



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Προσομοίωση Βιολογικών Διεργασιών Καρκίνου

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

της

ΣΤΑΥΡΟΥΛΑΣ Γ. ΓΙΑΤΙΔΗ

Διπλωματούχου Ηλεκτρολόγου Μηχανικού και Μηχανικού Υπολογιστών Ε.Μ.Π

Αθήνα, Ιανουάριος 2015



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

της

ΣΤΑΥΡΟΥΛΑΣ Γ. ΓΙΑΤΙΔΗ

Διπλωματούγου Ηλεκτρολόγου Μηχανικού και Μηχανικών Υπολογιστών Ε.Μ.Π

Προσομοίωση Βιολογικών Διεργασιών Καρκίνου

Συμβουλευτική Επιτροπή : Νικόλαος Κ. Ουζούνογλου*, Καθηγητής ΕΜΠ
Γεώργιος Σ. Σταματάκος*, Ερευνητής Α΄ ΕΠΙΣΕΥ/ΕΜΠ,
Διευθυντής Ερευνών
Γεώργιος Κ. Ματσόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΜΠ

* Συνεπιβλέποντες

Εγκρίθηκε από την επταμελή εξεταστική επιτροπή την

22/1/2015

Νικόλαος Ουζούνογλου
Καθηγητής ΕΜΠ

Γεώργιος Σταματάκος
Ερευνητής Α΄ ΕΠΙΣΕΥ/ΕΜΠ

Γεώργιος Ματσόπουλος
Αν. Καθηγητής ΕΜΠ

Στέφανος Κόλλιας
Καθηγητής ΕΜΠ

Ηλίας Μανωλάκος
Αν. Καθηγητής ΕΚΠΑ

Λεωνίδας Αλεξόπουλος
Επ. Καθηγητής ΕΜΠ

Βασίλειος Κυριουλίας
Επ. Καθηγητής ΕΚΠΑ

Αθήνα, **Ιανουάριος 2015**

ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ Γ. ΓΙΑΤΙΛΗ

Διδάκτωρ Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Σταυρούλα Γ. Γιατίλη, 2015

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους άμεσα ή έμμεσα συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στον καθηγητή ΕΜΠ και επιβλέποντα της διατριβής κ. Ν. Ουζούνογλου για τη δυνατότητα και την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω την παρούσα διατριβή σε έναν τόσο ενδιαφέροντα επιστημονικό τομέα, τη γενική συμβολή του και την υποστήριξή του κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής.

Καθοδηγητής μου στη δύσκολη αυτή προσπάθεια ήταν ο δάσκαλός μου και συνεπιβλέπων Ερευνητής Α' ΕΠΙΣΕΥ-ΕΜΠ, Διευθυντής Ερευνών Γ. Σταματάκος, Επιστημονικός Υπεύθυνος της Ομάδας για την *In Silico* Ογκολογία και *In Silico* Ιατρική. Τον ευχαριστώ θερμά για την συνεργασία, την καθοδήγηση, και τη συνεχή μετάδοση της επιστημονικής του γνώσης. Τον ευχαριστώ επίσης για την αμέριστη κατανόησή του, τις εύστοχες παρατηρήσεις του, τις χρήσιμες υποδείξεις του και την άμεση ανταπόκριση και καίρια συμβολή του στην επίλυση θεμάτων που προέκυψαν στην προσπάθεια πληρέστερης παρουσίασης της εργασίας.

Ευχαριστίες οφείλω και στο μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής Αναπληρωτή Καθηγητή Γ. Ματσόπουλο.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τη Δρ. Δήμητρα Διονυσίου για την άψογη συνεργασία που είχαμε καθώς και για την βοήθεια και την υποστήριξή της.

Ευχαριστώ ακόμη όλους τους υπόλοιπους συναδέλφους και μέλη της Ομάδας για την *In Silico* Ογκολογία και *In Silico* Ιατρική, και ιδιαίτερα την Ελένη Κολοκοτρώνη, Ελένη Γεωργιάδη, Φαίη Μισιχρόνη, Κατερίνα Αργύρη, και τον Ελευθέριο Ουζούνογλου για την εποικοδομητική συνεργασία και για τη φιλία και συμπαράστασή που μου προσέφεραν στην πορεία της διατριβής.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Σ. Κόλλια, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Η. Μανωλάκο, τον Επίκουρο Καθηγητή Β. Κουλουλία και τον Επίκουρο Καθηγητή Λ. Αλεξόπουλο για την τιμή που μου έκαναν να συμμετέχουν στην κρίση του Διδακτορικού μου.

Περίληψη

Αντικείμενο της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η ανάπτυξη και υλοποίηση ενός τετραδιάστατου, πολυκλιμακωτού μοντέλου προσομοίωσης της ανάπτυξης όγκων του εγκεφάλου και συγκεκριμένα του πολύμορφου γλοιοβλαστώματος και της διήθησής του σε γειτονικούς φυσιολογικούς ιστούς. Ο πολυκλιμακωτός και συγκεκριμένα τρικλιμακωτός (tri-scale) χαρακτήρας του μοντέλου περιλαμβάνει τρία επίπεδα βιοπολυπλοκότητας, το κυτταρικό επίπεδο (πολλαπλασιασμός κυττάρων και κυτταρικός θάνατος), το ιστικό επίπεδο (λευκή ουσία, φαιά ουσία, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, οστό) και το οργανικό επίπεδο (εγκέφαλος, κρανίο). Η μελέτη και κατανόηση της διηθητικής συμπεριφοράς των γλοιωμάτων, η οποία αποτελεί σημαντικό πεδίο έρευνας, βασίζεται στην εξίσωση αντίδρασης – διάχυσης με αρχικές συνθήκες και αδιαβατικές οριακές συνθήκες Neumann.

Κεντρικός στόχος της εργασίας είναι η λεπτομερής και εξονυχιστική αριθμητική εφαρμογή των οριακών συνθηκών Neumann σε τρεις διαστάσεις, που υπαγορεύονται από την ύπαρξη του κρανίου. Για την επίλυση του προβλήματος εφαρμόστηκε η μέθοδος των πεπερασμένων διαφορών και πιο συγκεκριμένα η μέθοδος Crank-Nicolson σε συνδυασμό με τη μέθοδο των συζυγών κλίσεων (conjugate gradient). Υλοποιήθηκαν δύο εκδοχές του μοντέλου: η ομογενής και η μη ομογενής. Η πρώτη προσεγγιστική εκδοχή κάνει χρήση ομογενούς εγκεφαλικού ιστού ενώ η δεύτερη εκδοχή δίνει έμφαση στην ετερογένεια του εγκεφαλικού ιστού και κάνει διάκριση ανάμεσα στη λευκή ουσία, τη φαιά ουσία και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Για την επιβεβαίωση της εγκυρότητας και αξιοπιστίας του μοντέλου, έγιναν διάφοροι ποσοτικοί και ποιοτικοί έλεγχοι. Τα αρχικά αποτελέσματα των προσομοιώσεων της ελεύθερης ανάπτυξης του γλοιοβλαστώματος ενισχύουν σημαντικά την αξιοπιστία του μοντέλου. Μέσω των *in silico* πειραμάτων σε ελεύθερα διαθέσιμα πραγματικά ιατρικά απεικονιστικά δεδομένα ανθρώπινου εγκεφάλου σε συνδυασμό με τα πορίσματα της βιβλιογραφικής επισκόπησης των κυτταροκινητικών ιδιοτήτων, ο προσομοιούμενος όγκος έδειξε να ικανοποιεί την κλινικά αναμενόμενη μακροσκοπική συμπεριφορά του γλοιοβλαστώματος καθώς και την αδιαβατική συμπεριφορά του κρανίου χωρίς τεχνητή απώλεια κυττάρων στο όριο κρανίου-εγκεφάλου. Προκειμένου να επιβεβαιωθεί ο ρεαλισμός των προβλέψεων των δύο προσεγγίσεων του μοντέλου, χρησιμοποιήθηκαν κλινικά δεδομένα από παρατηρήσεις, που αφορούν στο εύρος των τιμών για το χρόνο διπλασιασμού του γλοιοβλαστώματος και επιβεβαιώθηκε ικανοποιητική συμφωνία μεταξύ του προσομοιούμενου χρόνου διπλασιασμού και μίας τιμής του που αναφέρεται στη βιβλιογραφία.

Το μοντέλο, το οποίο υλοποιείται σε γλώσσα προγραμματισμού C++, είναι δυνατόν να αποτελέσει το βασικό τμήμα ενός Ογκοπροσομοιωτή, ο οποίος θα μπορούσε στο μέλλον να χρησιμοποιηθεί σαν «εργαλείο» εξατομικευμένης βελτιστοποίησης θεραπευτικών στρατηγικών μέσω πειραμάτων *in silico* (= στον υπολογιστή) αξιοποιώντας τα πολυκλιμακωτά βιοιατρικά δεδομένα του κάθε ασθενούς και να παρέχει αξιόπιστη υποστήριξη ιατρών στη λήψη αποφάσεων σχετικά με την επιλογή του καλύτερου θεραπευτικού σχήματος και τη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής αγωγής για κάθε ξεχωριστή περίπτωση.

Λέξεις Κλειδιά: πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, διάχυση, οριακές συνθήκες, πολυκλιμακωτή προσομοίωση της ασθένειας του καρκίνου, υπολογιστική ογκολογία

Abstract

In this thesis, an explicit, clinically oriented, tri-scale spatiotemporal simulation model of primary glioma brain tumour and especially glioblastoma multiforme (GBM) free growth and invasion into the surrounding normal brain tissue is presented. The thesis focuses on a novel numerical treatment of the application of the Neumann boundary conditions on the internal surface of the skull. The tri-scale character of the model refers to the concurrent consideration of the cell scale (tumour cell birth and death rate, tumour cell diffusion coefficient), the tissue scale (white matter, grey matter, cerebrospinal fluid (CSF), bone) and the organ scale (brain, skull). The study of the diffusive behaviour of glioma tumour growth, which is an active field of research, is based on the –reaction – diffusion equation with initial conditions and Neumann boundary conditions.

The thesis primarily aims at providing an explicit and thorough numerical formulation of the adiabatic Neumann boundary conditions imposed by the skull in three dimensions. The finite difference – time domain (FTDT) method has been applied and more specifically, the Crank – Nicolson technique in conjunction with the Conjugate Gradient system solver. Two versions of the model have been implemented, the homogeneous and the inhomogeneous one. The first version assumes a homogeneous representation of normal brain tissue whereas the second version takes into account the brain tissue heterogeneity distinguishing between white matter, grey matter and cerebrospinal fluid.

Several checks of the validity of the model have been conducted. One- to four-dimensional visualization of the model predictions is provided. In order to demonstrate the workflow of a possible clinical validation procedure, clinical cases/scenarios have been proposed and exploited. The model appears to have the potential to correctly predict clinically meaningful and measurable quantities of particular importance related to the course of the disease such as the tomographic imaging based doubling time.

The model, which has been developed in the C++ programming language, could serve as the main component of a continuous mathematics based GBM Oncosimulator aiming at supporting the clinician in the optimal patient individualized design of treatment by using the patient’s multiscale data and experimenting *in silico* (=on the computer.)

Keywords: glioblastoma multiforme, diffusion, boundary conditions, multiscale cancer modelling, in silico oncology

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1	21
Ενδοκρανιακοί Όγκοι – Γλοιοβλάστωμα	21
1.1 Καρκίνος	21
1.1.1 Γενικά	21
1.1.2 Αίτια του Καρκίνου	22
1.1.3 Τα Είδη των Όγκων	23
1.1.4 Σταδιοποίηση και Θεραπεία	24
1.2 Ενδοκρανιακοί Όγκοι.....	25
1.2.1 Γενικά	25
1.2.2 Παθοφυσιολογία.....	25
1.2.3 Διάγνωση	26
1.3 Γλοιοβλάστωμα.....	31
1.3.1 Γενικά	31
1.3.2 Μακροσκοπική Εμφάνιση Πολύμορφου Γλοιοβλαστώματος.....	32
1.3.3 Μικροσκοπική Εμφάνιση Πολύμορφου Γλοιοβλαστώματος.....	34
1.3.4 Διασπορά και Μετάσταση	34
1.3.5 Αντιμετώπιση	34
Κεφάλαιο 2	40
Βιβλιογραφική επισκόπηση μοντέλων ανάπτυξης όγκων – Η φιλοσοφία της παρούσας προσέγγισης	40
2.1 Γενική Επισκόπηση.....	40
2.2 Μαθηματική Μοντελοποίηση	41
2.3 Σχολες Προσομοίωσης	41
2.3.1 Διακριτά Μοντέλα Ανάπτυξης Όγκου	42
2.3.2 Συνεχή Μοντέλα Ανάπτυξης Όγκου	43

2.3.3 Υβριδικά Μοντέλα Ανάπτυξης Όγκου	47
2.4 Η φιλοσοφία της παρούσας προσέγγισης	48
Κεφάλαιο 3	63
Μαθηματική Προσομοίωση.....	63
3.1 Εισαγωγή.....	63
3.2 Βασική Εξίσωση Υπολογιστικού Μοντέλου	63
3.3 Διακριτοποίηση.....	65
3.4 Επίλυση συστήματος με μεθόδους πεπερασμένων διαφορών	67
3.5 Επίλυση αλγεβρικού συστήματος με την εφαρμογή επαναληπτικής τεχνικής..	69
3.6 Μαθηματική Διατύπωση των Οριακών Συνθηκών.....	74
3.7 Παράμετροι εισόδου	79
Κεφάλαιο 4	82
Τετραδιάστατη προσομοίωση ανάπτυξης γλοιοβλαστώματος σε ομογενές πλαίσιο ..	82
4.1 Εισαγωγή.....	82
4.2 Μαθηματικό Μοντέλο.....	82
4.2.1 Εφαρμογή Πεπερασμένων Διαφορών	82
4.2.2 Μαθηματική Διατύπωση των Οριακών Συνθηκών	84
4.2.3 Εφαρμογή επαναληπτικής τεχνικής.....	89
4.3 Αριθμητικά Πειράματα Ελέγχου Εγκυρότητας του Μοντέλου	89
4.3.1 Σύγκλιση και Ευστάθεια.....	91
4.3.2 Απλή Διάχυση: Αρχή Διατήρησης της Μάζας και Έλεγχοι Γραμμικότητας	93
4.3.3 Σύγκριση με την Αναλυτική Λύση για συγκεκριμένο πρόβλημα αρχικών συνθηκών.....	96
4.3.4 Μελέτη Συμμετρίας	98
4.3.5 Έλεγχος Αδιαβατικής συμπεριφοράς	99

4.3.6 Έλεγχος Εγκυρότητας του Μοντέλου σε Πραγματικό Ανθρώπινο Κεφάλι	103
Κεφάλαιο 5	110
Τετραδιάστατη προσομοίωση ανάπτυξης γλοιοβλαστώματος σε μη ομογενές πλαίσιο	110
5.1 Εισαγωγή.....	110
5.2 Μαθηματικό Μοντέλο.....	110
5.2.1 Εφαρμογή Πεπερασμένων Διαφορών	112
5.2.2 Μαθηματική Διατύπωση των Οριακών Συνθηκών	115
5.2.3 Εφαρμογή επαναληπτικής τεχνικής.....	126
5.3 Αριθμητικά Πειράματα Ελέγχου Εγκυρότητας του Μοντέλου	126
5.3.1 Παράμετροι του μοντέλου	128
5.3.2 Αποτελέσματα Αριθμητικών Πειραμάτων	131
5.4 Σύγκριση ομογενούς και μη ομογενούς περίπτωσης	142
Κεφάλαιο 6	148
Συμπεράσματα και Προτεινόμενη Μελλοντική Εργασία.....	148
6.1 Συμπεράσματα	148
6.2 Προτεινόμενη Μελλοντική Εργασία.....	152

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1-1: Αξονική τομογραφία ανθρώπινου εγκεφάλου από τη βάση του κρανίου μέχρι την κορυφή [8].	28
Εικόνα 1-2: Παράδειγμα T1 weighted, και T2 weighted MRI εικόνων [9].	29
Εικόνα 1-3: Τρία βασικά επίπεδα κίνησης (οβελιαίο επίπεδο - sagittal plane, στεφανιαίο επίπεδο - coronal plane, εγκάρσιο επίπεδο - transverse plane) [10].	30
Εικόνα 1-4: PET εικόνα ανθρώπινου εγκεφάλου[11]	31
Εικόνα 1-5: Γλιοβλάστωμα. Α. T1 – weighted MRI. Β. Η T2 – weighted MRI αποκαλύπτει το εκτεταμένο περιφερειακό οίδημα [14].	33
Εικόνα 2-1: Ογκοπροσομοιωτής. Διάγραμμα ροής Εργασιών	50
Εικόνα 3-1: Παράδειγμα διακριτοποίησης με τη χρήση τρισδιάστατου (3D) Καρτεσιανού πλέγματος που εφαρμόστηκε στην περιοχή προσομοίωσης. Το τελευταίο περιλαμβάνει την ανατομική περιοχή ενδιαφέροντος.	66
Εικόνα 3-2: Λεξικογραφική σειρά. Για την εύρεση της δομής του πίνακα συντελεστών A , χρησιμοποιήθηκε ένα κοινό αριθμητικό σχήμα, με το όνομα λεξικογραφική σειρά. Ξεκινώντας από την κάτω αριστερή γωνία του υπολογιστικού πλέγματος, οι άγνωστοι αριθμούνται διαδοχικά από αριστερά προς τα δεξιά και από κάτω προς τα πάνω. Ο αριθμός ο οποίος αναγράφεται δεξιά της θέσης του κάθε αγνώστου είναι ο λεξικογραφικός αριθμός που έχει σχέση με τον άγνωστο.	70
Εικόνα 3-3: Κόμβος του πλέγματος, που ανήκει στο όριο με τους έξι παρακείμενους κόμβους. Για κάθε κόμβο που ανήκει στο όριο (και βρίσκεται στο κέντρο της πολύχρωμης δομής και κατά συνέπεια δεν είναι ορατός) και οι 6 προσκείμενοι κόμβοι (που βρίσκονται στις κατευθύνσεις $x+$, $x-$, $y+$, $y-$, $z+$, $z-$) έχουν ληφθεί υπόψη έτσι ώστε να είναι δυνατή η αριθμητική εφαρμογή των οριακών συνθηκών στον εν λόγω κόμβο.	77
Εικόνα 4-1: Ποσοστιαίο σχετικό σφάλμα για διαφορες τιμές του h . Σε όλους τους υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε ένα σταθερό χρονικό βήμα $\Delta t = 0.1$ d και η προσεγγιστική λύση βρέθηκε τη χρονική στιγμή $t = 200$ d (βλέπε κείμενο για λεπτομέρειες).	92
Εικόνα 4-2: Ποσοστιαίο σχετικό σφάλμα για διαφορες τιμές του χρονικού βήματος. Σε όλους τους υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε σταθερή τιμή τιμή για το $h = 0.1$ cm. Η προσεγγιστική λύση βρέθηκε τη χρονική στιγμή $t = 200$ d (βλέπε κείμενο για λεπτομέρειες).	92
Εικόνα 4-3: Ο συνολικός αριθμός κυττάρων για ένα αποκλειστικά μαθηματικό σενάριο απλής ομογενούς διάχυσης κυττάρων γλοιώματος σε ένα μονωμένο χωρίο. Μέσα στην περιοχή τοποθετήθηκε αρχικά, μία σφαίρα ακτίνας ίσης με 2 mm. Η αρχική κυτταρική συγκέντρωση θεωρήθηκε ίση με 10^6 cells/mm ³ μέσα στη σφαίρα και 0 cells/mm ³ έξω από αυτή. Ο καθαρός ρυθμός ανάπτυξης του όγκου και ο ρυθμός απώλειας εξαιτίας της θεραπείας	

θεωρήθηκαν ίσα με μηδέν. Στα όρια του πλέγματος εφαρμόστηκαν ομογενείς οριακές συνθήκες Neumann (μηδενική ροή καρκινικών κυττάρων)..... 94

Εικόνα 4-4: Γραφική παράσταση του σχετικού ποσοστιαίου σφάλματος του συνολικού πλήθους καρκινικών κυττάρων σε σχέση με τον αρχικό τους αριθμό. Απλή διάχυση εφαρμόστηκε μόνο για λόγους ελέγχου της εγκυρότητας της ανάλυσης. Το σφάλμα οφείλεται κυρίως στην αντικατάσταση των συνεχών εκφράσεων των παραγώγων με τις αντιστοιχες αριθμητικές. Σημειώνεται ότι μετά από 700 μέρες προσομοίωσης το σχετικό ποσοστιαίο σφάλμα είναι λιγότερο από 5 % 95

Εικόνα 4-5: Έλεγχος γραμμικότητας κατά μήκος του κεντρικού άξονα του πλέγματος διακριτοποίησης. Για την ακραία υποθετική περίπτωση της απλής διάχυσης (όχι πηγές, όχι καταβόθρες), επαληθεύεται ότι αν η αρχική κυτταρική συγκέντρωση διπλασιαστεί σε όλα τα σημεία του πλέγματος διακριτοποίησης, η κυτταρική συγκέντρωση σε οποιοδήποτε χωροχρονικό σημείο x_i, y_j, z_k, t διπλασιάζεται σε σχέση με την τιμή του που αντιστοιχεί στην αντίστοιχη αρχική κυτταρική συγκέντρωση. 96

Εικόνα 4-6: Σύγκριση ανάμεσα στην αριθμητική και αναλυτική λύση για απλή διάχυση. Τα αποτελέσματα αφορούν τα σημεία που βρίσκονται στον κεντρικό άξονα του πλέγματος τις χρονικές στιγμές $t = 25 \text{ d}$, $t = 50 \text{ d}$ και $t = 100 \text{ d}$. Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες τιμές παραμέτρων: $\Delta t = 0.5 \text{ d}$, $h = 0.1 \text{ cm}$, $D = 0.0065 \text{ cm}^2/\text{d}$, μηδενικός καθαρός ρυθμός ανάπτυξης και μηδενικός ρυθμός απώλειας λόγω θεραπείας. Η συγκέντρωση c είναι σε cells/mm^3 παρόλο που οι τιμές συγκέντρωσης σε αυτή την εικόνα δεν αντιστοιχούν απαραίτητα σε πραγματικές τιμές από τη βιολογία. Απλά αντιστοιχούν σε ένα συγκεκριμένο δημοσιευμένο γενικό πρόβλημα διάχυσης το οποίο χρησιμοποιήθηκε για το μαθηματικό έλεγχο του κώδικα. Είναι προφανές ότι τα αριθμητικά αποτελέσματα είναι σε άριστη συμφωνία με την αναλυτική λύση. Οι συνεχόμενες γραμμές αντιστοιχούν στην αναλυτική λύση ενώ οι διακεκομμένες αντιστοιχούν στην αριθμητική λύση. 97

Εικόνα 4-7: Το μέσο ποσοστιαίο σφάλμα για διάφορες χρονικές στιγμές προσομοίωσης (25d, 50d και 100d). Οι ακόλουθες τιμές παραμέτρων χρησιμοποιήθηκαν: $\Delta t = 0.5 \text{ d}$, $h = 0.1 \text{ cm}$, $D = 0.0065 \text{ cm}^2/\text{d}$, μηδενικό καθαρό ρυθμό ανάπτυξης του όγκου και μηδενικό ρυθμό απώλειας εξαιτίας της θεραπείας. Με το πέρασμα του χρόνου προσομοίωσης παρατηρείται απόσβεση των ταλαντώσεων οδηγώντας στην ελαχιστοποίηση του συνολικού σφάλματος. . 97

Εικόνα 4-8: Κυτταρική συγκέντρωση c σε συμμετρικούς κόμβους για έναν αρχικό υποθετικό σφαιρικό όγκο. Ο αρχικός όγκος ακτίνας $\text{radius} = 2 \text{ cm}$ τοποθετήθηκε σε ένα κυβικό πλέγμα διαστάσεων $9 \text{ cm} \times 9 \text{ cm} \times 9 \text{ cm}$. Η συγκέντρωση c υπολογίστηκε για συντελεστή διάχυσης $D = 0.0065 \text{ cm}^2/\text{d}$, κυτταρική συγκέντρωση μέσα στον αρχικό σφαιρικό όγκο ίση με $10^6 \text{ cells}/\text{mm}^3$, $h = 0.1 \text{ cm}$ και $\Delta t = 0.5 \text{ d}$ σε διαφορετικές

χρονικές στιγμές προσομοίωσης για απλή διάχυση. Οι προβλέψεις της καρκινικής κυτταρικής συγκέντρωσης μετά από 100 και 200 μέρες προσομοίωσης στο σημείο $(x_0 + 0.5, y_0 + 0.5, z_0 + 0.5)$ και στο συμμετρικό του σημείο $(x_0 - 0.5, y_0 - 0.5, z_0 - 0.5)$ με την υπόθεση ότι το (x_0, y_0, z_0) βρίσκεται στο κέντρο του κυβικού πλέγματος είναι ίσες. 99

Εικόνα 4-9: Στιγμιότυπα μίας νοητής οντότητας με τα δυναμικά χαρακτηριστικά ενός γλοιοβλαστώματος τα οποία αντιστοιχούν σε διάφορες χρονικές στιγμές προσομοίωσης (1^ο αριστερά πάνελ: πρώτη μέρα προσομοίωσης (1 d), 2ο πάνελ: 600 d, 3ο πάνελ: 1000 d, 4ο πάνελ: 2000 d). Η υποθετική οντότητα είναι τοποθετημένη σε κυβικό χωρίο. Χρησιμοποιήθηκε ένα κυβικό πλέγμα διαστάσεων 95cm × 95cm × 95cm και οι ακόλουθες τιμές παραμέτρων: συντελεστής διάχυσης $D = 0.0065\text{cm}^2/\text{d}$, κυτταρική συγκέντρωση μέσα στην αρχική οντότητα ίση με $10^6\text{cells}/\text{mm}^3$, $h = 1\text{cm}$ και $\Delta t = 1\text{d}$, καθαρό ρυθμό ανάπτυξης $\rho = 0.012\text{d}^{-1}$ και ρυθμό απώλειας λόγω θεραπείας (αυθαίρετη τιμή) $G = 0.0013\text{d}^{-1}$. Τα επίπεδα του γκρι εξαρτώνται από την κυτταρική συγκέντρωση. Με το πέρασμα του χρόνου η εικόνα της οντότητας γίνεται βαθμιαία θολή εξαιτίας της διάχυσης όπως ήταν αναμενόμενο. Σημειώνεται ότι σε αυτή την εικόνα, η μέγιστη και η ελάχιστη τιμή της κυτταρικής συγκέντρωσης σε κάθε πάνελ αντιστοιχεί στην τιμή του pure λευκού χρώματος (grey scale level = 255) και του μαύρου χρώματος (grey scale level = 0) αντίστοιχα. 100

Εικόνα 4-10: Μία αυθαίρετη γεωμετρία ορίου. Ένας αρχικός νοητός σφαιρικός όγκος υποτίθεται ότι βρίσκεται μέσα στην περιοχή ενδιαφέροντος. 101

Εικόνα 4-11: Σχηματική αναπαράσταση διάχυσης εικονικού όγκου. Ένας αρχικός νοητός σφαιρικός όγκος ακτίνας ίσης με radius=2 cm υποτίθεται ότι βρίσκεται μέσα στην περιοχή ενδιαφέροντος της Εικόνας 4-10. Τα πάνελ από αριστερά προς τα δεξιά αντιστοιχούν στις μέρες 1, 150, 299, 450, 899. Για λόγους οπτικοποίησης, για κάθε χρονική στιγμή που απεικονίζεται, αν η τιμή της συγκέντρωσης είναι μικρότερη από το κατώφλι τότε αυτή παριστάται με λευκόχρώμα. Με το πέρασμα του χρόνου ο όγκος διαχέεται σε όλο τον ελεύθερο χώρο του πλέγματος. Παρόλα αυτά δε διαχέεται πέρα από το όριο. Χρησιμοποιήθηκε κυβικό πλέγμα διάστασης 8 cm × 8 cm × 8 cm και οι ακόλουθες τιμές παραμέτρων: συντελεστής διάχυσης $D = 0.0065\text{cm}^2/\text{d}$, κυτταρική συγκέντρωση στον αρχικό όγκο ίση με $10^6\text{cells}/\text{mm}^3$, $h = 0.1\text{cm}$ και $\Delta t = 1\text{d}$, καθαρός ρυθμός ανάπτυξης του όγκου $\rho = 0.012\text{d}^{-1}$ και απώλεια λόγω θεραπείας (αυθαίρετη τιμή) $G = 0.0013\text{d}^{-1}$ 101

Εικόνα 4-12: Στιγμιότυπα ενός νοητού σφαιρικού όγκου ακτίνας ίσης με radius=2 cm τοποθετημένο σε χωρίο με κυβική γεωμετρία. Τα επίπεδα του γκρι είναι ανάλογα με την κυτταρική συγκέντρωση. Σε αυτή την εικόνα, η μέγιστη και η ελάχιστη τιμή της

συγκέντρωσης των καρκινικών κυττάρων σε κάθε πάνελ αντιστοιχεί στην τιμή του λευκού (κλίμακα του γκρι = 255) και του μαύρου (κλίμακα του γκρι = 0) αντίστοιχα. Χρησιμοποιήθηκε κυβικό πλέγμα διάστασης 8 cm × 8 cm × 8 cm και τιμές παραμέτρων: συντελεστής διάχυσης $D = 0.0065\text{cm}^2/\text{d}$, κυτταρική συγκέντρωση στον αρχικό όγκο ίση με $10^6\text{ cells}/\text{mm}^3$, $h = 0.1\text{ cm}$ και $\Delta t = 1\text{ d}$, καθαρός ρυθμός ανάπτυξης του όγκου $\rho = 0.012\text{ d}^{-1}$ και ρυθμός απώλειας λόγω θεραπείας (αυθαίρετη τιμή) $G = 0.0013\text{ d}^{-1}$ 102

Εικόνα 4-13: Κυτταρική συγκέντρωση στον κεντρικό άξονα του πλέγματος σε διάφορες χρονικές στιγμές προσομοίωσης (50 d, 150 d, 250 d και 700 d). Τα αποτελέσματα προέκυψαν για απλή διάχυση (μηδενικός ρυθμός ανάπτυξης όγκου και μηδενικός ρυθμός απώλειας λόγω θεραπείας) και συντελεστή διάχυσης D ίσο με $0.0065\text{cm}^2/\text{d}$. Η συγκέντρωση c είναι σε cells/mm^3 παρόλο που οι τιμές της συγκέντρωσης σε αυτή την εικόνα δεν αντιστοιχούν απαραίτητα κατάσταση με βιολογική σημασία. Απλά αντιστοιχούν σε ένα δημοσιευμένο πρόβλημα διάχυσης που χρησιμοποιήθηκε για το μαθηματικό έλεγχο του κώδικα. Με το πέρασμα του χρόνου όλοι οι κόμβοι που περιλαμβάνονται στο χωρίο τείνουν να αποκτήσουν την ίδια κυτταρική συγκέντρωση..... 102

Εικόνα 4-14: Ένα τυπικό πραγματικό ανθρώπινο κεφάλι (A) Τρισδιάστατη απόδοση μίας σειράς από T1 weighted MRI τομές ενός αληθινού ανθρώπινου κεφαλιού. (B) Ένας αρχικός νοητός σφαιρικός όγκος γλοιοβλαστώματος ακτίνας ίσης με 1.4 cm (απεικονίζεται με λευκό χρώμα) βρίσκεται μέσα στην κρανιακή κοιλότητα. (C) Ανακατασκευή του εγκεφάλου μετά το διαχωρισμό της εσωτερικής επιφάνειας της κρανιακής κοιλότητας μέσα στην οποία βρίσκεται ο εγκέφαλος σε κάθε τομή MRI. Περισσότερες λεπτομέρειες υπάρχουν στο κείμενο..... 103

Εικόνα 4-15: Συνολικό πλήθος καρκινικών κυττάρων για τον εικονικό σφαιρικό όγκο του γλοιοβλαστώματος ακτίνας ίσης με 1.4 cm που βρίσκεται μέσα στην κρανιακή κοιλότητα της Εικόνας 4-14. Οι τιμές παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν είναι: συντελεστής διάχυσης $D = 0.0065\text{cm}^2/\text{d}$, $h = 0.2\text{ cm}$ και $\Delta t = 0.5\text{ d}$, καθαρός ρυθμός ανάπτυξης όγκου $\rho = 0.012\text{ d}^{-1}$ 105

Εικόνα 4-16: Γραφική παράσταση του ποσοστιαίου σχετικού σφάλματος του συνολικού αριθμού των καρκινικών κυττάρων για τον αρχικό όγκο της εικόνας 4-14. Το σφάλμα υπολογίστηκε συγκρίνοντας τις τιμές που παρήχθησαν από το μοντέλο με αυτές που παρήχθησαν με την εφαρμογή του νόμου της εκθετικής αύξησης. Οι τιμές των παραμέτρων φαίνονται στην ενότητα 4.3.6..... 106

Εικόνα 4-17: Σχηματική αναπαράσταση της ανάπτυξης ενός εικονικού γλοιοβλαστώματος *in vivo* σε οβελιαίο επίπεδο σε διάφορες χρονικές στιγμές τα πάνελ από αριστερά προς τα δεξιά αντιστοιχούν στις ημέρες 1, 30, 90 και 160 αντίστοιχα). (A) Το επίπεδο έντασης του

κόκκινου χρώματος I εξαρτάται από την κυτταρική συγκέντρωση σύμφωνα με τη συναρτηση $I = k \log_{10} c$, όπου c δηλώνει την καρκινική κυτταρική συγκέντρωση, η σταθερά $k = 255/\log_{10} c_{max}$, c_{max} είναι η μέγιστη τιμή της καρκινικής κυτταρικής συγκέντρωσης σε όλο το χώρο και σε όλο το χρόνο που διαρκεί η προσομοίωση. Η μέγιστη και η μηδενική κυτταρική συγκέντρωση αντιστοιχεί σε RGB(255,0,0) και RGB(0,0,0) αντίστοιχα. (B), (C) Με το πέρασμα του χρόνου, ο όγκος διαχέεται θεωρητικά σε όλο τον εσωτερικό χώρο της κρανιακή κοιλότητας της ανθρώπινου κεφαλιού. (D) Το κίτρινο/φωτεινό περίγραμμα ορίζει το όριο του όγκου σε δύο διαστάσεις που είναι τομογραφικά ανιχνεύσιμο και έχει κυτταρική πυκνότητα μεγαλύτερη από το κατώφλι των 8000 cells/mm³..... 107

Εικόνα 5-1: T1-weighted MRI εικόνα του εγκεφάλου σε στεφανιαίο επίπεδο. Φαίνονται η φαιά και η λευκή ουσία, καθώς επίσης και οι κοιλίες του εγκεφάλου και το μεσολόβιο [3] 112

Εικόνα 5-2: Εικόνα εγκεφάλου που χρησιμοποιήθηκε για τις προσομοιώσεις. (a) Μία ενδεικτική (σε στεφανιαίο επίπεδο) τομή από T1 MRI εγκεφάλου που χρησιμοποιήθηκε στα in silico πειράματα της παρούσας εργασίας. Τα δεδομένα προέρχονται από ένα ανοικτού κώδικα λογισμικό, το 3D Slicer που είναι ελεύθερα διαθέσιμο στο διαδίκτυο. (b) Μία τρισδιάστατη απεικόνιση του εγκεφάλου χρησιμοποιήθηκε στις προσομοιώσεις. (c) Μία τρισδιάστατη απεικόνιση των ίδιων δεδομένων χωρίς το κρανίο. 127

Εικόνα 5-3: Ενδεικτικά αποτελέσματα του διαχωρισμού των δομών/περιοχών για ένα φυσιολογικό ανθρώπινο κεφάλι. Οι περιοχές με ροζ χρώμα παριστούν τον αέρα και το κρανίο, οι περιοχές με κίτρινο χρώμα παριστούν τη λευκή ουσία, οι περιοχές με μπλε χρώμα παριστούν τη φαιά ουσία και οι περιοχές με κόκκινο χρώμα παριστούν το ENY..... 127

Εικόνα 5-4: Ενδεικτικά αποτελέσματα του διαχωρισμού των δομών του εγκεφάλου σε κλίμακα του γκρι. Το μαύρο χρώμα (RGB (0,0,0)) αντιστοιχεί σε οτιδήποτε εκτός της εσωτερικής επιφάνειας του κρανίου που ορίζει την κρανιακή κοιλότητα. Αυτό σημειώνει ότι το μαύρο χρώμα παριστά τα οστά/του κρανίου, τον αέρα κλπ. Το λευκό χρώμα (RGB (255, 255, 255)) αντιστοιχεί στη λευκή ουσία, το RGB (128, 128, 128) αντιστοιχεί στη φαιά ουσία και το RGB (160, 160, 160) αντιστοιχεί στο ENY..... 128

Εικόνα 5-5: Εικόνα εικονικού σφαιρικού όγκου. Ένας εικονικός σφαιρικός όγκος γλοιοβλαστώματος ακτίνας ίσης με 0.7 cm βρίσκεται εικονικά μέσα στην κρανιακή κοιλότητα και μέσα στον εγκέφαλο. Για λόγους απλότητας και σαφήνειας απεικονίζεται μόνο ο εγκέφαλος. Τα φαινόμενα διάχυσης έχουν αγνοηθεί πριν τη χρονική στιγμή έναρξης της προσομοίωσης. Για την οπτικοποίηση του όγκου που έχει εικονικά εξαχθεί από τον εγκέφαλο, το κατώφλι της συγκέντρωσης θεωρήθηκε ίσο με 1 cell/mm³. 131

Εικόνα 5-6: Γραφική παράσταση του συνολικού αριθμού των καρκινικών κυττάρων για χρόνο προσομοίωσης ίσο με 180 μέρες για την υποθετική περίπτωση της απλής διάχυσης (όχι

πηγές, όχι καταβόθρες). Το χρονικό βήμα Δt και το χρονικό βήμα h ισούνται με 0.5 d και 0.1 cm αντίστοιχα. Στην αρχή της προσομοίωσης, ένα εικονικό σφαιρικό γλοιοβλάστωμα ακτίνας ίσης με 0.7 cm έχει εικονικά τοποθετηθεί μέσα στην κρανιακή κοιλότητα. Η συγκέντρωση των καρκινικών κυττάρων μέσα στον αρχικό όγκο έχει θεωρηθεί ομοιόμορφη και ίση με 10^6 cells/mm³. Η εκτέλεση του κώδικα έχει δείξει ότι ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων μέσα στο πλέγμα παραμένει πρακτικά σταθερός με μικρές μόνο αποκλίσεις που οφείλονται σε μικρά αριθμητικά σφάλματα κατά τη διάρκεια ενός αξιοσημείωτου χρονικού διαστήματος..... 132

Εικόνα 5-7: Ο αριθμός των συνολικών καρκινικών κυττάρων ως συνάρτηση του χρόνου καθώς επίσης και η χωρική κατανομή τους μετά από χρονικό διάστημα προσομοίωσης ίσο με 180 ημέρες ($\rho = 0.012 \text{ d}^{-1}$, για τις τιμές των υπόλοιπων παραμέτρων βλέπε το κυρίως κείμενο). Για λόγους απλότητας και σαφήνειας φαίνεται μόνο ο εγκέφαλος. Ως αρχική συνθήκη έχει ληφθεί υπόψη ο όγκος της Εικόνας 5-5. Για την οπτικοποίηση του όγκου που έχει εικονικά εξαχθεί από τον εγκέφαλο, το κατώφλι της συγκέντρωσης θεωρήθηκε ίσο με 1 cell/mm^3 . Η χρωματική κλίμακα στη δεξιά πλευρά αναφέρεται στην καρκινική κυτταρική συγκέντρωση (cells per mm³). Η χρωματική κλίμακα I εξαρτάται από την κυτταρική συγκέντρωση σύμφωνα με τη συνάρτηση $I = k \log_{10} c$, όπου c δηλώνει την καρκινική κυτταρική συγκέντρωση, η σταθερά $k = 255/\log_{10} c_{\text{max}}$, c_{max} είναι η μέγιστη τιμή της καρκινικής κυτταρικής συγκέντρωσης σε όλο το χώρο και σε όλο το χρόνο που διαρκεί η προσομοίωση. Σημειώνεται ότι για να επιβεβαιωθεί η συμβατότητα με τον ορισμό του \log_{10} θεωρήθηκε ότι αν $c < 1 \text{ cell/mm}^3$ τότε $I = 0$. Οι αριθμητικές τιμές που φαίνονται στην intensity κλίμακα του κάτω πάνελ είναι cells ανά mm³. Σημειώνεται επίσης ότι κάθε voxel της παρούσας προσομοίωσης έχει διαστάσεις $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$ 133

Εικόνα 5-8: Ένα τυπικό «ισοϋψών» (σε στεφανιαίο επίπεδο) της καρκινικής κυτταρικής πυκνότητας (συγκέντρωσης). Αντιστοιχεί στον αρχικό εικονικό όγκο της Εικόνας 5-5 ακτίνας ίσης με 0.7 cm σε διάφορες χρονικές στιγμές της προσομοιούμενης ανάπτυξης του όγκου (20 d (=ημέρες), 60 d, 120 d και 180 d). Η μηδενική και μέγιστη κυτταρική συγκέντρωση σε αυτή την εικόνα αντιστοιχούν σε σκούρο μπλε και σκούρο κόκκινο αντίστοιχα. Η χρωματική κλίμακα είναι λογαριθμική και αντιστοιχεί στην καρκινική κυτταρική συγκέντρωση (cells per mm³). Η τιμή για τον καθαρό ρυθμό ανάπτυξης του όγκου είναι 0.012 units /day. Το κατώφλι για την ανίχνευση των καρκινικών κυττάρων και την οπτικοποίηση έχει θεωρηθεί ίσο με 1 cell/mm^3 133

Εικόνα 5-9: Καρκινική κυτταρική συγκέντρωση (πλήθος καρκινικών κυττάρων ανά mm³) κατά μήκος του άξονα x (ο οριζόντιος άξονας του στεφανιαίου επιπέδου) που περνά από το

κέντρο του αρχικού όγκου για διάφορες χρονικές στιγμές προσομοίωσης (60 d, 120 d και 180 d). Ως αρχική συνθήκη έχει ληφθεί υπόψη ο όγκος της Εικόνας 5-5. 134

Εικόνα 5-10: Οπτικοποίηση της ανάπτυξης ενός εικονικού γλοιοβλαστώματος in vivo σε στεφανιαίο επίπεδο σε διάφορες χρονικές στιγμές. Για λόγους απλότητας φαίνεται μόνο ο εγκέφαλος. Ως αρχική συνθήκη έχει ληφθεί υπόψη ο όγκος της Εικόνας 5-5. Το επίπεδο έντασης του χρώματος I εξαρτάται λογαριθμικά από την κυτταρική συγκέντρωση σύμφωνα με τη συνάρτηση $I = k \log_{10} c$, όπου c δηλώνει την καρκινική κυτταρική συγκέντρωση, η σταθερά $k = 255 / \log_{10} c_{max}$, c_{max} είναι η μέγιστη τιμή της καρκινικής κυτταρικής συγκέντρωσης σε όλο το χώρο και σε όλο το χρόνο που διαρκεί η προσομοίωση. Το κατώφλι για την οπτικοποίηση του όγκου έχει ληφθεί ίσο με 1 cell/mm^3 . Το φωτεινό περίγραμμα στο επάνω πάνελ ορίζει το όριο του όγκου σε δύο διαστάσεις που είναι τομογραφικά ανιχνεύσιμο και έχει κυτταρική πυκνότητα υψηλότερη από το κατώφλι των $8000 \text{ κυττάρων/mm}^3$ 135

Εικόνα 5-11: Ποσοστιαίο σχετικό σφάλμα για διάφορες τιμές του Δt μετά από 180 ημέρες προσομοίωσης. Ως αρχική συνθήκη έχει ληφθεί υπόψη ο όγκος της Εικόνας 5-5. Το χωρικό βήμα θεωρείται ίσο με 0.1 cm . Τα αποτελέσματα που παρήχθησαν με το μοντέλο συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα που παρήχθησαν με την εφαρμογή της εκθετικής αύξησης (golden standard)..... 136

Εικόνα 5-12: Επίδραση του καθαρού ρυθμού ανάπτυξης όγκου στη διηθητική συμπεριφορά του πολύμορφου γλοιοβλαστώματος. Ως αρχική συνθήκη έχει ληφθεί υπόψη ο όγκος της Εικόνας 5-5. Οι τιμές $0.012 \text{ units per day}$ και $0.2 \text{ units per day}$ έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Δύο επιπλέον υποθετικές τιμές έχουν ληφθεί υπόψη. Ο συνολικός αριθμός καρκινικών κυττάρων μέσα στην κρανιακή κοιλότητα μετά από 180 ημέρες μετά την έναρξη της προσομοίωσης φαίνεται στο πάνελ a. Σημειώνεται ότι ο συνολικός αριθμός καρκινικών κυττάρων την 180η ημέρα προσομοίωσης που αντιστοιχεί στη μεγαλύτερη τιμή του καθαρού ρυθμού ανάπτυξης του όγκου έχει μόνο θεωρητική σημασία διότι δε μπορεί να υπάρξει από βιολογικής πλευράς αυτός ο αριθμός μέσα στην κρανιακή κοιλότητα. Ο ασθενής θα έχει πεθάνει σε μία τέτοια περίπτωση. Το πάνελ b δείχνει την πυκνότητα των καρκινικών κυττάρων (αριθμός καρκινικών κυττάρων ανά mm^3) κατά μήκος του άξονα x που περνά από το κέντρο του αρχικού όγκου. 138

Εικόνα 5-13: Ο χρόνος διπλασιασμού ως συνάρτηση του χρόνου προσομοίωσης. Ως αρχική συνθήκη έχει ληφθεί υπόψη ο όγκος της Εικόνας 5-5. Στην περίπτωση 1 η τιμή του καθαρού ρυθμού ανάπτυξης του όγκου θεωρήθηκε ίση με $0.012 \text{ units per day}$. Στην περίπτωση 2 η τιμή της ίδιας παραμέτρου θεωρήθηκε ίση με $0.2 \text{ units per day}$. Και στις δύο περιπτώσεις, οι τιμές που υιοθετήθηκαν για το συντελεστή διάχυσης για διάφορες περιοχές του εγκεφάλου είναι: $0.00051 \text{ cm}^2/\text{day}$ για το συντελεστή διάχυσης στη λευκή ουσία, $0.000102 \text{ cm}^2/\text{day}$

για το συντελεστή διάχυσης στη φαιά ουσία και $0.000001\text{cm}^2/\text{day}$ για το συντελεστή διάχυσης στο ENY 140

Εικόνα 5-14: Σχηματική αναπαράσταση (σε στεφανιαίο επίπεδο) της ανάπτυξης διαφορετικών περιπτώσεων αρχικού γλοιοβλαστώματος. Για λόγους απλότητας απεικονίζεται μόνο ο εγκέφαλος. (a) Τέσσερις διαφορετικές περιπτώσεις αρχικού γλοιοβλαστώματος. Το κατώφλι για την οπτικοποίηση του όγκου έχει ληφθεί ίσο με $1\text{ cell}/\text{mm}^3$. Στις στήλες από αριστερά προς τα δεξιά η διάμετρος του αρχικού σφαιρικού γλοιοβλαστώματος αντιστοιχεί σε 1.5cm, 3cm, 1.5cm και 1.5cm αντίστοιχα. (b) και (c): Μετά από 180 μέρες ο όγκος έχει διαχυθεί θεωρητικά σε όλο τον εσωτερικό χώρο της κρανιακής κοιλότητας. (d) Το πράσινο περίγραμμα σκιαγραφεί το όριο του tumour σε δύο διαστάσεις το οποίο είναι τομογραφικά ανιχνεύσιμο και έχει κυτταρική πυκνότητα μεγαλύτερη από το κατώφλι των $8000\text{ cells}/\text{mm}^3$. Η χρωματική κλίμακα αντιστοιχεί στην καρκινική κυτταρική συγκέντρωση (cells per mm^3) 141

Εικόνα 5-15: Ο χρόνος διπλασιασμού ως συνάρτηση του χρόνου προσομοίωσης για ένα ομογενές και ένα μη ομογενές μοντέλο. Ως αρχική συνθήκη έχει ληφθεί υπόψη ο όγκος της Εικόνας 5-5 και ως καθαρός ρυθμός ανάπτυξης του όγκου η τιμή $0.012\text{ units}/\text{d}$. Τρεις συνδυασμοί τιμών για το συντελεστή διάχυσης D έχουν ληφθεί υπ' όψιν. Η πρώτη περίπτωση αντιστοιχεί στο μη ομογενές μοντέλο. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για το συντελεστή διάχυσης στη λευκή ουσία, στη φαιά ουσία και στο ENY είναι $0.00051\text{ cm}^2/\text{d}$, $0.000102\text{ cm}^2/\text{d}$ και $0.000001\text{ cm}^2/\text{d}$ αντίστοιχα. Η δεύτερη και η τρίτη περίπτωση αντιστοιχούν στο ομογενές μοντέλο. Οι τιμές για το συντελεστή διάχυσης είναι $0.00034\text{ cm}^2/\text{d}$ και $0.00038\text{ cm}^2/\text{d}$ αντίστοιχα. 143

Εικόνα 5-16: Οπτικοποίηση (μετωπιαίο επίπεδο) της ανάπτυξης του εικονικού γλοιοβλαστώματος in vivo για τη μη ομογενή (αριστερή στήλη) και την ομογενή περίπτωση (δεξιά στήλη) την 180^{th} μέρα της προσομοίωσης. Για λόγους απλότητας μόνο ο εγκέφαλος απεικονίζεται. Ως αρχική συνθήκη έχει ληφθεί υπόψη ο όγκος της Εικόνας 5-5. Η χρωματική κλίμακα εξαρτάται λογαριθμικά από την κυτταρική συγκέντρωση. Το κατώφλι για την απεικόνιση του όγκου έχει ληφθεί ίσο με $1\text{ cell}/\text{mm}^3$. Το φωτεινό περίγραμμα στις εικόνες της πρώτης σειράς ορίζει το όριο του όγκου σε δύο διαστάσεις που είναι τομογραφικά ανιχνεύσιμο και έχει κυτταρική πυκνότητα υψηλότερη από το κατώφλι των $8000\text{ cells}/\text{mm}^3$ 144

Εικόνα 5-17: Διαφορά του χρόνου διπλασιασμού που υπολογίστηκε συγκρίνοντας τις τιμές που παρήχθησαν από το μοντέλο για την ομογενή περίπτωση με τις αντίστοιχες τιμές για τη μη ομογενή. 145

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 3-1: Παράμετροι που σχετίζονται με τα βιολογικά χαρακτηριστικά του συστήματος.....	79
Πίνακας 3-2: Παράμετροι που σχετίζονται με τις αριθμητικές μεθόδους.....	80
Πίνακας 4-1: Χαρακτηριστικά της τρισδιάστατης εικόνας ενός πραγματικού ανθρώπινου κεφαλιού	104
Πίνακας 5-1: Τιμές του συντελεστή διάχυσης D για διαφορετικές δομές του ανθρώπινου εγκεφάλου.....	129
Πίνακας 5-2: Συνδυασμοί τιμών των παραμέτρων D, ρ	139
Πίνακας 5-3: Συνδυασμοί τιμών για το D	143

Ενδοκρανιακοί Όγκοι – Γλοιοβλάστωμα

1.1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ

1.1.1 Γενικά

Καρκίνος είναι ο γενικός όρος που περιγράφει την ανώμαλη ανάπτυξη των κυττάρων. Ο οργανισμός αποτελείται από τεράστια ποικιλία κυττάρων που το καθένα περιέχει 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων (πλην των γαμετών που περιέχουν 23 απλά χρωμοσώματα ο καθένας). Στα χρωμοσώματα βρίσκεται η διπλή έλικα του DNA που αποτελεί το γενετικό κώδικα της ζωής.

