5.77), έχουμε:

$$\frac{2}{x_i} \cdot \frac{\sigma_{i+1,j} - \sigma_{i-1,j}}{2h} + \frac{\sigma_{i+1,j} - 2\sigma_{i,j} + \sigma_{i-1,j}}{h^2} = 0,$$

όπου, $i = 1, 2, \dots, M - 1$ και $j = 1, 2, \dots$

οπότε,

$$\frac{1}{ih} \cdot \frac{\sigma_{i+1,j} - \sigma_{i-1,j}}{h} + \frac{\sigma_{i+1,j} - 2\sigma_{i,j} + \sigma_{i-1,j}}{h^2} = 0,$$

όπου, $i = 1, 2, \dots, M - 1$ και $j = 1, 2, \dots$

άρα,

$$\frac{\sigma_{i+1,j} - \sigma_{i-1,j}}{i} + \sigma_{i+1,j} - 2\sigma_{i,j} + \sigma_{i-1,j} = 0,$$

όπου, $i = 1, 2, \dots, M - 1$ και $j = 1, 2, \dots$

συνεπώς,

$$\sigma_{i+1,j} = \frac{1}{1+i} [(1-i)\sigma_{i-1,j} + 2i\sigma_{i,j}] \quad (5.89)$$

όπου, $i = 1, 2, \dots, M-1$ και $j = 1, 2, \dots$

Η εξίσωση της συγκέντρωσης του αναστολέα (5.78), μετατρέπεται στην παρακάτω εξίσωση:

$$\begin{aligned} & \frac{2}{(R_j - Mh) \cdot (x_i - Mh) + Mh} \cdot \frac{1}{(R_j - Mh)} \cdot \frac{\beta_{i+1,j} - \beta_{i-1,j}}{2h} + \\ & + \frac{1}{(R_j - Mh)^2} \cdot \frac{\beta_{i+1,j} - 2\beta_{i,j} + \beta_{i-1,j}}{h^2} - \gamma_2 \beta_{i,j} = 0, \end{aligned}$$

άρα,

$$\begin{aligned} & \frac{2}{(R_j - Mh) \cdot (ih - Mh) + Mh} \cdot \frac{1}{(R_j - Mh)} \cdot \frac{\beta_{i+1,j} - \beta_{i-1,j}}{2h} + \\ & + \frac{1}{(R_j - Mh)^2} \cdot \frac{\beta_{i+1,j} - 2\beta_{i,j} + \beta_{i-1,j}}{h^2} - \gamma_2 \beta_{i,j} = 0, \end{aligned}$$

συνεπώς,

$$\begin{aligned} & \frac{2}{(R_j - Mh) \cdot (i-M)h + Mh} \cdot \frac{1}{(R_j - Mh)} \cdot \frac{\beta_{i+1,j} - \beta_{i-1,j}}{2h} + \\ & + \frac{1}{(R_j - Mh)^2} \cdot \frac{\beta_{i+1,j} - 2\beta_{i,j} + \beta_{i-1,j}}{h^2} - \gamma_2 \beta_{i,j} = 0, \quad (5.90) \end{aligned}$$

όπου, $i = M+1, \dots, n$ και $j = 1, 2, \dots$

Για την εξίσωση της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού (5.79), έχουμε:

$$\frac{2}{x_i} \cdot \frac{\beta_{i+1,j} - \beta_{i-1,j}}{2h} + \frac{\beta_{i+1,j} - 2\beta_{i,j} + \beta_{i-1,j}}{h^2} = 0,$$

όπου, $i = 1, 2, \dots, M-1$ και $j = 1, 2, \dots$

οπότε,

$$\frac{2}{ih} \cdot \frac{\beta_{i+1,j} - \beta_{i-1,j}}{2h} + \frac{\beta_{i+1,j} - 2\beta_{i,j} + \beta_{i-1,j}}{h^2} = 0,$$

όπου, $i = 1, 2, \dots, M-1$ και $j = 1, 2, \dots$

άρα,

$$\beta_{i+1,j} = \frac{1}{1+i} [(1-i)\beta_{i-1,j} + 2i\beta_{i,j}] \quad (5.91)$$

όπου, $i = 1, 2, \dots, M-1$ και $j = 1, 2, \dots$

Από την εξίσωση (5.80), προκύπτει, ότι για κάθε $j = 0, 1, 2, \dots$

$$\frac{R_{j+1} - R_j}{k} = \frac{s}{R^2} \cdot \{I(R_j, \sigma_{i,j}, \beta_{i,j}) - \lambda r_{in_j}^3\}, \text{ για } i = 1, 2, \dots, n-M,$$

όπου, $I(R_j, \sigma_{i,j}, \beta_{i,j})$ είναι η προσέγγιση του ορισμένου ολοκληρώματος της συνάρτησης:

$$(\sigma(x + Mh, t) - \hat{\sigma}) \cdot \left(1 - \frac{\beta(x+Mh,t)}{\hat{\beta}}\right) \cdot [(R - r_{in})x + r_{in}]^2 \cdot (R - r_{in}),$$

στο διάστημα $[0,1]$, εφαρμόζοντας τον κανόνα του Simpson ή καλύτερα η προσέγγιση του ολοκληρώματος του διανύσματος:

$$\begin{aligned} & [(\sigma_{M+1,j} - \hat{\sigma}) \left(1 - \frac{\beta_{M+1,j}}{\hat{\beta}}\right) [(R_j - Mh)x_1 + Mh]^2 \cdot (R_j - Mh), \\ & (\sigma_{M+2,j} - \hat{\sigma}) \left(1 - \frac{\beta_{M+2,j}}{\hat{\beta}}\right) [(R_j - Mh)x_2 + Mh]^2 \cdot (R_j - Mh), \dots \\ & \dots, (\sigma_{n,j} - \hat{\sigma}) \left(1 - \frac{\beta_{n,j}}{\hat{\beta}}\right) [(R_j - Mh)x_{n-M} + Mh]^2 \cdot (R_j - Mh) \end{aligned}$$

για $j = 0, 1, 2, \dots$

Από (5.80), έχουμε, για κάθε $j = 0, 1, 2, \dots$

$$\frac{R_{j+1} - R_j}{k} = \frac{s}{R^2} \left\{ \int_0^1 (\sigma_{M+i,j} - \hat{\sigma}) \cdot \left(1 - \frac{\beta_{M+i,j}}{\hat{\beta}}\right) \cdot [(R_j - Mh) \cdot x_i + Mh]^2 \cdot \right.$$

$$\cdot (R_j - Mh)dx_i - \lambda(Mh)^3 \},$$

για $i = 1, 2, \dots, n - M$

ή (θέτοντας $x_i = ih$)

προκύπτει ότι για κάθε $j = 0, 1, 2, \dots$

$$\frac{R_{j+1} - R_j}{k} = \frac{s}{R_j^2} \left\{ \int_0^1 (\sigma_{M+ij} - \hat{\sigma}) \cdot \left(1 - \frac{\beta_{M+ij}}{\hat{\beta}}\right) \cdot [(R_j - Mh) \cdot ih + Mh]^2 \cdot \right. \\ \left. \cdot (R_j - Mh) \cdot i \cdot dh - \lambda(Mh)^3 \right\}, \quad (5.92)$$

για $i = 1, 2, \dots, n - M$,

όπου η τιμή του ορισμένου ολοκληρώματος, προκύπτει προσεγγιστικά με εφαρμογή του κανόνα Simpson.

Για την ακτίνα του νεκρωτικού πυρήνα συνεπάγεται, ότι:

$$r_{in_j} = Mh, \quad (5.93)$$

για κάθε $j = 0, 1, 2, \dots$

Στο σύνορο, $r = r_{in}$ του νεκρωτικού πυρήνα, ισχύει:

$$\sigma_{M,j} = \sigma_{nec}, \quad (5.94)$$

για κάθε $j = 1, 2, \dots$

Από (5.83α) και (5.83β), για τις αρχικές συνθήκες της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα, προκύπτουν:

$$\sigma_{i,0} = \sigma_{nec}, \quad \beta_{i,0} = \beta_{in}, \quad (5.95\alpha)$$

για $0 \leq i \leq M$.