Τα χρωμοσώματα περιέχουν εκατομμύρια μηνύματα, που υπαγορεύουν στον οργανισμό πώς θα αναπτυχθεί, πώς θα λειτουργήσει και πώς θα συμπεριφερθεί. Ανά πάσα στιγμή στην πορεία της κυτταρικής διαίρεσης κάτι μπορεί να ακολουθήσει λανθασμένο δρόμο όπως μία μετάλλαξη, που αλλάζει ένα ή περισσότερα γονίδια. Τα μεταλλαγμένα γονίδια αρχίζουν να στέλνουν λανθασμένα μηνύματα με αποτέλεσμα ένα κύτταρο να αρχίσει να μην υπακούει σε κανόνες και να αναπτύσσεται με μεγαλύτερη ταχύτητα. Η αναπαραγωγή συνεχίζεται και τα καρκινικά κύτταρα εξακολουθούν να διαιρούνται ανεξέλεγκτα και σχηματίζεται ένας όγκος, ο λεγόμενος κακοήθης όγκος ή καρκίνος.

Ο καρκίνος ξεκινά από ένα μη φυσιολογικό κύτταρο το οποίο διαιρείται σε δύο μη φυσιολογικά κύτταρα κοκ. Τα κύτταρα αυτά διαιρούνται με διάφορες ταχύτητες, που ονομάζονται χρόνοι διπλασιασμού. Οι καρκίνοι που αναπτύσσονται γρήγορα μπορεί να διπλασιαστούν σε μία ή δύο εβδομάδες, ενώ όσοι αναπτύσσονται αργά διπλασιάζονται σε δύο ή έξι μήνες.

Υπάρχει μία «αθόρυβη» ή «ασυμπτωματική» περίοδος μετά την έναρξη της ανάπτυξης του καρκίνου κατά την οποία δε φαίνεται κάποιο ογκίδιο. Η καρκινική μάζα είναι τόσο μικρή που δεν είναι δυνατό να εντοπιστεί με οποιαδήποτε από τις έως τώρα διαγνωστικές μεθόδους. Όταν το μέγεθος του όγκου γίνει πλέον αισθητό ή ορατό σε ακτινογραφικό έλεγχο, μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα λόγω πίεσης [1].

Οι κακοήθεις όγκοι έχουν δύο κύρια χαρακτηριστικά [1]:

A. Δεν έχουν τοίχωμα ή καθορισμένα όρια. Ριζώνουν και προσβάλλουν τους γύρω ιστούς.

B. Έχουν την ικανότητα να διασπείρονται σε άλλα σημεία του σώματος. Μικρά τμήματα των κακοήθων κυττάρων αποσπώνται από τον κυρίως όγκο και εν συνεχεία ταξιδεύουν σε άλλους ιστούς, όπου εγκαθίστανται και αρχίζουν να αναπτύσσονται. Η διασπορά του καρκίνου ονομάζεται μετάσταση.

Για τον κάθε καρκίνο υπάρχει συγκεκριμένη μέθοδος διάγνωσης, σταδιοποίησης και θεραπείας.

1.1.2 Αίτια του Καρκίνου

Μολονότι ο καρκίνος θεωρείται ως μία ασθένεια, στην πραγματικότητα περιλαμβάνει διακόσια διαφορετικά νοσήματα. Για τους περισσότερους καρκίνους δεν υπάρχει σαφώς καθορισμένη αιτία.

Ο ρόλος των ογκογονιδίων. Ορισμένα φυσιολογικά γονίδια, τα λεγόμενα ογκογονίδια, είναι δυνατό να μετατραπούν σε γονίδια που ευνοούν την ανάπτυξη του καρκίνου. Άλλα γονίδια τα ονομαζόμενα κατασταλτικά σταματούν τη μετατροπή των φυσιολογικών γονιδίων σε ογκογονίδια. Αν τα κατασταλτικά γονίδια δεν λειτουργήσουν σωστά ή αν λείπουν εντελώς τότε η πορεία της καρκινογένεσης είναι δυνατό να ανασταλεί.

Πώς εξελίσσεται η διαδικασία. Όλοι μας φέρουμε φυσιολογικά κύτταρα που περιέχουν ογκογονίδια στα χρωματοσώματά τους, τα οποία όμως ουδέποτε δραστηριοποιούνται. Απλώς παραμένουν σε λανθάνουσα κατάσταση.

Σε μερικές περιπτώσεις γίνεται μετάλλαξη στη δομή του κυττάρου λόγω κάποιας προσβολής. Ορισμένοι ερεθισμοί ή χημικές ουσίες θέτουν σε κίνηση το «διακόπτη» και μερικά ογκογονίδια ενεργοποιούνται και αρχίζουν να συνεργάζονται για να μετατρέψουν ένα φυσιολογικό κύτταρο σε καρκινικό [1].

Προδιαθεσικοί Παράγοντες

- Ο καπνός
- Οι ακτίνες X
- Μερικές ορμόνες και φάρμακα
- Υπερβολική έκθεση στις ηλιακές ακτίνες
- Βιομηχανικά παράγωγα ή τοξικές ουσίες
- Η υπερβολική ή ελλιπή διατροφή
- Η παχυσαρκία
- Η κληρονομικότητα
- Η εξασθένηση του ανοσολογικού συστήματος

1.1.3 Τα Είδη των Όγκων

Υπάρχουν τρεις τύποι κακοήθων όγκων, που αναπτύσσονται σε τρία είδη ιστών [1]:

- Τα *καρκινώματα* που αναπτύσσονται στους ιστούς που καλύπτουν την επιφάνεια ή την εσωτερική μεμβράνη των οργάνων και το επιθήλιο.
- Τα *σαρκώματα* που αποτελούν τους όγκους των μαλακών ιστών ή των οστών
- Τα *λεμφώματα και οι λευχαιμίες* που αναπτύσσονται στους λεμφαδένες ή στα αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού των οστών.

Ο δεύτερος τρόπος ταξινόμησης των όγκων είναι ανάλογα με το ρυθμό ανάπτυξής τους [1]:

- *Καλώς διαφοροποιημένοι όγκοι*, όπου τα καρκινικά κύτταρα δείχνουν να μοιάζουν πολύ με τα κύτταρα του φυσιολογικού ιστού από τον οποίο προέρχονται.
- *Αδιαφοροποίητοι όγκοι* είναι οι όγκοι που μοιάζουν λίγο ή και καθόλου με τον φυσιολογικό ιστό από τον οποίο προέρχονται.

Η τρίτη ταξινόμηση που χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αγωγή του καρκίνου ονομάζεται σύστημα σταδιοποίησης [1]. Η σταδιοποίηση εξυπηρετεί πολλούς σκοπούς:

- Είναι ένας πρακτικός τρόπος για να καθοριστεί η έκταση του όγκου (το μέγεθος, ο βαθμός ανάπτυξης και η διασπορά του),
- Είναι ένας τρόπος προσδιορισμού της πρόγνωσης

- Προσφέρει μία κοινή και σε γενικά αποδεκτή περιγραφή κριτηρίων με τη βοήθεια των οποίων οι περισσότεροι γιατροί σε όλο τον κόσμο έχουν τη δυνατότητα να συγκρίνουν τα αποτελέσματα της θεραπείας ενός συγκεκριμένου σταδίου. Επίσης μπορούν να διαπιστώσουν αν μία θεραπεία έχει καλύτερα αποτελέσματα από κάποια άλλη. Γενικά είναι ο σημαντικότερος παράγοντας για τη λήψη μίας απόφασης για την καταλληλότερη θεραπευτική αγωγή.

Από το 1991 το σύστημα TNM, το οποίο αποτελεί ένα ενιαίο σύστημα ταξινόμησης, συνίσταται ως το καταλληλότερο σύστημα σταδιοποίησης για τις περισσότερες μορφές καρκίνου.

Το T δηλώνει το μέγεθος του όγκου, το N το βαθμό διασποράς του στους λεμφαδένες και το M την παρουσία μετάστασης. Σε κάθε γράμμα προστίθεται και ένας αριθμός που δείχνει το βαθμό του μεγέθους και της διασποράς.

T0 σημαίνει ότι ο όγκος έχει αφαιρεθεί πλήρως με τη βιοψία. T1 σημαίνει το μικρότερο μέγεθος όγκου, T2, T3, T4 σημαίνουν μεγαλύτερα μεγέθη όγκων με ανάπτυξη στους γύρω ιστούς.

N0 σημαίνει ότι οι γειτονικοί λεμφαδένες δεν έχουν προσβληθεί από καρκίνο. N1, N2 και N3 σημαίνουν αυξημένη προσβολή των επιχωρίων λεμφαδένων.

M0 σημαίνει ότι δε βρέθηκαν απομακρυσμένες μεταστάσεις (καρκινικά κύτταρα). Αν υπήρχαν μεταστάσεις σημαίνει ότι ο καρκίνος θα ήταν στο στάδιο M1.

Η ταξινόμηση καθορίζεται διαφορετικά για κάθε είδος καρκίνου και κάθε στάδιο μπορεί να περιλαμβάνει διαφορές στη σταδιοποίηση κατά TNM.

1.1.4 Σταδιοποίηση και Θεραπεία

Η θεραπεία εξαρτάται από το στάδιο της νόσου, όπως έχει περιγραφεί σύμφωνα με το σύστημα TNM. Σε ορισμένα στάδια ο καρκίνος θεραπεύεται καλύτερα χειρουργικά, σε άλλα με ακτινοβολία και σε άλλα με χημειοθεραπεία. Σε κάποιες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται δύο είδη θεραπείας και σε άλλες και τα τρία μαζί. Άλλοτε πάλι οι θεραπευτικές αυτές μέθοδοι εφαρμόζονται διαδοχικά. Όλες αυτές οι αποφάσεις έχουν άμεση σχέση με το στάδιο που βρίσκεται ο όγκος [1].

1.2 ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΚΟΙ ΌΓΚΟΙ

1.2.1 Γενικά

Όγκους στον εγκέφαλο παρουσιάζουν τόσο οι ενήλικες όσο και τα παιδιά. Οι όγκοι στα παιδιά εντοπίζονται κυρίως κάτω από το σκηνίδιο της παρεγκεφαλίδας και κατά τη μέση γραμμή [2]. Στους ενήλικες οι όγκοι καταλαμβάνουν σε μεγαλύτερη αναλογία τα εγκεφαλικά ημισφαίρια [2] και εντοπίζονται στη μεγάλη τους πλειοψηφία πάνω από το σκηνίδιο στα εγκεφαλικά ημισφαίρια.

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ενδοκρανιακών όγκων (περίπου 50%) εξορμάται από τα κύτταρα της νευρογλοίας του εγκεφάλου, γι' αυτό και ονομάζονται γλοιώματα [3]. Στα γλοιώματα περιλαμβάνονται τα αστροκυττώματα.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ-WHO) [4], η οποία βασίζεται στον κυτταρικό τύπο και το βαθμό της κακοήθειας [5], τα αστροκυττώματα χωρίζονται σε τέσσερις κατηγορίες ανάλογα με το βαθμό της κυτταρικής ατυπίας και αναπλαστικότητας των κυττάρων [6]. Οι καλά διαφοροποιημένοι όγκοι (Grade I και II) αναφέρονται ως αστροκυττώματα ενώ οι όγκοι με μεγαλύτερη ατυπία (grade III) ως αναπλαστικά αστροκυττώματα. Ο τύπος με τη μεγαλύτερη κακοήθεια (grade IV) εμφανίζει έντονη κυτταρική ατυπία και αναπλαστικότητα, πολλαπλές νεκρώσεις, μεγάλη διηθητικότητα και ονομάζεται πολύμορφο γλοιοβλάστωμα [6].

Οι όγκοι του εγκεφάλου γενικά εκτός από ελάχιστες εξαιρέσεις [2] δεν προκαλούν μεταστάσεις στο υπόλοιπο σώμα, εκτός από σπανιότατες εξαιρέσεις. Εκείνο όμως που δεν είναι ασύνηθες είναι οι μεταστάσεις κατά μήκος των οδών του ΕΝΥ μέχρι και το νωτιαίο μηνιγγικό σάκο (μυελοβλάστωμα, επενδύωμα, γλοιοβλάστωμα, επιφυσίωμα) [3].

Επειδή τα πρώτα συμπτώματα της πάθησης είναι πολλές φορές παραπλανητικά συχνά αργεί να τεθεί η διάγνωση [3]. Τόσο η ανάπτυξη όσο και η συμπτωματολογία των όγκων του εγκεφάλου είναι κατά κανόνα βραδεία και προοδευτική. Η συνεχής επιδείνωση της νευρολογικής εικόνας κατά τη διάρκεια ενός μεγάλου χρονικού διαστήματος είναι ένδειξη ύπαρξης όγκου [3].

1.2.2 Παθοφυσιολογία

Από τους πρωτογενείς όγκους του εγκεφάλου, αυτοί που αναπτύσσονται από στοιχεία που υπάρχουν στο εγκεφαλικό παρέγχυμα-λευκή ουσία και μεγαλώνουν

διηθώντας τις νευρικές ίνες σπάνια κάνουν μετάσταση έξω από το ΚΝΣ, παρά το γεγονός ότι εξαπλώνονται συνεχώς [5].

Όλες οι ενδοκρανιακές χωροκατακτητικές εξεργασίες, ανεξάρτητα από την υφή και τη μορφολογία τους, αυξάνουν με την πάροδο του χρόνου την ενδοκρανιακή πίεση. Εφόσον η αύξηση αυτή συμβαίνει σταδιακά, ο εγκέφαλος προσαρμόζεται μέχρι ενός σημείου στη νέα κατάσταση, με σμίκρυνση των χώρων που περιέχουν το ΕΝΥ όπως και με ελάττωση του όγκου του κυκλοφορούντος αίματος στον εγκέφαλο. Όταν όμως εξαντληθούν τα αποθέματα αυτά του χώρου και δεδομένου ότι η κρανιακή κάψα είναι μία κλειστή κοιλότητα χωρίς δυνατότητα έκπτυξης του περιεχομένου της, αρχίζει η συμπίεση της εγκεφαλικής μάζας και η απόθησή της προς τα τοιχώματα του κρανίου, το άνοιγμα του σκηνιδίου της παρεγκεφαλίδας και το ινιακό τρήμα [2, 3].

Η εμφάνιση δηλαδή μίας επιπλέον μάζας (του νεοπλασματικού όγκου και του οιδήματος που αυτός προκαλεί) μέσα στον πολύ περιορισμένο ενδοκρανιακό χώρο δημιουργεί σύμπτυξη και πίεση των υγιών εγκεφαλικών ιστών, οι οποίοι αντιδρούν με τα γενικά συμπτώματα των όγκων του εγκεφάλου [2].

1.2.3 Διάγνωση

Η διάγνωση των όγκων του εγκεφάλου στηρίζεται κατά κύριο λόγο στην κλινική εξέταση αλλά και στη νευροακτινολογική διερεύνηση [2].

Οι κυριότερες διαγνωστικές εξετάσεις για τους όγκους του εγκεφάλου είναι η αξονική και η μαγνητική τομογραφία [3], οι οποίες δίνουν τα στοιχεία της σημειολογίας των όγκων που επιτρέπουν μία ασφαλή διάγνωση ή διαφορική διάγνωση στην πλειονότητα των περιπτώσεων και βοηθούν άμεσα στη στερεοτακτική βιοψία τους [4].

Σε ποσοστό 97% η διάγνωση τίθεται με τις δύο παραπάνω εξετάσεις, οι οποίες είναι αξιόπιστες, ακίνδυνες, ανώδυνες και απλές στη διενέργειά τους [3].

Αξονική Τομογραφία - ΑΤ (Computed Tomography - CT)

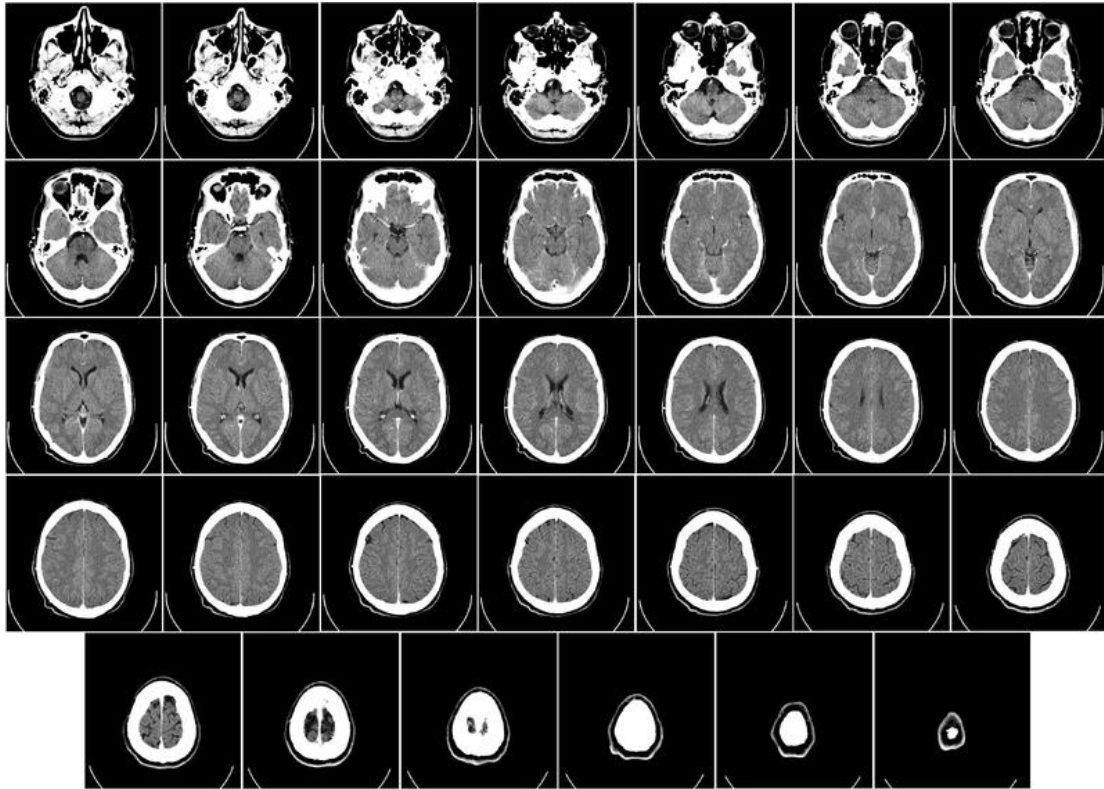
Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου που λειτουργεί με βάση τις ακτίνες Roentgen [2] είναι συνήθως η πρώτη εξέταση που γίνεται [3] και κατείχε τη σπουδαιότερη θέση στη διαγνωστική των όγκων εγκεφάλου [2] μέχρι την ανακάλυψη της μαγνητικής τομογραφίας.

Ο εγκέφαλος εξετάζεται με ακτίνες X σε διαδοχικές τομές πάχους λίγων χιλιοστών από την κάτω μέχρι την άνω επιφάνεια του εγκεφάλου σε οριζόντιο επίπεδο (Εικόνα 1-1) [3].

Οι όγκοι παρουσιάζονται στην υπολογιστική τομογραφία με τη μορφή υπέρπυκνων ή υπόπυκνων εστιών σε σχέση πάντα προς την πυκνότητα του φυσιολογικού εγκεφαλικού ιστού [2]. Στην απεικόνιση με σκιαγραφικό, το εγκεφαλικό οίδημα που παράγεται από την καταστροφή των φυσιολογικών δομών από τις παρεγχυματικές βλάβες είναι ορατό ως υπόπυκνη περιοχή στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Ο όγκος απεικονίζεται ως μία υπέρπυκνη περιοχή, που μοιάζει συχνά σαν δακτυλίδι γύρω από μία κεντρική περιοχή [7]. Φαίνεται, επίσης, το μέγεθος, η τοπογραφία τους και η σχέση τους με τις κοιλίες και τ' άλλα στοιχεία του εγκεφάλου [3].

Παθήσεις με αποτιτανώσεις, όπως αστροκυτώματα, διακρίνονται πολύ καλά στην ΑΤ. Ιδιαίτερα πολύτιμη είναι η εξέταση για την απεικόνιση των οστών της βάσης του κρανίου ενώ δεν απεικονίζονται καλά τα μέρη του εγκεφάλου που βρίσκονται κοντά σε αυτή [3].

Εκτός από τον ευκρινή τρόπο που παρουσιάζεται ο όγκος τόσο τοπογραφικά όσο και από πλευράς μεγέθους, η εξέταση αυτή πλεονεκτεί έναντι όλων εκείνων που χρησιμοποιήθηκαν στο παρελθόν γιατί είναι ανώδυνη, ακίνδυνη και αποτελεσματική. Έτσι μπορεί να επαναληφθεί όταν αυτό είναι απαραίτητο όπως προ- και μετεγχειρητικά στους όγκους. [2].



Εικόνα 1-1: Αξονική τομογραφία ανθρώπινου εγκεφάλου από τη βάση του κρανίου μέχρι την κορυφή [8].

Μαγνητική Τομογραφία - ΜΤ (Magnetic Resonance Imaging - MRI)

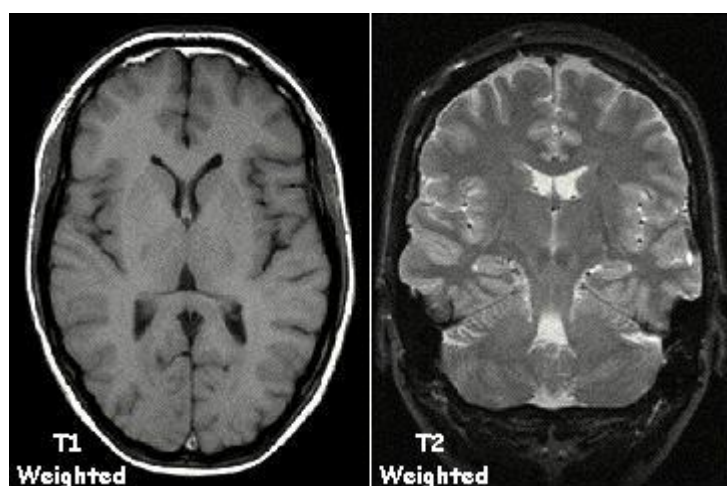
Η μαγνητική τομογραφία στηρίζεται στη χρήση ισχυρών μαγνητικών πεδίων στο νευρικό ιστό [3]. Η MRI δείχνει την ανατομία του εγκεφάλου καλύτερα απο οποιαδήποτε άλλη προηγούμενη τεχνική. Η χρήση του σκιαγραφικού gadolinium έχει κάνει την MRI ως την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση των όγκων του εγκεφάλου. Σε πολλά κέντρα η μαγνητική τομογραφία έχει αντικαταστήσει την αξονική ως την προτιμώμενη επιλογή για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία [7].

Δίνει άριστες εικόνες της κάτω επιφάνειας του εγκεφάλου χωρίς όμως καλή απεικόνιση των οστικών τμημάτων της βάσης του κρανίου [3]. Πλεονεκτεί έναντι της αξονικής τομογραφίας κατά το ότι δίνει τέλειες εικόνες του νωτιαίου μυελού και μπορεί να απεικονίσει πολύ μικρούς όγκους ιδίως στον οπίσθιο εγκεφαλικό βόθρο [2].

Υπάρχουν δύο τύπων εικόνες μαγνητικής τομογραφίας (Εικόνα 1-2) [3].

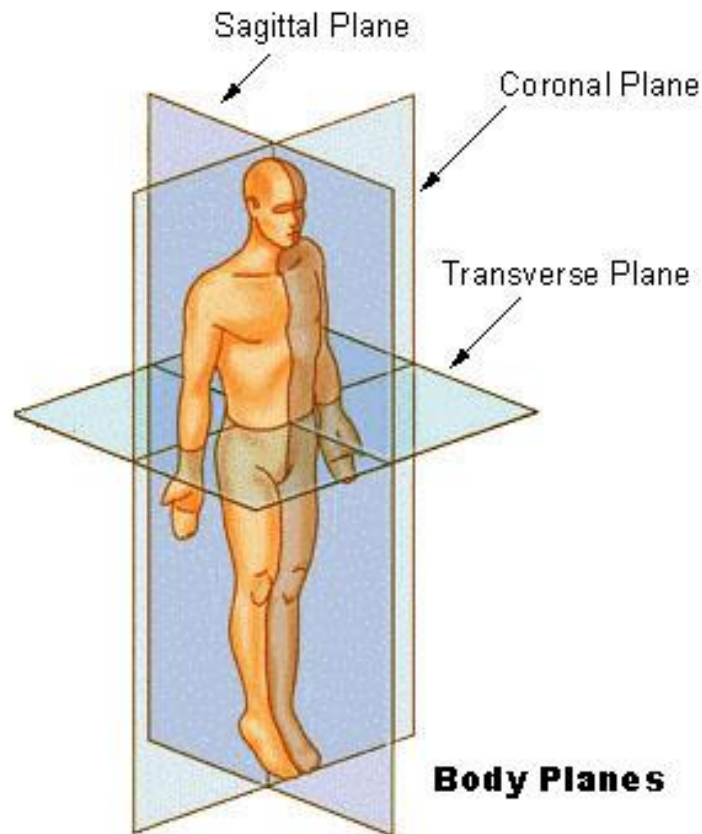
- Οι εικόνες T1 δείχνουν το ENY σκούρο και το λίπος ανοιχτόχρωμο. Στις εικόνες αυτές πολύτιμη είναι η χρήση σκιαγραφικού (gadolinium).

- Οι εικόνες T2 δείχνουν το ΕΝΥ ανοιχτόχρωμο και το λίπος με σχετικά ανοικτό χρώμα, δεν παρουσιάζουν ανατομικές λεπτομέρειες, δε βοηθά η χρήση σκιαγραφικού αλλά υπερέχουν από τις εικόνες T1 στην απεικόνιση εστιακών βλαβών. Το οστό δεν απεικονίζεται στην ΜΤ (είναι μαύρο) εκτός αν περιέχει αρκετό μυελό των οστών οπότε φαίνεται γκρι.



Εικόνα 1-2: Παράδειγμα T1 weighted, και T2 weighted MRI εικόνων [9].

Η ΜΤ έχει ένα σοβαρό πλεονέκτημα έναντι της ΑΤ ότι εξετάζει και στα τρία επίπεδα, (Εικόνα 1-3) δηλαδή στο οριζόντιο, στο στεφανιαίο και στο οβελιαίο επίπεδο, χωρίς να μετακινηθεί ο ασθενής [3].



Εικόνα 1-3: Τρία βασικά επίπεδα κίνησης (οβελιαίο επίπεδο - sagittal plane, στεφανιαίο επίπεδο - coronal plane, εγκάρσιο επίπεδο - transverse plane) [10]

Επιπλέον δεν επιβαρύνει τον ασθενή καθόλου με ακτινοβολία γιατί λειτουργεί με βάση το μαγνητικό συντονισμό των πυρήνων των ατόμων υδρογόνου της εγκεφαλικής ουσίας και των υπόλοιπων ιστών που γίνεται με μεγάλους εξωτερικούς μαγνήτες [2].

Μειονέκτημα της μαγνητικής τομογραφίας είναι το υψηλό κόστος της εξέτασης λόγω τεραστίων εξόδων αγοράς και λειτουργίας των μηχανημάτων αυτών [2].

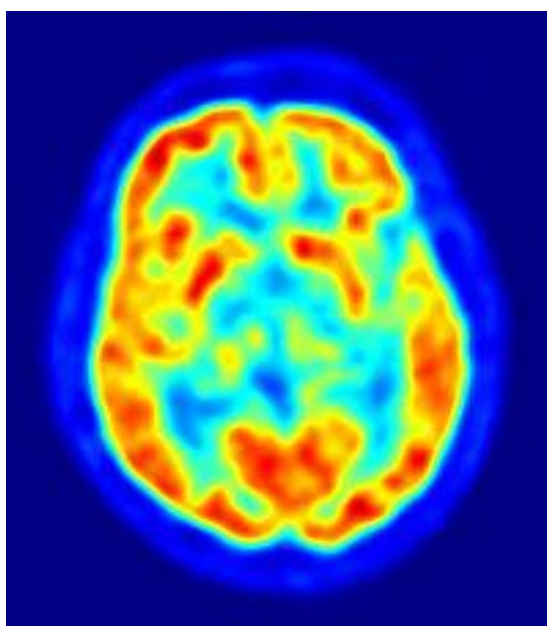
Ακτινογραφία Κρανίου

Μπορεί να απεικονίσει διαβρώσεις ή ασυμμετρίες στο σκελετό του κρανίου, όπως επίσης ενδοκρανιακές αποτιτανώσεις. Σε κάθε τέτοια περίπτωση πρέπει να ακολουθεί αξονική τομογραφία [2].

Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography – PET)

Η PET χρησιμοποιείται για να εξετάσει βιολογικά και άλλα χαρακτηριστικά των όγκων του εγκεφάλου (Εικόνα 1-4). Πιο συγκεκριμένα [7]:

- Παρέχει ένα μέτρο της μεταβολικής δραστηριότητας ενός όγκου η οποία σχετίζεται με τη βιολογική επιθετικότητα στις κλινικές μελέτες.
- Χρησιμοποιείται για την ανίχνευση υπολειμμάτων του όγκου μετά από χειρουργική εκτομή και για την παρακολούθηση της εξέλιξης του όγκου.
- Αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στη διάγνωση όγκου που έχει υποτροπιάσει.
- Χρησιμοποιείται για τη διάκριση ανάμεσα στον όγκο που έχει υποτροπιάσει και τη νέκρωση από την ακτινοβολία. Η νέκρωση από την ακτινοβολία οδηγεί σε οίδημα που δεν είναι εύκολο να ξεχωρίσει από τον όγκο που έχει υποτροπιάσει με τη χρήση MRI ή CT.



Εικόνα 1-4: PET εικόνα ανθρώπινου εγκεφάλου[11]

1.3 ΓΛΟΙΟΒΛΑΣΤΩΜΑ

1.3.1 Γενικά

Τα γλοιοβλαστώματα αποτελούν το τελικό στάδιο της εξέλιξης ενός αστροκυττώματος ή εμφανίζονται de novo - χωρίς κλινική, ακτινολογική ή μορφολογική απόδειξη κάποιας προϋπάρχουσας ηπιότερης μορφής κακοήθειας. Ο

διαχωρισμός αυτών των δύο τύπων του γλιοβλαστώματος βασίζεται σε κλινικά και γενετικά δεδομένα αλλά ιστολογικά και οι δύο τύποι δεν έχουν διαφορές [12].

Αναγνωρίστηκε το 1863 από τον Virchow ως όγκος νευρογλοιακής προέλευσης και η πρώτη περιεκτική περιγραφή του δόθηκε από τους Strauss και Globus. Μία περισσότερο αναλυτική περιγραφή δόθηκε από τον Zulch και από τους Russel & Rubinstein. Ανήκει στα διηθητικά αστροκυτώματα [13].

Τα γλιοβλαστώματα προσβάλλουν κάθε ηλικία [13] αλλά αποτελούν το συχνότερο όγκο της μέσης και μεγάλης ηλικίας [3,13] με ποσοστό 20-30% [3]. Στις περισσότερες Ευρωπαϊκές και Αμερικανικές χώρες, η πιθανότητα είναι 2-3 περιστατικά ανά 100000 πληθυσμού ανά έτος [13].

Αποτελούν την κακοηθέστερη μορφή του αστροκυτώματος (αστροκύττωμα III και IV κατά Kernohan) ενώ τα αστροκυτώματα I και II που είναι όγκοι σχετικά καλοήθεις, έχουν συχνότητα 10-15% [3]. Όσο πιο ηλικιωμένος είναι ο ασθενής τόσο μεγαλύτερης κακοήθειας αναμένεται η ιστολογική εξέταση και τόσο χειρότερη είναι η πρόγνωση με μικρή επιβίωση [4]. Προσβάλλει κυρίως τους άνδρες και λόγω της ταχείας εξάπλωσής του, οι ασθενείς έχουν βραχύ ιστορικό από λίγες εβδομάδες μέχρι λίγους μήνες [3].

Ξεκινά από τη γλοία, είναι πολύ κακοήθης και αναπτύσσεται διηθώντας την εγκεφαλική ουσία σε μεγάλη έκταση [2]. Ο όγκος αυτός εξελίσσεται σε λίγους μήνες παρουσιάζοντας σοβαρή νευρολογική διαταραχή λόγω ταχείας εξάπλωσης, νεκρώσεων και αιμορραγιών που προκαλούνται στο εσωτερικό του [2, 3]. Χαρακτηριστικό της πάθησης είναι το μεγάλο περιεστιάκιο οίδημα που σχηματίζεται και που συντελεί στην περαιτέρω αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης [3].

Τα γλιοβλαστώματα απαντώνται πιο συχνά στα εγκεφαλικά ημισφαίρια και συγκεκριμένα στις μετωπιο-κροταφικές και βρεγματικές περιοχές και χαρακτηρίζονται από νέκρωση και αιμορραγία [4, 13]. Η διήθηση του όγκου εκτείνεται συχνά στα βασικά γάγγλια και στο ετερόπλευρο ημισφαίριο. Η εντόπισή τους στο εγκεφαλικό στέλεχος είναι λιγότερο συχνή [13].

1.3.2 Μακροσκοπική Εμφάνιση Πολύμορφου Γλιοβλαστώματος

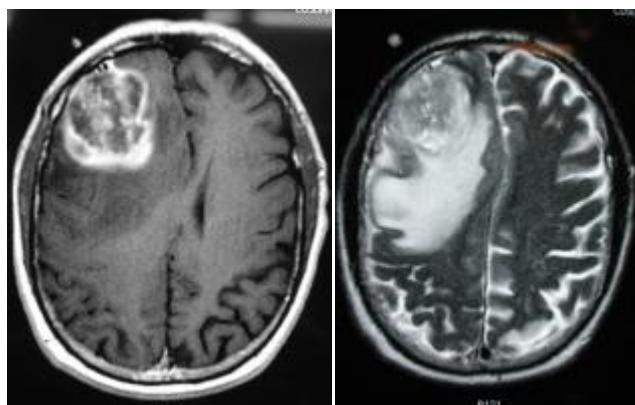
Τα περισσότερα γλοιοβλαστώματα των εγκεφαλικών ημισφαιρίων έχουν το κέντρο τους στη λευκή ουσία [13] και συχνά μέσω των νευρικών ινών της λευκής ουσίας επεκτείνονται σε απομακρυσμένα μέρη του εγκεφάλου [12].

Παρά τη μικρή διάρκεια των συμπτωμάτων στις περισσότερες περιπτώσεις των γλοιοβλαστωμάτων, οι όγκοι είναι συχνά εκπληκτικά μεγάλοι τη χρονική στιγμή της διάγνωσης [13].

Ένα διηθητικό γλοιοβλαστόμα καταστρέφει δραματικά την ανατομία του εγκεφάλου. Κύστες, νέκρωση και αιμορραγία είναι αναμεμειγμένα με βλεννώδη γκρι νεοπλασματικό ιστό [12]. Η κεντρική νέκρωση μπορεί να καλύπτει το 90% του συνολικού όγκου. Όταν υπάρχουν μακροσκοπικές κύστες περιέχουν ένα θολό υγρό [13].

Γύρω από την κεντρική νεκρωτική περιοχή υπάρχει μία ζώνη, η οποία όταν είναι πλήρως διαμορφωμένη είναι ορατή και έχει γκρι χρώμα [13].

Απεικονιστικά το γλοιοβλάστωμα παρουσιάζει συγκριτικά με τα καλοήθεστερα αστροκυττώματα εντονότερα πιεστικά φαινόμενα, αγγειογενές οίδημα, και ετερογένεια [4].



Εικόνα 1-5: Γλιοβλάστωμα. Α. T1 – weighted MRI. Β. Η T2 – weighted MRI αποκαλύπτει το εκτεταμένο περιφερειακό οίδημα [14]

Στη CT εικόνες, τα γλοιοβλαστώματα φαίνονται ως ακανόνιστου σχήματος βλάβες με μία ζώνη που μοιάζει με δακτυλίδι γύρω από μία σκοτεινή, κεντρική νεκρωτική περιοχή η οποία συνήθως είναι υπόπυκνη. Στις T1-weighted MRI εικόνες, η δομή του δακτυλιδιού αντιστοιχεί στη μεγάλης αγγείωσης περιφερειακή περιοχή του νεοπλάσματος. Ανάλυση του γλοιοβλαστώματος έδειξε καθαρά ότι ο δακτύλιος δεν παριστά το εξωτερικό όριο του όγκου, διότι γλιωματικά κύτταρα μπορεί να εντοπιστούν εντός και μερικές φορές πέρα από ένα περιθώριο 2cm. Στις T2 εικόνες

αυτή η ζώνη είναι ευρύτερη, λιγότερο καλά ορισμένη και υπερκαλύπτεται από το γύρω οίδημα (Εικόνα 1-5). Στις PET εικόνες, η περιφερειακή κατανάλωση γλυκόζης συσχετίζεται στενά η με μειωμένη επιβίωση [13].

1.3.3 Μικροσκοπική Εμφάνιση Πολύμορφου Γλοιοβλαστώματος

Οι κακοήθεις όγκοι είναι ταχέως αναπτυσσόμενοι όγκοι, που χαρακτηρίζονται από διάχυτη διήθηση των πέριξ δομών, συχνές μιτώσεις, ανάπτυξη αγγειακού δικτύου, ενδοθηλιακή υπερπλασία και νέκρωση. [7].

Χαρακτηριστικό του γλοιοβλαστώματος είναι η ετερογένεια. Παρόλο που μερικές περιοχές του γλοιοβλαστώματος έχουν την ίδια ιστολογική εικόνα με ένα αστροκύτωμα ή αναπλαστικό αστροκύτωμα, η νέκρωση και η μικροαγγείωση αποτελούν τα χαρακτηριστικά – κλειδιά για τη διάκριση του γλοιοβλαστώματος από τα άλλα αστροκυτώματα [12].

Η κυτταρολογική εμφάνιση του πολύμορφου γλοιοβλαστώματος ίναι εξαιρετικά πλειομορφική. Κάποιες περιπτώσεις έχουν εμφάνιση παρόμοια με αυτή του αναπλαστικού αστροκυτώματος ενώ άλλες περιπτώσεις, μοιάζουν με υψηλής κακοήθειας μη διαφοροποιημένους όγκους [15].

1.3.4 Διασπορά και Μετάσταση

Η διηθητική εξάπλωση αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό όλων των αστροκυτωμάτων, αλλά τα γλοιοβλαστώματα είναι ιδιαίτερα γνωστά για την ταχύτατη (rapid) διάχυσή τους στις γύρω εγκεφαλικές δομές [13].

Παρά τη γρήγορη εξάπλωση του γλοιοβλαστώματος, το γλοιοβλάστωμα δε διαχέεται στον υπαραχνοειδή χώρο και κατά συνέπεια σπάνια κάνει μετάσταση μέσω του εγκεφαλονωτίου υγρού [13].

1.3.5 Αντιμετώπιση

Αρχικά εφαρμόζεται αποιδηματική αγωγή. Ουσιαστικό θεραπευτικό μέσο είναι η δεξαμεθαζόνη η οποία ελαττώνει το εγκεφαλικό οίδημα [6].

Η αντιμετώπιση των εγκεφαλικών όγκων είναι κυρίως χειρουργική, κατά δεύτερο λόγο ακτινοθεραπευτική και σε ορισμένες περιπτώσεις χημειοθεραπευτική. Συχνά γίνεται συνδυασμός των πιο πάνω μεθόδων [3]. Οι όγκοι που δεν μπορούν να

αφαιρεθούν ολικά και είναι ευαίσθητοι στην ακτινοβολία πρέπει μετεγχειρητικά να ακτινοβολούνται [2].

Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις όγκων κυρίως στη μέση εγκεφαλική γραμμή στους οποίους μία χειρουργική προσπέλαση θα προκαλούσε μεγάλη νευρολογική βλάβη. Στις περιπτώσεις αυτές ενδείκνυται μόνο η ακτινοβολία [2].

Στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς παρουσιάζουν νευρολογικά συμπτώματα όταν ο όγκος έχει μέγεθος 30-60gr (3 έως 6×10^{10} κύτταρα). Ανάλογα με τη θέση που εντοπίζεται ο όγκος ο νευροχειρουργός δύναται να αφαιρέσει το 20-90% του όγκου, αφήνοντας 1 με 5×10^9 κύτταρα. Στη συνέχεια, η ακτινοθεραπεία μπορεί να μειώσει τον όγκο στα 1×10^7 κύτταρα. Η χημειοθεραπεία θα έπρεπε να σκοτώσει και άλλα δύο logs κυττάρων, μειώνοντας τα στο επιθυμητό 1×10^5 κύτταρα. Όμως οι διαθέσιμοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μπορούν να σκοτώσουν περίπου 1 log με αποτέλεσμα ο όγκος να αναγεννάται παρά τη χημειοθεραπευτική αγωγή. Παρόλα αυτά η υπάρχουσα θεραπεία αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης πολλών ασθενών με καλύτερη ποιότητα ζωής από ότι θα συνέβαινε χωρίς καμμία παρέμβαση [7].

Τα τελευταία 10-15 έτη έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για να ανευρεθούν νέες τεχνικές στη θεραπευτική των όγκων του ΚΝΣ. Ανάμεσα στις νέες τεχνικές ανήκουν η υπολογιστική χειρουργική, ακτινοχειρουργική, βραχυθεραπεία και υπερθερμία, καινούρια φάρμακα και ανοσοθεραπεία [7, 16].

Το γλοιοβλάστωμα, μετά από 6-12 μήνες πάντα υποτροπιάζει, έτσι η πρόγνωση είναι πολύ κακή, ακόμη και όταν έχει εφαρμοστεί κάθε γνωστή θεραπευτική μέθοδος, με αποτέλεσμα το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών να είναι 1 έως το πολύ 2 χρόνια [2].

Χειρουργική Αντιμετώπιση

Στη χειρουργική αντιμετώπιση σκοπός της επέμβασης είναι η όσο το δυνατόν μεγαλύτερη μερική αφαίρεση με στόχο τη μείωση της μάζας του όγκου χωρίς βλάβη του γειτονικού υγιούς εγκεφαλικού ιστού για να αποφευχθούν μετεγχειρητικές νευρολογικές διαταραχές λόγω της πίεσης που ασκεί ο όγκος [3].

Η χειρουργική εκτομή του όγκου αποτελεί θεραπεία εκλογής μόνο όταν το επιτρέπει η θέση και εξάπλωση του όγκου [2] και γίνεται προσπάθεια αφαίρεσης όσο γίνεται μεγαλύτερου τμήματος του όγκου.

Τα αστροκυτώματα υψηλής κακοήθειας είναι άκρως διηθητικά και η ριζική εκτομή τους είναι αδύνατη, γι αυτό και η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία είναι απαραίτητη [6].

Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία όταν χορηγείται επικουρικά αυξάνει την επιβίωση (κατά 10% στα δύο χρόνια) στο αναπλαστικό αστροκύτωμα και το πολύμορφο γλιοβλάστωμα. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι η βινκριστίνη, η προκαρμπαζίνη και το CCNU [6, 7].

Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοβολία των όγκων του εγκεφάλου καταστρέφει κυρίως τα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται με ταχύ ρυθμό [3] αλλά επιπλέον καταστρέφει τους φυσιολογικούς ιστούς. Κατα συνέπεια η θεραπεία των ογκών του εγκεφάλου είναι πολύ δύσκολη [5].

Τρόπος Δράσης Ακτινοθεραπείας

Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιεί ραδιενεργές ακτίνες υψηλής ενέργειας, δέσμες ηλεκτρονίων ή ραδιενεργά ισότοπα για να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα, χωρίς να υπερβαίνει τις δόσεις ασφαλείας για τους γύρω φυσιολογικούς ιστούς [17].

Η ακτινοβολία ολοκληρώνει το σκοπό της καταστρέφοντας τα καρκινικά κύτταρα με τη μέθοδο που καλείται ιονισμός. Μερικά κύτταρα καταστρέφονται αμέσως μετά την ακτινοβολία λόγω της απευθείας δράσης. Τα περισσότερα φονεύονται επειδή η ακτινοβολία καταστρέφει τα χρωματοσώματα και το DNA σε τέτοιο βαθμό που αδυνατούν πια να διαιρεθούν [17].

Το μυστικό της επιτυχούς θεραπείας είναι να χορηγηθεί επαρκής δόση ακτινοβολίας κατευθείαν στον όγκο με το δραστικότερο τρόπο. Οι τεχνικές ποικίλουν. Η συνηθέστερη είναι η εξωτερική ακτινοβολία. Άλλες τεχνικές είναι η εσωτερική ή συστηματική ακτινοβολία, ενδοκοιλιοτική ακτινοθεραπεία και η διάμεση ακτινοθεραπεία. Οι μέθοδοι αυτές χρησιμοποιούνται συνήθως σε συνδυασμό με την εξωτερική ακτινοβολία [17].

Δοσολογία. Η ποσότητα της ακτινοβολίας μετράται σε μονάδες που συνήθως αποκαλούνται rads. Εναλλακτικά, χρησιμοποιείται ο όρος centigray (cGy): ένα gray ισοδυναμεί με 100 rads. Για το γλιοβλάστωμα η ελάχιστη δόση είναι 60 Gy [7]. Ο

συνήθης κερματισμός της δόσης αναφέρεται σε χορήγηση 1.8 με 2 Gy ημερησίως, πέντε μέρες την εβδομάδα [18, 19].

Η απόφαση για την ακριβή δόση ακτινοβολίας, που πρέπει να χορηγηθεί αποτελεί κρίσιμο σημείο του θεραπευτικού προγράμματος. Ο προσεκτικός σχεδιασμός επιτρέπει στον ακτινολόγο-ογκολόγο να χορηγήσει τη μέγιστη δυνατή δραστική δόση σε έναν εμφανή όγκο όπως και σε κάθε αφανές καρκινικό κύτταρο, που μπορεί να βρίσκεται γύρω από τον όγκο, ενώ θα φροντίσει να προστατεύσει όσο το δυνατόν καλύτερα τους γύρω υγιείς ιστού [17].

Ο υπολογισμός της δοσολογίας που εξασφαλίζει την ισορροπία αυτών των δύο βασικών στόχων είναι μία περίπλοκη διαδικασία γιατί πρέπει να εκτιμηθεί το μέγεθος και το στάδιο του όγκου καθώς και η ιστική ανοχή στα διάφορα επίπεδα της ακτινοβολίας [17].

Ο ακτινολόγος-ογκολόγος καθορίζει τη συνολική δόση που απαιτείται για να καταστραφεί ο όγκος και κατόπιν υπολογίζει την ημερήσια δόση που θα χορηγηθεί σε μία συγκεκριμένη περίοδο. Το πρόγραμμα αυτό αποκαλείται τμηματικό. Καθ' όλη τη διάρκειά του ο ακτινοθεραπευτής βαδίζει με γνώμονα το λεγόμενο θεραπευτικό πηλίκο που ορίζεται από τη σύγκριση της βλάβης των καρκινικών κυττάρων σε σχέση με τη βλάβη των φυσιολογικών κυττάρων [17].

Αριθμός συνεδριών. Οι ακτινοβολίες χορηγούνται συνήθως καθημερινά, πέντε ημέρες την εβδομάδα. Το πρόγραμμα μπορεί να συνεχιστεί από δύο έως οκτώ εβδομάδες ανάλογα με τον όγκο, το είδος της θεραπείας και την απαιτούμενη δόση. Γίνονται πολλαπλές θεραπευτικές συνεδρίες αντί μιας εφάπαξ ώστε να δοθεί η ευκαιρία στα φυσιολογικά κύτταρα να αναρρώσουν ή να αυτοεπισκευαστούν [17].

Τύποι εξωτερικής ακτινοβολίας

- Ακτινοβολία υψηλής και χαμηλής ενέργειας
- Μηχανήματα χαμηλής ενέργειας
- Μηχανήματα υψηλής ενέργειας
- Διεγχειρητική ακτινοθεραπεία
- Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία

Τύποι εσωτερικής ακτινοβολίας

- Εσωτερική (συστηματική) ακτινοθεραπεία

- Διάμεση ακτινοθεραπεία
- Ενδοκοιλιακή ακτινοθεραπεία
- Ενδοαυλική ακτινοθεραπεία

Αναφορές

- [1] M.Dollinger, E.Rosenbaum, Η Κατανόηση του Καρκίνου in M.Dollinger, E.Rosenbaum, G.Cable eds, Ο Καρκίνος. Διάγνωση και πρόληψη, θεραπεία και καθημερινή αντιμετώπιση: Ένας οδηγός για όλους, 1997.
- [2] Κ. Παπαβασιλείου, Ι. Κούβαρης, Κ. Γεννατάς, Δ.Βώρος, Ογκολογία, Επιστημονικές εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισσιανός», Αθήνα, 1991.
- [3] Κ. Κάσδαγλης, Νευροχειρουργική, Επιστημονικές εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισσιανός», Αθήνα, 1990
- [4] Α. Γουλιάμος, Π. Τούλας, Άτλας Διαγνωστικής Νευροακτινολογίας, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισσιανού, Αθήνα, 2000
- [5] W.R.Shapiro, J.R.Shapiro, R.W.Walker, Central Nervous System, In M.D.Abelloff, J.O.Armitage, A.S.Lichter, J.E.Niederhuber eds. Clinical Oncology, 2nd eds. New York: Churchill Livingstone, 2000
- [6] Λ.Σ.Παπαδόπουλος, Κ.Π.Πιστεύου-Γομπάκη, Γ.Α.Πλατανιώτης, Μαθήματα Ακτινοθεραπείας, University Studio Press, Αθήνα, 1988
- [7] Shapiro W, Shapiro JR. Walker RW. Central nervous system. In M.D.Abelloff, J.O.Armitage, A.S.Lichter, J.E.Niederhuber eds. Clinical Oncology. New York: Churchill Livingstone, 1995.
- [8] Computed tomography of human brain. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Computed_tomography_of_human_brain_-_large.png#file (2014). Διαβάστηκε στις 10 Δεκεμβρίου 2014.
- [9] Magnetic resonance imaging. <http://en.wikipedia.org/wiki/File:T1t2PD.jpg> (2014). Διαβάστηκε στις 10 Δεκεμβρίου 2014.
- [10] Anatomical terms of location. http://en.wikipedia.org/wiki/Anatomical_terms_of_location (2014). Διαβάστηκε στις 10 Δεκεμβρίου 2014.

- [11] Positron emission tomography. http://en.wikipedia.org/wiki/Positron_emission_tomography (2014). Διαβάστηκε στις 10 Δεκεμβρίου 2014.
- [12] Ch. Haskell, Cancer Treatment, fourth ed, Elsevier Health Sciences, 1995
- [13] D.Ellison, S.Love, L.Chimelli, B.Harding, J.Lowe, G.W Roberts, H.V Vinters, Neuropathology. A reference text of CNS pathology, Mosby International Ltd, Barcelona, Spain, 1998.
- [14] Imaging in Glioblastoma Multiforme. <http://emedicine.medscape.com/article/340870-overview> (2014). Διαβάστηκε στις 10 Δεκεμβρίου 2014.
- [15] P.Kleihues, P.C. Burger, K.H.Plate, H.Ohgaki, W.K.Cavenee, Glioblastoma in P.Kleihues, W.K.Cavenee eds, Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1997.
- [16] R.Lacruz, J.S. de Santamaria, R.H.Bardales, Central Nervous System Intraoperative Cytopathology, Springer, New York, 2014
- [17] L.W.Margolis, T.S.Meyler, Τι συμβαίνει κατά την ακτινοθεραπεία in M.Dollinger, E.Rosenbaum, G.Cable, Ο Καρκίνος. Διάγνωση και πρόληψη, θεραπεία και καθημερινή αντιμετώπιση: Ένας οδηγός για όλους, Somerville House Books Limited, Toronto, 1997.
- [18] Steel (Ed), Basic Clinical Radiobiology, 3rd ed., Arnold, London, 2002.
- [19] R.D.Rao, P.D.Brown, C.Giannini, C.O.Maher, F.B.Meyer, E.Galanis, B.J.Erickson, J.C.Buckner, Central Nervous System Tumours in A. E. Chang, P.A. Ganz, D.F. Hayes, T.J.Kinsella, H.I.Pass, J.H.Schiller, R.M. Stone, V.J.Streicher eds, Oncology. An Evidence-Based Approach, Springer, 2006

Βιβλιογραφική επισκόπηση μοντέλων ανάπτυξης όγκων – Η φιλοσοφία της παρούσας προσέγγισης

2.1 ΓΕΝΙΚΗ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ

Τα γλοιώματα χαρακτηρίζονται από διηθητική συμπεριφορά και αποτελούν το 50% όλων των πρωτοπαθών όγκων εγκεφάλου [1]. 8/100000 άνθρωποι το χρόνο προσβάλλονται από πρωτοπαθή κακοήγη όγκο εγκεφάλου και ο αριθμός αυτός αυξάνεται διαρκώς [2].

Το γλοιοβλάστωμα είναι αστροκύττωμα βαθμού IV και αποτελεί την κακοηθέστερη μορφή εγκεφαλικών όγκων. Χαρακτηρίζεται από επιθετική και γρήγορη διείσδυση του στο γειτονικό υγιή ιστό και έχει τη χειρότερη πρόγνωση από οποιαδήποτε άλλη κακοήθεια του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.

Ο κύριος λόγος για την άσχημη πρόγνωση δεν είναι μόνο η γρήγορη ανάπτυξη του όγκου αλλά και το γεγονός ότι έχει γίνει διείσδυση του όγκου στο υγιές εγκεφαλικό παρέγχυμα [2], με αποτέλεσμα να μην είναι εφικτός ο ακριβής εντοπισμός των ορίων του όγκου και της έκτασης της διάχυσης των καρκινικών κυττάρων, με τις συνήθεις απεικονιστικές μεθόδους (MRI, X-ray υπολογιστική τομογραφία (CT) και το PET).

Έτσι, μετά τη θεραπεία (χειρουργική εκτομή, ακτινοθεραπεία κλπ), τα κύτταρα που μένουν πίσω, οδηγούν σε αναγέννηση του όγκου [3, 4].

Η αποτελεσματική περιγραφή, κατανόηση και πολυκλιμακωτή μαθηματική και υπολογιστική προσομοίωση των βιολογικών μηχανισμών ανάπτυξης και της διάχυσης, που λαμβάνει χώρα μέσα στον εγκέφαλο είναι καθοριστικής σημασίας, αποτελεί πρόσφορο έδαφος για την έρευνα και ελκύει την προσοχή ολοένα και περισσότερων ερευνητών.

2.2 ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ

Ο υψηλός βαθμός πολυπλοκότητας των σχετικών φαινομένων δυσχεραίνει την αξιόπιστη περιγραφή της ανάπτυξης καρκινικών όγκων και της απόκρισής τους σε θεραπευτικά σχήματα. Τα μαθηματικά μοντέλα αποτελούν ένα ισχυρό εργαλείο για την ανάλυση των προβλημάτων της Βιολογίας. Επιτρέπουν την καλύτερη κατανόηση των βιολογικών διαδικασιών και της φυσιολογίας της ανάπτυξης ενός όγκου. Επίσης, συμβάλουν στην ποσοτικοποίηση της επιθετικότητας ενός όγκου για ένα συγκεκριμένο ασθενή με τον προσδιορισμό των χαρακτηριστικών του όγκου και της δυναμικής της ασθένειας, συμβάλλοντας έτσι στη βελτιώση των κλινικών αποτελεσμάτων και κατά συνέπεια την πρόβλεψη της ανάπτυξης και διάχυσης του όγκου.

Τέλος, τα μαθηματικά μοντέλα δύναται να διευκολύνουν την ιατρική έρευνα και να βελτιώσουν το σχεδιασμό εξατομικευμένης θεραπείας. Μέχρι σήμερα, η πρόγνωση των ασθενών βασίζεται στην ανάλυση ομάδων ασθενών με παρόμοια ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά. Η *in silico* (=στον υπολογιστή) Ιατρική μέσω της επαναδιατύπωσης της Ιατρικής ως αυστηρά αναλυτικής μαθηματικής επιστήμης και υπολογιστικής τεχνολογίας αποσκοπεί στο βέλτιστο εξατομικευμένο σχεδιασμό της θεραπευτικής στρατηγικής ανά ασθενή αλλά και στη διεξαγωγή κλινικών ελέγχων *in silico* [5].

2.3 ΣΧΟΛΕΣ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗΣ

Σε αυτό το πλαίσιο, έχουν αναπτυχθεί δύο βασικές σχολές προσομοίωσης του καρκίνου, που βασίζονται στη συνεχή και διακριτή προσέγγιση αντίστοιχα. Και οι δύο προσεγγίσεις αποκαλύπτουν ιδιαίτερες πτυχές του όγκου αλλά επιπλέον έχουν και συγκεκριμένους περιορισμούς.

Έτσι, συνδυάζοντας στο μέλλον, τη συνεχή με τη διακριτή προσέγγιση, μπορεί να προκύψει ένα περισσότερο ολοκληρωμένο μοντέλο διαχείρισης, τόσο της διάχυσης των γλοιωμάτων όσο και της απόκρισής τους σε πολύπλοκα θεραπευτικά σχήματα.

Πρόσφατα αναπτύχθηκαν τα υβριδικά μοντέλα που χρησιμοποιούν τόσο τη συνεχή μέθοδο όσο και τη διακριτή προσέγγιση.

2.3.1 Διακριτά Μοντέλα Ανάπτυξης Όγκου

Τα μοντέλα διακριτών μαθηματικών βασίζονται στη χρήση διακριτών μαθηματικών οντοτήτων και εννοιών όπως των κυτταρικών αυτομάτων, της ομαδοποίησης κυττάρων σε κλάσεις ισοδυναμίας με βάση διάφορα χαρακτηριστικά ή καταστάσεις στις οποίες βρίσκονται, των μηχανών πεπερασμένων καταστάσεων, της τεχνικής Monte Carlo κτλ. [6]-[14]. Κάθε κυτταρικό αυτόματο μπορεί να αντιστοιχεί σε ένα μεμονωμένο κύτταρο ή σε μία ομάδα βιολογικών κυττάρων, το οποίο εξελίσσεται σε διακριτό χώρο και χρόνο. Παράδειγμα τρισδιάστατου κυτταρικού αυτομάτου το οποίο δεν χρησιμοποιεί κανονικό πλέγμα είναι αυτό που ανέπτυξαν οι Kansal et al. [2].

Η διακριτή προσέγγιση μπορεί να περιγράψει μαθηματικά και να προσομοιώσει την απόκριση του όγκου στη θεραπεία βασισμένη στη θεώρηση διακριτών οντοτήτων και κανόνων της βιολογίας, όπως είναι διαφορετικές κατηγορίες κυττάρων (βλαστικά κύτταρα, κύτταρα περιορισμένου μιτωτικού δυναμικού ή προγονικά κύτταρα, διαφοροποιημένα κύτταρα), διαφορετικές φάσεις του κυτταρικού κύκλου (G1, S, G2, M), διαφορετικές ακτινοευαισθησίες και χημειοευαισθησίες [15-18].

Τα καρκινικά κύτταρα συνήθως παριστώνται από πίνακες μεταβλητών, που καθορίζουν τη θέση και την ταχύτητα τους στο χώρο, τη φάση που βρίσκονται στον κυτταρικό κύκλο κλπ [2, 19-21]. Επιπλέον, τα μοντέλα αυτά είναι σε θέση να περιγράψουν εύκολα ετερογενείς πληθυσμούς κυττάρων [22].

Ο Deisboeck et al. [23, 24] πρότεινε ότι οι όγκοι του εγκεφάλου, συμπεριφέρονται ως πολύπλοκα δυναμικά βιοσυστήματα και χρησιμοποίησε προσομοιώσεις στον υπολογιστή συμπεριλαμβάνοντας κυτταρικά αυτόματα και τεχνικές για επεξεργασία εικόνας.

2.3.2 Συνεχή Μοντέλα Ανάπτυξης Όγκου

Τα συνεχή μοντέλα εξετάζουν τους όγκους ως χωρική κατανομή των κυττάρων και δεν θεωρούν κάθε κύτταρο ως ξεχωριστή οντότητα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι υπολογιστικές απαιτήσεις να είναι μικρότερες.

Τα συνεχή μοντέλα επίσης μπορούν να προσεγγίσουν τις δυναμικές αλλαγές χημικών συστατικών όπως είναι η γλυκόζη, το οξυγόνο, τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα κλπ μέσα στον εγκεφαλικό ιστό [22]. Επιπλέον, μπορούν να λάβουν υπόψη τους την ετερογένεια των ιστών και την ανισοτροπία.

Όμως δεν μπορούν να προσομοιώσουν συγκεκριμένους κυτταρικούς παράγοντες, όπως για παράδειγμα το γενετικό αποτύπωμα των καρκινικών κυττάρων, που είναι σημαντικοί για τη διάχυση των καρκινικών κυττάρων στους παρακείμενους ιστούς. Επιπλέον, είναι λιγότερο αποτελεσματικά από τα διακριτά μοντέλα στην περιγραφή των χημειοτακτικών και απτοτακτικών αλληλεπιδράσεων των φυσιολογικών νευρικών ιών με τα καρκινικά κύτταρα [22] και έχουν περιορισμένες δυνατότητες στην αποτελεσματικό χειρισμό της πολυπλοκότητας της απόκρισης στη θεραπεία στο πολυκλιμακωτό πλαίσιο.

Η συνεχής προσέγγιση, βασίζεται στην εξίσωση διάχυσης - αντίδρασης [2, 25-39]. Οι παραδοχές σε κάθε προσέγγιση ποικίλουν από απλές παραδοχές, που σχετίζονται με ομογενή εγκεφαλικό ιστό, μέχρι εκείνες που σχετίζονται με μη ομογενή εγκεφαλικό ιστό με διαφορετικούς συντελεστές διάχυσης στη λευκή και τη φαιά ουσία στον εγκέφαλο που έχει πολύπλοκη γεωμετρία.

Τα πρώτα μοντέλα βασίστηκαν στην απλή εκθετική ανάπτυξη ενός συμπαγούς (συνήθως κακώθους) όγκου [40], που περιγράφεται από την εξίσωση (1) [41]:

$$N(t) = N(0)\exp(kt) \quad (1)$$

όπου ο αριθμός των κυττάρων $N(t)$ σε κάθε χρονική στιγμή t περιγράφεται ως συνάρτηση του αρχικού αριθμού κυττάρων $N(0)$ και του σταθερού ρυθμού ανάπτυξης k [41]. Το k εξαρτάται από την επιθετικότητα του όγκου. Αυτή η συνάρτηση είναι καταλληλότερη για τη μελέτη της αύξησης μικρών όγκων για ένα σύντομο χρονικό διάστημα [42].

Η εκθετική αύξηση είναι ο απλούστερος νόμος πολλαπλασιασμού. Η πρώτη εργασία σε έναν εκθετικά αυξανόμενο πληθυσμό έγινε από τον Malthus το 1798 [41].

Στη συνέχεια η δουλειά του Malthus, τροποποιήθηκε από τον Gompertz το 1825 [41]. Πάνω από ένα συγκεκριμένο μέγεθος, η εκθετική ανάπτυξη σταδιακά μειώνεται μέχρι να φτάσει ένα Μαλθουσιανό ασυμπτωτικό όριο N_{∞} . Η αρχική εκθετική ανάπτυξη που χαρακτηρίζεται από το ρυθμό ανάπτυξης k , περιορίζεται αργότερα σε έναν ασυμπτωτικό ρυθμό [41]:

$$\frac{\partial N}{\partial t} = kN \ln\left(\frac{N_{\infty}}{N}\right) \quad \{k, N_{\infty}\} > 0 \quad (2)$$

Ο λεγόμενος «Νόμος Αύξησης του Gompertz (Gompertz Growth Law)» έχει χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει το ρυθμό ανάπτυξης συμπαγών χωρίς αγγεία όγκων σε επίπεδο πληθυσμού [43, 44].

Αρκετά μοντέλα που βασίζονται στη συνεχή προσέγγιση, χρησιμοποιούν το Νόμο Αύξησης του Gompertz για να προσομοιώσουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων [45]. Τα μοντέλα αυτής της ομάδας [46, 47] θεωρούν ότι, καθώς αυξάνει το μέγεθος του όγκου, ο ρυθμός αύξησης μειώνεται εξαιτίας της μείωσης του διαθέσιμου χώρου και της παροχής θρεπτικών συστατικών [22].

Στο [48] περιγράφεται ένα μοντέλο που χρησιμοποιεί συνήθεις διαφορικές εξισώσεις, με τη βοήθεια των οποίων προσομοιώνονται οι πολλαπλασιαζόμενοι και οι κοιμώμενοι κυτταρικοί πληθυσμοί καθώς επίσης και οι ρυθμοί μετάβασης ανάμεσα στις δύο καταστάσεις. Ο συνολικός αριθμός κυττάρων ακολουθεί το Gompertz Law.

Ένα ακόμη μοντέλο που περιγράφει τη μεταβολή μίας μάζας m ενός οργανισμού με το χρόνο, συμπεριλαμβανομένων των συμπαγών όγκων, περιγράφεται στο [49]

$$\frac{dm}{dt} = am^{3/4} - bm \quad (3)$$

όπου $a, b =$ σταθερές.

Τα εκθετικά και Gompertzian κυτταρικά μοντέλα αποτελούν μια καλή προσέγγιση της μικροσκοπικής συμπεριφοράς του γλοιοβλαστώματος, η οποία δεν επηρεάζεται από τη φύση του περιβάλλοντος ιστού του εγκεφάλου [41].

Αξίζει να σημειωθεί ότι, αυτά τα μοντέλα δεν λαμβάνουν υπόψη τους την κατανομή των καρκινικών κυττάρων στο χώρο, κάτι που είναι κρίσιμο στον υπολογισμό της ανάπτυξης του όγκου, αφού καθορίζουν τη διήθηση του όγκου και κατά συνέπεια τα ακριβή όρια του όγκου. Το να ληφθεί υπόψη η έκταση της διήθησης του όγκου είναι απαραίτητη για διάφορους λόγους, όπως, για παράδειγμα, για την εκτίμηση του οφέλους της χειρουργικής εκτομής.

Πρόσφατες προσπάθειες έχουν γίνει για να προσομοιώσουν τη διηθητική συμπεριφορά του γλοιοβλαστώματος λαμβάνοντας υπόψη τις παραμέτρους διάχυσης [41]. Μεγάλη ήταν η συνεισφορά του Murray σε αυτό το πεδίο, ο οποίος στις αρχές της δεκαετίας του 1990, αναφέρθηκε στην αντίδραση – διάχυση [50], την οποία αργότερα περιέγραψε ως μία εξίσωση διατήρησης (conservation equation) [41, 51]:

Ρυθμός μεταβολής του καρκινικού κυτταρικού πληθυσμού = Διάχυση (κινητικότητα) των καρκινικών κυττάρων + καθαρός πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων

Με μαθηματικούς όρους μπορεί να γραφεί ως ακολούθως [50]:

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \bar{\nabla} \cdot \mathbf{J} + \rho \bar{c} \quad (4)$$

όπου $\bar{c}(\bar{x}, \bar{t})$ είναι ο αριθμός των κυττάρων στη θέση \bar{x} τη χρονική στιγμή \bar{t} , $\rho(\text{time}^{-1})$ παριστά τον καθαρό ρυθμό ανάπτυξης κυττάρων και περιλαμβάνει τον πολλαπλασιασμό και το θάνατο. Η ροή της διάχυσης των καρκινικών κυττάρων \mathbf{J} υπακούει στο νόμο του Fick [41], δηλαδή είναι ανάλογη με ανάδελτα της πυκνότητας των καρκινικών κυττάρων [50]

$$\mathbf{J} = \bar{D} \bar{\nabla} \bar{c} \quad (5)$$

όπου \bar{D} (distance²/time) είναι ο συντελεστής διάχυσης των καρκινικών κυττάρων.

Η εξίσωση της διάχυσης αποτελεί τη βάση για τα μοντέλα που βασίζονται στη διάχυση και μοντελοποιούν την διήθηση των καρκινικών κυττάρων στους παρακείμενους ιστούς [52-56].

Παλαιότερα μαθηματικά μοντέλα [57-61] χρησιμοποίησαν ένα θεωρητικό πλαίσιο για να περιγράψουν τη διηθητική φύση των γλοιωμάτων με και χωρίς

θεραπευτικά σχήματα απομονώνοντας δύο χαρακτηριστικά, τον πολλαπλασιασμό και τη διάχυση. Η διάχυση παριστά την ενεργή κινητικότητα των γλοιωματικών κυττάρων. Αυτά τα μοντέλα έδειξαν ότι η διάχυση είναι πιο σημαντική στον καθορισμό της επιβίωσης από ότι ο ρυθμός πολλαπλασιασμού του όγκου [50].

Επίσης, τα προαναφερόμενα θεωρητικά μοντέλα, τα οποία εξετάζουν τον εγκέφαλο σε δύο διαστάσεις, θεωρούν ότι ο εγκεφαλικός ιστός είναι ομογενής και κατά συνέπεια, τόσο ο συντελεστής διάχυσης, όσο και ο ρυθμός ανάπτυξης του όγκου έχουν σταθερή τιμή σε όλο τον εγκέφαλο [50]. Παρόλο που περιέχουν χονδροειδείς απλοποιημένες υποθέσεις μπόρεσαν να προβλέψουν τη συμπεριφορά υψηλού-, μεσαίου- ή χαμηλού βαθμού κακοήθειας γλοιωμάτων που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία καθώς επίσης και τη συμπεριφορά υψηλού βαθμού κακοήθειας γλοιωμάτων που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική εκτομή (Kreth et al, 1993) [50, 62].

Ο Burgess et al. [63] εφάρμοσε το μοντέλο σε τρεις διαστάσεις με σφαιρική συμμετρία και μελέτησε τη συμπεριφορά γλοιωμάτων μεσαίου βαθμού κακοήθειας σε σχέση με υψηλού ή χαμηλού βαθμού κακοήθειας γλοιώματα συνδυάζοντας διάφορες τιμές για τη διάχυση των κυττάρων (D) και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων (ρ). Διαπίστωσε ότι τα μεσαίου βαθμού κακοήθειας (μικρό ρ , υψηλό D) γλοιώματα με μεγάλη διηθητική συμπεριφορά μπορούσαν να έχουν χειρότερο χρόνο επιβίωσης ακόμη και από υψηλού βαθμού κακοήθειας (υψηλό ρ , υψηλό D) γλοιώματα.

Μία πολύ καλή μελέτη της διάχυσης των γλοιωμάτων δίνεται από τους Giese και Westphal (1996) [64], όπου αναφέρεται ότι η διαφορετική κινητικότητα των κυττάρων στη λευκή και στη φαιά ουσία έχει μεγάλη βιολογική σημασία. Συγκεκριμένα αναφέρεται ότι τα κύτταρα του γλοιώματος μεταναστεύουν πιο γρήγορα στη λευκή από ότι στη φαιά ουσία.

Η Swanson ανέπτυξε ένα μαθηματικό μοντέλο [65-69] για να ποσοτικοποιήσει τη δυναμική του χωροχρονικού πολλαπλασιασμού και διάχυσης των γλοιωμάτων μέσα σε μη ομογενή εγκεφαλικό ιστό στις τρεις διαστάσεις αξιοποιώντας δεδομένα από μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Το μοντέλο περιγράφει την εξέλιξη των γλοιωμάτων ξεκινώντας από μία συμπαγή μάζα περίπου 1 mm^3 , που αναπτύσσεται και διαχέεται στο γειτονικό ιστό [70]. Χρησιμοποίησε την πολύπλοκη δομή του εγκεφάλου και το γεγονός ότι τα κύτταρα του γλοιώματος έχουν υψηλότερη

κινητικότητα στη λευκή από ότι στη φαιά ουσία σύμφωνα με τις κλινικές παρατηρήσεις του Giese et al.

Μία επέκταση στο μοντέλο της Swanson περιγράφεται στο [71]. Σε αυτή την εργασία περιλαμβάνονται τα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας εφαρμόζοντας το κλασικό γραμμικό τετραγωνικό μοντέλο (Linear Quadratic model, LQ model) και χρησιμοποιώντας τις παραμέτρους της ακτινοβιολογίας.

Μία σειρά από δημοσιεύσεις ασχολούνται με τη μακροσκοπική μηχανική παραμόρφωση, που προκαλείται από την πίεση που ασκείται από τα καρκινικά κύτταρα στον περιβάλλοντα ιστό [72, 73]. Συνήθως αυτές οι προσεγγίσεις δεν λαμβάνουν υπόψη τους τη διάχυση των καρκινικών κυττάρων μέσα στον εγκέφαλο, για αυτό αν συνδυαστούν με τεχνικές βασισμένες στη διάχυση των γλοιομάτων θα μπορούσε να προκύψει ένα περισσότερο ολοκληρωμένη αντίληψη των φαινομένων.

Ο Clatz et al. [74, 75] ενσωμάτωσε στο μοντέλο του την πληροφορία για τον τανυστή διάχυσης, λαμβάνοντας υπόψη του την ανισοτροπική διαδικασία διάχυσης των κυττάρων και προσομοίωσε την παραμόρφωση της γύρω από τον όγκο περιοχής, που παρατηρείται εξαιτίας της πίεσης που αυτός ασκεί.

2.3.3 Υβριδικά Μοντέλα Ανάπτυξης Όγκου

Πρόσφατα, αναπτύχθηκαν τα υβριδικά μοντέλα [76-82], προκρίμενου να ξεπεραστούν κάποιοι περιορισμοί σε διακριτές προσεγγίσεις. Αυτά τα μοντέλα εκμεταλλεύονται τη συνεχή μέθοδο για να προσομοιώσουν το μικροπεριβάλλον του όγκου, και τη διακριτή προσέγγιση για να προσομοιώσουν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων.

Κάποια από αυτά τα μοντέλα είναι πολυεπίπεδα, συνδυάζοντας το μοριακό με το κυτταρικό επίπεδο [83-85].

Παρ' όλα αυτά, τα υβριδικά μοντέλα έχουν τους ίδιους περιορισμούς με τα διακριτά μοντέλα στο ότι δεν λαμβάνουν υπόψη τους το ιστικό επίπεδο και έχουν μεγάλο υπολογιστικό κόστος [22].

2.4 Η ΦΙΛΟΣΟΦΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ

Αντικείμενο της παρούσας εργασίας είναι η ανάπτυξη μίας πολυκλιμακωτής (tri-scale) μαθηματικής προσομοίωσης του υπερπολύπλοκου φυσικού φαινομένου του καρκίνου και πιο συγκεκριμένα της ανάπτυξης και της διάχυσης των γλοιωμάτων εντός του πραγματικού κλινικού περιβάλλοντος.

Ο όρος «πολυκλιμακωτή προσομοίωση» (multiscale modelling) υποδηλώνει την προσομοιωτική θεώρηση πολλών χωροχρονικών κλιμάκων της βιοπολυπλοκότητας συγχρόνως. Ο καρκίνος αποτελεί το κατεξοχήν παράδειγμα ασθένειας, η οποία εκφράζεται ιδιαίτερα έντονα σε όλες τις χωροχρονικές κλίμακες της βιοπολυπλοκότητας [5].

Αυτό το χαρακτηριστικό διαφοροποιεί θεμελιωδώς την πολυκλιμακωτή προσομοίωση βιολογικών συστημάτων από τις κλασικές προσομοιώσεις βιολογικών ή φυσιολογικών συστημάτων, δεδομένου ότι στην πολυκλιμακωτή προσομοίωση απαιτείται η διατύπωση και ο έλεγχος εφαρμοσιμότητας νέων αρχών (principles/principia) διαρκούς μεταφοράς πληροφορίας μεταξύ των κλιμάκων της βιοπολυπλοκότητας (π.χ. από τη μοριακή προς την κυτταρική, προς την ιστική, προς την οργανική, προς τη συστημική κλίμακα κτλ. και αντιστρόφως). Μία τέτοια αρχή, είναι η αρχή της «σύνοψης και μεταπήδησης» (“summarize and jump”).

Ο συνδυασμός τέτοιων αρχών με τη λεπτομερή μοντελοποίηση των κρίσιμων βιολογικών μηχανισμών σε πολλές χωροχρονικές κλίμακες συγχρόνως έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη πολυκλιμακωτών μηχανιστικών μοντέλων και προσομοιωτικών συστημάτων, όπως των Ογκοπροσομοιωτών (Oncosimulators) στην περίπτωση της Ογκολογίας. Τα εν λόγω μοντέλα, σε αντίθεση με τα ευρύτατα διαδεδομένα μέχρι σήμερα μοντέλα που βασίζονται σε γενικές στοχαστικές/στατιστικές μεθόδους και/ή σε μεθόδους μηχανικής μάθησης (όπως π.χ. νευρωνικά δίκτυα), που είναι γνωστές και σαν «μέθοδοι μαύρου κουτιού» ή “black box methods”, μπορούν να προσφέρουν σε βάθος, ποιοτική και ποσοτική κατανόηση των σύνθετων πολυκλιμακωτών βιολογικών φαινομένων, δηλαδή των φυσικών φαινομένων της ζώσας ύλης.

Όσον αφορά στην παρούσα διδακτορική διατριβή, η πολυκλιμακωτή (tri-scale) μαθηματική προσομοίωση της ανάπτυξης και της διάχυσης των γλοιωμάτων θα χρησιμεύσει ως πυρήνας του “Ογκοπροσομοιωτή του γλοιοβλαστώματος, που

βασίζεται στα συνεχή μαθηματικά (Continuous Mathematics Based GBM Oncosimulator).”

Ο σκοπός του μοντέλου και κατ’ επέκταση του Ογκοπροσομοιωτή, ύστερα από αυστηρούς κλινικούς ελέγχους, είναι να αποτελέσει ένα μελλοντικό εργαλείο, το οποίο θα προσφέρει μεγάλες δυνατότητες:

- Στην προσομοίωση, διερεύνηση, καλύτερη κατανόηση και εξερεύνηση των φυσικών φαινομένων της ανάπτυξης του όγκου και κατά συνέπεια της πρόγνωσης της εξέλιξής του και της απόκρισής του στη θεραπεία.

- Στον επιστημονικά θεμελιωμένο (rational) εξατομικευμένο σχεδιασμό της θεραπείας με την αξιοποίηση των ατομικών πολυκλιμακωτών δεδομένων του ασθενούς (μοριακών, ιστολογικών, απεικονιστικών κτλ. *συγχρόνως*) μέσω της διεξαγωγής πειραμάτων *in silico*, δηλαδή στον υπολογιστή.

- Στο σχεδιασμό νέων κλινικών ελέγχων καθώς και στην επιστημονική κατανόηση των αποτελεσμάτων τους

- Στη βελτιστοποίηση της θεραπείας του καρκίνου σε εξατομικευμένο πλαίσιο με την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών.

Η ροή εργασίας για τον Continuous Mathematics Based GBM Oncosimulator περιγράφεται με τα ακόλουθα στάδια (Εικόνα 2-1):

1. *Λήψη των δεδομένων ασθενούς.* Στο πρώτο βήμα πρέπει, για κάθε ασθενή, να συλλεχθούν τα δεδομένα, τα οποία περιλαμβάνουν απεικονιστικά δεδομένα (MRI, CT κλπ), ιστοπαθολογικά δεδομένα κλπ

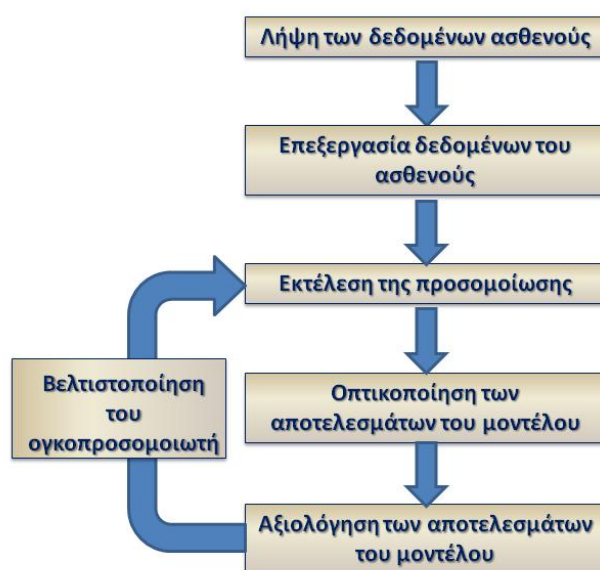
2. *Επεξεργασία δεδομένων του ασθενούς.* Γίνεται επεξεργασία των δεδομένων του ασθενούς, που έχουν συλλεχθεί κατά το προηγούμενο βήμα, προκειμένου να λάβουν την κατάλληλη μορφή για τον ογκοπροσομοιωτή. Στη συνέχεια, οι ανατομικές δομές ενδιαφέροντος ανασχηματίζονται στις τρεις διαστάσεις. Αυτός ο ανασχηματισμός παρέχει το πλαίσιο για την εφαρμογή των υπόλοιπων δεδομένων και την εκτέλεση της προσομοίωσης.

3. *Εκτέλεση της προσομοίωσης.* Γίνεται εκτέλεση του κώδικα για την ανάπτυξη του όγκου με εφαρμογή διαφόρων συνδυασμών τιμών παραμέτρων.

4. *Οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων του μοντέλου.* Η αναμενόμενη συμπεριφορά του όγκου οπτικοποιείται χρησιμοποιώντας διάφορες τεχνικές από την απλή γραφική παράσταση μέχρι την τρισδιάστατη εικονική πραγματικότητα.

5. *Αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του μοντέλου.* Τα αποτελέσματα, που παράγονται από τον ογκοπροσομοιωτή αξιολογούνται προσεκτικά από τον κλινικό ιατρό.

6. *Βελτιστοποίηση του ογκοπροσομοιωτή.* Τα αποτελέσματα του μοντέλου συγκρίνονται με πραγματικά δεδομένα. Αν το αποτέλεσμα της σύγκρισης δεν είναι ικανοποιητικό τότε γίνονται οι απαραίτητες βελτιώσεις στον ογκοπροσομοιωτή.



Εικόνα 2-1: Ογκοπροσομοιωτής. Διάγραμμα ροής Εργασιών

Το μοντέλο ενσωματώνει πολλαπλά επίπεδα της βιολογικής πολυπλοκότητας και αποτελεί μια «από κάτω προς τα επάνω» (bottom-up) προσομοιωτική προσέγγιση. Ξεκινάει από επίπεδα χαμηλότερης πολυπλοκότητας και συνεχίζει προς τα μακροσκοπικά απεικονιστικά δεδομένα ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, ο πολυκλιμακωτός (tri-scale) χαρακτήρας του μοντέλου αναφέρεται στην ταυτόχρονη θεώρηση του κυτταρικού επιπέδου (ρυθμός γέννησης και ρυθμός θανάτου καρκινικών κυττάρων, συντελεστής διάχυσης καρκινικών κυττάρων), του ιστικού επιπέδου (λευκή ουσία, φαιά ουσία, ENY, οστό) και του οργανικού επιπέδου (εγκέφαλος, κρανίο).

Στην παρούσα εργασία, η χωροχρονική προσομοίωση της ανάπτυξης του γλοιοβλαστώματος και της διάχυσής του στον περιβάλλοντα φυσιολογικό εγκεφαλικό

ιστό, βασίστηκε σε συνεχή μαθηματικά και προσεγγίστηκε από μαθηματικής πλευράς ως ένα πρόβλημα αρχικών και οριακών συνθηκών, που εξαρτάται από τις τιμές που δίνονται στα φυσικά όρια του πεδίου ορισμού.

Πρέπει να σημειωθεί ότι, σε ένα χωροχρονικό μοντέλο προσομοίωσης ανάπτυξης και διάχυσης όγκων, για την ακρίβεια και την αξιοπιστία του αποτελέσματος της, ο προσεκτικός χειρισμός των οριακών συνθηκών αποτελεί *sine qua non* προϋπόθεση. Η εφαρμογή ακατάλληλων οριακών συνθηκών οδηγεί σε αφύσικη συμπεριφορά του προς προσομοίωση συστήματος. Στην περίπτωση του γλοιοβλαστώματος, το κρανίο χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά πολύπλοκη δομή και συμπεριφέρεται ως αδιαβατική επιφάνεια κατά τη διάχυση.

Παρά το γεγονός της βαρύνουσας σημασίας των οριακών συνθηκών, δεν φαίνεται να υπάρχει στη βιβλιογραφία σαφής και αναλυτική αριθμητική μελέτη των οριακών συνθηκών στις τρεις διαστάσεις και για σύνορο τυχαίας γεωμετρίας.

Η καινοτομία του προτεινόμενου μοντέλου βασίζεται στο γεγονός ότι λαμβάνει υπόψη [22] τις αδιαβατικές οριακές συνθήκες, που υπαγορεύονται από την παρουσία του κρανίου για την περίπτωση των γλοιωμάτων και ειδικότερα για την περίπτωση του πολύμορφου γλοιοβλαστώματος και αποτυπώνει μία λεπτομερή, ρητή και εμπειριστατωμένη αριθμητική λύση των οριακών συνθηκών.

Η αριθμητική επίλυση του μη γραμμικού προβλήματος της τρισδιάστατης (3D) αντίδρασης-διάχυσης με αρχικές και ομογενείς οριακές συνθήκες Neumann, έγινε με τη μέθοδο των πεπερασμένων διαφορών Crank Nicolson. Η επίλυση του αλγεβρικού συστήματος, που προκύπτει με τη μέθοδο των πεπερασμένων διαφορών έγινε με τη βοήθεια της μεθόδου των συζυγών κλίσεων (conjugate gradient) στην ομογενή περίπτωση, ενώ στη μη ομογενή με τη βοήθεια της μεθόδου Biconjugate Gradient.

Το τετραδιάστατο υπολογιστικό προσομοιωτικό μοντέλο, που περιγράφεται στην παρούσα διδακτορική διατριβή και αναπτύχθηκε στο πλαίσιο των ευρωπαϊκών ερευνητικών προγραμμάτων: “ACGT: Advancing Clinicogenomic Trials on Cancer” (FP6-2005-IST-026996), “Contra Cancrum: Clinically Oriented Translational Cancer Multilevel Modeling” (FP7-ICT-2007-2-223979), “TUMOR: Transatlantic Tumor Model Repositories (FP7-ICT-2009.5.4-247754, “p-medicine: Personalized Medicine (FP7-ICT-2009.5.3-270089,” and “CHIC: Computational Horizons in Cancer (CHIC): Developing Meta- and Hyper-Multiscale Models and Repositories forIn

SilicoOncology” (FP7-ICT-2011–9–600841), χαρακτηρίζεται από ένα συνδυασμό γνωρισμάτων, όπως παρακάτω:

- Θεώρηση των πραγματικών απεικονιστικών δεδομένων του ασθενούς.
- Ενσωμάτωση στο μοντέλο πολλαπλών βασικών βιολογικών μηχανισμών.
- Δυνατότητα προσομοίωσης τόσο της ελεύθερης ανάπτυξης καρκινικών όγκων, όσο και της απόκρισής τους σε διάφορα ακτινοθεραπευτικά σχήματα.
- Δυνατότητα για τρισδιάστατη οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων, που διευκολύνει την ερμηνεία τους και προσφέρει βελτιωμένη αίσθηση της γεωμετρίας και της μακροσκοπικής δομής του θεωρούμενου καρκινικού όγκου.

Οι πλείστες από τις μαθηματικές και υπολογιστικές μεθόδους αν και παρουσιάζονται μέσω του χώρου της Βιοϊατρικής/Βιοτεχνολογίας έχουν πολύ γενικότερες εφαρμογές σε εντελώς διαφορετικούς χώρους. Η μαθηματική μελέτη είναι εφαρμόσιμη σε παρόμοια χωροχρονικά φαινόμενα της φυσικής, της χημείας και της βιολογίας, που βασίζονται στη διάχυση όπως για παράδειγμα είναι η εμβρυική ανάπτυξη, η ανάπτυξη των ιστών γενικά, καθώς και η διαφοροποίηση των ιστών.

Για τον έλεγχο της αξιοπιστίας του μαθηματικού μοντέλου πραγματοποιήθηκαν εκτεταμένοι έλεγχοι και παραμετρικές μελέτες *in silico* για διάφορες ακανόνιστες γεωμετρίες. Οι έλεγχοι, οι οποίοι έγιναν σε ένα εικονικό όγκο τοποθετημένο σε αληθινό εγκέφαλο, φαίνεται να ικανοποιούν την αναμενόμενη μακροσκοπική συμπεριφορά του πολύμορφου γλοιοβλαστώματος, συμπεριλαμβανομένης της αδιαβατικής συμπεριφοράς του κρανίου. Η αναμενόμενη μακροσκοπική συμπεριφορά του πολύμορφου γλοιοβλαστώματος βασίστηκε σε συγκεκριμένα δημοσιευμένα κλινικά απεικονιστικά δεδομένα.

Για τον περαιτέρω έλεγχο της πολυκλιμακωτής προσομοίωσης (multiscale modelling) της ανάπτυξης και διάχυσης του πολύμορφου γλοιοβλαστώματος στους γύρω υγιείς ιστούς, το πρόβλημα λύθηκε για δύο περιπτώσεις, την ομογενή και τη μη ομογενή. Η πρώτη περίπτωση θεωρεί μία ομογενή απεικόνιση του φυσιολογικού ιστού του εγκεφάλου ενώ η δεύτερη περίπτωση κάνει διαχωρισμό ανάμεσα στη λευκή ουσία, τη φαιά ουσία και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Η μη ομογενής απεικόνιση του φυσιολογικού εγκεφαλικού ιστού αποτελεί μία πιο αξιόπιστη απόδοση της πραγματικότητας συγκριτικά με την αντίστοιχη ομογενή.

Και στις δύο περιπτώσεις, η αντιμετώπιση βασίζεται στη συνεχή μαθηματική προσέγγιση, που επικεντρώνεται γύρω από τη μερική διαφορική εξίσωση της αντίδρασης - διάχυσης. Συμπεριλαμβάνεται δε, μία καινοτόμα, σαφής, ακριβής και διεξοδική αριθμητική μελέτη των τρισδιάστατων αδιαβατικών οριακών συνθηκών Neumann, που υπαγορεύονται από το κρανίο.

Για να επιβεβαιωθεί ο πραγματισμός των προβλέψεων και των δύο μοντέλων, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από βιβλιογραφία, που αφορούσαν στο εύρος των τιμών του χρόνου διπλασιασμού για το γλοιοβλάστωμα.

Η εργασία ακολουθεί την παρακάτω δομή:

Στο πρώτο κεφάλαιο «**Ενδοκρανιακοί Όγκοι – Γλοιοβλάστωμα**» αναφέρονται γενικά στοιχεία για τη νόσο του καρκίνου και του γλοιοβλαστώματος ειδικότερα.

Στο δεύτερο κεφάλαιο «**Βιβλιογραφική επισκόπηση μοντέλων ανάπτυξης όγκων – Η φιλοσοφία της παρούσας προσέγγισης**» περιγράφονται μοντέλα διαφόρων ερευνητών και γίνεται μία σύντομη αναφορά στο υπολογιστικό μοντέλο, που αναπτύχθηκε στα πλαίσια της διατριβής καθώς επίσης και τις αρχές που διέπουν την προσέγγιση που αναπτύχθηκε.

Στο τρίτο κεφάλαιο “**Μαθηματική Προσομοίωση**” γίνεται μία λεπτομερής περιγραφή των αρχών που διέπουν τη προσέγγιση που αναπτύχθηκε, των θεωρούμενων βασικών βιολογικών μηχανισμών και των μαθηματικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για την επίλυση του πολύπλοκου συστήματος αντίδρασης – διάχυσης με αρχικές και οριακές συνθήκες, που προσομοιώνει την ανάπτυξη του γλοιοβλαστώματος.

Υλοποιήθηκαν δύο παραλλαγές του μοντέλου, η μία παραλλαγή αφορά ομογενή εγκέφαλο και η άλλη μη ομογενή. Στη δεύτερη περίπτωση λαμβάνεται υπόψη η δομή του ανθρώπινου εγκεφάλου (λευκή ουσία, φαιά ουσία και ENY). Στο τέταρτο κεφάλαιο «**Τετραδιάστατη προσομοίωση ανάπτυξης γλοιοβλαστώματος σε ομογενές πλαίσιο**» και πέμπτο κεφάλαιο «**Τετραδιάστατη προσομοίωση ανάπτυξης γλοιοβλαστώματος σε μη ομογενές πλαίσιο**» παρουσιάζονται και αναλύονται τα αποτελέσματα εφαρμογής του μοντέλου για την ανάπτυξη του όγκου σε πραγματικό εγκέφαλο για διάφορες τιμές των παραμέτρων, που χρησιμοποιούνται ως είσοδο στο μοντέλο και για διάφορες χρονικές στιγμές. Η επικύρωση και επαλήθευση του μοντέλου πραγματοποιείται μέσω συγκρίσεων με πραγματικά

κλινικά δεδομένα που υπάρχουν διαθέσιμα στη βιβλιογραφία. Επιπλέον, γίνεται σύγκριση των αποτελεσμάτων του μοντέλου για την περίπτωση της ομογενούς και της μη ομογενούς προσέγγισης.