και

$$\sigma_{i,0} = \sigma_{εξ}, \quad \beta_{i,0} = \beta_{εξ}, \quad (5.95\beta)$$

για $M < i \leq n - 1$.

Επίσης, για τον υπολογισμό του αριθμητικού σχήματος των συνοριακών συνθηκών Neumann στο $x = 0$, που δίνονται από τις σχέσεις (5.84),

$$\frac{\partial \sigma}{\partial x}(0, t) = 0 \quad \text{και} \quad \frac{\partial \beta}{\partial x}(0, t) = 0,$$

είναι απαραίτητο να κατασκευάσουμε ακόμη ένα σημείο – ψευδοσημείο, έστω x_{-1} και να εφαρμόσουμε το αριθμητικό σχήμα που δίνεται από τις σχέσεις (5.90) και (5.92) αντίστοιχα, για το σημείο (x_0, t_j) . Κατά συνέπεια, προκύπτουν:

$$\frac{2}{x_0} \cdot \frac{\sigma_{1,j} - \sigma_{-1,j}}{2h} + \frac{\sigma_{1,j} - 2\sigma_{0,j} + \sigma_{-1,j}}{h^2} = 0, \quad j = 1, 2, \dots$$

και

$$\frac{2}{x_0} \cdot \frac{\beta_{1,j} - \beta_{-1,j}}{2h} + \frac{\beta_{1,j} - 2\beta_{0,j} + \beta_{-1,j}}{h^2} = 0, \quad j = 1, 2, \dots$$

Παράλληλα, από τις συνοριακές συνθήκες Neumann στο $x = 0$,

$$\frac{\partial \sigma}{\partial x}(0, t) = 0 \quad \text{και} \quad \frac{\partial \beta}{\partial x}(0, t) = 0,$$

εξάγονται οι παρακάτω αριθμητικές σχέσεις:

$$\frac{\sigma_{1,j} - \sigma_{-1,j}}{2h} = 0 \quad \text{ή ισοδύναμα} \quad \sigma_{1,j} = \sigma_{-1,j}$$

και

$$\frac{\beta_{1,j} - \beta_{-1,j}}{2h} = 0 \quad \text{ή ισοδύναμα} \quad \beta_{1,j} = \beta_{-1,j}.$$

Αντικαθιστώντας, στις παραπάνω σχέσεις, προκύπτουν τα αριθμητικά σχήματα των εξισώσεων της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού και του αναστολέα, στο $x = 0$.

Συγκεκριμένα, έχουμε:

$$\sigma_{1,j} = \sigma_{0,j}, \quad (5.96)$$

για κάθε $j = 0, 1, 2, \dots$

και

$$\beta_{1,j} = \beta_{0,j}, \quad (5.97)$$

για κάθε $j = 0, 1, 2, \dots$

Τέλος, οι αρχικές - συνοριακές συνθήκες στο εξωτερικό σύνορο του όγκου είναι:

$$\sigma_{n,j} = \sigma_{\infty} \quad \text{και} \quad \beta_{n,j} = \beta_{\infty}, \quad (5.98)$$

για κάθε $j = 1, 2, \dots$

και

$$\sigma_{n,0} = \sigma_{\infty} \quad \text{και} \quad \beta_{n,0} = \beta_{\infty}, \quad (5.99)$$

ενώ, η αρχική συνθήκη για την εξωτερική ακτίνα του όγκου έχει τη μορφή:

$$R_0 = 1. \quad (5.100)$$

Άρα, το αριθμητικό σχήμα για την εύρεση προσεγγιστικής λύσης του προβλήματος, δίνεται από τις παραπάνω σχέσεις: (5.88) – (5.100).

Αξίζει να σημειώσουμε ότι, από (5.89), (5.95α) και (5.96), προκύπτει:

$$\sigma_{i,j} = \sigma_{nec},$$

για $0 \leq i \leq M$ και $j = 0, 1, 2, \dots$

ενώ, από (5.91), (5.95α) και (5.97), συνεπαγεται:

$$\beta_{i,j} = \beta_{M,j},$$

για $0 \leq i \leq M - 1$ και $j = 0, 1, 2, \dots$

5.6.1 Προσομοίωση για μοντέλο νεκρωτικού όγκου απουσία αναστολέα.

Στον πίνακα 5.1, περιέχονται ενδεικτικές τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν για την αριθμητική επίλυση του μοντέλου ανάπτυξης νεκρωτικών καρκινικών όγκων απουσία αναστολέα, με το λογισμικό Matlab. Θα πρέπει ωστόσο, η αρχική τιμή της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού στο τμήμα του όγκου που αποτελείται από βιώσιμα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται, να είναι μεγαλύτερη από την τιμή της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού στο σύνορο του νεκρωτικού πυρήνα (σ_{nec}) και μικρότερη ή ίση από τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού στο εξωτερικό σύνορο του όγκου.

Παράμετρος	Τιμή	Διάσταση	Χαρακτηρισμός
R_0	2	mm	Χαρακτηριστική τιμή της ακτίνας του όγκου (αρχική ακτίνα του όγκου)
r_0	0.6	mm	Αρχική ακτίνα του νεκρωτικού πυρήνα
$s = s_1$	0.001		Θετική σταθερά στο ρυθμό του κυτταρικού πολλαπλασιασμού
$G = \bar{\Gamma} = \frac{\Gamma R_0^2}{D_1}$	100	Αδιάστατο	Ρυθμός κατανάλωσης θρεπτικού συστατικού από βιώσιμα κύτταρα, απουσία αναστολέα
$lp = \lambda$	0.1	Αδιάστατο	Παριστάνει τη σταθερή απώλεια όγκου από το νεκρωτικό πυρήνα
$sp = \bar{\sigma} = \frac{\hat{\sigma}}{\Sigma}$	0.6	Αδιάστατο	Φέρουσα ικανότητα του συστήματος για τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού

Πίνακας 5.1 Πίνακας παραμέτρων για το πρόβλημα της ανάπτυξης νεκρωτικών όγκων απουσία αναστολέα.

Από την προσομοίωση που έχουμε πραγματοποιήσει, όπως φαίνεται στο σχήμα 5.1, παρατηρούμε ότι τόσο η ακτίνα του νεκρωτικού πυρήνα όσο και η εξωτερική ακτίνα του όγκου αυξάνει απεριόριστα.

Για την κατασκευή της γραφικής παράστασης που περιγράφει την εξέλιξη της ακτίνας του καρκινικού όγκου και της ακτίνας του νεκρωτικού πυρήνα, θέσαμε τις παρακάτω ενδεικτικές τιμές, τόσο για την αρχική τιμή της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού, όσο και για τις συνοριακές συνθήκες στο σύνορο του νεκρωτικού πυρήνα και στο εξωτερικό σύνορο του όγκου, αντίστοιχα. Συγκεκριμένα:

- Αρχική συνθήκη για τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού στο τμήμα του όγκου, όπου αποτελείται από βιώσιμα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται:

$$\sigma(x, 0) = 0.4, \text{ για κάθε } r_{in} \leq x \leq 1 + r_{in}.$$

- Συνοριακή συνθήκη στο εξωτερικό σύνορο του όγκου:

$$\sigma(1 + r_{in}, t) = 0.5, \text{ για κάθε } t \geq 0.$$

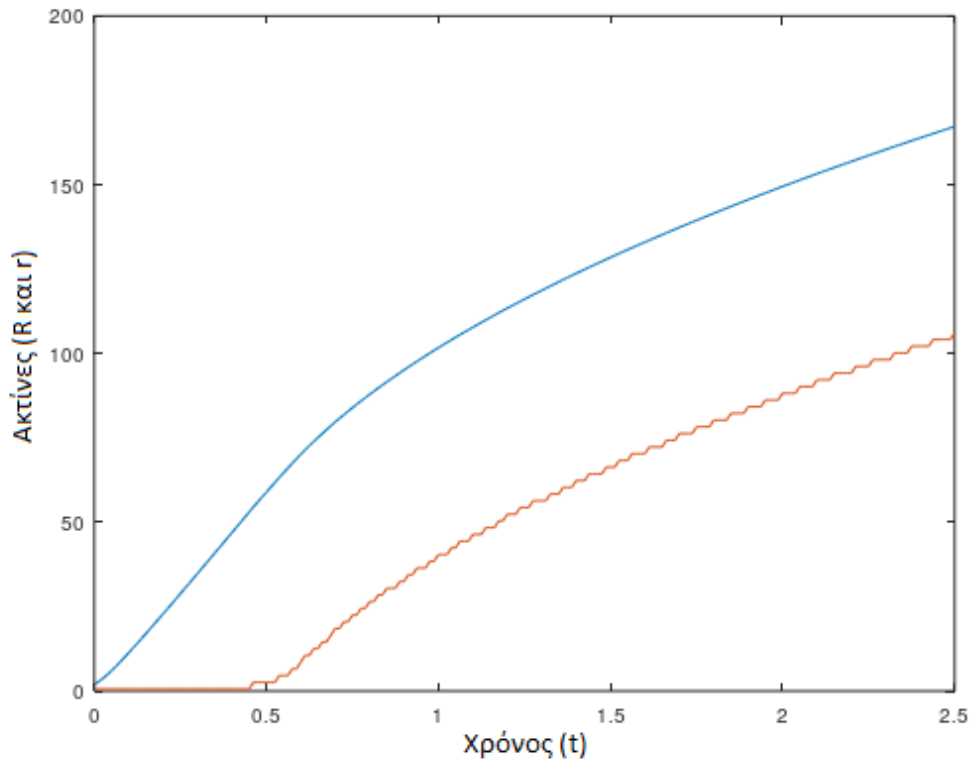
Συνοριακή συνθήκη στο σύνορο του νεκρωτικού πυρήνα:

$$\sigma_{nec} = 0.2 \text{ για κάθε } t \geq 0.$$

- Τέλος, θεωρούμε τη γραμμική μορφή της συνάρτησης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού:

$$\bar{S}(\sigma, \beta) = s(\sigma - \hat{\sigma}) \left(1 - \frac{\beta}{\hat{\beta}}\right).$$

Εξέλιξη των ακτίνων του νεκρωτικού πυρήνα και του όγκου σε συνάρτηση με το χρόνο.



Σχήμα 5.1 Εξέλιξη της ακτίνας του νεκρωτικού πυρήνα (r), (κόκκινη καμπύλη) και της εξωτερικής ακτίνας (R) του όγκου, (μπλέ καμπύλη) σε συνάρτηση με το χρόνο, απουσία αναστολέα. Παρατηρούμε ότι για αρχικές ακτίνες: $R_0 = 4$ και $r_0 = 1.2$, τόσο η ακτίνα του νεκρωτικού πυρήνα, όσο και η εξωτερική ακτίνα του όγκου αυξάνουν απεριόριστα.

5.6.2 Προσομοίωση για μοντέλο νεκρωτικού όγκου παρουσία αναστολέα.

Στον πίνακα 5.2, περιέχονται ενδεικτικές τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν για την αριθμητική επίλυση του μοντέλου ανάπτυξης νεκρωτικών καρκινικών όγκων παρουσία αναστολέα, με το λογισμικό Matlab. Όπως και στη περίπτωση απουσίας αναστολέα, έτσι και στην περίπτωση παρουσίας αναστολέα, η αρχική τιμή της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού, στο τμήμα του όγκου που αποτελείται από βιώσιμα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται, πρέπει να είναι μεγαλύτερη από την τιμή της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού στο νεκρωτικό πυρήνα και μικρότερη ή ίση

από τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού στο εξωτερικό σύνορο του όγκου. Όμοια, και η αρχική τιμή της συγκέντρωσης του αναστολέα, στο τμήμα του όγκου που αποτελείται από βιώσιμα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται, πρέπει να είναι μεγαλύτερη από την τιμή της συγκέντρωσης του αναστολέα στο νεκρωτικό πυρήνα και μικρότερη ή ίση από τη συγκέντρωση του αναστολέα στο εξωτερικό σύνορο του όγκου, καθώς ο αναστολέας «καταναλώνεται» στο εσωτερικό του καρκινικού όγκου.

Παράμετρος	Τιμή	Διάσταση	Χαρακτηρισμός
R_0	4	mm	Χαρακτηριστική τιμή της ακτίνας του όγκου (αρχική ακτίνα του όγκου)
r_0	1.2	mm	Αρχική ακτίνα του νεκρωτικού πυρήνα
$s1 = s$	0.4		Θετική σταθερά στο ρυθμό του κυτταρικού πολλαπλασιασμού
$Gp = \bar{\Gamma} = \frac{\Gamma R_0^2}{D_1}$	1	Αδιάστατο	Ρυθμός κατανάλωσης θρεπτικού συστατικού από βιώσιμα κύτταρα, απουσία αναστολέα
$lp = \lambda$	0.1	Αδιάστατο	Παριστάνει τη σταθερή απώλεια όγκου από το νεκρωτικό πυρήνα

$G1 = \bar{\gamma}_1 = \frac{\gamma_1 BR_0^2}{\Sigma D_1}$	0.5	Αδιάστατο	θετική σταθερά
$G2 = \bar{\gamma}_2 = \frac{\gamma_2 R_0^2}{D_2}$	0.8	Αδιάστατο	θετική σταθερά
$bp = \bar{\beta} = \frac{\hat{\beta}}{B}$	0.6	Αδιάστατο	Φέρουσα ικανότητα τους συστήματος για τη συγκέντρωση του αναστολέα
$\bar{\delta} = sp = \frac{\hat{\delta}}{\Sigma}$	1.2	Αδιάστατο	Φέρουσα ικανότητα τους συστήματος για τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού

Πίνακας 5.2 Πίνακας παραμέτρων για το πρόβλημα της ανάπτυξης νεκρωτικών όγκων παρουσία αναστολέα.

Έχουμε πραγματοποιήσει μια προσομοίωση για την περίπτωση όπου έχουμε παρουσία αναστολέα. Ενδεικτικά, η αρχική τιμή για τη συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού στο τμήμα του όγκου, όπου αποτελείται από βιώσιμα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται, είναι:

$$\sigma(x, 0) = 0.6, \text{ για κάθε } r_{in} < x \leq 1 + r_{in},$$

η συνοριακή συνθήκη στο εξωτερικό σύνορο του όγκου:

$$\sigma(1 + r_{in}, t) = 0.9, \text{ για κάθε } t \geq 0$$

και η συνοριακή συνθήκη στο σύνορο του νεκρωτικού πυρήνα:

$$\sigma_{nec} = 0.4 \text{ για κάθε } t \geq 0.$$

ενώ,

η αρχική τιμή για τη συγκέντρωση του αναστολέα στο τμήμα του νεκρωτικού πυρήνα, είναι:

$$\beta(x, 0) = 0.2, \text{ για κάθε } 0 \leq x \leq r_{in},$$

η αρχική τιμή για τη συγκέντρωση του αναστολέα στο τμήμα του όγκου, όπου αποτελείται από βιώσιμα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται, είναι:

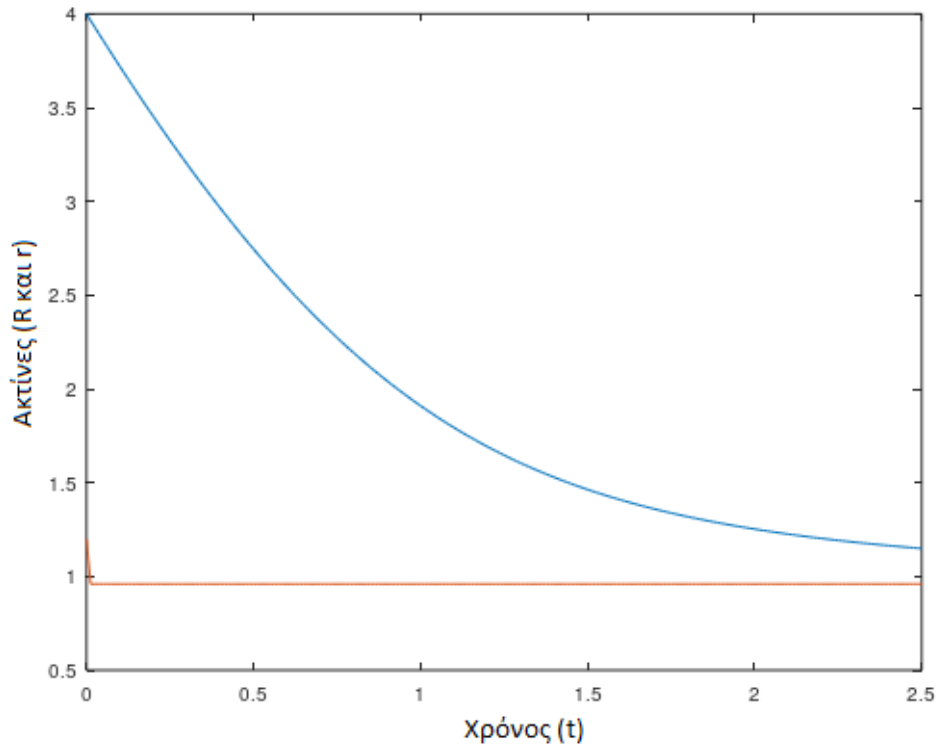
$$\beta(x, 0) = 0.4, \text{ για κάθε } r_{in} < x \leq 1 + r_{in},$$

η συνοριακή συνθήκη στο εξωτερικό σύνορο του όγκου:

$$\beta(1 + r_{in}, t) = 0.58, \text{ για κάθε } t \geq 0.$$

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων προκύπτει, όπως φαίνεται και από το σχήμα 5.2, ότι τόσο η ακτίνα του νεκρωτικού πυρήνα, όσο και η εξωτερική ακτίνα του καρκινικού όγκου μειώνονται και τείνουν σε μια σταθερή κατάσταση.

Εξέλιξη των ακτίνων του νεκρωτικού πυρήνα και του όγκου σε συνάρτηση με το χρόνο.



Σχήμα 5.2 Εξέλιξη της ακτίνας του νεκρωτικού πυρήνα (r), (κόκκινη καμπύλη) και της εξωτερικής ακτίνας (R) του όγκου, (μπλέ καμπύλη) σε συνάρτηση με το χρόνο, παρουσία αναστολέα ($\beta \neq 0$). Παρατηρούμε ότι για αρχικές ακτίνες: $R_0 = 4$ και $r_0 = 1.2$, τόσο η ακτίνα του νεκρωτικού πυρήνα, όσο και η εξωτερική ακτίνα του καρκινικού όγκου μειώνονται και τείνουν σε μια σταθερή κατάσταση.

Κεφάλαιο 6: Συμπεράσματα

Στην παρούσα εργασία μελετήσαμε δύο μαθηματικά μοντέλα που περιγράφουν την εξέλιξη της ακτίνας ενός καρκινικού όγκου απουσία και παρουσία αναστολέα. Χαρακτηριστικό των μοντέλων είναι η συνύπαρξη δύο χρονικών κλιμάκων, το χρόνο που σχετίζεται με την ανάπτυξη του όγκου και το χρόνο διάχυσης των θρεπτικών συστατικών και του αναστολέα, γεγονός που αξιοποιήσαμε για την ανάλυση της ευστάθειας των λύσεων του μαθηματικού μοντέλου που περιγράφει την εξέλιξη ενός μη νεκρωτικού καρκινικού όγκου, με τη μέθοδο των πολλαπλών κλιμάκων.

Για το μοντέλο που περιγράφει την εξέλιξη ενός νεκρωτικού καρκινικού όγκου, από την αριθμητική επίλυση του προκύπτει, ότι απουσία αναστολέα έχουμε αύξηση της ακτίνας του νεκρωτικού πυρήνα και της εξωτερικής ακτίνας του όγκου, ενώ παρουσία αναστολέα προκύπτει ότι τόσο η ακτίνα του νεκρωτικού πυρήνα, όσο και η εξωτερική ακτίνα του καρκινικού όγκου, τείνουν σε μια σταθερή κατάσταση.

Από την άλλη, για το μοντέλο που περιγράφει την εξέλιξη ενός μη νεκρωτικού καρκινικού όγκου, από την ανάλυση ευστάθειας των λύσεων, απουσία αναστολέα, για ένα μη αγγειοποιημένο όγκο ($\Gamma = 0$), προκύπτει ότι ο όγκος είτε θα συρρικνωθεί και θα τελικά θα εξαφανιστεί (γεγονός που αντιστοιχεί στην ευστάθεια της τετριμμένης λύσης, για $\Lambda > \frac{1}{3}$) είτε η ακτίνα του θα τείνει ασυμπτωτικά σε μια μη μηδενική τιμή (μια στάσιμη κατάσταση που αντιστοιχεί στην ευστάθεια μιας μη τετριμμένης λύσης, για $0 < \Lambda \leq \frac{1}{3}$).

Επιπλέον, για $0 \leq \Lambda < \frac{1}{3}$, προκύπτει ότι κατά τη στάσιμη αυτή κατάσταση ο όγκος αποκτά μια δομή δυο στρωμάτων (βλ. ενότητα 4.4), ένα εξωτερικό στρώμα κυττάρων που πολλαπλασιάζονται και ισχύει: $\hat{\sigma} < \sigma < \sigma_{Rst}$ και ένα εσωτερικό στρώμα κυττάρων για το οποίο ισχύει $\sigma < \hat{\sigma}$, στο οποίο τα κύτταρα πεθαίνουν.

Θα πρέπει να τονίσουμε (βλ. ενότητα 4.4) ότι ο συνυπολογισμός της απόπτωσης (θάνατος των κυττάρων) στο μοντέλο αυτό, είναι υψίστης σημασίας στην ύπαρξη μη – τετριμμένων στάσιμων λύσεων, καθώς αν $\hat{\sigma} = 0$ προκύπτει ότι $|\Lambda| > \frac{1}{3}$, με αποτέλεσμα να μη προκύπτουν στάσιμες λύσεις, αλλά αντιθέτως προβλέπεται εκθετική αύξηση της ακτίνας

του όγκου, γεγονός που επαληθεύεται, από το ότι ο ρυθμός θανάτου των κυττάρων μηδενίζεται.

Από την αριθμητική επίλυση του μοντέλου, απουσία αναστολέα, προέκυψε αύξηση της ακτίνας του καρκινικού όγκου και μείωση της συγκέντρωσης του θρεπτικού συστατικού από την περιφέρεια του όγκου, προς τον πυρήνα, ως αποτέλεσμα της διάχυσης.

Παράλληλα, από την ανάλυση ευστάθειας των λύσεων, παρουσία αναστολέα, για ένα μη αγγειοποιημένο όγκο ($\Gamma = 0$), προκύπτει ότι όταν η τετριμμένη λύση είναι το μοναδικό σημείο ισορροπίας, τότε είναι ευσταθές, ενώ όταν υπάρχει η τετριμμένη λύση και μοναδική μη τετριμμένη λύση, τότε όπως και στη περίπτωση απουσία αναστολέα η τετριμμένη λύση είναι ασταθές σημείο ισορροπίας, ενώ η μη τετριμμένη λύση ευσταθές σημείο ισορροπίας.