Τέλος, στο έκτο κεφάλαιο «**Συμπεράσματα και προτεινόμενη μελλοντική εργασία**», διατυπώνονται συμπεράσματα και περιγράφεται η μελλοντική εργασία που αποσκοπεί στη βελτίωση και ολοκλήρωση του μοντέλου.

Αναφορές

- [1] Alvord Jr EC, Shaw CM. Neoplasms affecting the nervous system of the elderly. In: Duckett S, editor. *The Pathology of the Aging Human Nervous System*. Philadelphia: Lea and Fabiger; 1991. p. 210–86
- [2] Kansal AR, Torquato S, Harsh GR, Chiocca EA and Deisboeck TS, Simulated brain tumour growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton, *J Theoret Biol* (2000) 203:367–382.
- [3] K. Swanson, EC Alvord Jr, J.D. Murray, Dynamics of a model for brain tumours reveals a small window for therapeutic intervention, *Discrete and Continuous Dynamical Systems*. 4(1) (2004) 289-295.
- [4] Nazzaro JM, Neuwelt EA: The role of surgery in the management of supranterorial intermediate and high-grade astrocyomas in adults. *J Neurosurg* 73:331-344, 1990.
- [5] Γ. Σταματάκος, «Πολυκλιμακωτή Προσομοίωση της Ασθένειας του Καρκίνου και In Silico Ιατρική". <http://mfol.ece.ntua.gr/multi-scalar-simulation-of-cancer-desease-and-in-silico-medicine/> (2014).
- [6] Duchting W and Vogelsaenger T, Recent progress in modelling and simulation of three-dimensional tumour growth and treatment, *BioSystems* (1985) 18:79–91.
- [7] Ginsberg T, Ulmer W and Duchting W, Computer simulation of fractionated radiotherapy: further results and their relevance to percutaneous irradiation and 3rachytherapy, *Strahlenther Onkol* (1993) 169:304–310.
- [8] Stamatakos GS, Dionysiou DD, Zacharaki EI, Mouravliansky NA, Nikita KS and Uzunoglu NK, In silico radiation oncology: combining novel simulation algorithms with current visualization techniques, *Proceedings of the IEEE* (2002) 90(11):1764–1777.

- [9] Stamatakos GS, Antipas VP, Uzunoglu NK and Dale RG, A four dimensional computer simulation model of the in vivo response to radiotherapy of glioblastoma multiforme: studies on the effect of clonogenic cell density, *Br J Radiol* (2006) 79:389–400.
- [10] Stamatakos GS, Antipas VP and Uzunoglu NK, A Spatiotemporal, Patient Individualized Simulation Model of Solid Tumour Response to Chemotherapy in Vivo: The Paradigm of Glioblastoma Multiforme Treated by Temozolomide, *IEEE Trans Biomed Eng* (2006) 53:1467–1477.
- [11] Stamatakos GS, Dionysiou DD, Graf NM, Sofra NA, Desmedt C, Hoppe A, Uzunoglu N and Tsiknakis M, The Oncosimulator: a multilevel, clinically oriented simulation system of tumour growth and organism response to therapeutic schemes. Towards the clinical evaluation of in silico oncology, *Proceedings of EMBS 2007*, IEEE press, 2007, pp.6628-6631.
- [12] Dionysiou DD, Stamatakos GS, Uzunoglu NK, Nikita KS and Marioli A, A four-dimensional simulation model of tumour response to radiotherapy in vivo: parametric validation considering radiosensitivity, genetic profile and fractionation, *J Theor Biol* (2004) 230:1–20. Κεφάλαιο 2 73
- [13] Dionysiou DD, Stamatakos GS, Uzunoglu NK and Nikita KS, A computer simulation of in vivo tumour growth and response to radiotherapy: New algorithms and parametric results, *Comp Biol Med* (2006) 36:448–464.
- [14] Dionysiou DD and Stamatakos GS, Applying a 4D multiscale in vivo tumour growth model to the exploration of radiotherapy scheduling: the effects of weekend treatment gaps and p53 gene status on the response of fast growing solid tumours, *Cancer Inform* (2006) 2:113–121.
- [15] Stamatakos GS, Dionysiou DD, Zacharaki EI, Mouravliansky NA, Nikita KS, Uzunoglu NK (2002) In silico radiation oncology: combining novel simulation algorithms with current visualization techniques. *Proc IEEE, Special Issue on Bioinformatics: Advances and Challenges* 90 (11):1764-1777.
- [16] Stamatakos GS, Kolokotroni EA, Dionysiou DD, Georgiadi ECh, Desmedt C (2010) An advanced discrete state - discrete event multiscale simulation model of the response of a solid tumour to chemotherapy: Mimicking a clinical study. *Journal of Theoretical Biology* 266:124-139.

- [17] Stamatakos G (2011) In Silico Oncology: PART I Clinically oriented cancer multilevel modeling based on discrete event simulation. In: T. S. Deisboeck and G. S. Stamatakos (ed) *Multiscale Cancer Modeling*. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, Florida, USA, (ISBN: 9781439814406).
- [18] Stamatakos GS, Georgiadi ECh, Graf N, Kolokotroni EA and Dionysiou DD (2011) Exploiting Clinical Trial Data Drastically Narrows the Window of Possible Solutions to the Problem of Clinical Adaptation of a Multiscale Cancer Model. *PLoS One* 6(3):e17594.
- [19] Wolfram S: *Cellular Automata and Complexity: Collected Papers*. USA: Addison-Wesley; 1994.
- [20] Drasdo D: Coarse graining in simulated cell populations. *ACS* 2005, 8(2–3):319–363.
- [21] H. Hatzikirou, A. Deutsch, Cellular automata as microscopic models of cell migration in heterogeneous environments, *Curr Top Dev Biol.* 81 (2008) 401-434.
- [22] M. Papadogiorgaki, P. Koliou, X. Kotsiakis and M. Zervakis, Mathematical modelling of spatio-temporal glioma evolution, *Theoretical Biology and Medical Modelling.* 10 (2013) 47.
- [23] Deisboeck T and Stamatakos G (Eds), *Multiscale Cancer Modeling*, CRC Press Boca Raton, Florida, USA, 2010.
- [24] Deisboeck T. Pattern of self-organization in tumour systems: complex growth dynamics in a novel brain tumour spheroid model. *Cell Prolif* 2001;34:115– 34.
- [25] Murray JD (2003) *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications* 3rd edn. Springer-Verlag Inc., New York.
- [26] Swanson KR (2008) Quantifying glioma cell growth and invasion in vitro. *Mathematical and Computer Modelling* 47:638–648.
- [27] Clatz O, Bondiau PY, Delingette H, Sermesant , Warfield SK, Malandain G, Ayache N (2004) *Brain Tumour Growth Simulation*. Institute National de Recherché en Informatique et en Automatique, Rapport de recherché, 5187.
- [28] Clatz O, Sermesant M, Bondiau PY, Delingette H, Warfield SK, Malandain G and Ayache N (2000) Realistic simulation of the 3-D growth of brain tumours in MR images coupling diffusion with biomechanical deformation *IEEE Trans Med Imaging* 24(10):1334-46.

- [29] Macklin P, Lowengrub JS (2008) A New Ghost Cell/Level Set Method for Moving Boundary Problems: Application to Tumour Growth. *J Sci Comput* 35:266–299.
- [30] Clatz O, Bondiau P, Delingette H, Malandain G, Sermesant M, Warfield S and Ayache N (2004) In Silico Tumour Growth: Application to Glioblastomas. *MICCAI* 3217:337–345.
- [31] Becker S, Jungmann JO, Mang A and Buzug TM (2010) An Adaptive Landmark Scheme for Modeling Brain Deformation in Diffusion-Based Tumour Growth. *IFMBE Proceedings* 25/4:41-44.
- [32] McCorquodale P, Collela P and Johansen H (2001) A cartesian grid embedded boundary method for the heat equation in irregular domains. *J Computational Physics* 173:620-635.
- [33] Wise SM, Lowengrub JS, Frieboes HB, Cristini V (2008) Three-dimensional multispecies nonlinear tumour growth—I Model and numerical method. *Journal of Theoretical Biology* 253:524– 543.
- [34] Konukoglou E, Clatz O, Delingette H and Ayache N (2011) Personalization to Brain Gliomas Characterization and Radiotherapy Planning. In: T.Deisboeck and G.Stamatakis (Ed) *Multiscale Cancer Modelling*, Chapman & Hall / CRC Press. Boca Raton, FL, pp 385-406.
- [35] Frieboes HB, Lowengrub JS, Wise S, Zheng X, Macklin P, Bearer EL, Cristini V (2007) Computer simulation of glioma growth and morphology. *Neuroimage* 37:S59-S70.
- [36] Milotti E, Chignola R (2010) Emergent Properties of Tumour Microenvironment in a Real-Life Model of Multicell Tumour Spheroids. *PLoS One* 5(11):e13942.
- [37] Cruywagen G, Woodward D, Tracqui P, Bartoo G, Murray J, Alvord E (1995) The modeling of diffusive tumours. *J Biol Systems* 3:937-45.
- [38] Woodward DE, Cook J, Tracqui P, Cruywagen GC, Murray JD and Alvord EC (1996) A mathematical model of glioma growth: the effect of extent of surgical resection. *Cel Prolif* 29:269-288.
- [39] Burgess PK, Kulesa PM, Murray JD, Alvord EC (1997) The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a three-dimensional mathematical model of gliomas. *J.Neuropathol. Exp Neurol* 56:704-713.

- [40] H. E. Skipper, F. M. Schabel, and H. H. Lloyd, Dose-response and tumour cell repopulation rate in chemotherapeutic trials, *Adv. Cancer Chemother.*, 1 (1979), 205–253.].
- [41] O. Clatz, M. Sermesant, P.Y.Bondiau, H. Delingette, S. K. Warfield, G. Malandain, N. Ayache, Realistic Simulation of the 3D Growth of Brain Tumours in MR Images Coupling Diffusion with Biomechanical Deformation, *IEEE Trans Med Imaging*. 24(10) (2005) 1334–1346.
- [42] M. W. Retsky, D. E. Swartzendruber, R. H. Wardwell, and P. D. Bame, “Is gompertzian or exponential kinetics a valid description of individual human cancer growth?” *Med Hypotheses*, vol. 33, no. 2, pp. 95–106, October 1990
- [43] J. A. Lazareff, R. Suwinski, R. De Rosa, R. R. De, and C. E. Olmstead, Tumour volume and growth kinetics in hypothalamic-chiasmatic pediatric low grade gliomas, *Pediatr Neurosurg*, vol. 30, no. 6, pp. 312–9, June 1999.
- [44] Z. Bajzer, Gompertzian growth as a self-similar and allometric process, *Growth Dev Aging*, vol. 63, no. 1-2, pp. 3–11, Spring-Summer 1999.
- [45] Preziosi L: *Cancer Modelling and Simulation*. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC Press; 2003
- [46] Paltanea M, Tabirca S, Chen YJ, Tangney M: Cancer prediction modeling from volumetric data. In *Proceedings of the 11th International Symposium on Symbolic and Numeric Algorithms for Scientific Computing: 26–29 September 2009; Timisoara; Romania*. Washington: IEEE Computer Society; 2009:162–167.
- [47] Simeoni M, Magni P, Cammia C, De Nicolao G, Croci V, Pesenti E, Germani M, Poggesi I, Rocchetti M: Predictive pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of tumour growth kinetics in xenograft models after administration of anticancer agents. *Cancer Res* 2004, 64:1094–1101
- [48] Kozusko F, Bajzer Z: Combining Gompertzian growth and cell population dynamics. *Math Biosci* 2003, 185(2):153–167
- [49] G. B. West, J. H. Brown, and B. J. Enquist, A general model for ontogenetic growth, *Nature*, 413 (2001), 628–631.
- [50] Murray JD. *Mathematical Biology*. 3rd ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2002

- [51] KR Swanson , C. Bridge , JD Murray , EC Alvord Jr. , Virtual and real brain tumours: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion, *J Neurol Sci.* 216(1) (2003)1-10.
- [52] H.B. Frieboes, J.S. Lowengrub, S. Wise X. Zheng, P. Macklin, E.L. Bearer, V. Cristini, Computer simulation of glioma growth and morphology, *Neuroimage.* 37(2007) S59–S70.
- [53] P. McCorquodale, P. Collela and H. Johansen, A cartesian grid embedded boundary method for the heat equation in irregular domains, *J. Computational Physics.* 173 (2001) 620-635.
- [54] S.M. Wise, J.S. Lowengrub, H.B. Frieboes, V. Cristini, Three-dimensional multispecies nonlinear tumour growth—I Model and numerical method, *Journal of Theoretical Biology.* 253 (2008) 524– 543.
- [55] E. Konukoglu, O. Clatz, H. Delingette and N. Ayache, Personalization to Brain Gliomas Characterization and Radiotherapy Planning in: T.Deisboeck and G.Stamatakis (Eds.), *Multiscale Cancer Modelling*, Chapman & Hall / CRC Press, Boca Raton, FL, 2011, pp 385-406.
- [56] E. Milotti, R. Chignola, Emergent Properties of Tumour Microenvironment in a Real-Life Model of Multicell Tumour Spheroids, *PLoS One.* 2010;5(11):e13942.
- [57] P. Tracqui, “From passive diffusion to active cellular migration in mathematical models of tumour invasion,” *Acta Biotheoretica*, vol. 43, no. 4, pp. 443–464, Dec 1995.
- [58] P. K. Burgess, P. M. Kulesa, J. D. Murray, E. C. J. Alvord, and J. Alvord EC, The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a three-dimensional mathematical model of gliomas, *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 56, no. 6, pp. 704–13, June 1997.
- [59] P. Tracqui, G. Cruywagen, D. Woodward, G. Bartoo, J. Murray, and E. Alvord Jr, A mathematical model of glioma growth: the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth, *Cell Proliferation*, vol. 28, no. 1, pp. 17–31, Jan 1995.
- [60] Cruywagen GC, Woodward DE, Tracqui P, Bartoo GT, Murray JD, Alvord Jr EC. The modeling of diffusive tumours. *J Biol Syst* 1995;3: 937–45.

- [61] Woodward DE, Cook J, Tracqui P, Cruywagen GC, Murray JD, Alvord Jr EC. A mathematical model of glioma growth: the effect of extent of surgical resection. *Cell Prolif* 1996;29:269– 88.
- [62] KR Swanson, EC Alvord Jr and JD Murray, Virtual brain tumours (gliomas) enhance the reality of medical imaging and highlight inadequacies of current therapy, *British Journal of Cancer*. 86 (2002) 14 – 18.
- [63] Burgess PK, Kulesa PM, Murray JD, Alvord Jr EC. The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a three-dimensional mathematical model of gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56:704–13.
- [64] Giese A, Kluwe L, Laube B, Meissner H, Berens M, Westphal M. Migration of human glioma cells on myelin. *Neurosurgery* 1996;38: 755–64.
- [65] Swanson KR, *Mathematical Modeling of the Growth and Control of Tumours*. PhD thesis. University of Washington; 1999.
- [66] Swanson KR, Alvord Jr EC, Murray JD. A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. *Cell Prolif* 2000:317–30.
- [67] Swanson KR, Alvord Jr EC. A biomathematical and pathological analysis of an untreated glioblastoma. 7th European Congress of Neuropathology (Helsinki, Finland); 2002 p. 28.
- [68] Swanson KR, Alvord Jr EC, Murray JD. Quantifying efficacy of chemotherapy of brain tumours (gliomas) with homogeneous and heterogeneous drug delivery. *Acta Biotheor* 2002;50:223–37.
- [69] Swanson KR, Alvord Jr EC, Murray JD. Virtual brain tumours (gliomas) enhance the reality of medical imaging and highlight inadequacies of current therapy. *Br J Can* 2002;86:14– 8.
- [70] KR Swanson, EC Alvord Jr, JD Murray, Dynamics of a model for brain tumours reveals a small window for therapeutic intervention, *DISCRETE AND CONTINUOUS DYNAMICAL SYSTEMS*. 4 (2004) 1.
- [71] R. Rockne, E. C. Alvord Jr., J. K. Rockhill, K. R. Swanson, A mathematical model for brain tumour response to radiation therapy, *J. Math. Biol.*, 58 (2009), 561–578.
- [72] S. Ji, D.W. Roberts, A. Hartov and K.D. Paulsen, Brain–skull contact boundary conditions in an inverse computational deformation model, *Med Image Anal*. 13 (2009) 659–672.

- [73] S. Ji, D.W. Roberts, A. Hartov and K.D. Paulsen, Brain–skull contact boundary conditions in an inverse computational deformation model, *Med Image Anal.* 13 (2009) 659–672.
- [74] Clatz O, Sermesant M, Bondiau PY et al. (2005) Realistic simulation of the 3-D growth of brain tumours in MR images coupling diffusion with biomechanical deformation. *IEEE Trans Med Imaging* 24(10):1334-1346.
- [75] O. Clatz, P. Bondiau, H. Delingette, G. Malandain, M. Sermesant, S. Warfield and N. Ayache, In *Silico Tumour Growth: Application to Glioblastomas*, MICCAI. 3217 (2004) 337–345.
- [76] Rejniak KA, Anderson AR: Hybrid models of tumour growth. *Wiley Inter Rev* 2010, 3:115–125.
- [77] Anderson ARA: A hybrid mathematical model of solid tumour invasion: the importance of cell adhesion. *Math Med Biol* 2005, 22(2):163–186.
- [78] Anderson ARA, Chaplain MAJ, Newman EL, Steele RJC, Thompson AM: Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis. *J Theor Med* 2000, 2:129–151.
- [79] Gerlee P, Anderson ARA: A hybrid cellular automaton model of clonal evolution in cancer: The emergence of the glycolytic phenotype. *J Theor Biol* 2008, 250:705–722.
- [80] Jeon J, Quaranta V, Cummings PT: An off-lattice hybrid discrete-continuum model of tumour growth and invasion. *Biophys J* 2010, 98:37–47.
- [81] Kim Y, Stolarska MA: A hybrid model for tumour spheroid growth In *Vitro I: theoretical development and early results*. *Math Mod Meth Appl Sc* 2007, 17:1773–1798. [World Scientific Publishing Company].
- [82] Perfahl H, Byrne HM, Chen T, Estrella V, Alarcon T, Lapin A, Gatenby RA, Gillies RJ, Lloyd MC, Maini PK, Reuss M, Owen MR: Multiscale modelling of vascular tumour growth in 3D: the roles of domain size and boundary conditions. *PloS One* 2011, 6(4):e14790. [World Scientific Publishing Company].
- [83] Jiang Y, Pjesivac-Grbovic J, Cantrell C, Freyer JP: A multiscale model for avascular tumour growth. *Biophys J* 2005, 89:3884–3894. [World Scientific Publishing Company, Ribba B, Alcon T, Marron K, Maini PK, Agur Z: The use of hybrid cellular automaton models for improving cancer therapy. *ACRI, LNCS* 2004, 3305:444–453. [Springer].

- [84] Mallet DG, Pillis LGD: A cellular automata model of tumour-immune system interactions. *J Theor Biol* 2006, 239(3):334–350. [World Scientific Publishing Company].
- [85] Gao X, Tangney M, Tabirca S: A multiscale model for hypoxia-induced avascular tumour growth. In *Proceedings of the International Conference on Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics (IPCBEE): 26–28 February 2011; Singapore. Volume 5. Singapore: IACSIT Press; 2011:53–58.*

Μαθηματική Προσομοίωση

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γενική εξίσωση διάχυσης - αντίδρασης μπορεί να εφαρμοστεί σε ένα ευρύ φάσμα φυσικών, χημικών και βιοιατρικών φαινομένων. Στο πλαίσιο της βιολογίας του καρκίνου και της ογκολογίας, η διάχυση θεωρείται ως ένα από τα θεμελιώδη φαινόμενα, που διέπουν τη διάχυση του όγκου στους γειτονικούς φυσιολογικούς ιστούς. Το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα αποτελεί πολύ επιθετικό όγκο εγκεφάλου και ένα κλασσικό παράδειγμα διηθητικού όγκου. Τα κύτταρα του γλοιοβλαστώματος διαχέονται κατά μήκος δομών όπως είναι οι μυελινωμένοι άξονες της λευκής ουσίας.

Στο παρόν κεφάλαιο περιγράφεται το υπολογιστικό μοντέλο, που αναπτύχθηκε στα πλαίσια της διατριβής. Αρχικά παρουσιάζονται οι αρχές που διέπουν την προσέγγιση που αναπτύχθηκε. Στη συνέχεια περιγράφονται οι θεωρούμενοι βασικοί βιολογικοί μηχανισμοί και γίνεται λεπτομερής περιγραφή των μαθηματικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για την επίλυση του πολύπλοκου συστήματος αντίδρασης – διάχυσης με αρχικές και οριακές συνθήκες, που προσομοιώνει την ανάπτυξη του γλοιοβλαστώματος [1, 2].

3.2 ΒΑΣΙΚΗ ΕΞΙΣΩΣΗ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ

Το υπολογιστικό μοντέλο που περιγράφεται παρακάτω, ενσωματώνει πολλαπλά επίπεδα της βιολογικής πολυπλοκότητας και αποτελεί μια «από κάτω προς τα επάνω» (bottom-up) προσομοιωτική προσέγγιση. Σύμφωνα με την προσέγγιση, που βασίζεται στη διάχυση – αντίδραση (diffusion-reaction) ο όγκος θεωρείται μία χωρο - χρονική κατανομή συνεχούς κυτταρικής πυκνότητας, η οποία ακολουθεί το γενικό νόμο διάχυσης – αντίδρασης [3] που οδηγεί στη μερική παραβολική διαφορική

εξίσωση. Ένα μεμονωμένο καρκινικό κύτταρο μπορεί να αποτελέσει τον αρχικό όγκο σε ένα τρισδιάστατο μέσο.

Η ανάπτυξη του όγκου και η διήθησή του στους παρακείμενους υγιείς ιστούς μπορεί να περιγραφεί ως ακολούθως [4, 5]:

$$\begin{aligned} \text{Ρυθμός μεταβολής του καρκινικού κυτταρικού πληθυσμού} = \\ \text{διάχυση (κινητικότητα) των καρκινικών κυττάρων} + \\ \text{καθαρός πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων} - \\ \text{απώλεια των καρκινικών κυττάρων εξαιτίας της θεραπείας} \end{aligned}$$

Στην περίπτωση του γλοιοβλαστώματος, η περιοχή ενδιαφέροντος, που προσομοιώνεται περιλαμβάνει τμήμα του κρανίου. Το κρανίο συμπεριφέρεται ως αδιαβατική επιφάνεια για τη διάχυση του όγκου του εγκεφάλου, αποκλείοντας τη διαφυγή κυττάρων πέρα από αυτό. Ως αποτέλεσμα του παραπάνω, η μαθηματική αντιμετώπιση των βιοφυσικών διαδικασιών, που λαμβάνουν χώρα στην περιοχή των ανατομικών ορίων πρέπει να ικανοποιούν συγκεκριμένους περιορισμούς. Οριακές συνθήκες μηδενικής ροής πρέπει να εφαρμοστούν στα ανατομικά όρια της επιφάνειας του κρανίου. Έτσι, αν Ω είναι η περιοχή του εγκεφάλου στην οποία η εξίσωση διάχυσης πρέπει να λυθεί, η οποία αποτελεί την πιο αντιπροσωπευτική εξίσωση μεταξύ των παραβολικών εξισώσεων, η προηγούμενη πρόταση μπορεί να διατυπωθεί μαθηματικά μέσω της ακόλουθης διαφορικής εξίσωσης με αρχική και οριακή συνθήκη [6]:

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial c(\vec{x}, t)}{\partial t} &= \nabla \cdot (D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x}, t)) + \rho c(\vec{x}, t) - G(t)c(\vec{x}, t) \text{ in } \Omega \\ c(\vec{x}, 0) &= f(\vec{x}), \quad \text{initial condition} \\ \hat{n} \cdot D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x}, t) &= 0 \text{ on } \partial\Omega, \quad \text{Neumann boundary condition} \end{aligned} \right\} \quad (3-1)$$

Η μεταβλητή c είναι η άγνωστη εξαρτημένη μεταβλητή και υποδηλώνει τη συγκέντρωση των κυττάρων σε οποιοδήποτε χωρικό σημείο ορίζεται από το διάνυσμα θέσης \vec{x} και χρόνο t . Ο όρος ρ παριστά τον καθαρό ρυθμό ανάπτυξης του όγκου και περιλαμβάνει πολλαπλασιασμό, απόπτωση και νέκρωση που οφείλεται στην έλλειψη οξυγόνου και παροχής θρεπτικών συστατικών. Το \hat{n} είναι το μοναδιαίο διάνυσμα κάθετο στο όριο $\partial\Omega$ του χωρίου Ω και f είναι μία γνωστή συνάρτηση, που ορίζει την αρχική χωρική κατανομή των κακοηθών κυττάρων. Ο παράγοντας $G(t)$ αντιπροσωπεύει τη θεραπεία (για παράδειγμα χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία,

συνδυασμός θεραπειών κλπ). Σε μία πρώτη προσέγγιση ο $G(t) = k$ μπορεί να θεωρηθεί σταθερός. Μία πιο ρεαλιστική υπόθεση είναι να δοθούν στο $G(t)$ διαφορετικές τιμές για διαφορετικά χρονικά διαστήματα που θα αντικατοπτρίζουν διάφορα χημειοθεραπευτικά και/ή ακτινοθεραπευτικά σχήματα. Η παράμετρος D υποδηλώνει το συντελεστή διάχυσης, καθορίζεται από τις λεπτομέρειες του συστήματος που μελετάμε και εκφράζει την ενεργή κινητικότητα των καρκινικών κυττάρων.

Το πεδίο ορισμού R του οποίου το Ω είναι υποχωρίο ορίζεται ως ακολούθως:

$$R = \{(x, y, z) | a < x < b, s < y < d, e < z < f\} \quad (3-2)$$

Η βασική ιδέα είναι να βρούμε την ακριβή λύση σε ένα περίπλοκο πρόβλημα οριακών συνθηκών αντικαθιστώντας το με ένα απλούστερο και πιο συγκεκριμένα, μετατρέποντας τη συνεχή μερική διαφορική εξίσωση σε ένα σύστημα από διακριτές αλγεβρικές εξισώσεις.

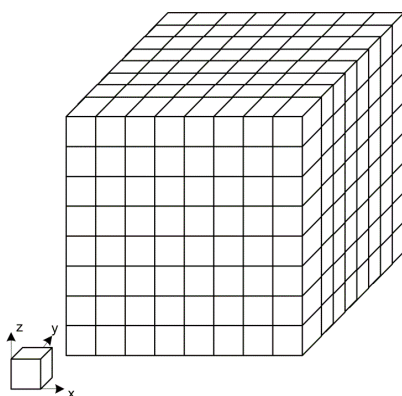
Μικρή πρόοδος έχει γίνει προς την κατεύθυνση ανάπτυξης αναλυτικής λύσης για την τρισδιάστατη εξίσωση διάχυσης με πολύπλοκες αρχικές και οριακές συνθήκες [7]. Η αναλυτική επίλυση αποτελεί ένα ιδιαίτερα δύσκολο πεδίο που απαιτεί εξειδικευμένες μαθηματικές τεχνικές. Η μελέτη της εξίσωσης διάχυσης τόσο με αναλυτικά μαθηματικά όσο και με αριθμητικές μεθόδους κάθε άλλο παρά τετριμμένη μπορεί να θεωρείται και αποτελεί ανοικτό πεδίο έρευνας από τα μέσα του προηγούμενου αιώνα (1950) μέχρι και σήμερα.

3.3 ΔΙΑΚΡΙΤΟΠΟΙΗΣΗ

Τα αρχικά βήματα για την αριθμητική επίλυση της εξίσωσης διάχυσης περιλαμβάνουν κατ' αρχήν τη διακριτοποίηση του πεδίου ορισμού του προβλήματος και την επιλογή υπολογιστικού πλέγματος. Το πεδίο ορισμού είναι κλειστό στις τρεις διαστάσεις x, y, z και ανοικτό από τη μία πλευρά στη μία διάσταση t .

Έτσι αρχικά γίνεται επιλογή ενός κατάλληλου και αποτελεσματικού πλέγματος που θα εφαρμοστεί στην περιοχή της προσομοίωσης και θα περιλαμβάνει την περιοχή ενδιαφέροντος. Ένα σύστημα Καρτεσιανών συντεταγμένων και ένα κυβικό πλέγμα έχουν επιλεγεί και εφαρμοστεί σε αυτή την εργασία (Εικόνα 3-1). Το τελευταίο αποτελεί τη συνήθη επιλογή στα περισσότερα επιστημονικά πεδία που ασχολούνται με την εφαρμογή της τεχνικής των πεπερασμένων διαφορών και έχει υιοθετηθεί από αρκετούς ερευνητές που ασχολούνται με τη μοντελοποίηση της

διάχυση του όγκου στον εγκέφαλο μέχρι σήμερα [8, 9]. Παρ' όλα αυτά, αξίζει να σημειωθεί ότι στη βιβλιογραφία έχει γίνει sporadicή αναφορά και σε άλλα πλέγματα. Όμως εξαιτίας της πολυπλοκότητας που εμφανίζει η γεωμετρία της κρανιακής κοιλότητας, η χρησιμοποίηση οποιουδήποτε άλλου συστήματος συντεταγμένων διαφορετικού από το σύστημα Καρτεσιανών συντεταγμένων και οποιουδήποτε άλλου πλέγματος διαφορετικό από το κυβικό δε φαίνεται να είναι μία προφανής καλή επιλογή. Ο συνδυασμός του συστήματος Καρτεσιανών συντεταγμένων με το κυβικό πλέγμα παρέχει προφανώς το πιο απλό γεωμετρικό υπόστρωμα για τη διατύπωση και εφαρμογή της μεθοδολογίας των πεπερασμένων διαφορών. Η υιοθέτηση ενός διαφορετικού πλέγματος ίσως να έχει ως αποτέλεσμα μία πολύπλοκη αριθμητική διατύπωση της αρχικής εξίσωσης και των οριακών συνθηκών και γι αυτό το λόγο έχει αποφευχθεί σε αυτή την εργασία. Οι παράγωγοι της μεταβλητής c της εξίσωσης (3-1) πρέπει να προσεγγιστούν σε κάθε υπολογιστικό κόμβο.



Εικόνα 3-1: Παράδειγμα διακριτοποίησης με τη χρήση τρισδιάστατου (3D) Καρτεσιανού πλέγματος που εφαρμόστηκε στην περιοχή προσομοίωσης. Το τελευταίο περιλαμβάνει την ανατομική περιοχή ενδιαφέροντος.

Όσον αφορά στην διακριτοποίηση στη χωρική διάσταση, τα διαστήματα $[a, b]$, $[s, d]$, $[e, f]$ έχουν διαιρεθεί σε N, M, L ίσα τμήματα αντίστοιχα, όπου N, M, L είναι θετικοί ακέραιοι. Τα μήκη των τμημάτων είναι:

$$\Delta x = \Delta y = \Delta z = \frac{b-a}{N} = \frac{d-s}{M} = \frac{f-e}{L} = h \quad (3-3)$$

Τα σημεία που ορίζουν την αρχή και το τέλος κάθε διαστήματος προσδιορίζονται από τις σχέσεις:

$$x_i = a + ih, \quad (3-4)$$

$$y_j = s + jh, \quad (3-5)$$

$$z_k = e + kh \quad (3-6)$$

όπου $i = 0, 1, 2, \dots, N$, $j = 0, 1, 2, \dots, M$ και $k = 0, 1, 2, \dots, L$.

Από τα σημεία x_i, y_j, z_k φέρνουμε παραλλήλους προς τους άξονες x, y, z αντίστοιχα, με αποτέλεσμα το συνεχές πεδίο ορισμού να αντικατασταθεί από το υπολογιστικό πλέγμα που απαρτίζεται από $N \times M \times L$ ίσα ορθογώνια, οι κορυφές των οποίων ονομάζονται κόμβοι και αποτελούν τα δομικά στοιχεία του πλέγματος. Ο κάθε κόμβος του υπολογιστικού πλέγματος προσδιορίζεται από τα σημεία (x_i, y_j, z_k) . Συνολικά έχουμε $(N + 1) \times (M + 1) \times (L + 1)$ κόμβους. Οι κόμβοι που βρίσκονται εντός του R λέγονται απλώς κόμβοι, ενώ οι κόμβοι που βρίσκονται στο $\partial\Omega$ ονομάζονται οριακοί κόμβοι.

Σε κάθε κόμβο του διακριτοποιημένου πλέγματος έχει εκχωρηθεί μία τιμή για την συγκέντρωση των κυττάρων.

Η διακριτοποίηση ολοκληρώνεται με τη διαίρεση του άξονα του χρόνου σε ομοιόμορφα βήματα μήκους Δt . Επομένως, στον άξονα του χρόνου, ορίζονται οι χρόνοι:

$$t_n = n \Delta t, \text{ για } n = 0, 1, 2, \dots \text{ κ.ο.κ} \quad (3-7)$$

όπου n είναι ο αριθμός χρονικών βημάτων.

Το μέγεθος του βήματος εξαρτάται από τη συμπεριφορά της λύσης και επιλέγεται βάσει της δυνατότητας να αποκτηθεί μία λύση με το λιγότερο αριθμό βημάτων. Οι τιμές για την προσεγγιστική λύση θα βρεθούν σε κάθε ένα από αυτά τα διακριτά χρονικά βήματα.

3.4 ΕΠΙΛΥΣΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΜΕ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΠΕΠΕΡΑΣΜΕΝΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ

Έχοντας ορίσει το υπολογιστικό πλέγμα, το επόμενο βήμα περιλαμβάνει την εφαρμογή της μεθοδολογίας πεπερασμένων διαφορών. Για την επίλυση των

πολυδιάστατων παραβολικών προβλημάτων με αρχικές – οριακές συνθήκες, υπάρχουν πολλές διαφορετικές αριθμητικές προσεγγίσεις. Τρεις ενδεικτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται ευρέως είναι οι ακόλουθες:

- i. Άμεσες ή ρητές μέθοδοι (explicit methods): χρησιμοποιούν πρόδρομη (προς τα εμπρός) διαφορά στο χρόνο t_n και είναι υπό συνθήκη σταθερές.
- ii. Έμμεσες ή πεπλεγμένες μέθοδοι (implicit methods): χρησιμοποιούν ανάδρομη (προς τα πίσω) διαφορά στο χρόνο t_{n+1} .
- iii. Η μέθοδος Crank-Nicolson: χρησιμοποιεί τη κεντρική διαφορά στο χρόνο $t_{n+1/2}$.

Η εκτίμηση των αριθμητικών μεθόδων για προβλήματα αρχικών τιμών επικεντρώνεται στο σφάλμα διακριτοποίησης καθώς επίσης και στις σημαντικές ιδιότητες της συμβατότητας, σύγκλισης και ευστάθειας.

Στις άμεσες μεθόδους, η μετακίνηση από το ένα χρονικό βήμα στο επόμενο γίνεται άμεσα, με απλές αλγεβρικές εκφράσεις, χωρίς να απαιτείται η επίλυση αλγεβρικού συστήματος. Το χρονικό βήμα δεν μπορεί να υπερβαίνει μία συγκεκριμένη τιμή. Όταν όμως το χρονικό βήμα είναι μικρό το υπολογιστικό κόστος είναι μεγάλο.

Στις έμμεσες μεθόδους, σε κάθε χρονικό βήμα απαιτείται η επίλυση ενός αλγεβρικού συστήματος. Είναι προφανές ότι το υπολογιστικό κόστος (μνήμη και χρόνος) αυξάνονται σημαντικά.

Το σφάλμα του έμμεσου αριθμητικού σχήματος είναι αντίστοιχο με αυτό του άμεσου σχήματος δηλαδή 1ης τάξης στο χρόνο και 2ης τάξης στο χώρο. Τα αριθμητικά σχήματα 1ης τάξης θα πρέπει να αποφεύγονται ως μη επαρκή. Οι αδυναμίες αυτές αντιμετωπίζονται με το πεπλεγμένο αριθμητικό σχήμα Crank-Nicolson.

Με το σχήμα Crank-Nicolson, όπως και στις έμμεσες μεθόδους, απαιτείται η επίλυση ενός αλγεβρικού συστήματος σε κάθε χρονικό βήμα, όμως τώρα το αριθμητικό σχήμα είναι 2ης τάξης στο χώρο και στο χρόνο.

Η μέθοδος Crank-Nicolson είναι μία υπολογιστική μέθοδος της αριθμητικής ανάλυσης που χρησιμοποιείται για την επίλυση προβλημάτων με πεπερασμένες διαφορές. Η Crank-Nicolson προέκυψε από την ανάγκη ανάπτυξης αποτελεσματικών

αλγορίθμων για την υπολογιστική επίλυση μεγάλων διαφορικών εξισώσεων μερικών παραγώγων. Θεωρείται η μέθοδος επιλογής για πολλά προβλήματα διάχυσης.

Ανάμεσα σε άλλες μεθόδους πεπερασμένων διαφορών η Crank-Nicolson διαδόθηκε λόγω της υπολογιστικής της ευστάθειας και της υψηλής τάξης ακρίβειας που παρέχει για μικρά χρονικά βήματα, σε αντίθεση με τις άμεσες μεθόδους οι οποίες είναι ευκολότερο να εφαρμοστούν αλλά είναι οι λιγότερο ακριβείς και οι περισσότεροι ασταθείς.

Οι έμμεσες μέθοδοι προτιμώνται για μεγάλα χρονικά βήματα. Η μέθοδος Crank-Nicolson χαρακτηρίζεται από ευστάθεια (unconditionally stable) ανεξάρτητα από το χρονικό βήμα που επιλέγεται (μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για μεγαλύτερα χρονικά βήματα), και δεύτερης τάξης ακρίβεια τόσο στο χρόνο όσο και στο χώρο. Υπενθυμίζεται ότι ένας αλγόριθμος χαρακτηρίζεται από αριθμητική ευστάθεια εάν το σφάλμα, ανεξαρτήτως του λόγου που αυτό προκαλείται, δεν αυξάνει υπερβολικά κατά τη διάρκεια των υπολογισμών.

Σημειώνεται ότι για μεγάλες τιμές του $D\Delta t/h^2$ και απότομες αρχικές συνθήκες, η αριθμητική λύση που βασίζεται στη μέθοδο Crank-Nicolson μπορεί να παρουσιάζει ταλαντώσεις κατά τη σύγκλιση της που σχετίζονται με τις αρχικές συνθήκες. Οι ταλαντώσεις μπορεί να επιμένουν ακόμη και μετά από μεγάλο αριθμό βημάτων. Αρκετές μέθοδοι έχουν ερευνηθεί για την απόσβεση των ταλαντώσεων [10].

3.5 ΕΠΙΛΥΣΗ ΑΛΓΕΒΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΕΠΑΝΑΛΗΠΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ

Η υπολογιστική επίλυση ενός προβλήματος με τη μέθοδο των πεπερασμένων διαφορών, αλλά και άλλων υπολογιστικών μεθόδων καταλήγουν στην αντικατάσταση των μερικών διαφορικών εξισώσεων που περιγράφουν το πρόβλημα με ένα σύστημα αλγεβρικών εξισώσεων. Η επίλυση του αλγεβρικού συστήματος με άμεσες ή επαναληπτικές τεχνικές αποτελεί το τελευταίο βήμα της υπολογιστικής μεθοδολογίας.

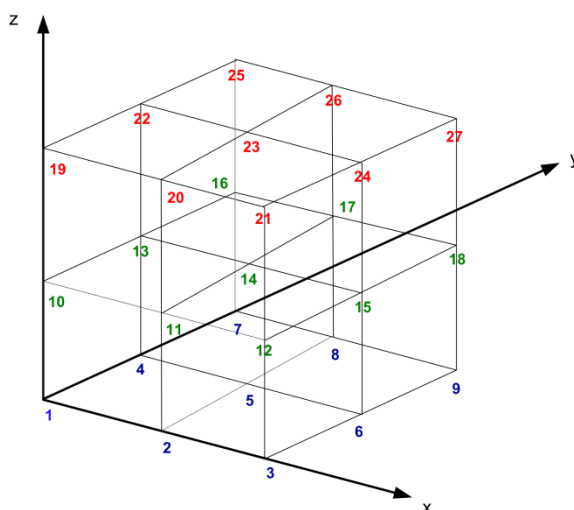
Το σύστημα των εξισώσεων που προκύπτει, μπορεί να γραφεί ισοδύναμα στην ακόλουθη μορφή:

$$\vec{A} \vec{x} = \vec{b} \quad (3-8)$$

όπου \vec{x} υποδηλώνει το διάνυσμα των αγνώστων που περιέχει την προσέγγιση της λύσης c στους κόμβους του πλέγματος τη χρονική στιγμή $t = t_n$ και το \vec{b} είναι ένα γνωστό διάνυσμα.

Για την εύρεση της δομής του πίνακα συντελεστών \vec{A} , έχει χρησιμοποιηθεί ένα κοινό αριθμητικό σχήμα, η λεξικογραφική σειρά. Ο αριθμός που γράφεται δεξιά της θέσης του κάθε αγνώστου είναι ο λεξικογραφικός αριθμός που σχετίζεται με τον άγνωστο (Εικόνα 3-2). Έστω ότι το m υποδηλώνει το πλήθος των κόμβων του πλέγματος, ο πίνακας $\vec{A} \in R^{m,m}$ είναι ένας αραιός πίνακας και το $\vec{x} \in R^m$ υποδηλώνει ένα διάνυσμα που περιέχει μία προσέγγιση της λύσης c στους κόμβους του πλέγματος τη χρονική στιγμή $t = t_n$. Συγκεκριμένα, τα στοιχεία του αραιού πίνακα \vec{A} στην πλειοψηφία τους είναι μηδενικά. Καθώς ο ο αριθμός των κόμβων αυξάνει ο πίνακας γίνεται ολοένα και πιο αραιός. Η επίλυση τέτοιων συστημάτων δεν είναι πάντα μία εύκολη διαδικασία, καθώς η αποτελεσματικότητα μίας μεθόδου (ταχύτητα και ακρίβεια) επηρεάζεται από διάφορες ιδιότητες του πίνακα \vec{A} .

Στους αραιούς πίνακες το μεγαλύτερο μέρος των στοιχείων τους είναι μηδέν, γεγονός που επιτρέπει είτε την αποθήκευσή τους σε πολύ λίγες θέσεις μνήμης χρησιμοποιώντας κατάλληλες δομές είτε τον υπολογισμό των στοιχείων τους όποτε τα χρειαστούμε. Κατά συνέπεια είναι δυνατή η υπολογιστική διαχείριση πινάκων με πολύ μεγαλύτερες διαστάσεις.



Εικόνα 3-2: Λεξικογραφική σειρά. Για την εύρεση της δομής του πίνακα συντελεστών \vec{A} , χρησιμοποιήθηκε ένα κοινό αριθμητικό σχήμα, με το όνομα λεξικογραφική σειρά. Ξεκινώντας από την κάτω αριστερή γωνία του υπολογιστικού πλέγματος, οι άγνωστοι

αριθμούνται διαδοχικά από αριστερά προς τα δεξιά και από κάτω προς τα πάνω. Ο αριθμός ο οποίος αναγράφεται δεξιά της θέσης του κάθε αγνώστου είναι ο λεξικογραφικός αριθμός που έχει σχέση με τον άγνωστο.

Μια σύντομη ανακεφαλαίωση των μεθόδων επίλυσης των αλγεβρικών συστημάτων γίνεται στις ακόλουθες παραγράφους. Υπάρχουν πολλοί τρόποι για την επίλυση γραμμικών συστημάτων εξισώσεων και χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

- α) άμεσες τεχνικές και
- β) επαναληπτικές τεχνικές.

Οι άμεσες μέθοδοι επίλυσης υπολογίζουν την ακριβή λύση παραγοντοποιώντας τον πίνακα \vec{A} δηλαδή εκφράζοντάς τον ως ένα γινόμενο δύο ή περισσοτέρων πινάκων, και εν συνεχεία βασιζόμενες στην ευθεία και όπισθεν αντικατάσταση υπολογίζουν την τιμή του αγνώστου διανύσματος \vec{x} . Το υπολογιστικό κόστος αυτών των μεθόδων είναι ανάλογο του κόστους του πολλαπλασιασμού πίνακα-επί-πίνακα, το οποίο μπορεί να γίνει απαγορευτικό για μεγάλα αραιά συστήματα. Στις άμεσες τεχνικές συμπεριλαμβάνονται μεταξύ άλλων οι παραγοντοποιήσεις Lower-Upper (LU) decomposition, η απαλοιφή Gauss, η απαλοιφή Gauss-Jordan, ο αλγόριθμος Thomas και ο αλγόριθμος Cholesky.

Όσον αφορά τη δεύτερη κατηγορία μεθόδων επίλυσης, αυτή των επαναληπτικών τεχνικών φαίνεται να έχουν περισσότερες δυνατότητες από τις άμεσες μεθόδους. Η υπεροχή τους οφείλεται στο γεγονός ότι οι περισσότερες επαναληπτικές μέθοδοι αξιοποιούν τα δύο βασικά χαρακτηριστικά των συστημάτων που προκύπτουν από την μέθοδο των πεπερασμένων διαφορών (αραιοί και διαγώνια κυρίαρχοι πίνακες). Οι επαναληπτικές μέθοδοι αναφέρονται σε μία ευρεία ομάδα τεχνικών οι οποίες δεν υπολογίζουν την ακριβή λύση ενός συστήματος αλλά αντιθέτως προσπαθούν να υπολογίσουν μία ακολουθία προσεγγίσεων της ακριβούς λύσης ενός συστήματος βελτιώνοντας τη προσεγγιστική λύση σε κάθε βήμα τους.

Σε αντίθεση με τις άμεσες τεχνικές, οι επαναληπτικές τεχνικές δεν αναμένεται να τερματίζουν μετά από συγκεκριμένο αριθμό βημάτων. Ξεκινούν από μία αρχική προσέγγιση της λύσης του συστήματος, την οποία στη συνέχεια τη βελτιώνουν επαναληπτικά. Η επαναληπτική διαδικασία ολοκληρώνεται όταν όλες οι τιμές του \vec{x} έχουν συγκλίνει στην επιθυμητή ακρίβεια, δηλαδή όταν ικανοποιούν το κριτήριο τερματισμού. Το κριτήριο τερματισμού ορίζεται με σκοπό να αποφασιστεί

πότε η μέθοδος καταλήγει σε ικανοποιητικά ακριβή λύση. Επιπρόσθετα, με τις επαναληπτικές μεθόδους, δεν υπάρχει η ανάγκη αποθήκευσης του πίνακα συντελεστών. Το μόνο που χρειάζεται να είναι γνωστό είναι η δομή των εξισώσεων. Επιπλέον, η επαναληπτική τεχνική απαιτεί λιγότερο αριθμό συνολικών πράξεων και κατά συνέπεια λιγότερο χρόνο. Εξαιτίας της φύσης του τρισδιάστατου προβλήματος και ανεξαρτήτως της πυκνότητάς του, ο πίνακας \vec{A} έχει μεγάλη διάσταση, οπότε οι μέθοδοι άμεσης λύσης του συστήματος δεν είναι κατάλληλες γιατί γίνονται απαγορευτικά δαπανηρές εξαιτίας της επεξεργαστικής ισχύος (μεγάλο πλήθος υπολογισμών) και των απαιτήσεων σε μνήμη.

Οι επαναληπτικές μέθοδοι επίλυσης μπορούν να χωριστούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

(α) τις κλασικές στατικές μεθόδους (stationary methods)

(β) τις μη στατικές μεθόδους (non-stationary methods)

Οι κλασικές είναι απλούστερες αλλά όχι τόσο αποτελεσματικές συγκρινόμενες με τις μη στατικές. Σε κάθε επανάληψη, η επόμενη προσέγγιση της λύσης υπολογίζεται πολλαπλασιάζοντας την τρέχουσα προσέγγιση με ένα αραιό πίνακα συντελεστών, που έχει προκύψει από τον αρχικό πίνακα \vec{A} . Η σύγκλιση αυτών των μεθόδων επαφίεται σε αυστηρές προδιαγραφές του αρχικού πίνακα και γι αυτό το λόγο δε μπορεί να εγγυηθεί για όλους τους πίνακες.

Οι τέσσερις κυριότερες κλασικές επαναληπτικές τεχνικές είναι η Jacobi (simultaneous relaxation), η Gauss-Seidel (successive relaxation), η SOR (successive over relaxation) και η SSOR (symmetric successive over relaxation). Λόγω όμως της αυξημένης πολυπλοκότητας του προβλήματος, οι στατικές επαναληπτικές τεχνικές δεν χρησιμοποιούνται εξαιτίας της αργής σύγκλισης, η οποία λαμβάνει χώρα μετά από πολλές επαναλήψεις. Η φύση του προβλήματος οδηγεί στην ανάγκη να εφαρμοστούν, πιο εξειδικευμένες και αναβαθμισμένες τεχνικές.

Στις επαναληπτικές μη στατικές μεθόδους (non-stationary) περιλαμβάνονται η μέθοδος συζυγών κλίσεων - Conjugate Gradient (CG), η μέθοδος Ελαχιστοποίησης Υπολοίπων - Minimal Residual (MINRES), η μέθοδος Γενικευμένων Ελαχίστων Υπολοίπων - Generalized Minimal Residual (GMRES), η μέθοδος Biconjugate Gradient (BiCG), η μέθοδος Quasi-Minimal Residual (QMR), η μέθοδος Conjugate

Gradient Squared (CGS) και η μέθοδος Biconjugate Gradient Stabilized (Bi-CGSTAB).

Οι μη στατικές μέθοδοι διαφέρουν από τις κλασικές στο ότι οι υπολογισμοί εμπεριέχουν πληροφορίες οι οποίες μεταβάλλονται σε κάθε επανάληψη. Τυπικά, οι σταθερές υπολογίζονται από εσωτερικά γινόμενα υπολοίπων ή άλλων διανυσμάτων τα οποία προκύπτουν από την επαναληπτική μέθοδο. Οι μη στατικές επαναληπτικές τεχνικές μπορούν βασικά να περιγραφούν από ένα επαναληπτικό σχήμα το οποίο υποθέτει ότι η τιμή του σημείου στην επόμενη επανάληψη αντιστοιχεί στην αρχική τιμή του σημείου αυξανόμενου κατά τους διορθωτικούς όρους όλων των επαναλήψεων. Οι διορθωτές είναι διανύσματα, που σημαίνει ότι έχουν μήκος και κατεύθυνση.

Η μέθοδος συζυγών κλίσεων αποτελεί την κυριότερη επαναληπτική μέθοδο για επίλυση αραιών συστημάτων της μορφής $\vec{A}\vec{x} = \vec{b}$. Για μεγάλα και αραιά συστήματα προτιμάται η εφαρμογή επαναληπτικών μεθόδων που έχουν μικρότερο αποθηκευτικό κόστος και εκτελούνται πιο γρήγορα.

Η μέθοδος συζυγών κλίσεων βασίζεται στην ισοδυναμία ανάμεσα στη λύση ενός γραμμικού συστήματος και την ελαχιστοποίηση τετραγωνικής συνάρτησης:

$$E(\vec{x}) = \frac{1}{2}\vec{x}^T\vec{A}\vec{x} - \vec{b}^T\vec{x} + \check{c} \quad (3-9)$$

όπου \vec{A} είναι ένας πίνακας, \vec{b} και \vec{x} είναι διανύσματα και \check{c} είναι μία βαθμωτή σταθερά. Αν ο \vec{A} είναι συμμετρικός και θετικά ορισμένος το $E(\vec{x})$ ελαχιστοποιείται με τη λύση της $\vec{A}\vec{x} = \vec{b}$. Η αναφερόμενη τεχνική ξεκινά με μία αρχική υπόθεση $\vec{x}^{(0)}$ και παράγει μία σειρά $\{\vec{x}^{(m)}\}$ για τη λύση της εξίσωσης (3-8).

Ο ψευδοκώδικας που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της μεθόδου των συζυγών κλίσεων είναι ο ακόλουθος [11]:

$$\vec{r}^{(0)} = \vec{A}\vec{x}^{(0)} - \vec{b}$$

$$\vec{d}^{(0)} = -\vec{r}^{(0)}$$

$$\text{set } \delta^{(0)} = \vec{r}^{(0)T}\vec{r}^{(0)}$$

for $m = 0, 1, 2, \dots$

$$\text{set } \vec{u} = \vec{A}\vec{d}^{(m)}$$

$$\begin{aligned}
\lambda_m &= \delta^{(m)} / \vec{d}^{(m)T} \vec{u} \\
\vec{x}^{(m+1)} &= \vec{x}^{(m)} + \lambda_m \vec{d}^{(m)} \\
\vec{r}^{(m+1)} &= \vec{r}^{(m)} + \lambda_m \vec{u} \\
\text{set } \delta^{(m+1)} &= \vec{r}^{(m+1)T} \vec{r}^{(m+1)} \\
\text{if } \sqrt{\delta^{(m+1)}} &< TOL, \text{OUTPUT } \vec{x}^{(m+1)} \\
a_m &= \delta^{(m+1)} / \delta^{(m)} \\
\vec{d}^{(m+1)} &= -\vec{r}^{(m+1)} + a_m \vec{d}^{(m)} \tag{3-10}
\end{aligned}$$

Οι είσοδοι σε αυτή τη ρουτίνα είναι ο πίνακας συντελεστών \vec{A} , το διάνυσμα \vec{b} , το αρχικό διάνυσμα $\vec{x}^{(0)}$, που αποτελεί μία αρχική υπόθεση, και το κριτήριο σύγκλισης (convergence tolerance) TOL. Αυτή η μέθοδος παράγει την ακριβή λύση σε ένα $n \times n$ σύστημα μετά από n επαναλήψεις το πολύ.

Στην περίπτωση της ομογενούς προσέγγισης, ο πίνακας $\vec{A} \in \mathbb{R}^{m,m}$ είναι ένας αραιός, συμμετρικός πίνακας. Έτσι, για τη λύση του συστήματος εφαρμόστηκε η μέθοδος συζυγών κλίσεων.

Στην περίπτωση της μη ομογενούς προσέγγισης όπου η δομή του εγκεφάλου παίζει ρόλο, ο πίνακας \vec{A} είναι ένας αραιός, μη-συμμετρικός και μη θετικά ορισμένος πίνακας. Ένας μεγάλος αριθμός παραλλαγών της μεθόδου των συζυγών κλίσεων έχουν αναπτυχθεί με σκοπό το χειρισμό τέτοιων γενικών γραμμικών συστημάτων. Περιλαμβάνουν τη μέθοδο generalized minimal residual (GMRES), τη μέθοδο quasi-minimal residual (QMR), τη μέθοδο squared conjugate gradient (CGS), τη μέθοδο biconjugate gradient method (BiCG) και τη μέθοδο stabilized biconjugate gradient (BiGSTAB). Η τεχνική που επιλέχθηκε για τη λύση της εξίσωσης (3-8) είναι η μέθοδος biconjugate gradient method (BiCG) [11]

3.6 ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ ΤΩΝ ΟΡΙΑΚΩΝ ΣΥΝΘΗΚΩΝ

Στη συνέχεια, πρέπει να οριστεί η περιοχή ενδιαφέροντος, μέσα στην οποία θα λάβει χώρα η προσομοίωση. Η περιοχή έχει ένα όριο που τη χωρίζει από τον περιβάλλοντα χώρο. Για την αριθμητική προσομοίωση πρέπει να ληφθούν υπόψη οι φυσικές διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα γύρω από τα όρια. Στις περισσότερες

περιπτώσεις οι οριακές συνθήκες είναι πολύ σημαντικές για το αποτέλεσμα της προσομοίωσης. Διαφορετικές οριακές συνθήκες οδηγούν σε διαφορετικά αποτελέσματα και η εφαρμογή μη κατάλληλων οριακών συνθηκών μπορεί να οδηγήσει σε μη φυσικά αποτελέσματα στο σύστημα που προσομοιώνεται.

Σε ένα χωροχρονικό μοντέλο ανάπτυξης όγκου, είναι πολύ σημαντικό να ληφθούν υπ' όψη οποιαδήποτε ανατομικά όρια στο χώρο όπου ο όγκος μπορεί να αναπτυχθεί. Έτσι, για την ολοκλήρωση του μοντέλου ανάπτυξης του γλοιοβλαστώματος, πρέπει να προστεθούν οι οριακές συνθήκες σύμφωνα με τις οποίες αποκλείεται η διαφυγή κυττάρων πέρα από τα όρια του κρανίου. Η παραβίαση αυτής της αρχής μπορεί να οδηγήσει σε τελείως λανθασμένα αριθμητικά αποτελέσματα. Η προσομοίωση της ανάπτυξης και διάχυσης του όγκου μπορεί να αντιμετωπιστεί ως ένα πρόβλημα οριακών συνθηκών που εξαρτάται από τις τιμές που εφαρμόζονται στο φυσικό όριο του πεδίου ορισμού. Κατά συνέπεια το πρώτο βήμα είναι η επιλογή κατάλληλων οριακών συνθηκών.

Υπάρχουν τρεις τύποι οριακών συνθηκών που συναντώνται στην επίλυση της διάχυσης και γενικά στην επίλυση των μερικών διαφορικών εξισώσεων (PDEs) [11,12]:

i. Dirichlet οριακή συνθήκη: Οι τιμές της εξαρτημένης μεταβλητής στα όρια είναι γνωστές και σαφώς καθορισμένες. Η επίλυση του προβλήματος γίνεται μόνο για τους εσωτερικούς κόμβους. Η τιμή της άγνωστης συνάρτησης c σε ένα χωρίο Ω ορίζεται στο όριο του Ω .

$$c(x, y, z) = f(x, y, z) \quad \forall (x, y, z) \in \partial\Omega \quad (3-11)$$

όπου f είναι μία γνωστή συνάρτηση ορισμένη στο όριο $\partial\Omega$. Η οριακή συνθήκη Dirichlet είναι ομογενής όταν η c παίρνει την ίδια τιμή σε όλα τα σημεία του συνόρου.

ii. Neumann οριακή συνθήκη: Η κατά διεύθυνση παράγωγος ως προς το κάθετο μοναδιαίο διάνυσμα της άγνωστης συνάρτησης c καθορίζεται κατά μήκος του ορίου $\partial\Omega$.

$$\frac{\partial c}{\partial n}(x, y, z) = \hat{n} \cdot \nabla c = f(x, y, z) \quad \forall (x, y, z) \in \partial\Omega \quad (3-12)$$

Ειδική περίπτωση της συνθήκης αυτής είναι η μονωμένη πλήρως ή αδιαβατική επιφάνεια.

iii. Robin οριακή συνθήκη (ή οριακές συνθήκες μικτού τύπου). Αυτό το είδος οριακής συνθήκης είναι ένα μείγμα ανάμεσα στην οριακή συνθήκη Dirichlet και στην οριακή συνθήκη Neumann

$$a(x, y, z)c(x, y, z) + \beta(x, y, z)\hat{n} \cdot \text{grad } c(x, y, z) = f(x, y, z) \quad \forall (x, y, z) \in \partial\Omega \quad (3-13)$$

Τόσο στις οριακές συνθήκες τύπου Neumann όσο και στις οριακές συνθήκες μικτού τύπου, οι τιμές της εξαρτημένης μεταβλητής στα όρια είναι άγνωστες και αποτελούν πλέον τμήμα της υπολογιστικής λύσης.

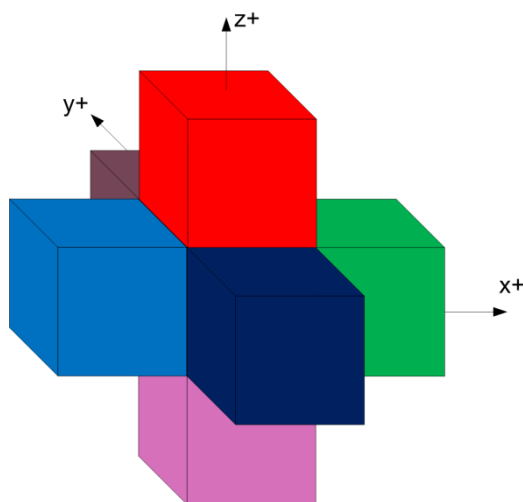
Η διατύπωση εξισώσεων στα όρια του προβλήματος είναι μια διαδικασία σύνθετη και επίπονη αλλά τελείως απαραίτητη ώστε να εξασφαλίζεται η αξιοπιστία του αριθμητικού σχήματος.

Στην περίπτωση ενός γλοιώματος μέσα στον εγκέφαλο, η εφαρμογή οριακών συνθηκών Dirichlet οδηγεί σε προκαθορισμένες τιμές συγκέντρωσης καρκινικών κυττάρων στο όριο εγκεφάλου - κρανίου. Στην περίπτωση της απλής διάχυσης, το τελευταίο θα μπορούσε να επιτευχθεί με την παρουσία τεχνητών πηγών και καταβοθρών καρκινικών κυττάρων οι οποίες μπορούν να κρατήσουν σταθερές τις τιμές της συγκέντρωσης των καρκινικών κυττάρων στο όριο. Προφανώς όμως μία τέτοια προσέγγιση δεν μπορεί να είναι αποδεκτή.

Από την άλλη πλευρά, η εφαρμογή Neumann οριακών συνθηκών θα μπορούσε να επιβάλει μία προκαθορισμένη παράγωγο της καρκινικής κυτταρικής συγκέντρωσης στο όριο εγκεφάλου - κρανίου. Στην ειδική περίπτωση $\partial c / \partial n = 0$, όπου c είναι η συγκέντρωση των καρκινικών κυττάρων, αδιαβατικές οριακές συνθήκες έχουν εφαρμοστεί και καλούνται ομογενείς οριακές συνθήκες Neumann. Οι ομογενείς οριακές συνθήκες Neumann αντιστοιχούν σε μηδενική ροή καρκινικών κυττάρων μέσα ή έξω από την περιοχή του εγκεφάλου διαμέσω του ορίου εγκεφάλου - κρανίου. Σε αυτή την περίπτωση η περιοχή διάχυσης είναι μονωμένη. Κατά συνέπεια, οι ομογενείς οριακές συνθήκες Neumann αποτελούν το πλέον κατάλληλο είδος οριακών συνθηκών για το πρόβλημα που περιγράφεται.

Αρχικά, το μαθηματικό πρόβλημα ορίστηκε σε ένα κυβικό χωρίο. Λαμβάνοντας όμως υπόψη το γεγονός ότι στην πραγματικότητα το πρόβλημα περιλαμβάνει ένα σύνορο τυχαίας γεωμετρίας (κρανίο), για να έχει νόημα η λύση έπρεπε να διερευνηθεί μεγάλο εύρος από διαφορετικές γεωμετρίες χωρίων. Για κάθε

κόμβο του πλέγματος, που ανήκει στο όριο (και βρίσκεται στο κέντρο της πολύχρωμης δομής της Εικόνας 3-3 και επομένως δεν είναι ορατός) και οι έξι προσκείμενοι κόμβοι (που βρίσκονται στις κατευθύνσεις $x+, x-, y+, y-, z+, z-$) λαμβάνονται υπόψη για την αριθμητική εφαρμογή των οριακών συνθηκών σε αυτό τον κόμβο (x_i, y_j, z_k) .



Εικόνα 3-3: Κόμβος του πλέγματος, που ανήκει στο όριο με τους έξι παρακείμενους κόμβους. Για κάθε κόμβο που ανήκει στο όριο (και βρίσκεται στο κέντρο της πολύχρωμης δομής και κατά συνέπεια δεν είναι ορατός) και οι 6 προσκείμενοι κόμβοι (που βρίσκονται στις κατευθύνσεις $x+, x-, y+, y-, z+, z-$) έχουν ληφθεί υπόψη έτσι ώστε να είναι δυνατή η αριθμητική εφαρμογή των οριακών συνθηκών στον εν λόγω κόμβο.

Η οριακή συνθήκη περιγράφεται από την εξίσωση (3-14):

$$\hat{n} \cdot D\nabla c = 0 \quad \text{στο} \quad \partial\Omega \quad (3-14)$$

Για τον υπολογισμό της οριακής συνθήκης σε κάθε σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) και για να διατηρηθεί η τριδιαγώνια δομή του πίνακα συντελεστών \vec{A} καθώς επίσης και η δευτερης ταξης ακριβεια της προσεγγιστικής λύσης, ορίζεται ένας “νοητός κόμβος” στο υπολογιστικό πλέγμα. Ο “νοητός κόμβος” παράγει μία επιπλέον γραμμή αγνώστων στο υπολογιστικό πλέγμα. Όπως φαίνεται και από την Εικόνα 3-3, στην εξίσωση της διάχυσης σε τρεις χωρικές διαστάσεις, πρέπει να προσδιοριστούν έξι οριακές συνθήκες. Υπολογίζοντας την οριακή συνθήκη σε κάθε σημείο του πλέγματος που ανήκει στο όριο (x_i, y_j, z_k) έχουμε τις ακόλουθες εξισώσεις:

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο στην αρνητική x κατεύθυνση $x -$:

$$-\left. \frac{\partial c}{\partial x} \right|_{(x_i, y_j, z_k)} = 0 \Rightarrow c_{i+1, j, k} = c_{F_{i-1, j, k}} \quad (3-15)$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο στη θετική x κατεύθυνση $x +$:

$$\left. \frac{\partial c}{\partial x} \right|_{(x_i, y_j, z_k)} = 0 \Rightarrow c_{i-1, j, k} = c_{F_{i+1, j, k}} \quad (3-16)$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο στην αρνητική y κατεύθυνση $y -$:

$$-\left. \frac{\partial c}{\partial y} \right|_{(x_i, y_j, z_k)} = 0 \Rightarrow c_{i, j+1, k} = c_{F_{i, j-1, k}} \quad (3-17)$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο στη θετική y κατεύθυνση $y +$:

$$\left. \frac{\partial c}{\partial y} \right|_{(x_i, y_j, z_k)} = 0 \Rightarrow c_{i, j-1, k} = c_{F_{i, j+1, k}} \quad (3-18)$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο στην αρνητική z κατεύθυνση $z -$:

$$-\left. \frac{\partial c}{\partial z} \right|_{(x_i, y_j, z_k)} = 0 \Rightarrow c_{i, j, k+1} = c_{F_{i, j, k-1}} \quad (3-19)$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο στη θετική z κατεύθυνση $z +$:

$$\left. \frac{\partial c}{\partial z} \right|_{(x_i, y_j, z_k)} = 0 \Rightarrow c_{i, j, k-1} = c_{F_{i, j, k+1}} \quad (3-20)$$

όπου $F_{i, j, k}$ υποδηλώνει έναν νοητό κόμβο.

Στη θεωρία κάθε κόμβος του υπολογιστικού πλέγματος μπορεί να έχει ένα πλήθος γειτόνων που ανήκουν στην περιοχή έξω από το όριο εγκεφάλου - κρανίου ο οποίος υπολογίζεται με όλους τους δυνατούς συνδυασμούς των $x +$ και $x -$, $y +$ και $y -$, $z +$ και $z -$ κατευθύνσεων ως $\binom{6}{1} + \binom{6}{2} + \binom{6}{3} + \binom{6}{4} + \binom{6}{5} + \binom{6}{6} = 63$.

Παρόλα αυτά, για να καταλήξουμε σε ένα διαχειρίσιμο αλλά και ρεαλιστικό πλήθος συνδυασμών, οι συνδυασμοί γειτόνων έξω από το όριο εγκεφάλου - κρανίου που ανήκουν τόσο στη $x +$ όσο και στη $x -$ κατεύθυνση και/ή στη $y +$ αλλά και στη $y -$ κατεύθυνση και/ή στην $z +$ και στη $z -$ κατεύθυνση δεν έχουν ληφθεί υπ' όψη. Τέτοιες ακραίες περιπτώσεις φαίνεται να μην είναι εφαρμόσιμες πρακτικά στο

πρόβλημα το οποίο περιγράφεται αφού η εσωτερική επιφάνεια του κρανίου φαίνεται να είναι αρκετά ομαλή.

Κατά συνέπεια, ο συνολικός αριθμός των διαφορετικών τοπολογιών για γειτονικούς κόμβους - που ανήκουν στην περιοχή έξω από το όριο εγκεφάλου - κρανίου – ο οποίος έχει ληφθεί υπ’ όψιν είναι 26. Αυτό οδηγεί στη δημιουργία 26 αλγεβρικών εξισώσεων που μπορούν να παράγουν όλες τους ρεαλιστικούς στοιχειώδεις συνδυασμούς που απαντώνται στην περίπτωση ενός ορίου τυχαίας γεωμετρίας.

3.7 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΙΣΟΔΟΥ

Υλοποιήθηκαν δύο εκδοχές του μοντέλου: η ομογενής και η μη ομογενής. Η πρώτη εκδοχή κάνει χρήση ομογενούς εγκεφαλικού ιστού ενώ δεύτερη εκδοχή δίνει έμφαση στην ετερογένεια του εγκεφαλικού ιστού και κάνει διάκριση ανάμεσα στη λευκή ουσία, τη φαιά ουσία και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Και στις δύο περιπτώσεις που θα εξεταστούν παρακάτω στα επόμενα κεφάλαια, το μοντέλο δέχεται ως είσοδο μία σειρά παραμέτρων.

Η πρώτη ομάδα αφορά τις παραμέτρους, που σχετίζονται με τα βιολογικά χαρακτηριστικά του συστήματος (Πίνακας 3-1).

Η δεύτερη ομάδα των παραμέτρων (Πίνακας 3-2) αφορά τις αριθμητικές μεθόδους που εφαρμόστηκαν.

Πίνακας 3-1: Παράμετροι που σχετίζονται με τα βιολογικά χαρακτηριστικά του συστήματος

Όνομα	Περιγραφή	Μονάδες
t	Συνολικός χρόνος προσομοίωσης	days (ημέρες)
Dwhite	Συντελεστής διάχυσης στη λευκή ουσία	cm ² /day
Dgrey	Συντελεστής διάχυσης στη φαιά ουσία	cm ² /day
Dcsf	Συντελεστής διάχυσης στο ENY	cm ² /day
net_tumour_growth_rate	καθαρός ρυθμός ανάπτυξης του όγκου και περιλαμβάνει πολλαπλασιασμό, απόπτωση και νέκρωση	units per day
loss_rate_due_to_treatment	Θεραπεία (πχ ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία κλπ)	units per day

c Καρκινική κυτταρική συγκέντρωση # κυττάρων
ανά cm³

input.raw Εικόνα εισόδου

Πίνακας 3-2: Παράμετροι που σχετίζονται με τις αριθμητικές μεθόδους

Όνομα	Περιγραφή	Μονάδες
dt	Χρονικό βήμα για τη διακριτοποίηση στη χρονική διάσταση	days (ημέρες)
dx	Χωρικό βήμα για τη διακριτοποίηση στη χωρική διάσταση	cm
tol	Κριτήριο σύγκλισης μεθόδου επίλυσης	-
mesh_edge_length	Διάσταση πλευράς υπολογιστικού κυβικού πλέγματος	cm

Αναφορές

- [1] Giatili SG and Stamatakos GS (2012) A detailed numerical treatment of the boundary conditions imposed by the skull on a diffusion–reaction model of glioma tumour growth. Clinical validation aspects. Applied Mathematics and Computation 218(17):8779-8799. doi:10.1016/j.amc.2012.02.036.
- [2] Stamatakos GS and Giatili SG, An Explicit Numerical Treatment of the Three-Dimensional Boundary Conditions Imposed by the Skull on an Inhomogeneous Diffusion-Reaction Tri-scale Model of Glioblastoma Multiforme Tumour Growth and Invasion into the Brain. Clinical Validation Considerations. Submitted to Bulletin of Mathematical Biology.
- [3] Incopera, Dewitt, Bergman, Lavine, Fundamentals of Heat and Mass Transfer, sixth ed., John Wiley & Sons, Unites States of America, 2007.
- [4] K. R. Swanson, C. Bridge, J.D. Murray, E.C. Alvord Jr., Virtual and real brain tumours: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion, Journal of the Neurological Sciences. 216 (2003) 1-10.

- [5] K.R. Swanson, E.C. Alvord Jr, J.D. Murray, Dynamics of a model for brain tumours reveals a small window for therapeutic intervention, *Discrete and Continuous Dynamical Systems – Series B*. 4 (1) (2004) 289-295.
- [6] J.D. Murray, *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications*, third ed., Springer-Verlag Inc., New York, 2003, pp. 536-613.
- [7] M.Dehgan, Numerical Solution of the three-dimensional advection-diffusion equation, *Applied Mathematics and Computation*. 150 (2004) 5-19.
- [8] K. R. Swanson, Quantifying glioma cell growth and invasion in vitro, *Mathematical and Computer Modelling*. 47 (2008) 638–648.
- [9] G.Cruywagen, D.Woodward, PTracqui, G.Bartoo, J.Murray, E.Alvord, The modeling of diffusive tumours, *J Biol Systems*. 3 (1995) 937-45.
- [10] D. Britz, O. Osterby, J. Strutwolf, Damping of Crank-Nicolson error oscillations, *Computational Biology and Chemistry*. 27 (2003) 253-263.
- [11] B. Bradie, *A friendly Introduction to Numerical Analysis*, Pearson International Edition, Unites States of America, 2006.
- [12] A.Jeffrey, *Applied Partial Differential Equations-An introduction*, Academic Press, An imprint of Elsevier Science, Unites States of America, 2003.

Τετραδιάστατη προσομοίωση ανάπτυξης γλοιοβλαστώματος σε ομογενές πλαίσιο

4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στο παρόν κεφάλαιο περιγράφεται αναλυτικά το μαθηματικό μοντέλο για τη διάχυση των καρκινικών κυττάρων για την περίπτωση εγκεφάλου, όπου δε γίνεται διάκριση ανάμεσα στη δομές του, αλλά προσεγγίζεται ως μία ομογενής περιοχή.

Στις παρακάτω ενότητες του κεφαλαίου παρουσιάζονται και αναλύονται τα αποτελέσματα εφαρμογής του μοντέλου για την ανάπτυξη του όγκου σε πραγματικό εγκέφαλο για διάφορες τιμές των παραμέτρων, που χρησιμοποιούνται ως είσοδο στο μοντέλο και για διάφορες χρονικές στιγμές.

Επίσης, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης του μοντέλου με τα αντίστοιχα της αναλυτικής λύσης για ένα συγκεκριμένο παράδειγμα απλής διάχυσης απουσία οριακών συνθηκών. Επιπλέον, η προσομοίωση για διάφορες γεωμετρίες ορίου και για μηδενικό ρυθμό αύξησης ενισχύει την εγκυρότητα της αντίστοιχης μαθηματικής προσέγγισης.

Τέλος, πραγματοποιείται μέσω συγκρίσεων με πραγματικά κλινικά δεδομένα, που υπάρχουν διαθέσιμα στη βιβλιογραφία, η επικύρωση και επαλήθευση του μοντέλου [1].

4.2 ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ

4.2.1 Εφαρμογή Πεπερασμένων Διαφορών

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 3 η ανάπτυξη του όγκου και η διήθησή του στους παρακείμενους υγιείς ιστούς μπορεί να περιγραφεί από την ακόλουθη εξίσωση διάχυσης:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial c(\vec{x},t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x},t)) + \rho c(\vec{x},t) - G(t)c(\vec{x},t) \text{ στο } \Omega \\ c(\vec{x},0) = f(\vec{x}), \quad \text{αρχική συνθήκη} \\ \hat{n} \cdot D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x},t) = 0 \text{ στο } \partial\Omega, \text{ Neumann οριακή συνθήκη} \end{array} \right\} (4-1)$$

Η εξίσωση (4-1) μπορεί να γραφεί ισοδύναμα ως ακολούθως:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial c}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(D \frac{\partial c}{\partial y} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(D \frac{\partial c}{\partial z} \right) + \rho c - G(t)c \text{ στο } \Omega \\ c(x,y,z,0) = f(x,y,z), \quad \text{αρχική συνθήκη} \\ \hat{n} \cdot D \left(\frac{\partial c}{\partial x} \hat{i} + \frac{\partial c}{\partial y} \hat{j} + \frac{\partial c}{\partial z} \hat{k} \right) = 0 \text{ στο } \partial\Omega, \text{ οριακή συνθήκη} \end{array} \right\} (4-2)$$

Έχοντας ορίσει το υπολογιστικό πλέγμα και ολοκληρώσει τη διακριτοποίηση στο χώρο και το χρόνο, το επόμενο βήμα περιλαμβάνει την αντικατάσταση της διαφορικής εξίσωσης με ένα σύστημα αλγεβρικών εξισώσεων. Για το σκοπό αυτό έγινε εφαρμογή της μεθοδολογίας πεπερασμένων διαφορών, καταλήγοντας στο ακόλουθο Crank - Nicolson σχήμα:

$$\frac{\partial c}{\partial t} \rightarrow \frac{c_{i,j,k}^{t+1} - c_{i,j,k}^t}{\Delta t} (4-3)$$

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial c}{\partial x} \right) \rightarrow \frac{1}{2} D \left(\frac{c_{i+1,j,k}^{t+1} - 2c_{i,j,k}^{t+1} + c_{i-1,j,k}^{t+1}}{\Delta x^2} + \frac{c_{i+1,j,k}^t - 2c_{i,j,k}^t + c_{i-1,j,k}^t}{\Delta x^2} \right) (4-4)$$

$$\frac{\partial}{\partial y} \left(D \frac{\partial c}{\partial y} \right) \rightarrow \frac{1}{2} D \left(\frac{c_{i,j+1,k}^{t+1} - 2c_{i,j,k}^{t+1} + c_{i,j-1,k}^{t+1}}{\Delta y^2} + \frac{c_{i,j+1,k}^t - 2c_{i,j,k}^t + c_{i,j-1,k}^t}{\Delta y^2} \right) (4-5)$$

$$\frac{\partial}{\partial z} \left(D \frac{\partial c}{\partial z} \right) \rightarrow \frac{1}{2} D \left(\frac{c_{i,j,k+1}^{t+1} - 2c_{i,j,k}^{t+1} + c_{i,j,k-1}^{t+1}}{\Delta z^2} + \frac{c_{i,j,k+1}^t - 2c_{i,j,k}^t + c_{i,j,k-1}^t}{\Delta z^2} \right) (4-6)$$

$$\rho c - G(t)c \rightarrow \frac{1}{2} (\rho^{t+1} c_{i,j,k}^{t+1} - G^{t+1} c_{i,j,k}^{t+1} + \rho^t c_{i,j,k}^t - G^t c_{i,j,k}^t) (4-7)$$

όπου $c_{i,j,k}^t$ είναι η προσέγγιση του c στο σημείο (x_i, y_j, z_k) του πλέγματος τη χρονική στιγμή t . Επομένως, για τη λύση έχει χρησιμοποιηθεί ο ακόλουθος τύπος:

$$\begin{aligned} \frac{c_{i,j,k}^{t+1} - c_{i,j,k}^t}{\Delta t} = & \frac{1}{2} D \left(\frac{c_{i+1,j,k}^{t+1} - 2c_{i,j,k}^{t+1} + c_{i-1,j,k}^{t+1}}{\Delta x^2} + \frac{c_{i+1,j,k}^t - 2c_{i,j,k}^t + c_{i-1,j,k}^t}{\Delta x^2} \right) + \\ & \frac{1}{2} D \left(\frac{c_{i,j+1,k}^{t+1} - 2c_{i,j,k}^{t+1} + c_{i,j-1,k}^{t+1}}{\Delta y^2} + \frac{c_{i,j+1,k}^t - 2c_{i,j,k}^t + c_{i,j-1,k}^t}{\Delta y^2} \right) + \end{aligned}$$

$$\frac{1}{2}D \left(\frac{c_{i,j,k+1}^{t+1} - 2c_{i,j,k}^{t+1} + c_{i,j,k-1}^{t+1}}{\Delta z^2} + \frac{c_{i,j,k+1}^t - 2c_{i,j,k}^t + c_{i,j,k-1}^t}{\Delta z^2} \right) + \frac{1}{2}(\rho^{t+1}c_{i,j,k}^{t+1} - G^{t+1}c_{i,j,k}^{t+1} + \rho^t c_{i,j,k}^t - G^t c_{i,j,k}^t) \quad (4-8)$$

Στην περίπτωση που οι παράμετροι ρ, G δεν εξαρτώνται από το χρόνο και τα $\Delta x, \Delta y, \Delta z$ επιλέγονται έτσι ώστε $\Delta x = \Delta y = \Delta z = h$, η παραπάνω εξίσωση γράφεται στην απλούστερη μορφή:

$$\begin{aligned} [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(c_{i+1,j,k}^{t+1} + c_{i-1,j,k}^{t+1} + c_{i,j+1,k}^{t+1} + c_{i,j-1,k}^{t+1} + c_{i,j,k+1}^{t+1} \\ + c_{i,j,k-1}^{t+1}) = \\ [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(c_{i+1,j,k}^t + c_{i-1,j,k}^t + c_{i,j+1,k}^t + c_{i,j-1,k}^t + c_{i,j,k+1}^t + \\ c_{i,j,k-1}^t) \end{aligned} \quad (4-9)$$

όπου

$$\lambda = D\Delta t / [2(h)^2] \quad (4-10)$$

4.2.2 Μαθηματική Διατύπωση των Οριακών Συνθηκών

Στην περίπτωση ύπαρξης γλοιώματος εντός του εγκέφαλου, η περιοχή ενδιαφέροντος, μέσα στην οποία θα λάβει χώρα η προσομοίωση περιλαμβάνει το όριο εγκέφαλου – κρανίου δια μέσω του οποίου δεν υπάρχει ροή καρκινικών κυττάρων.

Με εφαρμογή των οριακών συνθηκών, όπως αυτές περιγράφονται στο 3ο κεφάλαιο, προκύπτουν 26 διαφορετικές αλγεβρικές εξισώσεις (4-11 έως 4-36), που μπορούν να παράγουν όλους τους ρεαλιστικούς στοιχειώδεις συνδυασμούς που απαντώνται στην περίπτωση ενός ορίου τυχαίας γεωμετρίας. Οι εξισώσεις είναι οι ακόλουθες:

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική x κατεύθυνση:

$$\begin{aligned} [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(2c_{i-1,j,k}^{t+1} + c_{i,j+1,k}^{t+1} + c_{i,j-1,k}^{t+1} + c_{i,j,k+1}^{t+1} + c_{i,j,k-1}^{t+1}) = \\ [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(2c_{i-1,j,k}^t + c_{i,j+1,k}^t + c_{i,j-1,k}^t + c_{i,j,k+1}^t + c_{i,j,k-1}^t) \end{aligned} \quad (4-11)$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική x κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(2c_{i+1,j,k}^{t+1} + c_{i,j+1,k}^{t+1} + c_{i,j-1,k}^{t+1} + c_{i,j,k+1}^{t+1} + c_{i,j,k-1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(2c_{i+1,j,k}^t + c_{i,j+1,k}^t + c_{i,j-1,k}^t + c_{i,j,k+1}^t + c_{i,j,k-1}^t)
\end{aligned}
\tag{4-12}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική y κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(c_{i+1,j,k}^{t+1} + c_{i-1,j,k}^{t+1} + 2c_{i,j-1,k}^{t+1} + c_{i,j,k+1}^{t+1} + c_{i,j,k-1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(c_{i+1,j,k}^t + c_{i-1,j,k}^t + 2c_{i,j-1,k}^t + c_{i,j,k+1}^t + c_{i,j,k-1}^t)
\end{aligned}
\tag{4-13}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική y κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(c_{i+1,j,k}^{t+1} + c_{i-1,j,k}^{t+1} + 2c_{i,j+1,k}^{t+1} + c_{i,j,k+1}^{t+1} + c_{i,j,k-1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(c_{i+1,j,k}^t + c_{i-1,j,k}^t + 2c_{i,j+1,k}^t + c_{i,j,k+1}^t + c_{i,j,k-1}^t)
\end{aligned}
\tag{4-14}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(c_{i+1,j,k}^{t+1} + c_{i-1,j,k}^{t+1} + c_{i,j+1,k}^{t+1} + c_{i,j-1,k}^{t+1} + 2c_{i,j,k-1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(c_{i+1,j,k}^t + c_{i-1,j,k}^t + c_{i,j+1,k}^t + c_{i,j-1,k}^t + 2c_{i,j,k-1}^t)
\end{aligned}
\tag{4-15}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(c_{i+1,j,k}^{t+1} + c_{i-1,j,k}^{t+1} + c_{i,j+1,k}^{t+1} + c_{i,j-1,k}^{t+1} + 2c_{i,j,k+1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(c_{i+1,j,k}^t + c_{i-1,j,k}^t + c_{i,j+1,k}^t + c_{i,j-1,k}^t + 2c_{i,j,k+1}^t)
\end{aligned}
\tag{4-16}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική x κατεύθυνση και τη θετική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(2c_{i+1,j,k}^{t+1} + c_{i,j+1,k}^{t+1} + c_{i,j-1,k}^{t+1} + 2c_{i,j,k-1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(2c_{i+1,j,k}^t + c_{i,j+1,k}^t + c_{i,j-1,k}^t + 2c_{i,j,k-1}^t)
\end{aligned} \tag{4-17}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική x κατεύθυνση και τη θετική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(2c_{i-1,j,k}^{t+1} + c_{i,j+1,k}^{t+1} + c_{i,j-1,k}^{t+1} + 2c_{i,j,k-1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(2c_{i-1,j,k}^t + c_{i,j+1,k}^t + c_{i,j-1,k}^t + 2c_{i,j,k-1}^t)
\end{aligned} \tag{4-18}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική y κατεύθυνση και τη θετική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(c_{i+1,j,k}^{t+1} + c_{i-1,j,k}^{t+1} + 2c_{i,j-1,k}^{t+1} + 2c_{i,j,k-1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(c_{i+1,j,k}^t + c_{i-1,j,k}^t + 2c_{i,j-1,k}^t + 2c_{i,j,k-1}^t)
\end{aligned} \tag{4-19}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική y κατεύθυνση και τη θετική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(c_{i+1,j,k}^{t+1} + c_{i-1,j,k}^{t+1} + 2c_{i,j+1,k}^{t+1} + 2c_{i,j,k-1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(c_{i+1,j,k}^t + c_{i-1,j,k}^t + 2c_{i,j+1,k}^t + 2c_{i,j,k-1}^t)
\end{aligned} \tag{4-20}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική x κατεύθυνση και την αρνητική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(2c_{i+1,j,k}^{t+1} + c_{i,j+1,k}^{t+1} + c_{i,j-1,k}^{t+1} + 2c_{i,j,k+1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(2c_{i+1,j,k}^t + c_{i,j+1,k}^t + c_{i,j-1,k}^t + 2c_{i,j,k+1}^t)
\end{aligned} \tag{4-21}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική z κατεύθυνση και τη θετική x κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(2c_{i-1,j,k}^{t+1} + c_{i,j+1,k}^{t+1} + c_{i,j-1,k}^{t+1} + 2c_{i,j,k+1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(2c_{i-1,j,k}^t + c_{i,j+1,k}^t + c_{i,j-1,k}^t + 2c_{i,j,k+1}^t)
\end{aligned} \tag{4-22}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική z κατεύθυνση και τη θετική y κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(c_{i+1,j,k}^{t+1} + c_{i-1,j,k}^{t+1} + 2c_{i,j-1,k}^{t+1} + 2c_{i,j,k+1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(c_{i+1,j,k}^t + c_{i-1,j,k}^t + 2c_{i,j-1,k}^t + 2c_{i,j,k+1}^t) \quad (4-23)
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική z κατεύθυνση και την αρνητική y κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(c_{i+1,j,k}^{t+1} + c_{i-1,j,k}^{t+1} + 2c_{i,j+1,k}^{t+1} + 2c_{i,j,k+1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(c_{i+1,j,k}^t + c_{i-1,j,k}^t + 2c_{i,j+1,k}^t + 2c_{i,j,k+1}^t) \quad (4-24)
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική y κατεύθυνση και τη θετική x κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(2c_{i-1,j,k}^{t+1} + 2c_{i,j-1,k}^{t+1} + c_{i,j,k+1}^{t+1} + c_{i,j,k-1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(2c_{i-1,j,k}^t + 2c_{i,j-1,k}^t + c_{i,j,k+1}^t + c_{i,j,k-1}^t) \quad (4-25)
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική y κατεύθυνση και την αρνητική x κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(2c_{i+1,j,k}^{t+1} + 2c_{i,j-1,k}^{t+1} + c_{i,j,k+1}^{t+1} + c_{i,j,k-1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(2c_{i+1,j,k}^t + 2c_{i,j-1,k}^t + c_{i,j,k+1}^t + c_{i,j,k-1}^t) \quad (4-26)
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική y κατεύθυνση και τη θετική x κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(2c_{i-1,j,k}^{t+1} + 2c_{i,j+1,k}^{t+1} + c_{i,j,k+1}^{t+1} + c_{i,j,k-1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(2c_{i-1,j,k}^t + 2c_{i,j+1,k}^t + c_{i,j,k+1}^t + c_{i,j,k-1}^t) \quad (4-27)
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική y κατεύθυνση και την αρνητική x κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(2c_{i+1,j,k}^{t+1} + 2c_{i,j+1,k}^{t+1} + c_{i,j,k+1}^{t+1} + c_{i,j,k-1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(2c_{i+1,j,k}^t + 2c_{i,j+1,k}^t + c_{i,j,k+1}^t + c_{i,j,k-1}^t) \quad (4-28)
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική x κατεύθυνση, τη θετική y κατεύθυνση και τη θετική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(2c_{i+1,j,k}^{t+1} + 2c_{i,j-1,k}^{t+1} + 2c_{i,j,k-1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(2c_{i+1,j,k}^t + 2c_{i,j-1,k}^t + 2c_{i,j,k-1}^t) \quad (4-29)
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική x κατεύθυνση, την αρνητική y κατεύθυνση και τη θετική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(2c_{i+1,j,k}^{t+1} + 2c_{i,j+1,k}^{t+1} + 2c_{i,j,k-1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(2c_{i+1,j,k}^t + 2c_{i,j+1,k}^t + 2c_{i,j,k-1}^t) \quad (4-30)
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική x κατεύθυνση, τη θετική y κατεύθυνση και την αρνητική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(2c_{i+1,j,k}^{t+1} + 2c_{i,j-1,k}^{t+1} + 2c_{i,j,k+1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(2c_{i+1,j,k}^t + 2c_{i,j-1,k}^t + 2c_{i,j,k+1}^t) \quad (4-31)
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική x κατεύθυνση, την αρνητική y κατεύθυνση και την αρνητική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(2c_{i+1,j,k}^{t+1} + 2c_{i,j+1,k}^{t+1} + 2c_{i,j,k+1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(2c_{i+1,j,k}^t + 2c_{i,j+1,k}^t + 2c_{i,j,k+1}^t) \quad (4-32)
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική x κατεύθυνση, τη θετική y κατεύθυνση και τη θετική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& [1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(2c_{i-1,j,k}^{t+1} + 2c_{i,j-1,k}^{t+1} + 2c_{i,j,k-1}^{t+1}) = \\
& [1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(2c_{i-1,j,k}^t + 2c_{i,j-1,k}^t + 2c_{i,j,k-1}^t) \quad (4-33)
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική x κατεύθυνση, την αρνητική y κατεύθυνση και τη θετική z κατεύθυνση:

$$[1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(2c_{i-1,j,k}^{t+1} + 2c_{i,j+1,k}^{t+1} + 2c_{i,j,k-1}^{t+1}) =$$

$$[1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(2c_{i-1,j,k}^t + 2c_{i,j+1,k}^t + 2c_{i,j,k-1}^t) \quad (4-34)$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική x κατεύθυνση, τη θετική y κατεύθυνση και την αρνητική z κατεύθυνση:

$$[1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(2c_{i-1,j,k}^{t+1} + 2c_{i,j-1,k}^{t+1} + 2c_{i,j,k+1}^{t+1}) =$$

$$[1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(2c_{i-1,j,k}^t + 2c_{i,j-1,k}^t + 2c_{i,j,k+1}^t) \quad (4-35)$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική x κατεύθυνση, την αρνητική y κατεύθυνση και την αρνητική z κατεύθυνση:

$$[1 + 6\lambda - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^{t+1} - \lambda(2c_{i-1,j,k}^{t+1} + 2c_{i,j+1,k}^{t+1} + 2c_{i,j,k+1}^{t+1}) =$$

$$[1 - 6\lambda + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)]c_{i,j,k}^t + \lambda(2c_{i-1,j,k}^t + 2c_{i,j+1,k}^t + 2c_{i,j,k+1}^t) \quad (4-36)$$

4.2.3 Εφαρμογή επαναληπτικής τεχνικής

Το σύστημα των εξισώσεων που προκύπτει, μπορεί να γραφεί ισοδύναμα στην ακόλουθη μορφή:

$$\vec{A} \vec{x} = \vec{b} \quad (4-37)$$

όπου \vec{x} υποδηλώνει το διάνυσμα των αγνώστων που περιέχει προσέγγιση της λύσης c στους κόμβους του πλέγματος τη χρονική στιγμή $t = t_n$ και το \vec{b} είναι ένα γνωστό διάνυσμα.

Ο πίνακας \vec{A} είναι ένας αραιός, συμμετρικός πίνακας και ο αλγόριθμος που επιλέχθηκε για την επίλυση αυτού του μεγάλου αραιού συστήματος [εξίσωση (4-37)] είναι η μη στατική επαναληπτική τεχνική Conjugate Gradient (CG), η οποία παράγει μία σειρά από προσεγγίσεις που συγκλίνουν γρήγορα στην επιθυμητή λύση και είναι ευρέως αποδεκτή για την επίλυση γραμμικών αραιών συστημάτων.

4.3 ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΕΓΚΥΡΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ

Για τον έλεγχο της αριθμητικής λύσης, που έχει εφαρμοστεί για την επίλυση της εξίσωσης (4-1) και την υποστήριξη της ορθότητας όλης της μαθηματικής μελέτης

που παρουσιάστηκε μέχρι τώρα, εκτελέστηκε μία σειρά από ποιοτικούς και ποσοτικούς ελέγχους. Αρχικά εκτελέστηκαν ποσοτικοί έλεγχοι μόνο για το γραμμικό μέρος της ανάλυσης που έγινε. Για τους ποσοτικούς ελέγχους, παρουσιάζεται ένας αριθμός από αριθμητικά πειράματα όπου εφαρμόστηκε απλή διάχυση. Για τον έλεγχο της εγκυρότητας κάποιων τμημάτων του κώδικα καθώς επίσης και τη μελέτη της επίδρασης αρκετών αριθμητικών παραγόντων στο αποτέλεσμα της προσομοίωσης, χρησιμοποιήθηκε ένα απλοποιημένο πρόβλημα για το οποίο υπάρχει διαθέσιμη η αναλυτική λύση [2].

Σε ένα κυβικό χωρίο $R = \Omega$, με όρια στο $\partial R = \partial \Omega$, θεωρείται η ακόλουθη αρχική συνθήκη:

$$c(x, y, z, 0) = \exp\left(-\frac{(x-x_0)^2}{2\sigma_0^2} - \frac{(y-y_0)^2}{2\sigma_0^2} - \frac{(z-z_0)^2}{2\sigma_0^2}\right), \quad (x, y, z) \in \Omega \quad (4-38)$$

όπου σ_0 , είναι η αρχική τυπική απόκλιση της Gaussian καμπύλης. Ο καθαρός ρυθμός αύξησης και ο ρυθμός απώλειας λόγω θεραπείας θεωρούνται ίσοι με το μηδέν. Για ένα χωρίς όρια χωρίο, η αναλυτική λύση για απλή διάχυση [3] περιγράφεται ως ακολούθως:

$$c(x, y, z, t) = \frac{\sigma_0^3}{\sigma^3} \exp\left(-\frac{(x-x_0)^2}{2\sigma^2} - \frac{(y-y_0)^2}{2\sigma^2} - \frac{(z-z_0)^2}{2\sigma^2}\right) \quad (4-39)$$

$$\sigma^2 = \sigma_0^2 + 2Dt \quad (4-40)$$

Για $\sigma_0 = 3h$ και $t = n \Delta t$, όπου h είναι η απόσταση μεταξύ των κόμβων, Δt είναι το χρονικό βήμα, n είναι ο αριθμός χρονικών βημάτων, $\vec{x} = (x, y, z)$ είναι οι χωρικές συντεταγμένες του κόμβου, (x_0, y_0, z_0) είναι το κέντρο του κύβου, D είναι ο συντελεστής διάχυσης, $c(\vec{x}, t)$ είναι η συγκέντρωση τη χρονική στιγμή t στο σημείο \vec{x} και $\lambda = D\Delta t/(2h^2)$. Το χωρίο θεωρείται ότι είναι αρκετά μεγάλο, τόσο ώστε η εφαρμογή των οριακών συνθηκών να μην επηρεάζει σημαντικά τους υπολογισμούς στην περιοχή ενδιαφέροντος.