Η διαφορά με την περίπτωση απουσίας αναστολέα, εντοπίζεται στο γεγονός ότι παρουσία αναστολέα, είναι δυνατόν για διάφορες τιμές των παραμέτρων, να εμφανιστεί και δεύτερη μη τετριμμένη λύση, η οποία είναι ασταθές σημείο ισορροπίας, ενώ η τετριμμένη λύση και η άλλη μη τετριμμένη είναι ευσταθή σημεία ισορροπίας. Κατά συνέπεια, προκύπτει ότι όγκοι με μικρή κατά κύριο λόγο ακτίνα συγκλίνουν στη τετριμμένη λύση (ευστάθεια τετριμμένης λύσης), ενώ όγκοι με μεγαλύτερες ακτίνες συγκλίνουν στην ευσταθή μη τετριμμένη λύση.

Από τα αριθμητική επίλυση του μοντέλου, παρουσία αναστολέα, προέκυψε άμεση σχέση της εξέλιξης της ακτίνας του καρκινικού όγκου με την αρχική και συνοριακή συγκέντρωση των θρεπτικών συστατικών. Συγκεκριμένα για μικρή αρχική και συνοριακή συγκέντρωση θρεπτικών συστατικών παρατηρήθηκε ότι ο όγκος θα τείνει ασυμπτωτικά σε μια μη μηδενική τιμή (ευστάθεια μη τετριμμένης λύσης), ενώ για μεγαλύτερη αρχική και συνοριακή συγκέντρωση των θρεπτικών συστατικών παρατηρούμε ανεξέλεγκτη αύξηση της ακτίνας του όγκου. Σε κάθε περίπτωση τόσο η συγκέντρωση του θρεπτικού συστατικού όσο και του αναστολέα, μειώνεται από την περιφέρεια του όγκου, προς τον πυρήνα ως συνέπεια της διάχυσης.

Πως όμως μπορούμε να αξιοποιήσουμε τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη μελέτη των μαθηματικών μοντέλων, στην κατανόηση της εξέλιξης ενός καρκινικού όγκου και στην ανάπτυξη θεραπειών για την καταπολέμηση του;

Σε ένα ιστό, σε φυσιολογικές συνθήκες το περιβάλλον του είναι εχθρικό στην εμφάνιση ενός όγκου. Στην περίπτωση, απουσίας αναστολέα, για ένα μη νεκρωτικό - μη αγγειοποιημένο καρκινικό όγκο, η κατάσταση αυτή αντιστοιχεί στην τετριμμένη ευσταθή στάσιμη κατάσταση, κατά την οποία δεν εμφανίζεται καρκινικός όγκος (όταν $\Lambda > \frac{1}{3}$). Εξαιτίας όμως διαφόρων παραγόντων (μεταλλάξεις, ακτινοβολία, άγχος, διατροφή κ.α., το περιβάλλον του ιστού μπορεί να γίνει περισσότερο φιλικό στην ανάπτυξη καρκινικών όγκων (στην περίπτωση απουσίας αναστολέα, όταν $0 \leq \Lambda < \frac{1}{3}$).

Κατά συνέπεια η κατανόηση των επιδράσεων που κάνουν το περιβάλλον ενός ιστού εχθρικό ή φιλικό στην ανάπτυξη όγκων, μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη τεχνικών, τέτοιων ώστε μεταβάλλοντας κατάλληλα τις παραμέτρους του συστήματος να καταφέρουμε είτε να εξαλειφθεί ο όγκος είτε να αναπτυχθεί μέχρι ένα πεπερασμένο μέγεθος, που δε θα αποτελεί όμως κίνδυνο για τη ζωή του οργανισμού. Για παράδειγμα, αν σε ένα μη νεκρωτικό - μη αγγειοποιημένο καρκινικό όγκο χωρίς αναστολέα, διατηρηθεί το ιστολογικό περιβάλλον σε τιμές της παραμέτρου Λ , με $\Lambda > \frac{1}{3}$, τότε δεν είναι δυνατή η εμφάνιση καρκινικού όγκου.

Εξαιτίας όμως της πολυπλοκότητας της δομής ενός καρκινικού όγκου, των βιοχημικών διεργασιών που λαμβάνουν χώρα σε αυτόν, αλλά και πολλών άλλων παραγόντων (π.χ. διατροφή, άγχος κ.α), διαπιστώνουμε ότι η μοντελοποίηση της εξέλιξης ενός όγκου είναι μια περίπλοκη και δύσκολη διαδικασία. Έτσι, είναι σημαντική η ανάπτυξη νέων μοντέλων, που θα προσεγγίζουν περισσότερο ικανοποιητικά την εξέλιξη ενός όγκου, έτσι ώστε μέσα από τις προσομοιώσεις αυτών των μοντέλων να προχωρήσουμε σε μια περισσότερο έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου.

Βιβλιογραφία

- [1] J. Crank Free and Moving Boundary Problems, Oxford (1984).
- [2] Ν. Δ. Αλικάκος, Γ.Η. Καλογερόπουλος " Συνήθειες Διαφορικές Εξισώσεις", Εκδόσεις Σύγχρονη Εκδοτική, Αθήνα 2003.
- [3] J. David Logan " Εφαρμοσμένα Μαθηματικά", Μετάφραση: Β. Δουγαλής, Δ. Μητσούδης, Ι. Στρατής, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο 2019.
- [4] Sam Howison " Practical Applied Mathematics, Modelling, Analysis, Approximation", Oxford University (2005).
- [5] Μ. Ρουmeliώτης, Σ. Ι. Σουρβαλάς " Τεχνικές Προσομοίωσης, Θεωρία & Εφαρμογές " , 2η Έκδοση, Εκδόσεις Τζιόλα, Θεσσαλονίκη (2015).
- [6] Ε. Κιτράκη, Κ. Τρούγκος " Βιολογία του Καρκίνου " , 2η Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα (2006).
- [7] Α. Ν.Γρανίτσας " Γενική Βιολογία", 4η Έκδοση, Εκδοτικό οίκος « Παρατηρητής», Θεσσαλονίκη (1985).
- [8] Δ. Π. Ματθόπουλος " Γενικές αρχές Βιολογίας " , Ιωάννινα 1999.
- [9] B. Alberts , D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter " Βασικές Αρχές Κυτταρικής Βιολογίας", 4η Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Βασιλειάδης (2018).
- [10] B. Alberts , D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter " Μοριακή Βιολογία του κυττάρου", 6η Αμερικανική, 1η Ελληνική Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Βασιλειάδης (2018).
- [11] Λαμπροπούλου – Μαρμάρα, Μαρία, Μαρμάρας Βασίλης, " Βιολογία του κυττάρου", 5η Έκδοση, Εκδόσεις: Typorama (2000).
- [12] J.A. Adam, A simplified mathematical model of tumor growth, Math.Biosci. 81: 229 -244 (1986).
- [13] J.A. Adam, A mathematical model of tumor growth II. Effects of geometry and spatial uniformity on stability, Math.Biosci. 86: 183 -211 (1987).
- [14] J.A. Adam, A mathematical model of tumor growth III. Comparison with experiment, Math.Biosci. 86: 213 -227 (1987).
- [15] J.A. Adam, Corrigendum: A mathematical model of tumor growth by diffusion, Math.Biosci. 94: 155 (1989).
- [16] J.A. Adam and S. A. Maggelakis, Diffusion regulated growth characteristics of a spherical prevascular carcinoma, Bull.Math.Bio. 52: 549 – 582 (1990).
- [17] H. P. Greenspan, Models for the growth of a solid tumour by diffusion, stud. Appl. Math. 52: 317 – 340 (1972).
- [18] S. A. Maggelakis and J. A. Adam, Mathematical model of prevascular growth of a spherical carcinoma, Math. Comput. Model. 13: 23 – 38 (1990).
- [19] M. A. J. Chaplain, Mathematical models for the growth in tree dimendions, J. Exp. Med. 138: 745 – 753 (1973).
- [20] J. Folkman, Tumor angiogenesis, Adv. Cancer Res. 19: 331 – 338 (1974).
- [21] D. L. S. McElwain and L.E. Morris, Apoptosis as a volume loss mechanism in mathematical models of solid tumor growth, Math.Biosci. 39: 147 - 157 (1978).
- [22] A. Friedman, F.Reitich: Analysis of mathematical model for the growth of tumors.J. Math.Biol. 38: 262 -289 (1998).

- [23] H.M. Byrne, M.A.J. Chaplain: Growth of nonnecrotic tumours in the presence and absence of inhibitors, *Math.Biosci.* 130: 151 -181 (1995).
- [24] Γ.Σ.Σοφριανός και Ε.Θ.Τυχόπουλος: Αριθμητική Ανάλυση, Εκδόσεις Σταμούλη, 2005 ISBN: 960 -351 – 598 -1.
- [26] Ν.Δ. Ατρέας: Αριθμητική Ανάλυση, Α.Π.Θ. Τμήμα Πληροφορικής Α.Π.Θ, Θεσσαλονικη 2007.
- [27] Γ.Δ. Ακρίβης & Β.Α. Δουγαλής, Εισαγωγή στην Αριθμητική Ανάλυση, Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης, 5^η Αναθεωρημένη Έκδοση, 2006.
- [28] G. Adam, U. Steiner, H. Maier and S. Ulrich, Analysis of cellular interactions in density – dependent inhibition of 3T3 cell proliferation *Biophys. Struct. Mech.* 9: 75 – 82 (1982).
- [29] R.M. Sutherland and R.E. Durand, Radiation response of multicell spheroids – an in vitro tumour model, *Internat. J. Radiat. Biol.* 23: 235 – 246 (1973).
- [30] R.M. Sutherland and R.E. Durand, Growth and cellular characteristics of multicell spheroids, *Recent Results in Cancer Research.* 95: 24 – 49 (1984).
- [31] R.M. Sutherland, Cell and environment interactions in tumour microregions: the multicell spheroid model, *Science.* 240: 177 – 184 (1988).
- [32] H.M. Byrne, M.A.J. Chaplain: Growth of Necrotic Tumours in the presence and absence of inhibitors, *Math.Biosci* (1995).

Παράρτημα Α: «κώδικας MATLAB για κανόνα Simpson»

```
function I = simpson(f, a, b, n)
```

```
h = (b - a)/(2 * n);
```

```
S = f(a);
```

```
for i = 1:n
```

```
    x = a + h * (2 * i - 1);
```

```
    S = S + 4 * f(x);
```

```
end
```

```
for i = 1:n - 1
```

```
    x = a + h * (2 * i);
```

```
    S = S + 2 * f(x);
```

```
end
```

```
S = S + f(b);
```

```
I = h * S/3;
```

Κώδικας Matlab για τον ορισμό συνάρτησης και εφαρμογή του κανόνα Simpson

```
f = inline('τύπος f')  
simpson(f, a, b, n)
```

Παράρτημα Β: «κώδικας MATLAB για μοντελοποίηση του προβλήματος που περιγράφει την εξέλιξη ενός μη νεκρωτικού καρκινικού όγκου, απουσία αναστολέα»

```
clc;  
close all;  
clear all;  
  
dx=.1;  
x=(0:dx:1);  
n=length(x);  
  
T=1;  
dt=5*10(-4);  
t=(0:dt:T);  
m=length(t);  
  
%parametroi  
R0=3;  
s2=.1;  
Gp=1;  
lp=1;  
sp=.46;  
sbp=.4;  
  
%orismos synarthsewn  
f1=inline(' .49 ');  
f3=inline(' .49 ');
```

```

%arxikes synthikes
for i=1:n-1
s(i,1)=f1(i*dx);
end
R(1)=1;

%sunoriakes synthikes sto x = 1
for j=1:m
s(n,j)=f3(j*dt);
end

A1=zeros(n-1,n-1);
A1(1,1)=-2;
A1(1,2)=1;
A1(n-1,n-1)=-2;
A1(n-1,n-2)=1;
for i=2:n-2
    A1(i,i-1)=1;
    A1(i,i)=-2;
    A1(i,i+1)=1;
end

A2=zeros(n-1,n-1);
A2(1,1)=0;
A2(1,2)=1;
A2(n-1,n-2)=-1/(n-1);
for i=2:n-2
    A2(i,i-1)=-1/(i-1);
    A2(i,i+1)=1/(i-1);
end

A3=eye(n-1,n-1);
A4=zeros(n-1,1);
for i=1:n-1
    A4(i,1)=1;
end

for j=1:m-1

A5=zeros(n-1,1);
A5(n-1,1)=s(n,j);

for i=1:n
    p=s2*(s(i,j)-sp)*(i^3)*R(j);
    f=@(x) p*x.^2;
    I=simpson(f,0,1,2);
    R(j+1)=R(j)+dt*I;
end

```



```

    for i=1:n-1
        A=A1+A2-(Gp+lp)*(dx^2)*(R(j)^2)*A3;
        b=-(dx^2)*Gp*sbp*(R(j)^2)*A4-(1+1/(n-1))*A5;
        a=A\b;
        s(i,j+1)=a(i,1);
    end
end

t_f=t.*5;

figure(1)
plot(t_f,R*.5);
xlabel('time (t)');ylabel('Aktina (R)');
title('Evolution radius in relation to time');
hold on
plot(t_f,R*1);
hold on
plot(t_f,R*3);
hold on
plot(t_f,R*5);

figure(2)
y=s(:,1:floor(m/10):m); % gia diafores xronikes stigmes j (1->m me bhma m/10)
plot(x,y);
xlabel('Aktina (R)');ylabel('Nutrient concentration (C)');
title('Evolution of nutrient concentration in relation to radius');

figure(3)
plot(t_f,s(1,:)); % sto x=0 h proti grammi (i=1)
xlabel('Time (t)');ylabel('Concentration (C)');
title('Evolution of nutrient concentration in x=0 in relation to time');

figure(4)
plot(t_f,s(6,:)); % sto x=0.5 h ekth grammi (i=6)
xlabel('Time (t)');ylabel('Concentration (C)');
title('Evolution of nutrient concentration in x=0.5 in relation to time');

figure(5);
% pinakas s: grammes -> aktina (1->n), sthles -> xronos (1->m)
xx=x; % axonas x, kanonikopoihmenh aktina
yy=t_f; % axonas y, xronos
% axonas z, sygkentrosi
zz=s.'; % transpose: grammes -> xronos, sthles -> aktina

surf(xx,yy,zz,'edgecolor','none');
xlabel('Aktina (R)');ylabel('Time (t)');zlabel('Concentration (C)');
title('Evolution of nutrient concentration in relation to time and to radius');