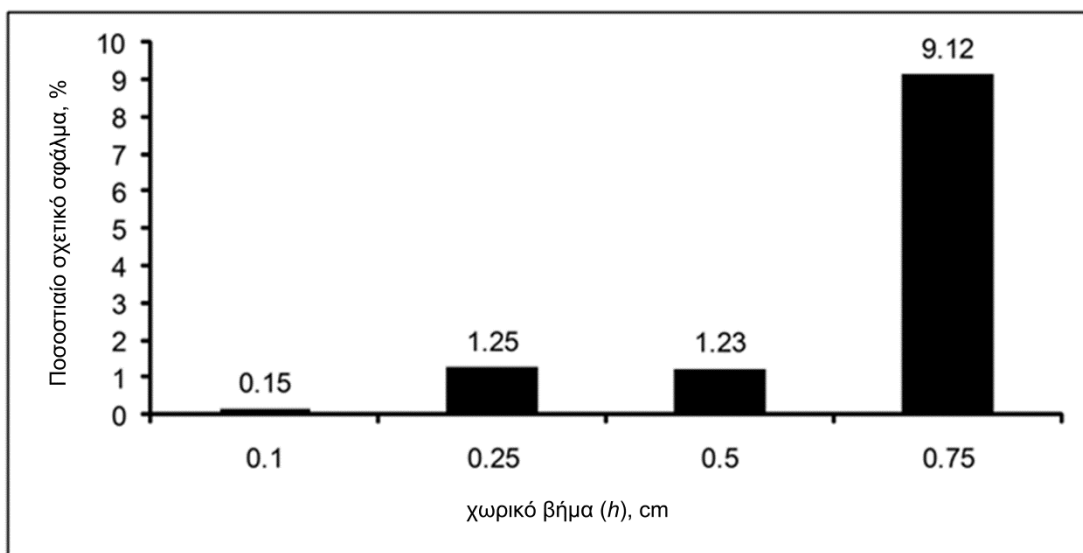
Στο τέλος κάθε προσομοίωσης, υπολογίζεται η απόλυτη τιμή του ποσοστιαίου σχετικού σφάλματος e . Το ποσοστιαίο σχετικό σφάλμα υπολογίζεται με τη σύγκριση των τιμών που παράγονται από το μοντέλο με τις τιμές που προκύπτουν από την αναλυτική λύση. Το ποσοστιαίο σχετικό σφάλμα ορίζεται ως εξής:

$$e = \left| \frac{c - c_{approx}}{c} \right| \times 100 \% \quad (4-41)$$

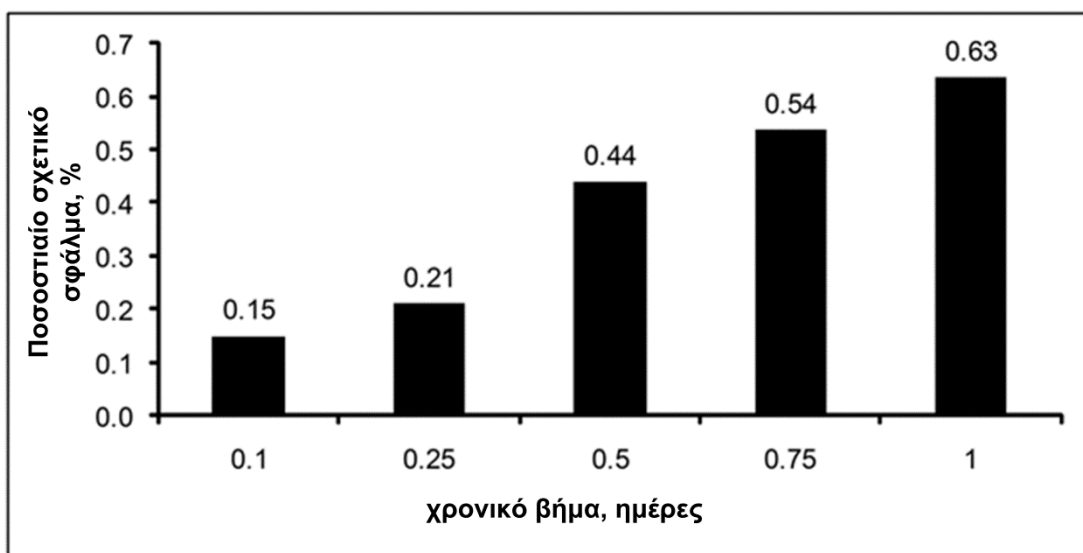
όπου c είναι η συγκέντρωση που υπολογίζεται με την εφαρμογή της αναλυτικής λύσης και c_{approx} είναι η συγκέντρωση που υπολογίζεται με την αριθμητική λύση.

4.3.1 Σύγκλιση και Ευστάθεια

Σε αυτή την ενότητα, παρουσιάζονται οι πλευρές της ανάλυσης για την απλή διάχυση. Έλεγχοι για τη μη γραμμική συμπεριφορά του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων παρουσιάζονται στην παράγραφο 4.3.6. Για τη μελέτη των χαρακτηριστικών σύγκλισης και ευστάθειας της μεθόδου Crank – Nicolson, η οποία εφαρμόστηκε για την αριθμητική λύση της μερικής διαφορικής εξίσωσης της αντίδρασης - διάχυσης, υπολογίστηκε η χωροχρονική κατανομή των κυττάρων για διάφορες τιμές του χρονικού βήματος Δt και του χωρικού βήματος h για το πρόβλημα αρχικών συνθηκών που περιγράφηκε παραπάνω. Η δεύτερης τάξης ακρίβεια τόσο στο χρόνο, όσο και στο χώρο του σχήματος που εφαρμόστηκε επαληθεύτηκε. Ο συντελεστής διάχυσης D θεωρήθηκε ίσος με $0.0065 \text{ cm}^2/\text{d}$ (d δηλώνει εδώ την ημέρα ως μονάδα μέτρησης του χρόνου). Η τιμή $0.0065 \text{ cm}^2/\text{d}$ αποτελεί μία κατ' εκτίμηση τιμή του D στο μεσολόβιο που αποτελεί και τη μεγαλύτερη δομή λευκής ουσίας στον εγκέφαλο [4]. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τα γλοιώματα αναμένεται να αναδύονται μέσα στη λευκή ουσία και γι αυτό ένα μεγάλο ποσοστό της περιοχής του εγκεφάλου με την υψηλότερη συγκέντρωση καρκινικών κυττάρων αναμένεται να περιλαμβάνει λευκή ουσία. Για τις ανάγκες της προσομοίωσης, έχει θεωρηθεί ότι η διάχυση είναι ομογενής και η τιμή του D είναι ίδια για όλο τον εσωτερικό χώρο της κρανιακής κοιλότητας. Το τελευταίο προφανώς αποτελεί μία πρώτη χονδρική προσέγγιση. Στην Εικόνα 4-1 παρουσιάζεται το ποσοστιαίο σχετικό σφάλμα της λύσης όταν $t = 200 \text{ d}$ για διαφορετικές τιμές του h . Για όλους τους υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε χρονικό βήμα $\Delta t = 0.1 \text{ d}$. Η Εικόνα 4-2 παρουσιάζει το σφάλμα της προσεγγιστικής λύσης όταν $t = 200 \text{ d}$ για διάφορες τιμές του Δt , και για σταθερό h ίσο με 0.1 cm .



Εικόνα 4-1: Ποσοστιαίο σχετικό σφάλμα για διαφορες τιμές του h . Σε όλους τους υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε ένα σταθερό χρονικό βήμα $\Delta t = 0.1$ d και η προσεγγιστική λύση βρέθηκε τη χρονική στιγμή $t = 200$ d (βλέπε κείμενο για λεπτομέρειες).



Εικόνα 4-2: Ποσοστιαίο σχετικό σφάλμα για διαφορες τιμές του χρονικού βήματος. Σε όλους τους υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε σταθερή τιμή τιμή για το $h = 0.1$ cm. Η προσεγγιστική λύση βρέθηκε τη χρονική στιγμή $t = 200$ d (βλέπε κείμενο για λεπτομέρειες).

Σημειώνεται ότι το μέσο ποσοστιαίο σχετικό σφάλμα για την περίπτωση που $h = 0.75$ cm φτάνει κατά προσέγγιση το 9 % μετά από 200 μέρες προσομοίωσης. Αυτό δικαιολογείται αν ληφθεί υπόψη ότι η χωρική διακριτοποίηση του χωρίου που περιλαμβάνει τον όγκο είναι πολύ αραιή.

Η ακρίβεια της λύσης εξαρτάται σημαντικά από την πυκνότητα των κόμβων του πλέγματος. Η αύξηση των κόμβων όμως αναγκαστικά συνοδεύεται από αύξηση της απαιτούμενης μνήμης και του αριθμού των εξισώσεων που θα λυθούν, άρα και του χρόνου επίλυσής τους.

Στην πράξη, στις προσομοιώσεις που περιγράφονται εφεξής χρησιμοποιήθηκε χωρική διακριτοποίηση με χωρικό βήμα ίσο με 0.1 cm. Η διακριτοποίηση του 0.1 cm οδηγεί σε σφάλμα 0.15 % περίπου μετά από 200 μέρες προσομοίωσης για τυπικές τιμές παραμέτρων για την περίπτωση του γλοιοβλαστώματος. Σύμφωνα με την Εικόνα 4-2, η χρονική διακριτοποίηση με χρονικό βήμα ίσο με 1 d θα μπορούσε να είναι αποδεκτή αφού οδηγεί σε ένα σφάλμα λιγότερο από 1 % μετά από 200 μέρες προσομοίωσης. Για να βελτιωθεί περισσότερο η ακρίβεια στις προσομοιώσεις που περιγράφονται παρακάτω, χρησιμοποιήθηκε χρονικό βήμα ίσο με $\Delta t = 0.5$ d.

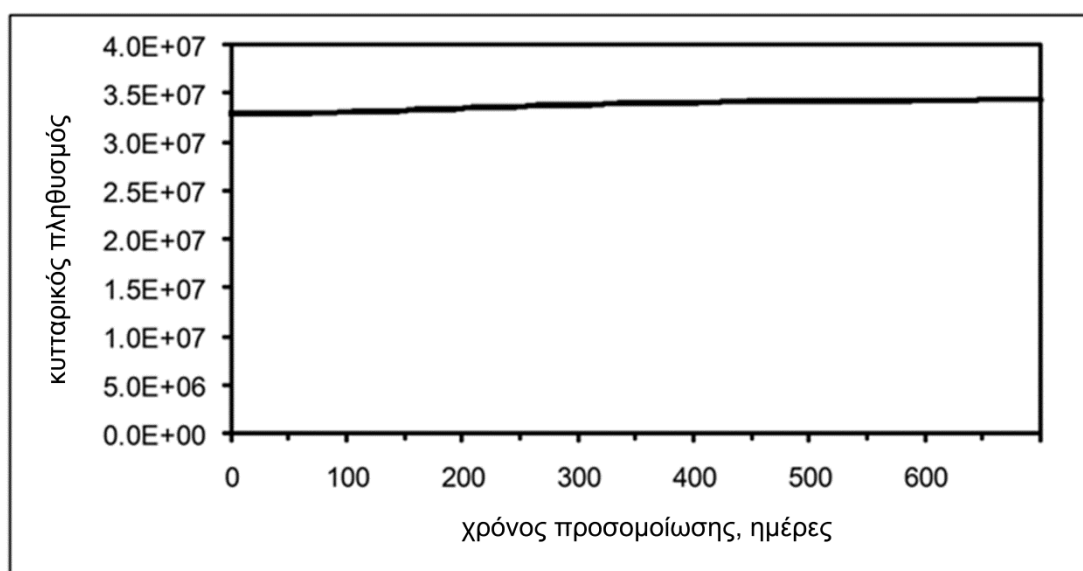
4.3.2 Απλή Διάχυση: Αρχή Διατήρησης της Μάζας και Έλεγχοι Γραμμικότητας

Η αρχή διατήρησης της μάζας σε ένα κλειστό σύστημα αποτελεί θεμελιώδη νόμο της φυσικής. Με βάση αυτή την αρχή, η μάζα μέσα σε ένα κλειστό σύστημα, δηλαδή ένα πλήρως μονωμένο σύστημα, παραμένει σταθερή με το χρόνο ανεξαρτήτως των διαδικασιών, που λαμβάνουν χώρα μέσα στο σύστημα. Στο ακόλουθο υποθετικό πρόβλημα όπου λαμβάνει χώρα απλή διάχυση καρκινικών κυττάρων μέσα σε μία μονωμένη περιοχή, στην οποία τα καρκινικά κύτταρα δε γενώνται ούτε πεθαίνουν, θα πρέπει να ισχύει η αρχή διατήρησης της μάζας. Αναφέρεται ότι αυτό το βιολογικά αδύνατο να συμβεί σενάριο χρησιμοποιήθηκε για τις ανάγκες της επαλήθευσης της ανάλυσης που παρουσιάστηκε. Η συνολική μάζα του όγκου σε αυτό το υποθετικό πρόβλημα παρουσιάζεται ως το άθροισμα των καρκινικών κυττάρων, με την υπόθεση ότι κάθε καρκινικό κύτταρο καταλαμβάνει τον ίδιο όγκο.

Το υπολογιστικό πεδίο θεωρήθηκε αρκετά μεγάλο ώστε η εφαρμογή των οριακών συνθηκών να μην επηρεάζει τους υπολογισμούς στην περιοχή ενδιαφέροντος. Μέσα στην περιοχή τοποθετήθηκε αρχικά, ένας υποθετικός σφαιρικός όγκος ακτίνας ίσης με 2 mm. Η αρχική κυτταρική συγκέντρωση θεωρήθηκε ίση με

10^6 cells/mm³ μέσα στη σφαίρα και 0 cells/mm³ έξω από αυτή. Η τιμή των 10^6 cells/mm³ αποτελεί μία πιθανή εκτίμηση για ένα ογκίδιο χωρίς αγγεία όγκου ίσου με 1mm³ σύμφωνα με τη βιβλιογραφία [5]. Ο καθαρός ρυθμός ανάπτυξης του όγκου καθώς και ο ρυθμός απώλειας εξαιτίας της θεραπείας θεωρούνται μηδενικά. Ομογενείς οριακές συνθήκες Neumann (δηλαδή μηδενική ροή κυττάρων) εφαρμόστηκαν στα όρια του χωρίου.

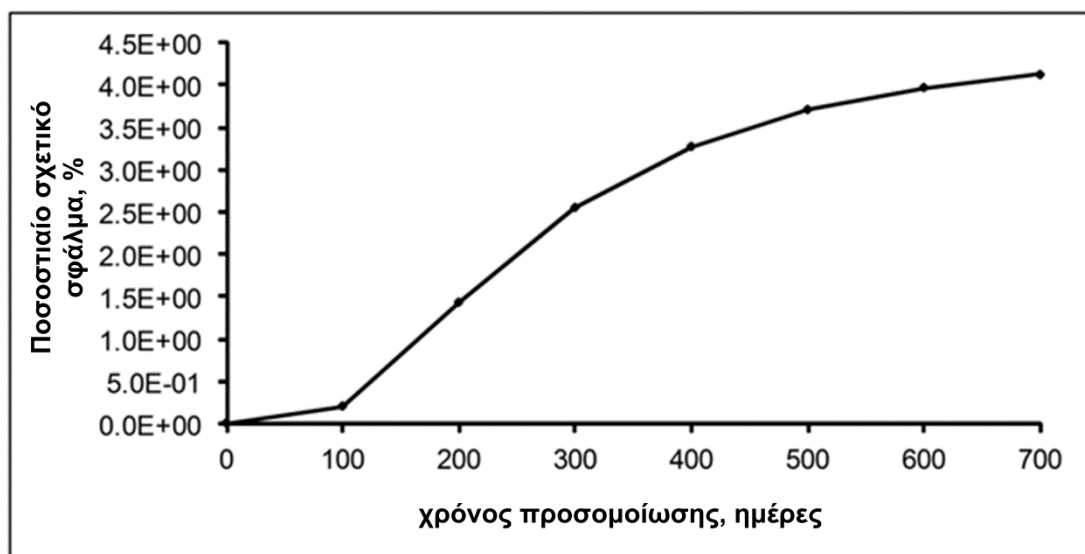
Η εκτέλεση του κώδικα έδειξε ότι ο συνολικός αριθμός καρκινικών κυττάρων παραμένει πρακτικά σταθερός μέσα στο πλέγμα με μόνο μικρές αποκλίσεις εξαιτίας των μικρών αριθμητικών σφαλμάτων για ένα αξιοσημείωτο χρονικό διάστημα. Σύμφωνα με την Εικόνα 4-3 και για τις προαναφερόμενες τιμές παραμέτρων το διάστημα αυτό είναι μεγαλύτερο από 700 μέρες. Το τελευταίο είναι αρκετά λογικό αφού ο αρχικός συνολικός αριθμός κυττάρων έχει τοποθετηθεί σε μία περιοχή πολύ μικρή συγκριτικά με τις διαστάσεις του πλέγματος διακριτοποίησης.



Εικόνα 4-3: Ο συνολικός αριθμός κυττάρων για ένα αποκλειστικά μαθηματικό σενάριο απλής ομογενούς διάχυσης κυττάρων γλοιώματος σε ένα μονωμένο χωρίο. Μέσα στην περιοχή τοποθετήθηκε αρχικά, μία σφαίρα ακτίνας ίσης με 2 mm. Η αρχική κυτταρική συγκέντρωση θεωρήθηκε ίση με 10^6 cells/mm³ μέσα στη σφαίρα και 0 cells/mm³ έξω από αυτή. Ο καθαρός ρυθμός ανάπτυξης του όγκου και ο ρυθμός απώλειας εξαιτίας της θεραπείας θεωρήθηκαν ίσα με μηδέν. Στα όρια του πλέγματος εφαρμόστηκαν ομογενείς οριακές συνθήκες Neumann (μηδενική ροή καρκινικών κυττάρων).

Το ποσοστιαίο σχετικό σφάλμα του συνολικού αριθμού των καρκινικών κυττάρων σε σχέση με τον αρχικό αριθμό των καρκινικών κυττάρων φαίνεται στην Εικόνα 4-4. Το σφάλμα που φαίνεται στην Εικόνα 4-4 οφείλεται κυρίως στην

αντικατάσταση των συνεχών εκφράσεων των παραγώγων με τις αντίστοιχες αριθμητικές. Σημειώνεται ότι μετά από 700 μέρες προσομοίωσης το ποσοστιαίο σχετικό σφάλμα είναι λιγότερο από 5 %.



Εικόνα 4-4: Γραφική παράσταση του σχετικού ποσοστιαίου σφάλματος του συνολικού πλήθους καρκινικών κυττάρων σε σχέση με τον αρχικό τους αριθμό. Απλή διάχυση εφαρμόστηκε μόνο για λόγους ελέγχου της εγκυρότητας της ανάλυσης. Το σφάλμα οφείλεται κυρίως στην αντικατάσταση των συνεχών εκφράσεων των παραγώγων με τις αντίστοιχες αριθμητικές. Σημειώνεται ότι μετά από 700 μέρες προσομοίωσης το σχετικό ποσοστιαίο σφάλμα είναι λιγότερο από 5 %.

Για την περίπτωση της απλής διάχυσης (όχι πηγές, όχι καταβόθρες) που περιγράφεται παραπάνω, βρέθηκε ότι, αν η αρχική κυτταρική συγκέντρωση διπλασιαστεί σε όλα τα σημεία του πλέγματος διακριτοποίησης δηλαδή:

$$c_2(x_i, y_j, z_k, 0) = 2c_1(x_i, y_j, z_k, 0) \quad (4-42)$$

τότε η κυτταρική συγκέντρωση σε οποιοδήποτε δοθέν χωροχρονικό σημείο (x_i, y_j, z_k, t) διπλασιάζεται σε σχέση με την τιμή του που αντιστοιχεί στην αρχική κυτταρική συγκέντρωση. Επομένως, η τιμή της νέας καρκινικής κυτταρικής συγκέντρωσης στο σημείο (x_i, y_j, z_k, t) είναι:

$$c_2(x_i, y_j, z_k, t) = 2c_1(x_i, y_j, z_k, t) \quad (4-43)$$

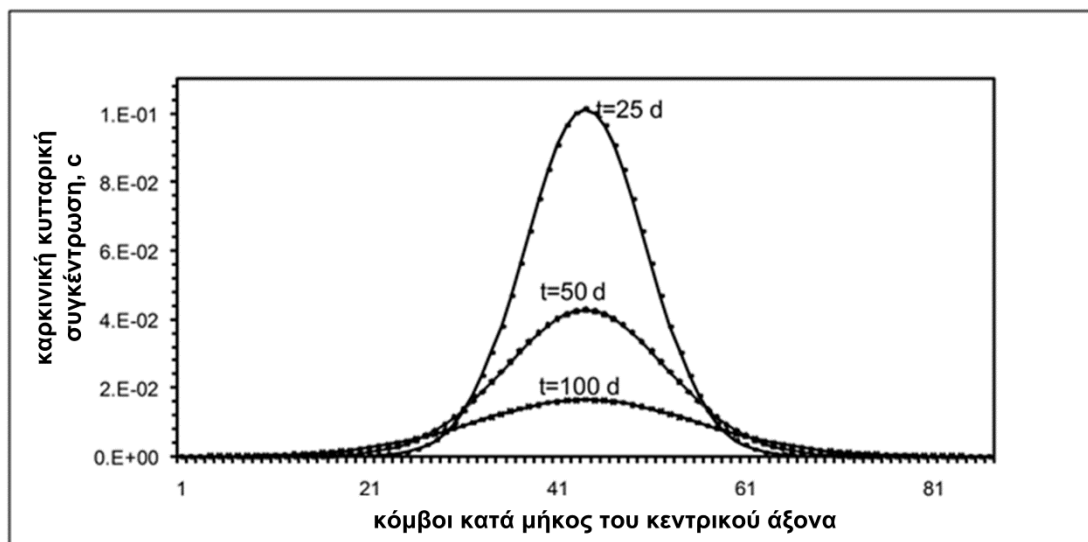
Ο λόγος $c_2(x_i, y_j, z_k, t) / c_1(x_i, y_j, z_k, t)$ παρουσιάζεται στην Εικόνα 4-5. Φαίνεται ότι ο λόγος $c_2(x_i, y_j, z_k, t) / c_1(x_i, y_j, z_k, t)$ ισούται με το λόγο $c_2(x_i, y_j, z_k, 0) / c_1(x_i, y_j, z_k, 0)$. Αυτό αποτελεί μία επαλήθευση του τμήματος του κώδικα προσομοίωσης που αφορά στη διάχυση.



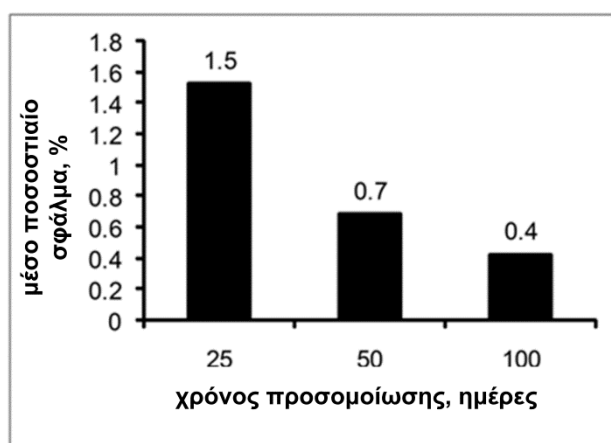
Εικόνα 4-5: Έλεγχος γραμμικότητας κατά μήκος του κεντρικού άξονα του πλέγματος διακριτοποίησης. Για την ακραία υποθετική περίπτωση της απλής διάχυσης (όχι πηγές, όχι καταβόθρες), επαληθεύεται ότι αν η αρχική κυτταρική συγκέντρωση διπλασιαστεί σε όλα τα σημεία του πλέγματος διακριτοποίησης, η κυτταρική συγκέντρωση σε οποιοδήποτε χωροχρονικό σημείο (x_i, y_j, z_k, t) διπλασιάζεται σε σχέση με την τιμή του που αντιστοιχεί στην αντίστοιχη αρχική κυτταρική συγκέντρωση.

4.3.3 Σύγκριση με την Αναλυτική Λύση για συγκεκριμένο πρόβλημα αρχικών συνθηκών

Για να αξιοποιήσουμε και πιστοποιήσουμε την αριθμητική μεθοδολογία, έχοντας στη διάθεσή μας την αναλυτική λύση για το πρόβλημα αρχικών συνθηκών που περιγράφηκε στο πρώτο μέρος της παραγράφου 4.3, έγινε σύγκριση ανάμεσα στα υπολογιστικά προσεγγιστικά αποτελέσματα και τα αντίστοιχα αναλυτικά. Το μέσο ποσοστιαίο σφάλμα τις χρονικές στιγμές $t=25$ d, $t=50$ d και $t=100$ d φαίνεται στην Εικόνα 4-7. Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες τιμές παραμέτρων: $\Delta t = 0.5$ d, $h = 0.1$ cm, $D = 0.0065$ cm²/d ($\lambda=0.1625$), μηδενικό καθαρό ρυθμό ανάπτυξης του όγκου και μηδενικό ρυθμός απώλειας εξαιτίας της θεραπείας. Τα αποτελέσματα φαίνονται στην Εικόνα 4-6. Είναι φανερό ότι τα αποτελέσματα από την αριθμητική λύση είναι σε άριστη συμφωνία με τα αποτελέσματα από την αναλυτική λύση. Με την πάροδο του χρόνου προσομοίωσης παρατηρείται απόσβεση των αριθμητικών ταλαντώσεων, γεγονός που οδηγεί σε ελαχιστοποίηση του συνολικού σφάλματος.



Εικόνα 4-6: Σύγκριση ανάμεσα στην αριθμητική και αναλυτική λύση για απλή διάχυση. Τα αποτελέσματα αφορούν τα σημεία που βρίσκονται στον κεντρικό άξονα του πλέγματος τις χρονικές στιγμές $t = 25$ d, $t = 50$ d και $t = 100$ d. Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες τιμές παραμέτρων: $\Delta t = 0.5$ d, $h = 0.1$ cm, $D = 0.0065$ cm²/d, μηδενικός καθαρός ρυθμός ανάπτυξης και μηδενικός ρυθμός απώλειας λόγω θεραπείας. Η συγκέντρωση c είναι σε cells/mm³ παρόλο που οι τιμές συγκέντρωσης σε αυτή την εικόνα δεν αντιστοιχούν απαραίτητα σε πραγματικές τιμές από τη βιολογία. Απλά αντιστοιχούν σε ένα συγκεκριμένο δημοσιευμένο γενικό πρόβλημα διάχυσης το οποίο χρησιμοποιήθηκε για το μαθηματικό έλεγχο του κώδικα. Είναι προφανές ότι τα αριθμητικά αποτελέσματα είναι σε άριστη συμφωνία με την αναλυτική λύση. Οι συνεχόμενες γραμμές αντιστοιχούν στην αναλυτική λύση ενώ οι διακεκομμένες αντιστοιχούν στην αριθμητική λύση.



Εικόνα 4-7: Το μέσο ποσοστιαίο σφάλμα για διάφορες χρονικές στιγμές προσομοίωσης (25d, 50d και 100d). Οι ακόλουθες τιμές παραμέτρων χρησιμοποιήθηκαν: $\Delta t = 0.5$ d, $h = 0.1$ cm, $D = 0.0065$ cm²/d, μηδενικό καθαρό ρυθμό ανάπτυξης του όγκου και μηδενικό ρυθμό απώλειας εξαιτίας της θεραπείας. Με το πέρασμα του χρόνου προσομοίωσης παρατηρείται απόσβεση των ταλαντώσεων οδηγώντας στην ελαχιστοποίηση του συνολικού σφάλματος.

4.3.4 Μελέτη Συμμετρίας

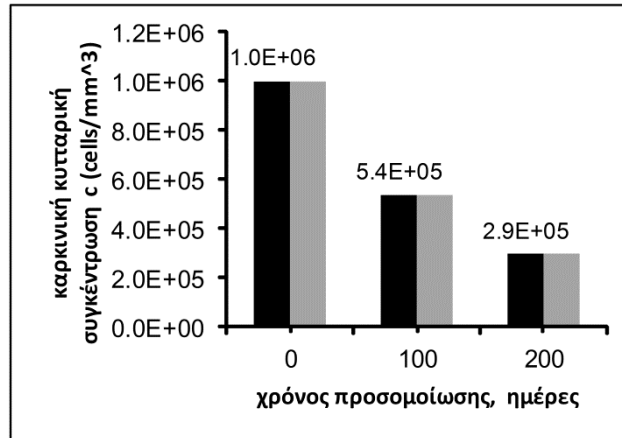
Η απλή διάχυση έχει εφαρμοστεί και εδώ. Έχουν δε χρησιμοποιηθεί, οι ακόλουθες παράμετροι: ένας αρχικός υποθετικός σφαιρικός όγκος ακτίνας ίσης με 2 cm τοποθετημένος κεντρικά σε ένα κυβικό πλέγμα διάστασης 9 cm × 9 cm × 9 cm με αδιαβατικές οριακές συνθήκες, μηδενικό καθαρό ρυθμό ανάπτυξης του όγκου και μηδενικό ρυθμό απώλειας εξαιτίας της θεραπείας, κυτταρική συγκέντρωση μέσα στον αρχικό σφαιρικό όγκο ίση με 10^6 cells/mm³ και συντελεστή διάχυσης $D = 0.0065$ cm²/d. Υπολογίστηκε η κυτταρική συγκέντρωση c σε συμμετρικούς κόμβους για $h = 0.1$ cm και $\Delta t = 0.5$ d σε διαφορετικές χρονικές στιγμές προσομοίωσης. Η εκτέλεση του κώδικα έδειξε ότι το σχήμα του όγκου παραμένει σύμμορφο με το αρχικό γεωμετρικό σχήμα. Η αντίστοιχη αριθμητική εκτίμηση της συγκέντρωσης των καρκινικών κυττάρων μετά από 100 και 200 μέρες προσομοίωσης, με την υπόθεση ότι το (x_0, y_0, z_0) βρίσκεται στο κέντρο του κυβικού πλέγματος, είναι (Εικόνα 4-8):

$$c(x_0 + 0.5, y_0 + 0.5, z_0 + 0.5, 0) = c(x_0 - 0.5, y_0 - 0.5, z_0 - 0.5, 0) = 10^6 \text{ cells/mm}^3 \quad (4-44)$$

$$c(x_0 + 0.5, y_0 + 0.5, z_0 + 0.5, 100) = c(x_0 - 0.5, y_0 - 0.5, z_0 - 0.5, 100) = 535.358 \text{ cells/mm}^3 \quad (4-45)$$

$$c(x_0 + 0.5, y_0 + 0.5, z_0 + 0.5, 200) = c(x_0 - 0.5, y_0 - 0.5, z_0 - 0.5, 200) = 293.789 \text{ cells/mm}^3 \quad (4-46)$$

Σημειώνεται ότι οι τιμές των χωρικών συντεταγμένων είναι σε cm, ενώ οι τιμές των χρονικών συντεταγμένων είναι σε d. Επιπρόσθετα, παρόλο που τα βιολογικά κύτταρα είναι διακριτές οντότητες, οι κλασματικές τιμές του αριθμού των κυττάρων είναι αποδεκτές μόνο ως ενδιάμεσα αποτελέσματα της μαθηματικής ανάλυσης με σκοπό την ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων που οφείλονται στις αριθμητικές μεθόδους.



Εικόνα 4-8: Κυτταρική συγκέντρωση c σε συμμετρικούς κόμβους για έναν αρχικό υποθετικό σφαιρικό όγκο. Ο αρχικός όγκος ακτίνας $\text{radius} = 2 \text{ cm}$ τοποθετήθηκε σε ένα κυβικό πλέγμα διαστάσεων $9 \text{ cm} \times 9 \text{ cm} \times 9 \text{ cm}$. Η συγκέντρωση c υπολογίστηκε για συντελεστή διάχυσης $D = 0.0065 \text{ cm}^2/\text{d}$, κυτταρική συγκέντρωση μέσα στον αρχικό σφαιρικό όγκο ίση με 10^6 cells/mm^3 , $h = 0.1 \text{ cm}$ και $\Delta t = 0.5 \text{ d}$ σε διαφορετικές χρονικές στιγμές προσομοίωσης για απλή διάχυση. Οι προβλέψεις της καρκινικής κυτταρικής συγκέντρωσης μετά από 100 και 200 μέρες προσομοίωσης στο σημείο $(x_0 + 0.5, y_0 + 0.5, z_0 + 0.5)$ και στο συμμετρικό του σημείο $(x_0 - 0.5, y_0 - 0.5, z_0 - 0.5)$ με την υπόθεση ότι το (x_0, y_0, z_0) βρίσκεται στο κέντρο του κυβικού πλέγματος είναι ίσες.

Συμπερασματικά, η συμμετρία επαληθεύτηκε για την περίπτωση ενός συστήματος με συμμετρική αρχικά γεωμετρία. Έτσι, για παράδειγμα, τα συμμετρικά σημεία παρακάτω έχουν την ίδια κυτταρική συγκέντρωση σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή.

$$c(x_0 + \xi, y_0 + \xi, z_0 + \xi, t) = c(x_0 - \xi, y_0 - \xi, z_0 - \xi, t) \quad (4-47)$$

$$c(x_0 + \xi, y_0 + \xi, z_0 + \xi, 2t) = c(x_0 - \xi, y_0 - \xi, z_0 - \xi, 2t) \quad (4-48)$$

Αυτή η παρατήρηση παρέχει επιπλέον υποστήριξη της ορθότητας του τμήματος του κώδικα προσομοίωσης, που αφορά στη διάχυση.

4.3.5 Έλεγχος Αδιαβατικής συμπεριφοράς

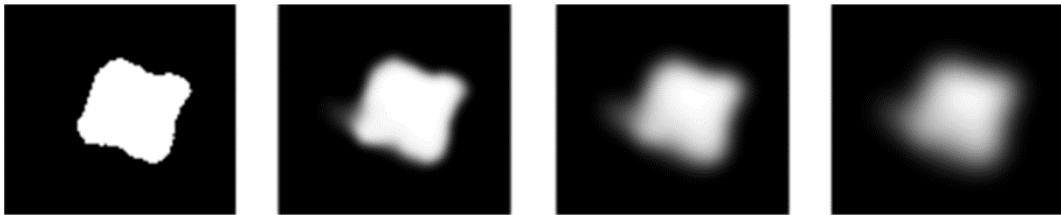
Για να ελεγχθεί η ορθότητα της μελέτης των οριακών συνθηκών στον κώδικα προσομοίωσης υιοθετήθηκαν τα ακόλουθα δύο κριτήρια:

- i. Απαγόρευση της μεταφοράς των καρκινικών κυττάρων δια μέσω του κρανίου.

- ii. Διατήρηση του συνολικού αριθμού των καρκινικών κυττάρων μέσα στην κρανιακή κοιλότητα στην ειδική *εικονική* περίπτωση της απλής διάχυσης, όπου δεν υπάρχει ούτε παραγωγή ούτε θάνατος κυττάρων. Προφανώς, στην πραγματική περίπτωση όπου λαμβάνει χώρα ο πολλαπλασιασμός και απώλεια των καρκινικών κυττάρων αυτό το κριτήριο δεν ευσταθεί.

Για να ελεγχθεί μακροσκοπικά η εγκυρότητα της συμπεριφοράς διάχυσης της μαθηματικής ανάλυσης που περιγράφηκε, σε συνδυασμό με την οριακή συνθήκη, εφαρμόστηκαν διάφορα σχήματα εικονικών διηθητικών οντοτήτων.

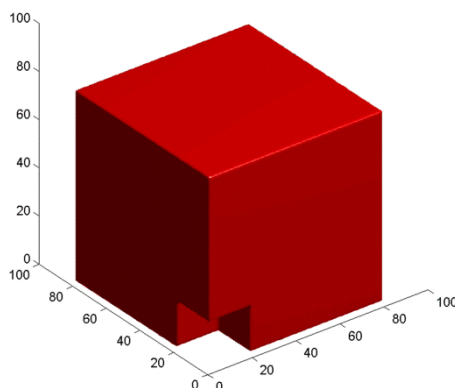
Η Εικόνα 4-9, παριστά μία δισδιάστατη τομή μίας εικονικής οντότητας με τα δυναμικά χαρακτηριστικά ενός γλοιοβλαστώματος με καθαρό ρυθμό ανάπτυξης ίσο με $\rho = 0.012 \text{ d}^{-1}$ [6] και ρυθμό απώλειας λόγω θεραπείας ίσο με $G = 0.0013 \text{ d}^{-1}$. Τα επίπεδα του γκρι εξαρτώνται από την κυτταρική συγκέντρωση. Φαίνονται αρκετά στιγμιότυπα της προσομοίωσης που αντιστοιχούν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Με το πέρασμα του χρόνου, η εικόνα της οντότητας βαθμιαία γίνεται πιο θολή εξαιτίας της διάχυσης όπως ήταν αναμενόμενο.



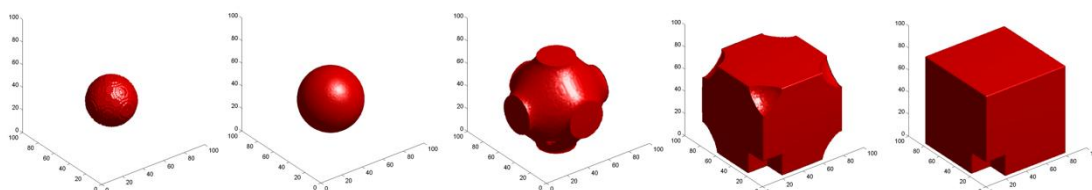
Εικόνα 4-9: Στιγμιότυπα μίας νοητής οντότητας με τα δυναμικά χαρακτηριστικά ενός γλοιοβλαστώματος τα οποία αντιστοιχούν σε διάφορες χρονικές στιγμές προσομοίωσης (1^ο αριστερά πάνελ: πρώτη μέρα προσομοίωσης (1 d), 2ο πάνελ: 600 d, 3ο πάνελ: 1000 d, 4ο πάνελ: 2000 d). Η υποθετική οντότητα είναι τοποθετημένη σε κυβικό χωρίο. Χρησιμοποιήθηκε ένα κυβικό πλέγμα διαστάσεων 95cm × 95cm × 95cm και οι ακόλουθες τιμές παραμέτρων: συντελεστής διάχυσης $D = 0.0065 \text{ cm}^2/\text{d}$, κυτταρική συγκέντρωση μέσα στην αρχική οντότητα ίση με $10^6 \text{ cells}/\text{mm}^3$, $h = 1\text{cm}$ και $\Delta t = 1 \text{ d}$, καθαρό ρυθμό ανάπτυξης $\rho = 0.012 \text{ d}^{-1}$ και ρυθμό απώλειας λόγω θεραπείας (αυθαίρετη τιμή) $G = 0.0013 \text{ d}^{-1}$. Τα επίπεδα του γκρι εξαρτώνται από την κυτταρική συγκέντρωση. Με το πέρασμα του χρόνου η εικόνα της οντότητας γίνεται βαθμιαία θολή εξαιτίας της διάχυσης όπως ήταν αναμενόμενο. Σημειώνεται ότι σε αυτή την εικόνα, η μέγιστη και η ελάχιστη τιμή της κυτταρικής συγκέντρωσης σε κάθε πάνελ αντιστοιχεί στην τιμή του pure λευκού χρώματος (grey scale level = 255) και του μαύρου χρώματος (grey scale level = 0) αντίστοιχα.

Μία τρισδιάστατη οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων της προσομοίωσης για μία αυθαίρετη γεωμετρία ορίου φαίνεται στην Εικόνα 4-10. Ένας αρχικός νοητός σφαιρικός όγκος βρίσκεται τοποθετημένος μέσα στην περιοχή ενδιαφέροντος. Με το

πέρασμα του χρόνου, ο όγκος μεγαλώνει και διαχέεται σε όλο το πλέγμα. Παρόλα αυτά, δε διαχέεται πέρα από το όριο. Επομένως αυτό το κριτήριο ικανοποιείται (Εικόνα 4-11).

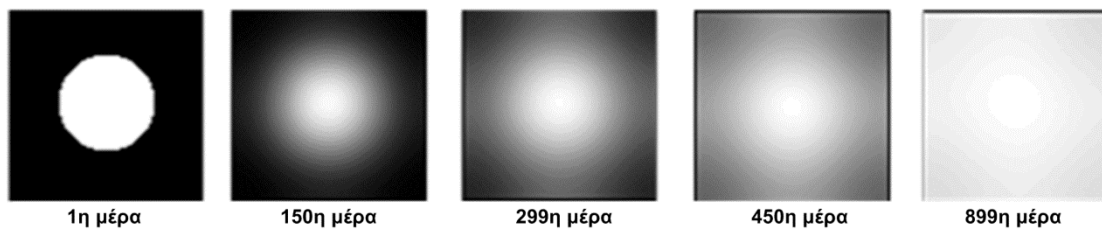


Εικόνα 4-10: Μία αυθαίρετη γεωμετρία ορίου. Ένας αρχικός νοητός σφαιρικός όγκος υποτίθεται ότι βρίσκεται μέσα στην περιοχή ενδιαφέροντος.



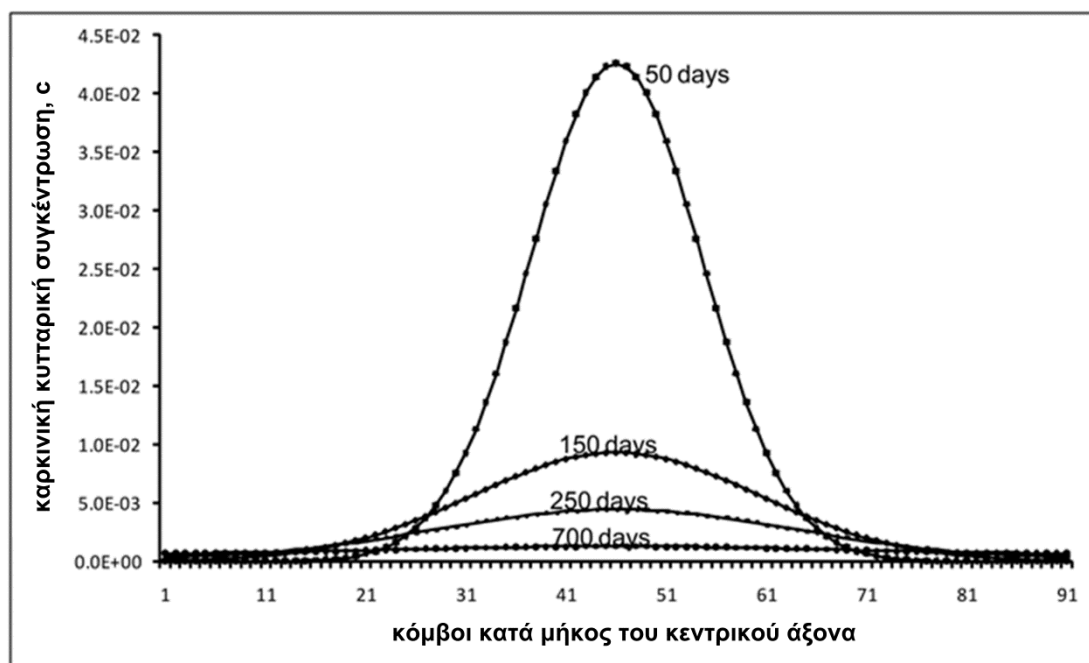
Εικόνα 4-11: Σχηματική αναπαράσταση διάχυσης εικονικού όγκου. Ένας αρχικός νοητός σφαιρικός όγκος ακτίνας ίσης με $\text{radius}=2 \text{ cm}$ υποτίθεται ότι βρίσκεται μέσα στην περιοχή ενδιαφέροντος της Εικόνας 4-10. Τα πάνελ από αριστερά προς τα δεξιά αντιστοιχούν στις μέρες 1, 150, 299, 450, 899. Για λόγους οπτικοποίησης, για κάθε χρονική στιγμή που απεικονίζεται, αν η τιμή της συγκέντρωσης είναι μικρότερη από το κατώφλι τότε αυτή παριστάται με λευκόχρώμα. Με το πέρασμα του χρόνου ο όγκος διαχέεται σε όλο τον ελεύθερο χώρο του πλέγματος. Παρόλα αυτά δε διαχέεται πέρα από το όριο. Χρησιμοποιήθηκε κυβικό πλέγμα διάστασης $8 \text{ cm} \times 8 \text{ cm} \times 8 \text{ cm}$ και οι ακόλουθες τιμές παραμέτρων: συντελεστής διάχυσης $D = 0.0065 \text{ cm}^2/\text{d}$, κυτταρική συγκέντρωση στον αρχικό όγκο ίση με $10^6 \text{ cells}/\text{mm}^3$, $h = 0.1 \text{ cm}$ και $\Delta t = 1 \text{ d}$, καθαρός ρυθμός ανάπτυξης του όγκου $\rho = 0.012 \text{ d}^{-1}$ και απώλεια λόγω θεραπείας (αυθαίρετη τιμή) $G = 0.0013 \text{ d}^{-1}$.

Η Εικόνα 4-12 παρουσιάζει την αδιαβατική συμπεριφορά για ένα όριο με κυβική γεωμετρία (διαφορετικό από αυτό που θεωρήθηκε στην Εικόνα 4-10 και την εικόνα Εικόνα 4-11). Ο όγκος που έχει τοποθετηθεί μέσα παρουσιάζει καθαρά συμπεριφορά διάχυσης. Σημειώνεται επίσης ότι το τελικό σχήμα του όγκου πρακτικά είναι σύμμορφο με το αρχικό αντίστοιχο σχήμα για τις πρώτες 150 μέρες προσομοίωσης.



Εικόνα 4-12: Στιγμιότυπα ενός νοητού σφαιρικού όγκου ακτίνας ίσης με $\text{radius}=2 \text{ cm}$ τοποθετημένο σε χωρίο με κυβική γεωμετρία. Τα επίπεδα του γκρι είναι ανάλογα με την κυτταρική συγκέντρωση. Σε αυτή την εικόνα, η μέγιστη και η ελάχιστη τιμή της συγκέντρωσης των καρκινικών κυττάρων σε κάθε πάνελ αντιστοιχεί στην τιμή του λευκού (κλίμακα του γκρι = 255) και του μαύρου (κλίμακα του γκρι = 0) αντίστοιχα. Χρησιμοποιήθηκε κυβικό πλέγμα διάστασης $8 \text{ cm} \times 8 \text{ cm} \times 8 \text{ cm}$ και τιμές παραμέτρων: συντελεστής διάχυσης $D = 0.0065 \text{ cm}^2/\text{d}$, κυτταρική συγκέντρωση στον αρχικό όγκο ίση με $10^6 \text{ cells}/\text{mm}^3$, $h = 0.1 \text{ cm}$ και $\Delta t = 1 \text{ d}$, καθαρός ρυθμός ανάπτυξης του όγκου $\rho = 0.012 \text{ d}^{-1}$ και ρυθμός απώλειας λόγω θεραπείας (αυθαίρετη τιμή) $G = 0.0013 \text{ d}^{-1}$.

Για την περίπτωση της απλής διάχυσης που περιγράφηκε στο πρώτο μέρος της παραγράφου 4.3 και με την υπόθεση αδιαβατικών οριακών συνθηκών, η συγκέντρωση στον κεντρικό άξονα του πλέγματος έχει δειγματοληπτηθεί σε διαφορετικές χρονικές στιγμές (Εικόνα 4-13). Με το πέρασμα του χρόνου όλοι οι κόμβοι που υπάρχουν μέσα στο χωρίο τείνουν να αποκτήσουν την ίδια κυτταρική συγκέντρωση και να οδηγηθούν σε κατάσταση ισορροπίας όπως ήταν αναμενόμενο.