```

Παράρτημα Γ: «κώδικας MATLAB για μοντελοποίηση του προβλήματος που περιγράφει την εξέλιξη ενός μη νεκρωτικού καρκινικού όγκου, παρουσία αναστολέα»

```
clc;  
close all;  
clear all;  
  
dx=.1;  
x=(0:dx:1);  
n=length(x);  
  
T=1;  
dt=5*10(-4);  
t=(0:dt:T);  
m=length(t);  
  
%parametroi  
R0=5;  
s2=0.07;  
Gp=1;  
lp=1;  
G1=.5;  
G2=1;  
pD2=1;  
bp=.9;  
sp=.7;  
sbp=.4;
```

```
%ορισμος synarthsewn
f1=inline(' .75');
f2=inline(' .1');
f3=inline(' .75');
f4=inline(' .1');

%αρχικες synthikes
for i=1:n-1
s(i,1)=f1(i*dx);
b(i,1)=f2(i*dx);
end
R(1)=1;

%sunoriakes synthikes sto x = 1
for j=1:m
s(n,j)=f3(j*dt);
b(n,j)=f4(j*dt);
end

A1=zeros(n-1,n-1);
A1(1,1)=-2;
A1(1,2)=1;
A1(n-1,n-1)=-2;
A1(n-1,n-2)=1;
for i=2:n-2
    A1(i,i-1)=1;
    A1(i,i)=-2;
    A1(i,i+1)=1;
end
A2=zeros(n-1,n-1);
A2(1,1)=0;
A2(1,2)=1;
A2(n-1,n-2)=-1/(n-1);
for i=2:n-2
    A2(i,i-1)=-1/(i-1);
    A2(i,i+1)=1/(i-1);
end
A3=eye(n-1,n-1);
A4=zeros(n-1,1);
for i=1:n-1
    A4(i,1)=1;
end
```

```

for j=1:m-1

    A5=zeros(n-1,1);
    A5(n-1,1)=b(n,j);

    A6=zeros(n-1,1);
    A6(n-1,1)=s(n,j);

    for i=1:n
        p=s2*(s(i,j)-sp)*(1-(b(i,j)/bp))*(i^3)*R(j);
        f=@(x)·p*x.^2;
        I=simpson(f,0,1,2);
        R(j+1)=R(j)+dt*I;
    end

    for i=1:n-1
        A=pD2*A1+pD2*A2-G2*(dx^2)*(R(j)^2)*A3;
        c1=-pD2*(1+1/(n-1))*A5;
        a1=A\c1;
        b(i,j+1)=a1(i,1);
        A7=zeros(n-1,1);
        for i=1:n-1
            A7(i,1)=b(i,j+1);
        end
    end

end

```

```

for i=1:n-1
    B=A1+A2-(Gp+lp)*(dx^2)*(R(j)^2)*A3;
    c2=G1*(dx^2)*(R(j)^2)*A3*A7-(dx^2)*Gp*sbp*(R(j)^2)*A4-(1+1/(n-1))*A6;
    a2=B\c2;
    s(i,j+1)=a2(i,1);
end
end

t_f=t.*5;

figure(1)
plot(t_f,R*.5);
xlabel('time (t)');ylabel('Aktina (R)');
title('Evolution radius in relation to time');
hold on
plot(t_f,R*1);
hold on
plot(t_f,R*3);
hold on
plot(t_f,R*5);

figure(2)
y=s(:,1:floor(m/10):m); % gia diafores xronikes stigmes j (1->m me bhma m/10)
plot(x,y);
xlabel('Aktina (R)');ylabel('Nutrient concetration (C)');
title('Evolution of nutrient concentration in relation to radius');

figure(3)
y=b(:,1:floor(m/10):m); % gia diafores xronikes stigmes j (1->m me bhma m/10)
plot(x,y);
xlabel('Aktina (R)');ylabel('Nutrient concetration (C)');
title('Evolution of inhibitor concentration in relation to radius');

figure(4)
plot(t_f,s(6,:)); % sto x=0.5 h proti grammi (i=1)
xlabel('Time (t)');ylabel('Concentration (C)');
title('Evolution of nutrient concentration in x = 0 in relation to time');

figure(5)
plot(t_f,b(6,:)); % sto x=0.5 h ekth grammi (i=6)
xlabel('Time (t)');ylabel('Concentration (C)');
title('Evolution of inhibitor concentration in x = 0.5 in relation to time');

```

```
figure(6);
% pinakas s: grammes -> aktina (1->n), sthles -> xronos (1->m)
xx = x; % axonas x, kanonikopoihmenh aktina
yy = t_f; % axonas y, xronos
% axonas z, sygkentrosi
zz = s.'; % transpose: grammes -> xronos, sthles -> aktina

surf(xx, yy, zz, 'edgecolor', 'none');
xlabel('Aktina (R)'); ylabel('Time (t)'); zlabel('Concentration (C)');
title('Evolution of nutrient concentration in relation to time and to radius');

figure(7);
% pinakas s: grammes -> aktina (1->n), sthles -> xronos (1->m)
xxx = x; % axonas x, kanonikopoihmenh aktina
yyy = t_f; % axonas y, xronos
% axonas z, sygkentrosi
zzz = b.'; % transpose: grammes -> xronos, sthles -> aktina

surf(xxx, yyy, zzz, 'edgecolor', 'none');
xlabel('Aktina (R)'); ylabel('Time (t)'); zlabel('Concentration (b)');
title('Evolution of inhibitor concentration in relation to time and to radius');
```

Παράρτημα Δ: «κώδικας MATLAB για μοντελοποίηση του προβλήματος που περιγράφει την εξέλιξη ενός νεκρωτικού καρκινικού όγκου, απουσία αναστολέα»

```
clc;
close all;
clear all;
T=1;
dt=5*10(-3);
t=(0:dt:T);
m=length(t);

%parametroi
G=100;
sp=.6;
s1=.001;
snec=.3;
sap=.7;
s0=.5;
lp=.1;
R(1)=1;
r(1)=.3;
dx=.02;

for j=1:m-1

    e_1=r(j)/dx;
    M=fix(e_1);
    x=(0:dx:1+M*dx);
    n=length(x);

    %arxikes synthikes sto x = 1+Mh
    s(n,1)=sap;

    %sunoriakes synthikes sto x = 1+Mh
    for i=2:m
        s(n,i)=sap;
    end
end
```

```

    % arxikes synthikes sto daktylio
    for i=M+1:n-1
        s(i,1)=s0;
    end

    %synthikes sto nekrwriko pyrhna
    for i=1:M
        for k=1:m
            s(i,k)=snec;
        end
    end

    A1=zeros(n-M,n-M);
    A1(1,1)=1;
    A1(n-M,n-M-1)=-1;
    for i=2:n-M-1
        A1(i,i-1)=-1;
        A1(i,i+1)=1;
    end

    for i=1:n-M-1
        w_1(i)=(R(j)-M*dx)*i*dx+M*d;
    end

    A2=zeros(n-M,n-M);
    A2(n-M-1,n-M)=w_1(n-M-2);
    A2(n-M,n-M)=-2*w_1(n-M-1);
    A2(n-M,n-M-1)=w_1(n-M-1);
    for i=2:n-M-1
        A2(i,i-1)=w_1(i-1);
        A2(i,i)=-2*w_1(i-1);
        A2(i,i+1)=w_1(i-1);
    end

    A3=zeros(n-M,n-M);
    for i=2:n-M
        A3(i,i)=w_1(i-1);
    end

    A4=zeros(n-M,1);
    A4(n-M,1)=s(n,j+1);

    A5=zeros(n-M,1);
    A5(1,1)=snec;

```



```

A=dx*(R(j)-M*dx)*A1+A2-G*(dx^2)*((R(j)-M*dx)^2)*A3;
c3=-((R(j)-M*dx)*(n-M)*dx+M*dx)*A4+A5;
c4=A\c3;

for i=1:n-M-1
    s(M+i,j+1)=c4(i+1,1);
end
for i=1:n-M
    p=(s(M+i,j)-sp)*i*(R(j)-M*dx);
    q=(R(j)-M*dx)*(i^2);
    u=2*(R(j)-M*dx)*i*M*dx;
    v=(M*dx)^2;
    f=@(x)·p*(q*(x.^2)+u*x+v);
    I=simpson(f,0,1,2);
    R(j+1)=R(j)+dt*(s1/((R(j))^2))*(I-lp*(M*dx)^3)

end
    a1=s(:,j+1);
    a2=find(a1>snec);
    a3=min(a2);
    r(j+1)=(a3-1)*dx
end

t_f=t.*2.5;

figure(1)
plot(t_f,R*2);
hold on
plot(t_f,r*2);
xlabel('time (t)');ylabel('Aktina (R)');
title('Evolution radius in relation to time');

figure(2)
y=s(:,1:floor(m/10):m);
plot(x,y);
xlabel('Aktina (R)');ylabel('Nutrient concetration (C)');
title('Evolution of nutrient concentration in relation to radius');

figure(3)
plot(t_f,s(6,:));→%sto x=0.5 h proti grammi (i=6)
xlabel('Time (t)');ylabel('Concentration (C)');
title('Evolution of nutrient concentration in x = 0.5 in relation to time');

```

```
figure(4);  
% pinakas s: grammes -> aktina (1->n), sthles -> xronos (1->m)  
xx = x; % axonas x, kanonikopoihmenh aktina  
yy = t_f; % axonas y, xronos  
% axonas z, sygkentrosi  
zz = s.'; % transpose: grammes -> xronos, sthles -> aktina  
  
surf(xx, yy, zz, 'edgecolor', 'none');  
xlabel('Aktina (R)'); ylabel('Time (t)'); zlabel('Concentration (C)');  
title('Evolution of nutrient concentration in relation to time and to radius');
```

Παράρτημα Ε: «κώδικας MATLAB για μοντελοποίηση του προβλήματος που περιγράφει την εξέλιξη ενός νεκρωτικού καρκινικού όγκου, παρουσία αναστολέα»

```
clc;
close all;
clear all;
T=1;
dt=5*10^(-3);
t=(0:dt:T);
m=length(t);

%parametroi

G=100;
G1=.5;
G2=.8;
bp=.6;
sp=1.2;
s1=.4;
snec=0.08;
sap=.9;
bap=.58;
s0=.6;
b0=.4;
b1=.2;
lp=.1;
R(1)=1;
r(1)=.3;
dx=.08;

for j=1:m-1

    e_1=r(j)/dx;
    M=fix(e_1);
    x=(0:dx:1+M*dx);
    n=length(x);

    %arxikes synthikes sto x = 1+Mh
    s(n,1)=sap;
    b(n,1)=bap;

    %sunoriakes synthikes sto x = 1+Mh
    for i=2:m
        s(n,i)=sap;
        b(n,i)=bap;
    end
end
```

```

%·arxikes·synthikes·sto·daktylio
for·i=M+1:n-1
    s(i,1)=s0;
    b(i,1)=b0;
end

%·arxikes·synthikes·sto·daktylio
for·i=1:M
    b(i,1)=b1;
end

%synthikes·sto·nekrwriko·pyrhna·
for·i=1:M
    for·k=1:m
        s(i,k)=snec;
    end
end

A1=zeros(n-M,n-M);
A1(1,1)=1;
A1(n-M,n-M-1)=-1;
for·i=2:n-M-1
    A1(i,i-1)=-1;
    A1(i,i+1)=1;
end

A9=zeros(n-M,n-M);
A9(1,1)=-1;
A9(1,2)=1;
A9(n-M,n-M-1)=-1;
for·i=2:n-M-1
    A9(i,i-1)=-1;
    A9(i,i+1)=1;
end

for·i=1:n-M-1
    w_1(i)=(R(j)-M*dx)*i*dx+M*dx;
end

A2=zeros(n-M,n-M);
A2(n-M-1,n-M)=w_1(n-M-2);
A2(n-M,n-M)=-2*w_1(n-M-1);
A2(n-M,n-M-1)=w_1(n-M-1);
for·i=2:n-M-1
    A2(i,i-1)=w_1(i-1);
    A2(i,i)=-2*w_1(i-1);
    A2(i,i+1)=w_1(i-1);
end

```

```

A3=zeros (n-M,n-M) ;
for i=2:n-M
    A3 (i,i)=w_1 (i-1) ;
end

A4=zeros (n-M,1) ;
A4 (n-M,1)=s (n,j+1) ;

A5=zeros (n-M,1) ;
A5 (1,1)=snec ;

A6=zeros (n-M,1) ;
A6 (1,1)=b (n,j+1) ;

B=dx* (R (j)-M*dx) *A9+A2-G2* (dx^2) * ( (R (j)-M*dx) ^2) *A3 ;
c1=- ( (R (j)-M*dx) * (n-M) *dx+M*dx) *A6 ;
c2=B\c1 ;

for i=1:n-M
    b (M+i-1,j+1)=c2 (i,1) ;
end

for i=1:M-1
    b (i,j+1)=b (M,j+1) ;
end

A8=zeros (n-M,1) ;
for i=1:n-M
    A8 (i,1)=b (M+i-1,j+1) ;
end

A=dx* (R (j)-M*dx) *A1+A2-G* (dx^2) * ( (R (j)-M*dx) ^2) *A3 ;
c3=G1* (dx^2) * ( (R (j)-M*dx) ^2) *A3*A8- ( (R (j)-M*dx) * (n-M) *dx+M*dx) *A4+A5 ;
c4=A\c3 ;
for i=1:n-M-1
    s (M+i,j+1)=c4 (i+1,1) ;
end

for i=1:n-M
    p=(s (M+i,j)-sp) * (1- (b (M+i,j)/bp)) *i* (R (j)-M*dx) ;
    q=(R (j)-M*dx) * (i^2) ;
    u=2* (R (j)-M*dx) *i*M*dx ;
    v=(M*dx) ^2 ;
    f=@ (x) ·p* (q* (x.^2) + ·u*x+v) ;
    I=simpson (f,0,1,2) ;
    R (j+1)=R (j)+dt* (s1/ ((R (j)) ^2)) * (I-lp* ((M*dx) ^3)) ;
end

```

```

    a1=s(:,j+1);
    a2=find(a1>snec);
    a3=min(a2);
    r(j+1)=(a3-1)*dx;
end

t_f=t.*2.5;

figure(1)
plot(t_f,R*4);
hold on
plot(t_f,r*4);
xlabel('time (t)');ylabel('Aktina (R)');
title('Evolution radius in relation to time');

figure(2)
y = s(:,1:floor(m/10):m); % gia diafores xronikes stigmes j (1->m me bhma m/10)
plot(x,y);
xlabel('Aktina (R)');ylabel('Nutrient concetration (C)');
title('Evolution of nutrient concentration in relation to radius');

figure(3)
y = b(:,1:floor(m/10):m); % gia diafores xronikes stigmes j (1->m me bhma m/10)
plot(x,y);
xlabel('Aktina (R)');ylabel('Nutrient concetration (b)');
title('Evolution of inhibitor concentration in relation to radius');

figure(4)
plot(t_f,s(6,:)); % sto x=0.5 h proti grammi (i=6)
xlabel('Time (t)');ylabel('Concetration (C)');
title('Evolution of nutrient concentration in x = 0.5 in relation to time');

figure(5)
plot(t_f,b(6,:)); % sto x=0.5 h ekth grammi (i=6)
xlabel('Time (t)');ylabel('Concetration (b)');
title('Evolution of inhibitor concentration in x = 0.5 in relation to time');

figure(6);
% pinakas s: grammes -> aktina (1->n), sthles -> xronos (1->m)
xx = x; % axonas x, kanonikopoihmenh aktina
yy = t_f; % axonas y, xronos
% axonas z, sygkentrosi
zz = s.'; % transpose: grammes -> xronos, sthles -> aktina

surf(xx,yy,zz,'edgecolor','none');
xlabel('Aktina (R)');ylabel('Time (t)');zlabel('Concetration (C)');
title('Evolution of nutrient concentration in relation to time and to radius');

```

```
figure(7);  
% pinakas s: grammes -> aktina (1->n), sthles -> xronos (1->m)  
xxx = x; ... % axonas x, kanonikopoihmenh aktina  
yyy = t_f; ... % axonas y, xronos  
% axonas z, sygkentrosi  
zzz = b.'; ... % transpose: grammes -> xronos, sthles -> aktina  
  
surf(xxx, yyy, zzz, 'edgecolor', 'none');  
xlabel('Aktina (R)'); ylabel('Time (t)'); zlabel('Concentration (b)');  
title('Evolution of inhibitor concentration in relation to time and to radius');
```

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.