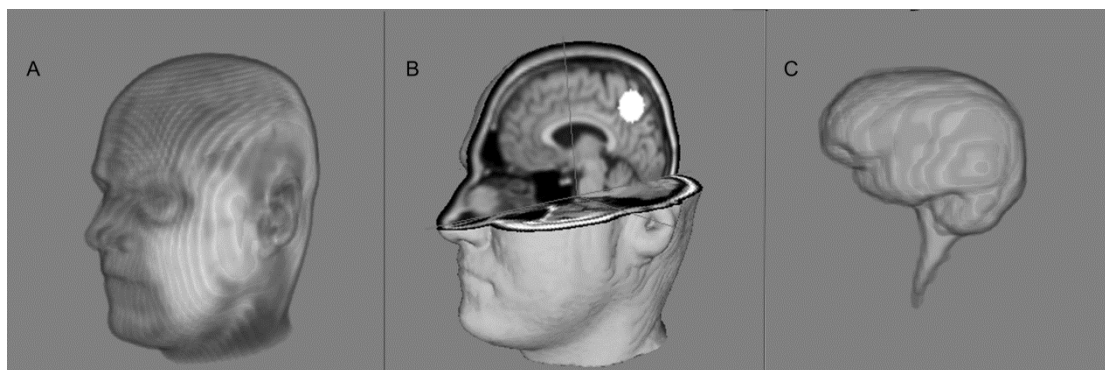


Εικόνα 4-13: Κυτταρική συγκέντρωση στον κεντρικό άξονα του πλέγματος σε διάφορες χρονικές στιγμές προσομοίωσης (50 d, 150 d, 250 d και 700 d). Τα αποτελέσματα προέκυψαν για απλή διάχυση (μηδενικός ρυθμός ανάπτυξης όγκου και μηδενικός ρυθμός απώλειας λόγω

θεραπείας) και συντελεστή διάχυσης D ίσο με $0.0065\text{cm}^2/\text{d}$. Η συγκέντρωση c είναι σε cells/mm^3 παρόλο που οι τιμές της συγκέντρωσης σε αυτή την εικόνα δεν αντιστοιχούν απαραίτητα σε καταστάσεις με βιολογική σημασία. Απλά αντιστοιχούν σε ένα δημοσιευμένο πρόβλημα διάχυσης που χρησιμοποιήθηκε για το μαθηματικό έλεγχο του κώδικα. Με το πέρασμα του χρόνου όλοι οι κόμβοι που περιλαμβάνονται στο χωρίο τείνουν να αποκτήσουν την ίδια κυτταρική συγκέντρωση.

4.3.6 Έλεγχος Εγκυρότητας του Μοντέλου σε Πραγματικό Ανθρώπινο Κεφάλι

Αυτή η παράγραφος περιλαμβάνει τα αρχικά βήματα ελέγχου εγκυρότητας του μοντέλου σε κλινικό επίπεδο. Για την προσομοίωση χρησιμοποιήθηκε ένα τυπικό πραγματικό ανθρώπινο κεφάλι (Εικόνα 4-14). Η τρισδιάστατη εικόνα του φαίνεται στο πάνελ A της Εικόνας 4-14 και έχει παραχθεί από μία ελεύθερα διαθέσιμη εικόνα T1 weighted MRI (J. Orchard, <http://www.cs.uwaterloo.ca/~jorchard/mri/>). Σε αυτό το σημείο χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό ImageJ® [7] και η εικόνα που παρήχθη είναι σε tif μορφή. Για τις ανάγκες των αριθμητικών πειραμάτων που περιγράφονται παρακάτω, έγινε μία μικρή προσαρμογή στο μέγεθος χωρίς απώλεια της αρχικής πληροφορίας.



Εικόνα 4-14: Ένα τυπικό πραγματικό ανθρώπινο κεφάλι A) Τρισδιάστατη απόδοση μίας σειράς από T1 weighted MRI τομές ενός αληθινού ανθρώπινου κεφαλιού. (B) Ένας αρχικός νοητός σφαιρικός όγκος γλοιοβλαστώματος ακτίνας ίσης με 1.4 cm (απεικονίζεται με λευκό χρώμα) βρίσκεται μέσα στην κρανιακή κοιλότητα. (C) Ανακατασκευή του εγκεφάλου μετά το διαχωρισμό της εσωτερικής επιφάνειας της κρανιακής κοιλότητας μέσα στην οποία βρίσκεται ο εγκέφαλος σε κάθε τομή MRI. Περισσότερες λεπτομέρειες υπάρχουν στο κείμενο.

Τα χαρακτηριστικά της εικόνας φαίνονται στον Πίνακα 4-1. Ο άτλας του εγκεφάλου αποτελείται από 129 τομές. Για να μπορέσουμε να ελέγξουμε το μοντέλο που περιγράφει την ανάπτυξη του όγκου κλινικά, ήταν απαραίτητο ο διαχωρισμός της εσωτερικής επιφάνειας της κρανιακής κοιλότητας μέσα στην οποία βρίσκεται ο

εγκέφαλος. Αυτό το βήμα υλοποιήθηκε στην προαναφερόμενη 3D MRI εικόνα με τη βοήθεια του λογισμικού Jasc Paint Shop Pro® [8]. Για να οριστούν τα όρια της περιοχής ενδιαφέροντος, χρησιμοποιήθηκαν τα ανατομικά δεδομένα που παρέχονται στο [9, pp35-104]. Επιπλέον, για τη δημιουργία των εικονικών τομών του εγκεφάλου που φαίνονται στην Εικόνα 4-14 (B), χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Mango® [10]. Μετά τον ορισμό του ορίου κρανίου - εγκεφάλου, ένας εικονικός σφαιρικός όγκος γλοιοβλαστώματος ακτίνας ίσης με 1.4 cm θεωρήθηκε ότι βρίσκεται μέσα στην κρανιακή κοιλότητα (Εικόνα 4-14 (B)). Το μέγεθος του εικονικού όγκου συμφωνεί με την υπόθεση ότι η διάγνωση του γλοιοβλαστώματος είναι δυνατή όταν το τελευταίο φτάσει σε ένα μέγεθος τομογραφικά απεικονιστέο ίσο με μία σφαίρα διαμέτρου περίπου 3 cm [11].

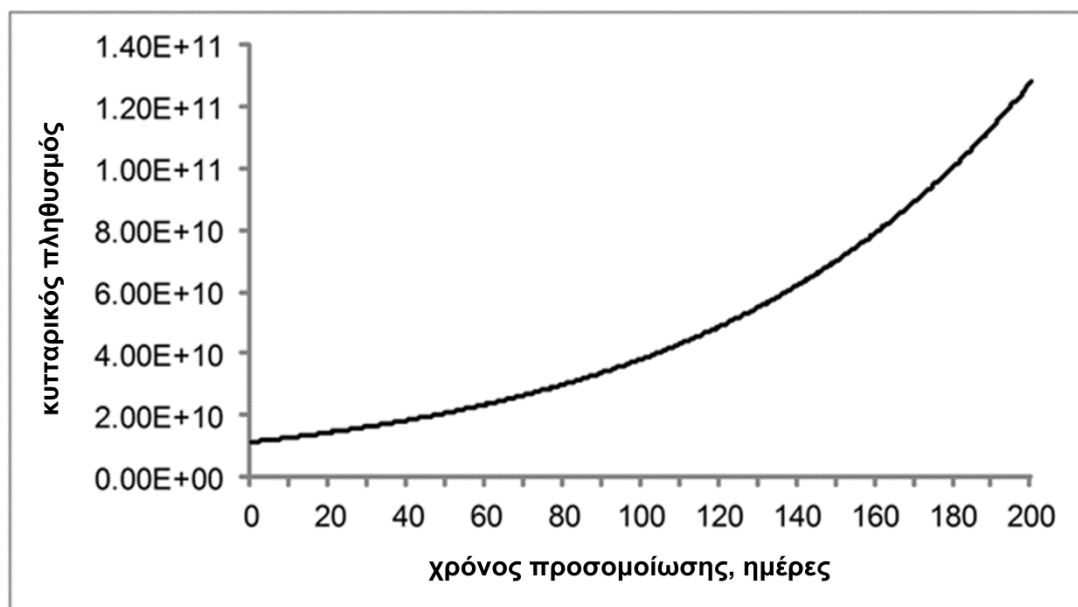
Πίνακας 4-1: Χαρακτηριστικά της τριδιάστατης εικόνας ενός πραγματικού ανθρώπινου κεφαλιού

Χαρακτηριστικά	Τιμή
Πλάτος (mm)	384.00
Ύψος (mm)	384.00
Βάθος (mm)	193.50
Ανάλυση (pixels per mm)	0.667
Voxel size (mm)	1.50x1.50x1.50
Bits per pixel (unsigned)	16

Για λόγους απλοποίησης, κατά τη διάρκεια της *in silico* διαδικασίας η συγκέντρωση των καρκινικών κυττάρων μέσα στον αρχικό όγκο θεωρήθηκε αυθαίρετα ομοιόμορφη και ίση με 10^6 cells/mm³. Φαινόμενα διάχυσης πριν από τη χρονική στιγμή έναρξης της προσομοίωσης δεν έχουν ληφθεί υπόψη. Οι ακόλουθες τιμές παραμέτρων χρησιμοποιήθηκαν: συντελεστής διάχυσης $D = 0.0065$ cm²/d, $h = 0.2$ cm και $\Delta t = 0.5$ d, καθαρός ρυθμός ανάπτυξης όγκου $\rho = 0.012$ d⁻¹. Υπενθυμίζεται ότι ο καθαρός ρυθμός ανάπτυξης του όγκου ρ περιλαμβάνει πολλαπλασιασμό, απόπτωση και νέκρωση των καρκινικών κυττάρων.

Ο εικονικός όγκος αναπτύσσεται για 200 d μετά την αρχική χρονική στιγμή που αντιστοιχεί στην Εικόνα 4-14. Με το πέρασμα του χρόνου, ο όγκος διαχέεται

στον ελεύθερο χώρο όλου του πλέγματος. Παρόλα αυτά δεν διαχέεται πέρα από το όριο όπως άλλωστε ήταν αναμενόμενο από τις οριακές συνθήκες. Η αλλαγή του συνολικού πλήθους των καρκινικών κυττάρων μέσα στο πλέγμα φαίνεται στην Εικόνα 4-15.



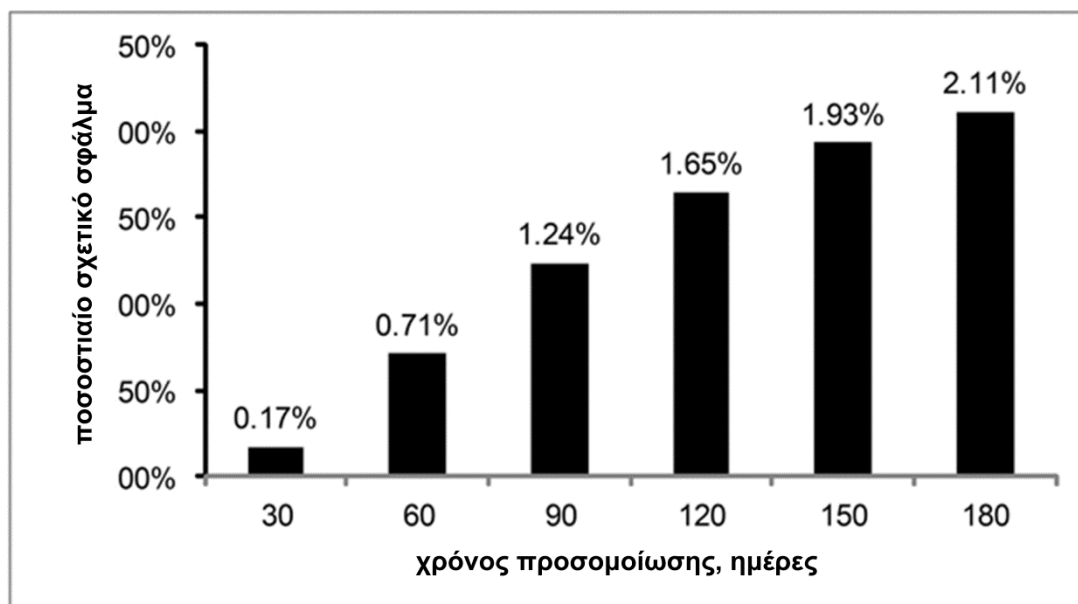
Εικόνα 4-15: Συνολικό πλήθος καρκινικών κυττάρων για τον εικονικό σφαιρικό όγκο του γλοιοβλαστώματος ακτίνας ίσης με 1.4 cm που βρίσκεται μέσα στην κρανιακή κοιλότητα της Εικόνας 4-14. Οι τιμές παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν είναι: συντελεστής διάχυσης $D = 0.0065 \text{ cm}^2/\text{d}$, $h = 0.2 \text{ cm}$ και $\Delta t = 0.5 \text{ d}$, καθαρός ρυθμός ανάπτυξης όγκου $\rho = 0.012 \text{ d}^{-1}$.

Η πρώτη εργασία που αναφέρεται σε εκθετική αύξηση πληθυσμού παρουσιάστηκε από τον T.R. Malthus το 1798. Η εκθετική αύξηση αποτελεί και τον απλούστερο νόμο πολλαπλασιασμού. Περιγράφει την πυκνότητα του πληθυσμού $P(t)$ σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή t ως συνάρτηση της αρχικής πυκνότητας του πληθυσμού $P(0)$ και του σταθερού ρυθμού ανάπτυξης k , η οποία στο πλαίσιο του όγκου που μελετάται, εξαρτάται από τον καθαρό ρυθμό ανάπτυξης του όγκου (επιθετικότητα του όγκου).

$$P(t) = P(0)e^{kt} \quad (4-49)$$

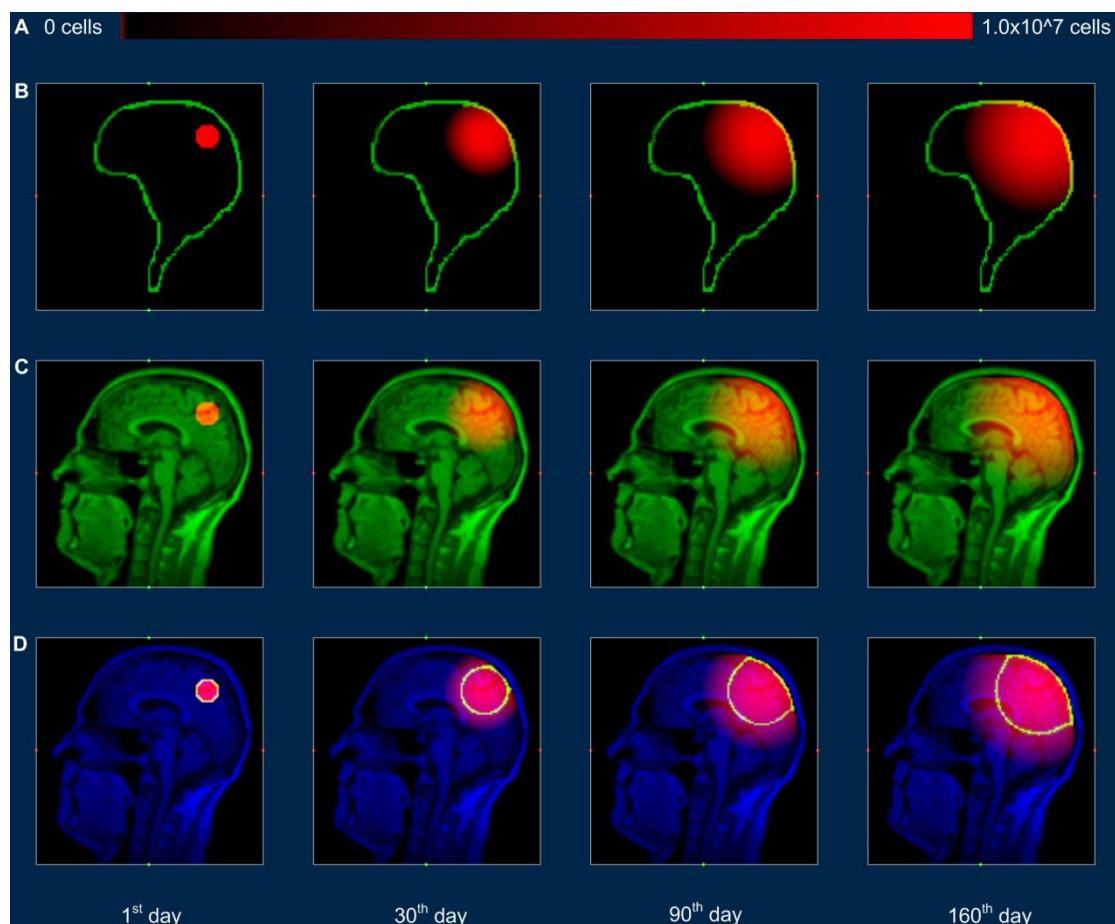
Στην περίπτωσή μας, το $P(t)$ αντιστοιχεί στο συνολικό πλήθος καρκινικών κυττάρων μέσα στην κρανιακή κοιλότητα. Η Εικόνα 4-16 παριστά το ποσοστιαίο σχετικό σφάλμα του συνολικού πλήθους καρκινικών κυττάρων που υπολογίστηκε, συγκρίνοντας τις τιμές που παρήχθησαν με τη βοήθεια του μοντέλου με αυτές που παρήχθησαν με την εφαρμογή της εκθετικής αύξησης [εξίσωση (4-49)]. Η αύξηση

του σφάλματος ως συνάρτηση του χρόνου που παρατηρείται στην περίπτωση ενός αληθινού ανθρώπινου εγκεφάλου ήταν αναμενόμενη αφού ένα πολύπλοκο όριο αποτελεί γενικά πηγή αριθμητικών σφαλμάτων. Ένας απλός τρόπος για να μειωθεί το σφάλμα, είναι η αξιοποίηση υψηλότερης υπολογιστικής ισχύος ώστε να μπορέσει να εφαρμοστεί πυκνότερο πλέγμα διακριτοποίησης.



Εικόνα 4-16: Γραφική παράσταση του ποσοστιαίου σχετικού σφάλματος του συνολικού αριθμού των καρκινικών κυττάρων για τον αρχικό όγκο της εικόνας 4-14. Το σφάλμα υπολογίστηκε συγκρίνοντας τις τιμές που παρήχθησαν από το μοντέλο με αυτές που παρήχθησαν με την εφαρμογή του νόμου της εκθετικής αύξησης. Οι τιμές των παραμέτρων φαίνονται στην ενότητα 4.3.6.

Στην Εικόνα 4-17, φαίνονται αρκετά στιγμιότυπα του εικονικού γλοιοβλαστώματος που αντιστοιχούν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Σημειώνεται ότι παρόλο που η εσωτερική ανατομία του εγκεφάλου είναι ορατή στα πάνελ αυτής της εικόνας, έχει εφαρμοστεί ομογενής διάχυση καρκινικών κυττάρων μέσα στην κρανιακή κοιλότητα. Παρά το γεγονός ότι η CT και η MRI είναι τεχνικές ιατρικής απεικόνισης μεγάλης ακρίβειας, υπάρχει ένα κατώφλι κάτω από το οποίο τα κύτταρα του γλοιώματος δεν είναι ανιχνεύσιμα. Σε προηγούμενες αναφορές [12] έχει υπολογιστεί ότι το κατώφλι για την enhanced CT αντιστοιχεί σε μία καρκινική κυτταρική συγκέντρωση ίση περίπου με 8000 cells/mm^3 . Επομένως, σε μία πρώτη χονδροειδή προσέγγιση, για τις ανάγκες της θεωρητικής ανάλυσης που παρουσιάζεται σε αυτή την εργασία θεωρήθηκε ότι το κατώφλι αντιστοιχεί επίσης σε μία καρκινική κυτταρική συγκέντρωση της τάξης των 8000 cells/mm^3 .



Εικόνα 4-17: Σχηματική αναπαράσταση της ανάπτυξης ενός εικονικού γλοιοβλαστώματος *in vivo* σε οβελιαίο επίπεδο σε διάφορες χρονικές στιγμές τα πάνελ από αριστερά προς τα δεξιά αντιστοιχούν στις ημέρες 1, 30, 90 και 160 αντίστοιχα). (A) Το επίπεδο έντασης του κόκκινου χρώματος I εξαρτάται από την κυτταρική συγκέντρωση σύμφωνα με τη συνάρτηση $I = k \log_{10} c$, όπου c δηλώνει την καρκινική κυτταρική συγκέντρωση, η σταθερά $k = 255/\log_{10} c_{max}$, c_{max} είναι η μέγιστη τιμή της καρκινικής κυτταρικής συγκέντρωσης σε όλο το χώρο και σε όλο το χρόνο που διαρκεί η προσομοίωση. Η μέγιστη και η μηδενική κυτταρική συγκέντρωση αντιστοιχεί σε RGB(255,0,0) και RGB(0,0,0) αντίστοιχα. (B), (C) Με το πέρασμα του χρόνου, ο όγκος διαχέεται θεωρητικά σε όλο τον εσωτερικό χώρο της κρανιακή κοιλότητας της ανθρώπινου κεφαλιού. (D) Το κίτρινο/φωτεινό περίγραμμα ορίζει το όριο του όγκου σε δύο διαστάσεις που είναι τομογραφικά ανιχνεύσιμο και έχει κυτταρική πυκνότητα μεγαλύτερη από το κατώφλι των 8000 cells/mm³.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η εικόνα της ανάπτυξης του γλοιοβλαστώματος, ειδικά κοντά στα όρια του κρανίου, βρίσκεται σε συμφωνία με πραγματικά κλινικά δεδομένα [13-14]. Η διάμετρος μίας σφαίρας όγκου ίσου με ένα γλοιοβλάστωμα απεικονιστέων διαστάσεων είναι συνήθως 6 cm περίπου [11]. Το τελευταίο αντιστοιχεί σε όγκο V_{fatal} ίσο με 113.04 cm³. Για να αυξηθεί το μέγεθος του απεικονιστέου όγκου από $V_{fatal}/2$ σε V_{fatal} , απαιτούνται 26 μέρες σύμφωνα με την

προσομοίωση. Αυτή η προσέγγιση του χρόνου διπλασιασμού VD συμφωνεί με το χρόνο διπλασιασμού που αναφέρεται κλινικά για το γλοιοβλάστωμα [15]. Για να αποφευχθεί μη ρεαλιστική συμπεριφορά διάχυσης κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της προσομοίωσης η οποία θα μπορούσε να οφείλεται στα απότομα όρια του αρχικού όγκου, οι πρώτες 14 ημέρες προσομοίωσης δεν έχουν ληφθεί υπόψη στο θεωρητικό υπολογισμό του χρόνου διπλασιασμού. Μία τυπική εκτέλεση του κώδικα για 6 μήνες προσομοίωσης, $\Delta t = 0.5d$ και πλέγμα διακριτοποίησης $130 \times 130 \times 130$, σε ένα 32-bit Windows Vista Platform, 4 GB RAM και επεξεργαστή Intel® Core™2 Duo CPU P8600 @ 2.4GHz, διαρκεί 214 sec. Περαιτέρω επιτάχυνση της εκτέλεσης του κώδικα θα μπορούσε να επιτευχθεί με τη χρήση υπολογιστών υψηλών επιδόσεων

Αναφορές

- [1] Giatili SG and Stamatakos GS (2012) A detailed numerical treatment of the boundary conditions imposed by the skull on a diffusion–reaction model of glioma tumour growth. Clinical validation aspects. Applied Mathematics and Computation 218(17):8779-8799. doi:10.1016/j.amc.2012.02.036.
- [2] L.A. Khan, P.L.-F. Liu, An operator-splitting algorithm for the three –dimensional diffusion equation, Numerical Methods for Partial Differential Equation. 11 (1995) 617-624.
- [3] H.S. Carslaw, J.C. Jaeger, Conduction of Heat in Solids, second ed., Oxford University Press, London, 1959.
- [4] J.D. Murray, Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications, third ed., Springer-Verlag Inc., New York, 2003, pp. 536-613.
- [5] G. Steel, Basic Clinical Radiobiology, third ed., Arnold, London, 2002, pp. 7-22.
- [6] K. R. Swanson, C. Bridge, J.D. Murray, E.C. Alvord Jr., Virtual and real brain tumours: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion, Journal of the Neurological Sciences. 216 (2003) 1-10.
- [7] Image Processing and Analysis in Java. <http://rsbweb.nih.gov/ij/> (2011). Accessed 20 November 2011
- [8] Corel. <http://www.corel.com/corel/> (2011). Accessed 20 November 2011

- [9] Andras Csillag, *Anatomy of the Living Human-Atlas of Medical Imaging*, Koenemann, Koeln, 1999
- [10] Multi-image Analysis GUI. <http://ric.uthscsa.edu/mango/> (2011). Accessed 20 November 2011
- [11] K.R. Swanson, E.C. Alvord, J.D. Murray, Virtual brain tumours (gliomas) enhance the reality of medical imaging and highlight inadequacies of current therapy, *British Journal of Cancer*. 86 (2002) 14 – 18.
- [12] P.K.Burgess, P.M.Kulesa, J.D.Murray, E.C.Alvord, The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a three-dimensional mathematical model of gliomas, *J.Neuropathol. Exp. Neurol.* 56 (1997) 704.
- [13] A.D. Waldman, A. Jackson, S. J. Price, C.A. Clark, T.C. Booth, D.P. Auer, P.S. Tofts, D.J. Collins, M.O. Leach, J.H. Rees, Quantitative imaging biomarkers in neuro-oncology, *Nature Reviews Clinical Oncology*. 6 (2009) 445-454.
- [14] Glioblastoma multiforme. http://en.wikipedia.org/wiki/Glioblastoma_multiforme (2011). Accessed 26 November 2011.
- [15] N.G. Burnet, R. Jena, S. J. Jefferies, S. P. Stenning, N.F. Kirkby, Mathematical Modelling of Survival of Glioblastoma Patients Suggests a Role for Radiotherapy Dose Escalation and Predicts Poorer Outcome After Delay to Start Treatment, *Clinical Oncology*. 19 (2006) 93-103.

Τετραδιάστατη προσομοίωση ανάπτυξης γλοιοβλαστώματος σε μη ομογενές πλαίσιο

5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στο παρόν κεφάλαιο περιγράφεται αναλυτικά το μαθηματικό μοντέλο για την περίπτωση όπου γίνεται διάκριση ανάμεσα στη δομές του εγκεφάλου. Η διάχυση των καρκινικών κυττάρων εξαρτάται από την περιοχή που αυτά βρίσκονται και είναι διαφορετική στη λευκή ουσία, στη φαιά ουσία και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Στις παρακάτω ενότητες του κεφαλαίου παρουσιάζονται και αναλύονται τα αποτελέσματα εφαρμογής του μοντέλου για την ανάπτυξη του όγκου σε πραγματικό εγκέφαλο για διάφορες τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιούνται ως είσοδο στο μοντέλο και για διάφορες χρονικές στιγμές.

Η επικύρωση και επαλήθευση του μοντέλου πραγματοποιείται μέσω συγκρίσεων με πραγματικά κλινικά δεδομένα, όπως ο χρόνος διπλασιασμού, που υπάρχουν διαθέσιμα στη βιβλιογραφία.

Τέλος, γίνεται σύγκριση των αποτελεσμάτων του μοντέλου για την περίπτωση της ομογενούς και της μη ομογενούς προσέγγισης [1].

5.2 ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ

Η διήθηση των καρκινικών κυττάρων μέσα στον εγκέφαλο, όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 3, ακολουθεί το γενικό νόμο της διάχυσης – αντίδρασης. Τα φαινόμενα της διάχυσης μπορούν να περιγραφούν από το δεύτερο νόμο της διάχυσης του Fick, ο

οποίος με μαθηματικούς όρους μπορεί να περιγραφεί από μία δεύτερης τάξης μερική διαφορική εξίσωση, και συγκεκριμένα από την εξίσωση της διάχυσης.

Για την ολοκλήρωση του μοντέλου, για την ειδική περίπτωση του κρανίου, έχουν εφαρμοστεί αδιαβατικές ομογενείς οριακές συνθήκες Neumann στο όριο εγκεφάλου - κρανίου, οι οποίες αντιστοιχούν σε μηδενική ροή καρκινικών κυττάρων έξω ή μέσα στην περιοχή του εγκεφάλου δια μέσω του ορίου.

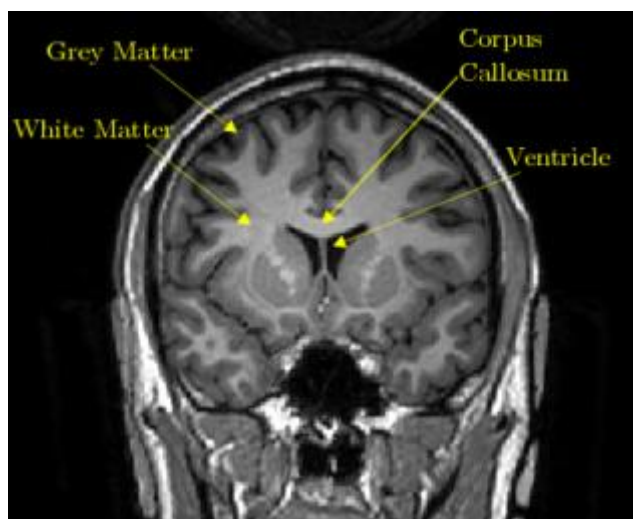
Στο 3ο κεφάλαιο διατυπώθηκε η εξίσωση διάχυσης για την περίπτωση του γλοιοβλαστώματος ως ακολούθως:

$$\left. \begin{array}{l} \frac{\partial c(\vec{x}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x}, t)) + \rho c(\vec{x}, t) - G(t)c(\vec{x}, t) \text{ in } \Omega \\ c(\vec{x}, 0) = f(\vec{x}), \quad \text{initial condition} \\ \hat{n} \cdot D(\vec{x}) \nabla c(\vec{x}, t) = 0 \text{ on } \partial\Omega, \quad \text{Neumann boundary condition} \end{array} \right\} \quad (5-1)$$

Πρέπει να αναφερθεί ότι για τη μη ομογενή περίπτωση η διάχυση των κυττάρων του γλοιώματος, εξαρτάται από τη σύνθεση του εγκεφάλου, και κατά συνέπεια η παράμετρος D , που δηλώνει το συντελεστή διάχυσης είναι συνάρτηση της θέσης. Συγκεκριμένα, τα κύτταρα του γλοιώματος, φαίνεται να ακολουθούν διακριτές ανατομικές δομές μέσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα [2].

Στη μη ομογενή περίπτωση, τρία είδη του D έχουν ληφθεί υπόψη ανάλογα με την τοπική δομή του ανθρώπινου εγκεφάλου (Εικόνα 5-1): Ο συντελεστής διάχυσης D_g αν το $(\vec{x}) = (x, y, z)$ ανήκει στη φαιά ουσία, ο συντελεστής διάχυσης D_w αν (x, y, z) ανήκει στη λευκή ουσία και ο συντελεστής διάχυσης D_{CSF} αν (x, y, z) ανήκει στο ENY (CSF).

$$D(x, y, z) = \left\{ \begin{array}{l} D_g, \text{ αν } (x, y, z) \text{ ανήκει στη φαιά ουσία} \\ D_w, \text{ αν } (x, y, z) \text{ ανήκει στη λευκή ουσία} \\ D_{CSF}, \text{ αν } (x, y, z) \text{ ανήκει στο ENY} \end{array} \right\} \quad (5-2)$$



Εικόνα 5-1: T1-weighted MRI εικόνα του εγκεφάλου σε στεφανιαίο επίπεδο. Φαίνονται η φαιά και η λευκή ουσία, καθώς επίσης και οι κοιλίες του εγκεφάλου και το μεσολόβιο [3]

Τα κύτταρα τα γλοιώματος συχνά διαχέονται κατά μήκος των νευρικών ινών της λευκής ουσίας. Για αυτό το λόγο, η διάχυση στη λευκή ουσία έχει τεθεί σε μία τιμή μεγαλύτερη από την αντίστοιχη τιμή της στη φαιά ουσία.

5.2.1 Εφαρμογή Πεπερασμένων Διαφορών

Στην περίπτωση του γλοιοβλαστώματος, όπου ο συντελεστής διάχυσης εξαρτάται από τη σύνθεση του εγκεφάλου (μη ομογενής διάχυση), δεν είναι διαθέσιμες κλειστού τύπου λύσεις, οπότε η εξίσωση της διάχυσης πρέπει να λυθεί αριθμητικά. Εξαιτίας της πολυπλοκότητας του βιολογικού συστήματος, εφαρμόστηκαν μέθοδοι πεπερασμένων διαφορών. Λόγω του γεγονότος ότι ο συντελεστής διάχυσης είναι συνάρτηση του θέσης, η γενική μορφή της εξίσωσης (5-1) γίνεται:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial c(\vec{x}, t)}{\partial t} = (\nabla D(\vec{x})) \cdot (\nabla c(\vec{x}, t)) + D(\vec{x})(\nabla^2 c(\vec{x}, t)) + \rho c(\vec{x}, t) - G(t)c(\vec{x}, t) \text{ in } \Omega \\ c(\vec{x}, 0) = f(\vec{x}), \quad \text{initial condition} \\ \hat{n} \cdot D(\vec{x})\nabla c(\vec{x}, t) = 0 \text{ on } \partial\Omega, \quad \text{boundary condition} \end{array} \right\} \quad (5-3)$$

Στην περιοχή της προσομοίωσης η διακριτοποίηση έγινε σε καρτεσιανό σύστημα συντεταγμένων και κυβικό πλέγμα. Έχοντας ορίσει το υπολογιστικό πλέγμα, η εξίσωση (5-3) μπορεί ισοδύναμα να γραφεί ως ακολούθως:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial c}{\partial t} = \left(\frac{\partial D}{\partial x} \hat{i} + \frac{\partial D}{\partial y} \hat{j} + \frac{\partial D}{\partial z} \hat{k} \right) \cdot \left(\frac{\partial c}{\partial x} \hat{i} + \frac{\partial c}{\partial y} \hat{j} + \frac{\partial c}{\partial z} \hat{k} \right) + D \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \right) + \rho c - G(t)c \text{ στο } \Omega \\ c(x, y, z, 0) = f(x, y, z), \quad \text{αρχική συνθήκη} \\ \hat{n} \cdot D(x, y, z) \left(\frac{\partial c}{\partial x} \hat{i} + \frac{\partial c}{\partial y} \hat{j} + \frac{\partial c}{\partial z} \hat{k} \right) = 0 \quad \text{στο } \partial\Omega, \text{ οριακή συνθήκη} \end{array} \right\} \quad (5-4)$$

Αντικαθιστώντας τις παραγώγους ως προς τον χώρο και ως προς τον χρόνο με τις αντίστοιχες πεπερασμένες διαφορές, προκύπτει το Crank - Nicolson σχήμα:

$$\frac{\partial c}{\partial t} \rightarrow \frac{c_{i,j,k}^{t+1} - c_{i,j,k}^t}{\Delta t} \quad (5-5)$$

$$\frac{\partial c}{\partial x} \rightarrow \frac{1}{2} \left(\frac{c_{i+1,j,k}^{t+1} - c_{i-1,j,k}^{t+1}}{2\Delta x} + \frac{c_{i+1,j,k}^t - c_{i-1,j,k}^t}{2\Delta x} \right) \quad (5-6)$$

$$\frac{\partial c}{\partial y} \rightarrow \frac{1}{2} \left(\frac{c_{i,j+1,k}^{t+1} - c_{i,j-1,k}^{t+1}}{2\Delta y} + \frac{c_{i,j+1,k}^t - c_{i,j-1,k}^t}{2\Delta y} \right) \quad (5-7)$$

$$\frac{\partial c}{\partial z} \rightarrow \frac{1}{2} \left(\frac{c_{i,j,k+1}^{t+1} - c_{i,j,k-1}^{t+1}}{2\Delta z} + \frac{c_{i,j,k+1}^t - c_{i,j,k-1}^t}{2\Delta z} \right) \quad (5-8)$$

$$\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \rightarrow \frac{1}{2} \left(\frac{c_{i+1,j,k}^{t+1} - 2c_{i,j,k}^{t+1} + c_{i-1,j,k}^{t+1}}{\Delta x^2} + \frac{c_{i+1,j,k}^t - 2c_{i,j,k}^t + c_{i-1,j,k}^t}{\Delta x^2} \right) \quad (5-9)$$

$$\frac{\partial^2 c}{\partial y^2} \rightarrow \frac{1}{2} \left(\frac{c_{i,j+1,k}^{t+1} - 2c_{i,j,k}^{t+1} + c_{i,j-1,k}^{t+1}}{\Delta y^2} + \frac{c_{i,j+1,k}^t - 2c_{i,j,k}^t + c_{i,j-1,k}^t}{\Delta y^2} \right) \quad (5-10)$$

$$\frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \rightarrow \frac{1}{2} \left(\frac{c_{i,j,k+1}^{t+1} - 2c_{i,j,k}^{t+1} + c_{i,j,k-1}^{t+1}}{\Delta z^2} + \frac{c_{i,j,k+1}^t - 2c_{i,j,k}^t + c_{i,j,k-1}^t}{\Delta z^2} \right) \quad (5-11)$$

$$\frac{\partial D}{\partial x} \rightarrow \frac{D_{i+1,j,k} - D_{i-1,j,k}}{2\Delta x} \quad (5-12)$$

$$\frac{\partial D}{\partial y} \rightarrow \frac{D_{i,j+1,k} - D_{i,j-1,k}}{2\Delta y} \quad (5-13)$$

$$\frac{\partial D}{\partial z} \rightarrow \frac{D_{i,j,k+1} - D_{i,j,k-1}}{2\Delta z} \quad (5-14)$$

$$\rho c - G(t)c \rightarrow \frac{1}{2} (\rho^{t+1} c_{i,j,k}^{t+1} - G^{t+1} c_{i,j,k}^{t+1} + \rho^t c_{i,j,k}^t - G^t c_{i,j,k}^t) \quad (5-15)$$

όπου $c_{i,j,k}^t$ είναι προσέγγιση του c στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) τη χρονική στιγμή t , Δt είναι το χρονικό βήμα για τη διακριτοποίηση στη διάσταση του χρόνου και $\Delta x, \Delta y, \Delta z$ είναι το χωρικό βήμα σε κάθε άξονα για τη χωρική διακριτοποίηση. Έτσι, για τη λύση του προβλήματος χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη εξίσωση:

$$\frac{c_{i,j,k}^{t+1} - c_{i,j,k}^t}{\Delta t} = \frac{(D_{i+1,j,k} - D_{i-1,j,k})}{2\Delta x} \frac{1}{2} \left(\frac{c_{i+1,j,k}^{t+1} - c_{i-1,j,k}^{t+1}}{2\Delta x} + \frac{c_{i+1,j,k}^t - c_{i-1,j,k}^t}{2\Delta x} \right) +$$

$$\begin{aligned}
& \frac{(D_{i,j+1,k} - D_{i,j-1,k})}{2\Delta y} \frac{1}{2} \left(\frac{c_{i,j+1,k}^{t+1} - c_{i,j-1,k}^{t+1}}{2\Delta y} + \frac{c_{i,j+1,k}^t - c_{i,j-1,k}^t}{2\Delta y} \right) + \\
& \frac{(D_{i,j,k+1} - D_{i,j,k-1})}{2\Delta z} \frac{1}{2} \left(\frac{c_{i,j,k+1}^{t+1} - c_{i,j,k-1}^{t+1}}{2\Delta z} + \frac{c_{i,j,k+1}^t - c_{i,j,k-1}^t}{2\Delta z} \right) + \\
& \frac{1}{2} D_{i,j,k} \left(\frac{c_{i+1,j,k}^{t+1} - 2c_{i,j,k}^{t+1} + c_{i-1,j,k}^{t+1}}{\Delta x^2} + \frac{c_{i+1,j,k}^t - 2c_{i,j,k}^t + c_{i-1,j,k}^t}{\Delta x^2} \right) + \\
& \frac{1}{2} D_{i,j,k} \left(\frac{c_{i,j+1,k}^{t+1} - 2c_{i,j,k}^{t+1} + c_{i,j-1,k}^{t+1}}{\Delta y^2} + \frac{c_{i,j+1,k}^t - 2c_{i,j,k}^t + c_{i,j-1,k}^t}{\Delta y^2} \right) + \\
& \frac{1}{2} D_{i,j,k} \left(\frac{c_{i,j,k+1}^{t+1} - 2c_{i,j,k}^{t+1} + c_{i,j,k-1}^{t+1}}{\Delta z^2} + \frac{c_{i,j,k+1}^t - 2c_{i,j,k}^t + c_{i,j,k-1}^t}{\Delta z^2} \right) + \\
& \frac{1}{2} (\rho^{t+1} c_{i,j,k}^{t+1} - G^{t+1} c_{i,j,k}^{t+1} + \rho^t c_{i,j,k}^t - G^t c_{i,j,k}^t) \tag{5-16}
\end{aligned}$$

Στην περίπτωση που οι ρ, G δεν εξαρτώνται από το χρόνο και $\Delta x = \Delta y = \Delta z = h$, τότε:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2} (\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i+1,j,k}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i-1,j,k}^{t+1} \\
& - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j+1,k}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j-1,k}^{t+1} \\
& - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k+1}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k-1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2} (\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i+1,j,k}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i-1,j,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j+1,k}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j-1,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k+1}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k-1}^t \tag{5-17}
\end{aligned}$$

όπου

$$\lambda_{i,j,k} = D_{i,j,k} \Delta t / [2(h)^2] \quad (5-18)$$

5.2.2 Μαθηματική Διατύπωση των Οριακών Συνθηκών

Με εφαρμογή των οριακών συνθηκών, όπως αυτές περιγράφονται στην παράγραφο 3.6 του 3ου κεφαλαίου, προκύπτουν 26 διαφορετικές αλγεβρικές εξισώσεις (5-19 έως 5-44), που μπορούν να παράγουν όλους τους ρεαλιστικούς στοιχειώδεις συνδυασμούς που απαντώνται στην περίπτωση ενός ορίου τυχαίας γεωμετρίας. Οι εξισώσεις αυτές, είναι οι ακόλουθες:

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική x κατεύθυνση:

$$\begin{aligned} & \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\ & - 2\lambda_{i,j,k} c_{i-1,j,k}^{t+1} \\ & - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j+1,k}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j-1,k}^{t+1} \\ & - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k+1}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k-1}^{t+1} = \\ & \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t \\ & + 2\lambda_{i,j,k} c_{i-1,j,k}^t \\ & + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j+1,k}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j-1,k}^t \\ & + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k+1}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k-1}^t \end{aligned} \quad (5-19)$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική x κατεύθυνση:

$$\begin{aligned} & \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\ & - 2\lambda_{i,j,k} c_{i+1,j,k}^{t+1} \\ & - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j+1,k}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j-1,k}^{t+1} \\ & - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k+1}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k-1}^{t+1} = \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k} c_{i+1,j,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j+1,k}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j-1,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k+1}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k-1}^t \tag{5-20}
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική y κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i+1,j,k}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i-1,j,k}^{t+1} \\
& - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j-1,k}^{t+1} \\
& - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k+1}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k-1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i+1,j,k}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i-1,j,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j-1,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k+1}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k-1}^t \tag{5-21}
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική y κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i+1,j,k}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i-1,j,k}^{t+1} \\
& - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j+1,k}^{t+1} \\
& - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k+1}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k-1}^{t+1} =
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i+1,j,k}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i-1,j,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j+1,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k+1}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k-1}^t \tag{5-22}
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i+1,j,k}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i-1,j,k}^{t+1} \\
& - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j+1,k}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j-1,k}^{t+1} \\
& - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k-1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i+1,j,k}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i-1,j,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j+1,k}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j-1,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k-1}^t \tag{5-23}
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i+1,j,k}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i-1,j,k}^{t+1}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& -\left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4}\right)c_{i,j+1,k}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4}\right)c_{i,j-1,k}^{t+1} \\
& -2\lambda_{i,j,k}c_{i,j,k+1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)\right]c_{i,j,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4}\right)c_{i+1,j,k}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4}\right)c_{i-1,j,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4}\right)c_{i,j+1,k}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4}\right)c_{i,j-1,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k}c_{i,j,k+1}^t \tag{5-24}
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική x κατεύθυνση και τη θετική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)\right]c_{i,j,k}^{t+1} \\
& -2\lambda_{i,j,k}c_{i+1,j,k}^{t+1} = \\
& -\left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4}\right)c_{i,j+1,k}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4}\right)c_{i,j-1,k}^{t+1} \\
& -2\lambda_{i,j,k}c_{i,j,k-1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)\right]c_{i,j,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k}c_{i+1,j,k}^t = \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4}\right)c_{i,j+1,k}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4}\right)c_{i,j-1,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k}c_{i,j,k-1}^t \tag{5-25}
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική x κατεύθυνση και τη θετική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)\right]c_{i,j,k}^{t+1} \\
& -2\lambda_{i,j,k}c_{i-1,j,k}^{t+1}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& -(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4})c_{i,j+1,k}^{t+1} - (\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4})c_{i,j-1,k}^{t+1} \\
& -2\lambda_{i,j,k}c_{i,j,k-1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)\right]c_{i,j,k}^t \\
& +2\lambda_{i,j,k}c_{i-1,j,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4}\right)c_{i,j+1,k}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4}\right)c_{i,j-1,k}^t \\
& +2\lambda_{i,j,k}c_{i,j,k-1}^t \tag{5-26}
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική y κατεύθυνση και τη θετική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)\right]c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4}\right)c_{i+1,j,k}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4}\right)c_{i-1,j,k}^{t+1} \\
& -2\lambda_{i,j,k}c_{i,j-1,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k}c_{i,j,k-1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)\right]c_{i,j,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4}\right)c_{i+1,j,k}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4}\right)c_{i-1,j,k}^t \\
& +2\lambda_{i,j,k}c_{i,j-1,k}^t + 2\lambda_{i,j,k}c_{i,j,k-1}^t \tag{5-27}
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική y κατεύθυνση και τη θετική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)\right]c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4}\right)c_{i+1,j,k}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4}\right)c_{i-1,j,k}^{t+1} \\
& -2\lambda_{i,j,k}c_{i,j+1,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k}c_{i+1,j,k-1}^{t+1} =
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i+1,j,k}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i-1,j,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j+1,k}^t + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k-1}^t
\end{aligned} \tag{5-28}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική x κατεύθυνση και την αρνητική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - 2\lambda_{i,j,k} c_{i+1,j,k}^{t+1} \\
& - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j+1,k}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j-1,k}^{t+1} \\
& - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k+1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k} c_{i+1,j,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j+1,k}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j-1,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k+1}^t
\end{aligned} \tag{5-29}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική z κατεύθυνση και τη θετική x κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - 2\lambda_{i,j,k} c_{i-1,j,k}^{t+1} \\
& - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j+1,k}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j-1,k}^{t+1} \\
& - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k+1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& +2\lambda_{i,j,k}c_{i-1,j,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j+1,k}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j+1,k} - \lambda_{i,j-1,k}}{4} \right) c_{i,j-1,k}^t \\
& +2\lambda_{i,j,k}c_{i,j,k+1}^t \tag{5-30}
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική z κατεύθυνση και τη θετική y κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i+1,j,k}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i-1,j,k}^{t+1} \\
& -2\lambda_{i,j,k}c_{i,j-1,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k}c_{i,j,k+1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i+1,j,k}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i-1,j,k}^t \\
& +2\lambda_{i,j,k}c_{i,j-1,k}^t + 2\lambda_{i,j,k}c_{i,j,k+1}^t \tag{5-31}
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική z κατεύθυνση και την αρνητική y κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i+1,j,k}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i-1,j,k}^{t+1} \\
& -2\lambda_{i,j,k}c_{i,j+1,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k}c_{i,j,k+1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i+1,j,k}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i+1,j,k} - \lambda_{i-1,j,k}}{4} \right) c_{i-1,j,k}^t \\
& +2\lambda_{i,j,k}c_{i,j+1,k}^t + 2\lambda_{i,j,k}c_{i,j,k+1}^t \tag{5-32}
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική y κατεύθυνση και τη θετική x κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - 2\lambda_{i,j,k} c_{i-1,j,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j-1,k}^{t+1} \\
& - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k+1}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k-1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k} c_{i-1,j,k}^t + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j-1,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k+1}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k-1}^t \quad (5-33)
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική y κατεύθυνση και την αρνητική x κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - 2\lambda_{i,j,k} c_{i+1,j,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j-1,k}^{t+1} \\
& - \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k+1}^{t+1} - \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k-1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k} c_{i+1,j,k}^t + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j-1,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k+1}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4} \right) c_{i,j,k-1}^t \quad (5-34)
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική y κατεύθυνση και τη θετική x κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - 2\lambda_{i,j,k} c_{i-1,j,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j+1,k}^{t+1}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& -(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4})c_{i,j,k+1}^{t+1} - (\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4})c_{i,j,k-1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)\right]c_{i,j,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k}c_{i-1,j,k}^t + 2\lambda_{i,j,k}c_{i,j+1,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4}\right)c_{i,j,k+1}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4}\right)c_{i,j,k-1}^t \quad (5-35)
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική y κατεύθυνση και την αρνητική x κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)\right]c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - 2\lambda_{i,j,k}c_{i+1,j,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k}c_{i,j+1,k}^{t+1} \\
& - (\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4})c_{i,j,k+1}^{t+1} - (\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4})c_{i,j,k-1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)\right]c_{i,j,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k}c_{i+1,j,k}^t + 2\lambda_{i,j,k}c_{i,j+1,k}^t \\
& + \left(\lambda_{i,j,k} + \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4}\right)c_{i,j,k+1}^t + \left(\lambda_{i,j,k} - \frac{\lambda_{i,j,k+1} - \lambda_{i,j,k-1}}{4}\right)c_{i,j,k-1}^t \quad (5-36)
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική x κατεύθυνση, τη θετική y κατεύθυνση και τη θετική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)\right]c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - 2\lambda_{i,j,k}c_{i+1,j,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k}c_{i,j-1,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k}c_{i,j,k-1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G)\right]c_{i,j,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k}c_{i+1,j,k}^t + 2\lambda_{i,j,k}c_{i,j-1,k}^t + 2\lambda_{i,j,k}c_{i,j,k-1}^t \quad (5-37)
\end{aligned}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική x κατεύθυνση, την αρνητική y κατεύθυνση και τη θετική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - 2\lambda_{i,j,k} c_{i+1,j,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j+1,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k-1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k} c_{i+1,j,k}^t + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j+1,k}^t + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k-1}^t
\end{aligned} \tag{5-38}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική x κατεύθυνση, τη θετική y κατεύθυνση και την αρνητική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - 2\lambda_{i,j,k} c_{i+1,j,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j-1,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k+1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k} c_{i+1,j,k}^t + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j-1,k}^t + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k+1}^t
\end{aligned} \tag{5-39}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς την αρνητική x κατεύθυνση, την αρνητική y κατεύθυνση και την αρνητική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - 2\lambda_{i,j,k} c_{i+1,j,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j+1,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k+1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k} c_{i+1,j,k}^t + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j+1,k}^t + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k+1}^t
\end{aligned} \tag{5-40}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική x κατεύθυνση, τη θετική y κατεύθυνση και τη θετική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - 2\lambda_{i,j,k} c_{i-1,j,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j-1,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k-1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k} c_{i-1,j,k}^t + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j-1,k}^t + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k-1}^t
\end{aligned} \tag{5-41}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική x κατεύθυνση, την αρνητική y κατεύθυνση και τη θετική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - 2\lambda_{i,j,k} c_{i-1,j,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j+1,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k-1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k} c_{i-1,j,k}^t + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j+1,k}^t + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k-1}^t
\end{aligned} \tag{5-42}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική x κατεύθυνση, τη θετική y κατεύθυνση και την αρνητική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned}
& \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\
& - 2\lambda_{i,j,k} c_{i-1,j,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j-1,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k+1}^{t+1} = \\
& \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t \\
& + 2\lambda_{i,j,k} c_{i-1,j,k}^t + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j-1,k}^t + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k+1}^t
\end{aligned} \tag{5-43}$$

Στο σημείο του πλέγματος (x_i, y_j, z_k) , που ανήκει στο όριο όπου το οστό του κρανίου βρίσκεται προς τη θετική x κατεύθυνση, την αρνητική y κατεύθυνση και την αρνητική z κατεύθυνση:

$$\begin{aligned} & \left[1 + 6\lambda_{i,j,k} - \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^{t+1} \\ & - 2\lambda_{i,j,k} c_{i-1,j,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j+1,k}^{t+1} - 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k+1}^{t+1} = \\ & \left[1 - 6\lambda_{i,j,k} + \frac{\Delta t}{2}(\rho - G) \right] c_{i,j,k}^t \\ & + 2\lambda_{i,j,k} c_{i-1,j,k}^t + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j+1,k}^t + 2\lambda_{i,j,k} c_{i,j,k+1}^t \end{aligned} \quad (5-44)$$

5.2.3 Εφαρμογή επαναληπτικής τεχνικής

Το σύστημα των εξισώσεων που προκύπτουν από την (5-1) μέσω της προηγούμενης επεξεργασίας μπορεί να γραφεί ισοδύναμα στη μορφή

$$\vec{A} \vec{x} = \vec{b} \quad (5-45)$$

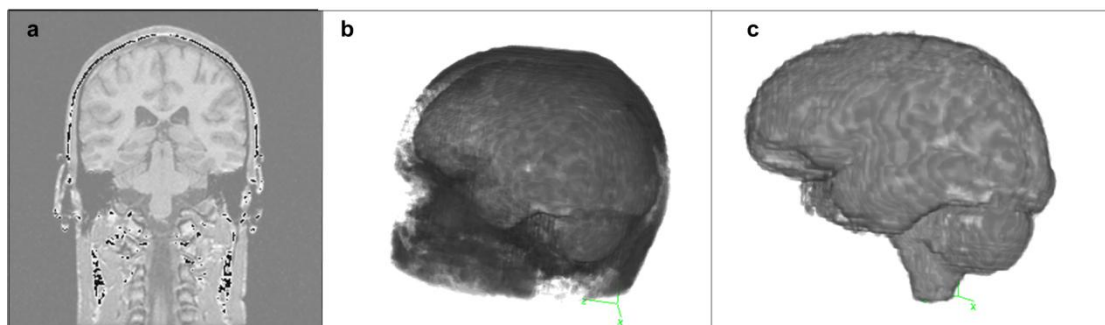
όπου \vec{x} δηλώνει ένα διάνυσμα, το οποίο περιέχει μία προσέγγιση της λύσης c στους κόμβους του πλέγματος τη χρονική στιγμή $t = t_n$. Αξίζει να σημειωθεί ότι, το σύμβολο \vec{x} στην (5-45), δεν παριστά το γενικό χωρικό διάνυσμα, που χρησιμοποιήθηκε για παράδειγμα στη (5-9). Ο πίνακας συντελεστών \vec{A} είναι ένας αραιός, μη-συμμετρικός και μη θετικά ορισμένος πίνακας.

Η τεχνική που επιλέχθηκε για τη λύση της (5-45), όπως εξηγείται και στο 3ο κεφάλαιο αναλυτικά, είναι η μέθοδος biconjugate gradient method (BiCG) [4, σελ. 246].

5.3 ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΕΓΚΥΡΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ

Αρκετά αριθμητικά παραδείγματα έχουν διεξαχθεί ώστε να μπορέσει να ελεγχθεί η εγκυρότητα του κώδικα και να παρουσιαστεί η δυναμική του μοντέλου που παρουσιάστηκε. Η γεωμετρία του εγκεφάλου που έχει ληφθεί υπόψη είναι τρισδιάστατη. Τα δεδομένα (dataset), που χρησιμοποιήθηκαν προέρχονται από ένα

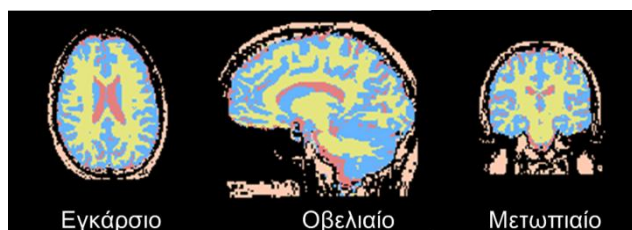
λογισμικό ανοικτού κώδικα, το 3d Slicer, που υπάρχει ελεύθερα διαθέσιμο στο διαδίκτυο [5, 6]. Το λογισμικό αυτό αποτελεί μία εφαρμογή για ανάλυση εικόνας και αυτόματο διαχωρισμό των εγκεφαλικών δομών από δεδομένα MRI. Μία τρισδιάστατη απεικόνιση των δεδομένων, που χρησιμοποιήθηκαν φαίνονται στην Εικόνα 5-2.



Εικόνα 5-2: Εικόνα εγκεφάλου που χρησιμοποιήθηκε για τις προσομοιώσεις. (a) Μία ενδεικτική (σε στεφανιαίο επίπεδο) τομή από T1 MRI εγκεφάλου που χρησιμοποιήθηκε στα *in silico* πειράματα της παρούσας εργασίας. Τα δεδομένα προέρχονται από ένα ανοικτού κώδικα λογισμικό, το 3D Slicer που είναι ελεύθερα διαθέσιμο στο διαδίκτυο. (b) Μία τρισδιάστατη απεικόνιση του εγκεφάλου χρησιμοποιήθηκε στις προσομοιώσεις. (c) Μία τρισδιάστατη απεικόνιση των ίδιων δεδομένων χωρίς το κρανίο.

Στο προτεινόμενο μοντέλο, ο συντελεστής διάχυσης είναι συνάρτηση της θέσης \vec{x} και κατά συνέπεια υπάρχει η ανάγκη δημιουργίας εικονικών περιοχών με διαφορετικό συντελεστή διάχυσης. Οι δομές/περιοχές, οι οποίες έχουν οριοθετηθεί είναι η λευκή ουσία, η φαιά ουσία, το ENY και το κρανίο. Το λογισμικό 3D Slicer χρησιμοποιήθηκε έτσι ώστε να είναι δυνατό να εφαρμοστεί ο διαχωρισμός των δομών σε πραγματικές MRI εικόνες (Εικόνα 5-3). Διαφορετικά χρώματα αντιστοιχούν σε διαφορετικές δομές.

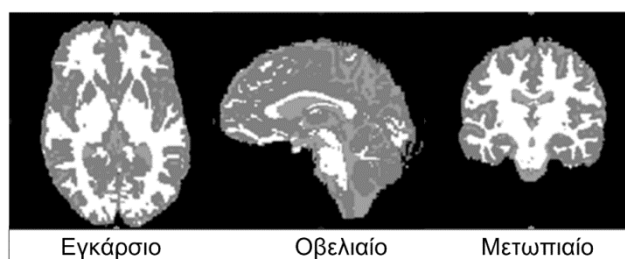
Η εικόνα που χρησιμοποιήθηκε αποτελείται από 124 τομές πάχους 1.5 mm, με διαστάσεις voxel 0.9375 mm x 0.9375 mm x 1.5 mm και ανάλυση των 16 bits per pixel.



Εικόνα 5-3: Ενδεικτικά αποτελέσματα του διαχωρισμού των δομών/περιοχών για ένα φυσιολογικό ανθρώπινο κεφάλι. Οι περιοχές με ροζ χρώμα παριστούν τον αέρα και το

κρανίο, οι περιοχές με κίτρινο χρώμα παριστούν τη λευκή ουσία, οι περιοχές με μπλε χρώμα παριστούν τη φαιά ουσία και οι περιοχές με κόκκινο χρώμα παριστούν το ENY.

Για να επιταχυνθούν οι υπολογισμοί χωρίς απώλεια πληροφορίας, μέρος της αρχικής εικόνας που αντιστοιχεί στον αέρα και στο κρανίο έχει περικοπεί. Επιπλέον, για τη διακριτοποίηση στην περιοχή ενδιαφέροντος χρησιμοποιήθηκε ένα κυβικό πλέγμα. Το νέο κυβικό voxel έχει διαστάσεις 1 mm x 1 mm x 1 mm. Επιπλέον, η ανάλυση μειώθηκε στα 8 bits per pixel. Σε αυτό το σημείο χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό ImageJ® [7]. Ενδεικτικές τομές της ανακατασκευασμένης ανατομικής περιοχής ενδιαφέροντος σε κλίμακα του γκρι φαίνονται στην Εικόνα 5-4. Εφόσον μόνο η εσωτερική επιφάνεια του κρανίου χρησιμοποιήθηκε για την προσομοίωση, η τρισδιάστατη δομή του κρανίου αφαιρέθηκε.



Εικόνα 5-4: Ενδεικτικά αποτελέσματα του διαχωρισμού των δομών του εγκεφάλου σε κλίμακα του γκρι. Το μαύρο χρώμα (RGB (0,0,0)) αντιστοιχεί σε οτιδήποτε εκτός της εσωτερικής επιφάνειας του κρανίου που ορίζει την κρανιακή κοιλότητα. Αυτό σημειώνει ότι το μαύρο χρώμα παριστά τα οστά του κρανίου, τον αέρα κλπ. Το λευκό χρώμα (RGB (255, 255, 255)) αντιστοιχεί στη λευκή ουσία, το RGB (128, 128, 128) αντιστοιχεί στη φαιά ουσία και το RGB (160, 160, 160) αντιστοιχεί στο ENY.

Σε μία πρώτη προσέγγιση, θεωρήθηκε ότι το γλοιοβλάστωμα βρίσκεται μακριά από το ινιακό τμήμα και άλλα ανοίγματα της βάσης του κρανίου, τα οποία στην παρούσα προσέγγιση συμπεριφέρονται ως όρια. Αυτό δικαιολογείται από τον πολύ μικρό αριθμό κυττάρων του γλοιοβλαστώματος που αναμένεται να βρίσκονται κοντά σε αυτά εξαιτίας της διάχυσης.

5.3.1 Παράμετροι του μοντέλου

Μία λίστα παραμέτρων αποτελεί την είσοδο στο μοντέλο. Οι τυπικές τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή αποτελεσμάτων έχουν

επιλεγεί προσεκτικά από τη σχετική βιβλιογραφία έτσι ώστε να παριστούν με τον καλύτερο τρόπο τις πτυχές της δυναμικής του γλοιοβλαστώματος τόσο σε μικροσκοπικό όσο και σε μακροσκοπικό επίπεδο. Λαμβάνοντας υπόψη ότι, το γλοιοβλάστωμα είναι ένας μη ομογενής όγκος, οι τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν αναφέρονται σε ένα υποθετικό «μέσο κύτταρο γλοιοβλαστώματος».

Κάθε τιμή του συντελεστή διάχυσης D που φαίνεται στον Πίνακα 5-1 έχει υπολογιστεί ως ο μέσος όρος συντελεστή διάχυσης των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων και του συντελεστή διάχυσης των μεταναστευόντων κυττάρων σύμφωνα με την εργασία [8].

Η τιμή του D για το μεσολόβιο και τη λευκή ουσία θεωρήθηκε ίδια. Η τιμή του D για τη λευκή ουσία είναι πέντε φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη τιμή στη φαιά ουσία σύμφωνα με το [9] λόγω της διαφορετικής κινητικότητας των καρκινικών κυττάρων στη φαιά και στη λευκή ουσία. Σύμφωνα με το [10] τα κακοήθη κύτταρα του γλοιώματος μπορούν να κινηθούν έως και 100 φορές γρηγορότερα στη λευκή ουσία από ότι στη φαιά ουσία.

Σημειώνεται ότι οι τιμές του D τόσο για τη λευκή όσο και για τη φαιά ουσία που φαίνονται στον Πίνακα 5-1 είναι αξιοσημείωτα μικρότερες από τις αντίστοιχες τιμές που αναφέρονται στο [9].

Η εφαρμογή της υπολογιστικής προσέγγισης που παρουσιάστηκε *in silico* θα μπορούσε να συμβάλει στη βέλτιστη επιλογή τιμών για το συντελεστή διάχυσης με τη σύγκριση των αποτελεσμάτων του μοντέλου με πραγματικά κλινικά δεδομένα.

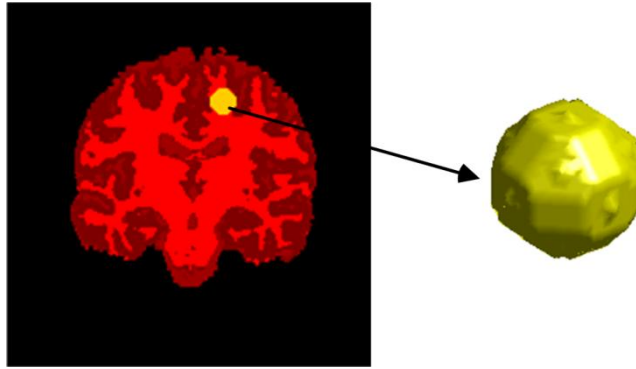
Πίνακας 5-1: Τιμές του συντελεστή διάχυσης D για διαφορετικές δομές του ανθρώπινου εγκεφάλου

Δομή/Περιοχή του ανθρώπινου εγκεφάλου	Συντελεστής διάχυσης D (cm ² /day)
Λευκή Ουσία	0.00051
Φαιά Ουσία	0.000102
ENY	0.000001
Μεσολόβιο	0.00051

Ο καθαρός ρυθμός ανάπτυξης του όγκου εκφράζει την επιθετικότητα του όγκου και περιλαμβάνει τον πολλαπλασιασμό, απόπτωση και νέκρωση των καρκινικών κυττάρων. Διαφορετικοί συνδυασμοί των τιμών για το D και το ρ μπορούν να προσομοιώσουν διάφορους βαθμούς κακοήθειας του όγκου. Υψηλό ρ και υψηλό D αναφέρονται σε υψηλής κακοήθειας (high grade) όγκο, { υψηλό ρ και χαμηλό D } ή { χαμηλό ρ και υψηλό D } αναφέρονται σε ενδιάμεσης κακοήθειας (intermediate grade) όγκο, χαμηλό ρ και χαμηλό D αναφέρονται σε χαμηλής κακοήθειας (low grade) όγκο [9]. Στο [11] προτείνεται ως τυπική τιμή για το ρ 0.012 units per day. Επίσης στο [12] αναφέρεται ότι ο μέγιστος ρυθμός αύξησης για τα κύτταρα των γλοιωμάτων είναι 0.3 units per day. Επειδή φαίνεται να υπάρχει μία διχογνωμία, όσον αφορά τις τιμές για τις παραμέτρους D και ρ , αρκετοί συνδυασμοί των τιμών που αναφέρονται παραπάνω έχουν ληφθεί υπόψη σε αυτή την εργασία.

Σε συνέχεια της ολοκλήρωσης του διαχωρισμού των δομών του εγκεφάλου και της τρισδιάστατης ανακατασκευής της ανατομικής περιοχής ενδιαφέροντος, ακολουθούν τα *in silico* πειράματα. Ένας εικονικός σφαιρικός όγκος γλοιοβλαστώματος ακτίνας ίσης με 0.7 cm τοποθετήθηκε εικονικά μέσα στην κρανιακή κοιλότητα (Εικόνα 5-5). Ο αρχικός υποθετικός όγκος θεωρήθηκε μεγάλος ώστε να επιταχύνει την εκτέλεση της διαδικασίας προσομοίωσης. Το μέγεθος αυτού του εικονικού όγκου φαίνεται να είναι σύμφωνο με την ευρέως αποδεκτή υπόθεση ότι η διάγνωση του γλοιοβλαστώματος είναι δυνατή μόνο όταν το τελευταίο φτάσει σε μέγεθος τομογραφικό απεικονιστέο ισοδύναμο με μία σφαίρα με μέση διάμετρο 3 cm [13].

Η προσομοίωση θα μπορούσε να ξεκινήσει με αρχικό όγκο μικρότερης διαμέτρου περίπου 1 mm^3 τοποθετημένο στην ίδια θέση. Σε μία τέτοια περίπτωση όμως οι υπολογιστικές απαιτήσεις θα ήταν προφανώς αξιοσημείωτα υψηλότερες.



Εικόνα 5-5: Εικόνα εικονικού σφαιρικού όγκου. Ένας εικονικός σφαιρικός όγκος γλοιοβλαστώματος ακτίνας ίσης με 0.7 cm βρίσκεται εικονικά μέσα στην κρανιακή κοιλότητα και μέσα στον εγκέφαλο. Για λόγους απλότητας και σαφήνειας απεικονίζεται μόνο ο εγκέφαλος. Τα φαινόμενα διάχυσης έχουν αγνοηθεί πριν τη χρονική στιγμή έναρξης της προσομοίωσης. Για την οπτικοποίηση του όγκου που έχει εικονικά εξαχθεί από τον εγκέφαλο, το κατώφλι της συγκέντρωσης θεωρήθηκε ίσο με 1 cell/mm^3 .

Για λόγους απλότητας κατά τη διάρκεια της *in silico* διαδικασίας ελέγχου εγκυρότητας του μοντέλου η συγκέντρωση των καρκινικών κυττάρων μέσα στον αρχικό όγκο θεωρήθηκε αυθαίρετα ομοιόμορφη και ίση με 10^6 cells/mm^3 . Αυτή η τιμή αποτελεί μία εύλογη εκτίμηση για ένα ογκίδιο χωρίς αγγεία μεγέθους ίσου με 1 mm^3 σύμφωνα με τη βιβλιογραφία [14].

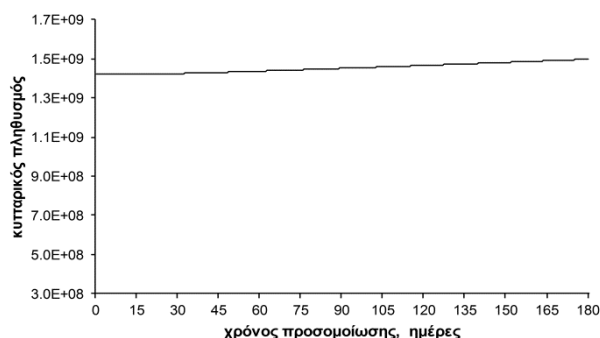
Όσον αφορά τις παραμέτρους που σχετίζονται με τις αριθμητικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, επιλέχθηκαν οι ακολουθουσες τιμές. Σε όλες τις προσομοιώσεις χρησιμοποιήθηκαν ένα χρονικό βήμα ίσο με $\Delta t = 0.5 \text{ d}$ και ένα χωρικό βήμα ίσο με $h = 0.1 \text{ cm}$ έτσι ώστε να επιτευχθούν λογικά επίπεδα ακρίβειας. Το κριτήριο σύγκλισης για τη μέθοδο *bi-conjugate gradient* επιλέχθηκε ίση με 10^{-6} . Ο ρυθμός απώλειας λόγω θεραπείας θεωρήθηκε μηδενικός υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχει θεραπεία.

Τα φαινόμενα διάχυσης έχουν αγνοηθεί πριν τη χρονική στιγμή έναρξης της προσομοίωσης. Ο μεγαλύτερος χρόνος προσομοίωσης που εφαρμόστηκε ήταν 180 ημέρες.

5.3.2 Αποτελέσματα Αριθμητικών Πειραμάτων

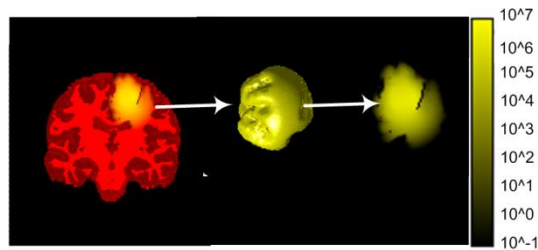
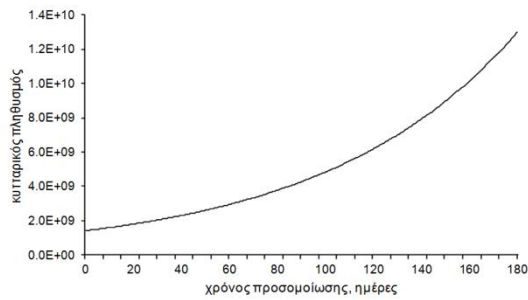
Κατ' αρχήν για τον έλεγχο της ορθότητας του τμήματος του μοντέλου, που αφορά την απλή διάχυση καθώς επίσης και την ακρίβεια της εφαρμογής των οριακών συνθηκών Neumann, τόσο ο καθαρός ρυθμός ανάπτυξης του όγκου ρ , όσο και ο ρυθμός απώλειας $G(t)$ θεωρήθηκαν ίσα με το μηδέν. Σε μία τέτοια περίπτωση μέσα

σε μία υποθετικά κλειστή κρανιακή κοιλότητα, πρέπει να ισχύει η αρχή διατήρησης της μάζας του όγκου. Πρέπει να σημειωθεί ότι, αυτό το μη ρεαλιστικό βιολογικά σενάριο εφαρμόστηκε αποκλειστικά για τον έλεγχο της εγκυρότητας της μαθηματικής ανάλυσης. Η εκτέλεση του κώδικα έδειξε ότι ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων μέσα στο πλέγμα παραμένει πρακτικά σταθερός με ελάχιστες αποκλίσεις, που οφείλονται στα μικρά αριθμητικά σφάλματα (Εικόνα 5-6). Αυτό αποτελεί μία καλή ένδειξη της ορθότητας του τμήματος του μοντέλου που αφορά τη διάχυση.



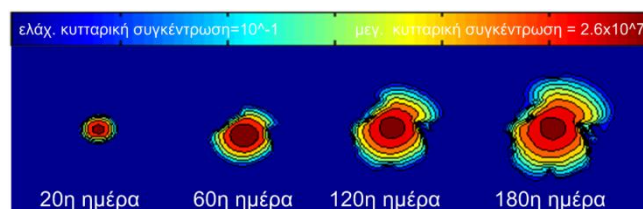
Εικόνα 5-6: Γραφική παράσταση του συνολικού αριθμού των καρκινικών κυττάρων για χρόνο προσομοίωσης ίσο με 180 μέρες για την υποθετική περίπτωση της απλής διάχυσης (όχι πηγές, όχι καταβόθρες). Το χρονικό βήμα Δt και το χρονικό βήμα h ισούνται με 0.5 d και 0.1 cm αντίστοιχα. Στην αρχή της προσομοίωσης, ένα εικονικό σφαιρικό γλοιοβλάστωμα ακτίνας ίσης με 0.7 cm έχει εικονικά τοποθετηθεί μέσα στην κρανιακή κοιλότητα. Η συγκέντρωση των καρκινικών κυττάρων μέσα στον αρχικό όγκο έχει θεωρηθεί ομοιόμορφη και ίση με 10^6 cells/mm³. Η εκτέλεση του κώδικα έχει δείξει ότι ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων μέσα στο πλέγμα παραμένει πρακτικά σταθερός με μικρές μόνο αποκλίσεις που οφείλονται σε μικρά αριθμητικά σφάλματα κατά τη διάρκεια ενός αξιοσημειώτου χρονικού διαστήματος.

Στο δεύτερο σενάριο της προσομοίωσης η τιμή για τον καθαρό ρυθμό ανάπτυξης του όγκου επιλέχθηκε ίση με $\rho = 0.012 \text{ d}^{-1}$. Ο αριθμός των συνολικών καρκινικών κυττάρων ως συνάρτηση του χρόνου καθώς επίσης και η χωρική κατανομή τους μετά από χρονικό διάστημα προσομοίωσης ίσο με 180 ημέρες απεικονίζεται στην Εικόνα 5-7. Για την οπτικοποίηση του όγκου που έχει εικονικά εξαχθεί από τον εγκέφαλο, το κατώφλι της συγκέντρωσης θεωρήθηκε ίσο με 1 cell/mm³.



Εικόνα 5-7: Ο αριθμός των συνολικών καρκινικών κυττάρων ως συνάρτηση του χρόνου καθώς επίσης και η χωρική κατανομή τους μετά από χρονικό διάστημα προσομοίωσης ίσο με 180 ημέρες ($\rho = 0.012 \text{ d}^{-1}$, για τις τιμές των υπόλοιπων παραμέτρων βλέπε το κυρίως κείμενο). Για λόγους απλότητας και σαφήνειας φαίνεται μόνο ο εγκέφαλος. Ως αρχική συνθήκη έχει ληφθεί υπόψη ο όγκος της Εικόνας 5-5. Για την οπτικοποίηση του όγκου που έχει εικονικά εξαχθεί από τον εγκέφαλο, το κατώφλι της συγκέντρωσης θεωρήθηκε ίσο με 1 cell/mm^3 . Η χρωματική κλίμακα στη δεξιά πλευρά αναφέρεται στην καρκινική κυτταρική συγκέντρωση (cells per mm^3). Η χρωματική κλίμακα I εξαρτάται από την κυτταρική συγκέντρωση σύμφωνα με τη συνάρτηση $I = k \log_{10} c$, όπου c δηλώνει την καρκινική κυτταρική συγκέντρωση, η σταθερά $k = 255/\log_{10} c_{\max}$, c_{\max} είναι η μέγιστη τιμή της καρκινικής κυτταρικής συγκέντρωσης σε όλο το χώρο και σε όλο το χρόνο που διαρκεί η προσομοίωση. Σημειώνεται ότι για να επιβεβαιωθεί η συμβατότητα με τον ορισμό του \log_{10} θεωρήθηκε ότι αν $c < 1 \text{ cell/mm}^3$ τότε $I = 0$. Οι αριθμητικές τιμές που φαίνονται στην intensity κλίμακα του κάτω πάνελ είναι cells ανά mm^3 . Σημειώνεται επίσης ότι κάθε voxel της παρούσας προσομοίωσης έχει διαστάσεις $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$

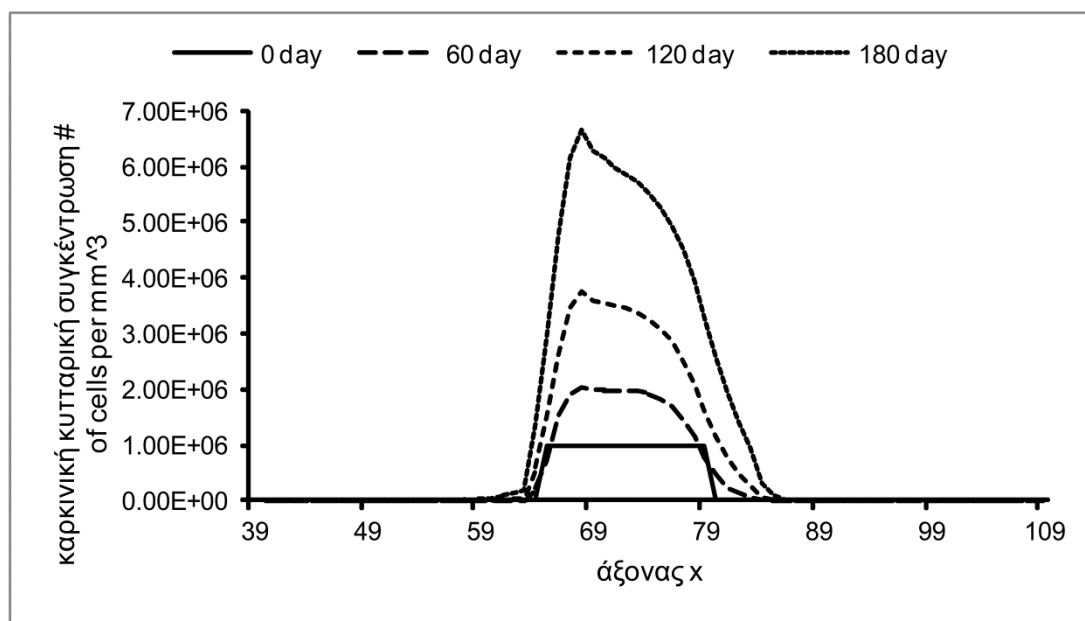
Μία τυπική τομή του εικονικού όγκου σε στεφανιαίο επίπεδο σε διαφορετικές χρονικές στιγμές απεικονίζεται στην Εικόνα 5-8.



Εικόνα 5-8: Ένα τυπικό «ισοϋψών» (σε στεφανιαίο επίπεδο) της καρκινικής κυτταρικής πυκνότητας (συγκέντρωσης). Αντιστοιχεί στον αρχικό εικονικό όγκο της Εικόνας 5-5 ακτίνας ίσης με 0.7 cm σε διάφορες χρονικές στιγμές της προσομοιούμενης ανάπτυξης του όγκου (20 d (=ημέρες), 60 d, 120 d και 180 d). Η μηδενική και μέγιστη κυτταρική συγκέντρωση σε αυτή την εικόνα αντιστοιχούν σε σκούρο μπλε και σκούρο κόκκινο αντίστοιχα. Η χρωματική κλίμακα είναι λογαριθμική και αντιστοιχεί στην καρκινική

κυτταρική συγκέντρωση (cells per mm³). Η τιμή για τον καθαρό ρυθμό ανάπτυξης του όγκου είναι 0.012 units /day. Το κατώφλι για την ανίχνευση των καρκινικών κυττάρων και την οπτικοποίηση έχει θεωρηθεί ίσο με 1 cell/mm³

Η προσομοιούμενη καρκινική κυτταρική πυκνότητα (cells per mm³) κατά μήκος του άξονα x (ο οριζόντιος άξονας του στεφανιαίου επιπέδου) που περνά από το κέντρο του αρχικού όγκου για τις χρονικές στιγμές 60 d, 120 d και 180 d απεικονίζεται στην Εικόνα 5-9.



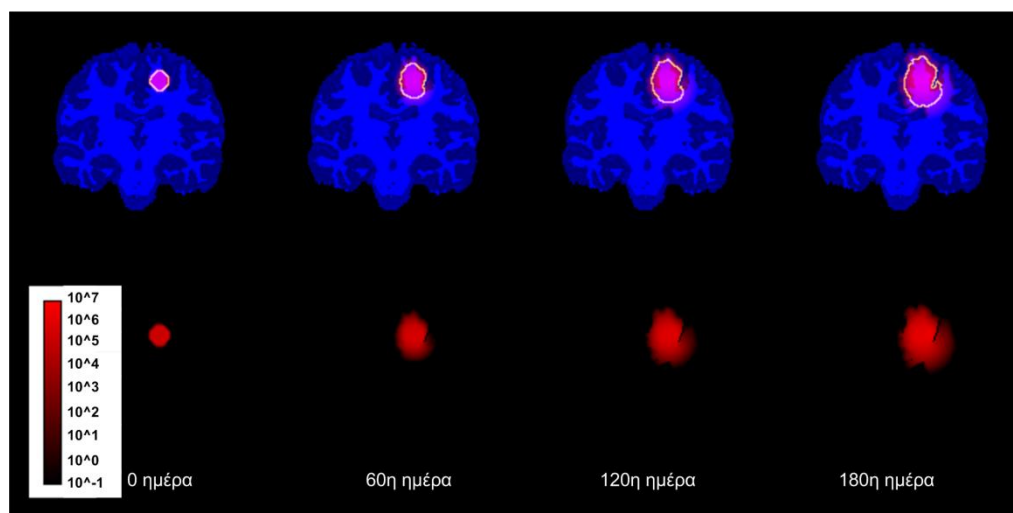
Εικόνα 5-9: Καρκινική κυτταρική συγκέντρωση (πλήθος καρκινικών κυττάρων ανά mm³) κατά μήκος του άξονα x (ο οριζόντιος άξονας του στεφανιαίου επιπέδου) που περνά από το κέντρο του αρχικού όγκου για διάφορες χρονικές στιγμές προσομοίωσης (60 d, 120 d και 180 d). Ως αρχική συνθήκη έχει ληφθεί υπόψη ο όγκος της Εικόνας 5-5.

Παρά το γεγονός ότι η αξονική τομογραφία (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι δύο ιατρικές απεικονιστικές μέθοδοι με υψηλή ακρίβεια, μόνο ένα ποσοστό του συνολικού όγκου του γλοιοβλαστώματος είναι ανιχνεύσιμο. Για κάθε απεικονιστική μέθοδο, υπάρχει ένα κατώφλι κάτω από το οποίο τα κύτταρα του γλοιώματος δεν είναι ανιχνεύσιμα. Σύμφωνα με προηγούμενες αναφορές [13, 15] έχει υπολογιστεί ότι το κατώφλι για την enhanced CT αντιστοιχεί σε μία καρκινική κυτταρική συγκέντρωση ίση περίπου με 8000 cells/mm³.

Επομένως, σε μία πρώτη χονδροειδή προσέγγιση, για τις ανάγκες της θεωρητικής ανάλυσης που παρουσιάζεται σε αυτή την εργασία θεωρήθηκε ότι το

κατώφλι αντιστοιχεί επίσης σε μία καρκινική κυτταρική συγκέντρωση της τάξης των 8000 cells/mm^3 .

Η Εικόνα 5-10 παρέχει μία οπτικοποίηση της ανάπτυξης ενός εικονικού όγκου την πρώτη μέρα της προσομοίωσης, την 60η, την 120η και την 180η ημέρα. Σημειώνεται ότι το έντονα ψευδο-χρωματισμένο τμήμα του όγκου οριοθετείται από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό το οποίο υπάρχει ανάμεσα στη φαιά ουσία και το κρανίο. Η διάχυση μέσα στο ENY είναι μικρή σύμφωνα με τον Πίνακα 5-1.



Εικόνα 5-10: Οπτικοποίηση της ανάπτυξης ενός εικονικού γλοιοβλαστώματος *in vivo* σε στεφανιαίο επίπεδο σε διάφορες χρονικές στιγμές. Για λόγους απλότητας φαίνεται μόνο ο εγκέφαλος. Ως αρχική συνθήκη έχει ληφθεί υπόψη ο όγκος της Εικόνας 5-5. Το επίπεδο έντασης του χρώματος I εξαρτάται λογαριθμικά από την κυτταρική συγκέντρωση σύμφωνα με τη συνάρτηση $I = k \log_{10} c$, όπου c δηλώνει την καρκινική κυτταρική συγκέντρωση, η σταθερά $k = 255 / \log_{10} c_{\max}$, c_{\max} είναι η μέγιστη τιμή της καρκινικής κυτταρικής συγκέντρωσης σε όλο το χώρο και σε όλο το χρόνο που διαρκεί η προσομοίωση. Το κατώφλι για την οπτικοποίηση του όγκου έχει ληφθεί ίσο με 1 cell/mm^3 . Το φωτεινό περίγραμμα στο επάνω πάνελ ορίζει το όριο του όγκου σε δύο διαστάσεις που είναι τομογραφικά ανιχνεύσιμο και έχει κυτταρική πυκνότητα υψηλότερη από το κατώφλι των $8000 \text{ κυττάρων/mm}^3$.

Το σφάλμα που υπολογίστηκε για το ανωτέρω παράδειγμα αναφέρεται μόνο στον αριθμό των καρκινικών κυττάρων που προκύπτουν με το μοντέλο και όχι στην κατανομή τους μέσα στην εγκεφαλική κοιλότητα. Μία εκτίμηση του σφάλματος προέκυψε με σύγκριση του συνολικού αριθμού των καρκινικών κυττάρων όπως προέκυψαν από το προτεινόμενο μοντέλο με τον αντίστοιχο αριθμό όπως προέκυψε από την εκθετική ανάπτυξη. Η τελευταία αποτελεί τον απλούστερο νόμο πολλαπλασιασμού των κυττάρων και είχε προταθεί από τον T.R. Malthus το 1798. Ο νόμος του Malthus στην περίπτωσή μας παρέχει τον καρκινικό κυτταρικό πληθυσμό

$P(t)$ μέσα σε μία θεωρητικά «κλειστή» κρανιακή κοιλότητα σε οποιαδήποτε στιγμή t ως συνάρτηση του αρχικού καρκινικού κυτταρικού πληθυσμού $P(0)$ και του σταθερού ρυθμού ανάπτυξης k , ο οποίος στο πλαίσιο του όγκου που μελετάται, εξαρτάται από τον καθαρό ρυθμό ανάπτυξης του όγκου (επιθετικότητα του όγκου) δηλαδή:

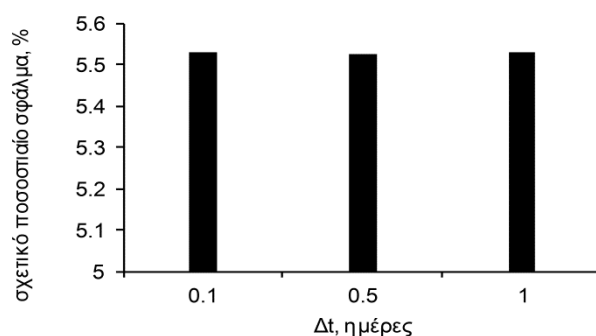
$$P(t) = P(0)e^{kt} \quad (5-46)$$

Το υπολογιστικό σφάλμα της αριθμητικής μεθόδου βρέθηκε με την εφαρμογή της ακόλουθης έκφρασης:

$$e = \left| \frac{c - c_{approx}}{c} \right| \times 100 \% \quad (5-47)$$

όπου c είναι η συγκέντρωση που υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την εκθετική αύξηση και c_{approx} είναι η αριθμητικά υπολογισθείσα συγκέντρωση.

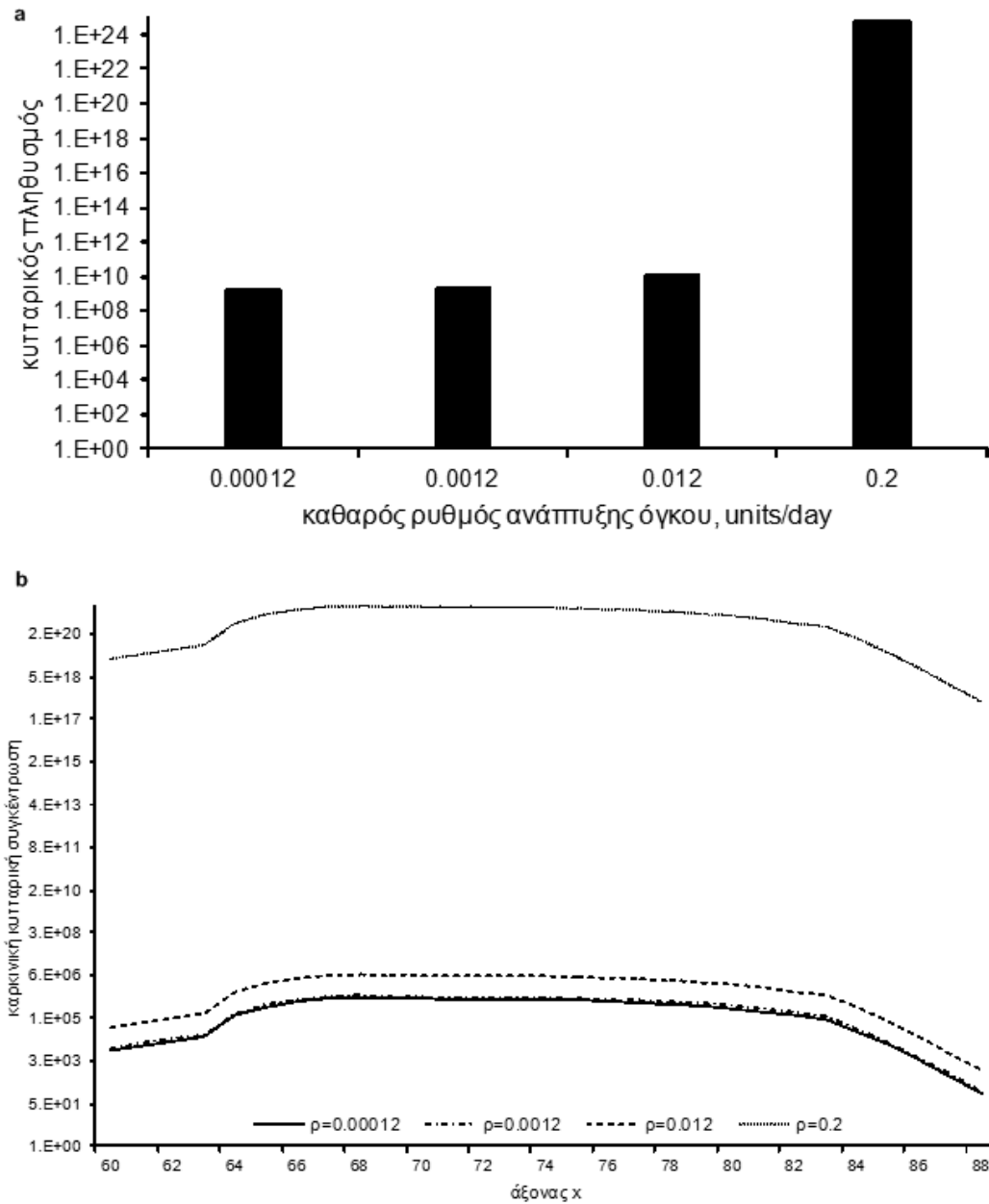
Η Εικόνα 5-11 απεικονίζει τη μεταβολή του σφάλματος για διάφορες τιμές του Δt . Για όλες τις τιμές του Δt το σφάλμα είναι περίπου το ίδιο. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η πολυπλοκότητα των εγκεφαλικών δομών που περιβάλλονται από το κρανίο είναι υψηλή με αποτέλεσμα αναπόφευκτα να προκύπτουν σφάλματα λόγω της χωρικής διακριτοποίησης. Το τελευταίο μπορεί να εξηγήσει ένα σφάλμα της τάξης των 5% κατά προσέγγιση μετά από το σχετικά μεγάλο χρονικό διάστημα των 180 προσομοιούμενων ημερών.



Εικόνα 5-11: Ποσοστιαίο σχετικό σφάλμα για διάφορες τιμές του Δt μετά από 180 ημέρες προσομοίωσης. Ως αρχική συνθήκη έχει ληφθεί υπόψη ο όγκος της Εικόνας 5-5. Το χωρικό βήμα θεωρείται ίσο με 0.1 cm. Τα αποτελέσματα που παρήχθησαν με το μοντέλο συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα που παρήχθησαν με την εφαρμογή της εκθετικής αύξησης (golden standard)

Σε όλα τα παραδείγματα που περιλαμβάνονται σε αυτή την εργασία, για να επιτευχθεί επαρκής ακρίβεια έχει χρησιμοποιηθεί χρονικό βήμα ίσο με 0.5 d και χωρικό βήμα ίσο με 0.1 cm.

Η προσομοιούμενη καρκινική κυτταρική πυκνότητα για διάφορες τιμές του καθαρού ρυθμού ανάπτυξης του όγκου (συμπεριλαμβανομένων δύο τιμών που αναφέρονται στη βιβλιογραφία καθώς επίσης και δύο υποθετικών τιμών) απεικονίζεται στην Εικόνα 5-12. Το πάνελ Α δείχνει το συνολικό αριθμό καρκινικών κυττάρων μετά από 180 ημέρες μετά την έναρξη της προσομοίωσης. Το πάνελ Β δείχνει την πυκνότητα των καρκινικών κυττάρων (αριθμός καρκινικών κυττάρων ανά mm^3) κατά μήκος του άξονα x (ο οριζόντιος άξονας του στεφανιαίου επιπέδου) που περνά από το κέντρο του αρχικού όγκου. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για το συντελεστή διάχυσης για διάφορες δομές / περιοχές του εγκεφάλου φαίνονται στον Πίνακα 5-1.



Εικόνα 5-12: Επίδραση του καθαρού ρυθμού ανάπτυξης όγκου στη διηθητική συμπεριφορά του πολύμορφου γλοιοβλαστώματος. Ως αρχική συνθήκη έχει ληφθεί υπόψη ο όγκος της Εικόνας 5-5. Οι τιμές 0.012 units per day και 0.2 units per day έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Δύο επιπλέον υποθετικές τιμές έχουν ληφθεί υπόψη. Ο συνολικός αριθμός καρκινικών κυττάρων μέσα στην κρανιακή κοιλότητα μετά από 180 ημέρες μετά την έναρξη της προσομοίωσης φαίνεται στο πάνελ α. Σημειώνεται ότι ο συνολικός αριθμός καρκινικών κυττάρων την 180η ημέρα προσομοίωσης που αντιστοιχεί στη μεγαλύτερη τιμή του καθαρού ρυθμού ανάπτυξης του όγκου έχει μόνο θεωρητική σημασία διότι δε μπορεί να υπάρξει από βιολογικής πλευράς αυτός ο αριθμός μέσα στην κρανιακή κοιλότητα. Ο ασθενής θα έχει πεθάνει σε μία τέτοια περίπτωση. Το πάνελ b δείχνει την πυκνότητα των καρκινικών κυττάρων (αριθμός καρκινικών κυττάρων ανά mm^3) κατά μήκος του άξονα x που περνά από το κέντρο του αρχικού όγκου.

Σύμφωνα με το [9], στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες εκτιμήσεις του χρόνου διπλασιασμού και του ρυθμού ανάπτυξης για ένα τυπικό πολύμορφο γλοιοβλάστωμα:

A. Ο χρόνος διπλασιασμού για τα γλοιώματα κυμαίνονται από 1 εβδομάδα έως 12 μήνες [16] καλύπτοντας το εύρος από υψηλής έως χαμηλής κακοήθειας γλοιώματα.

B. Ρυθμός αύξησης της τάξης 0.012/day αντιστοιχεί σε χρόνο διπλασιασμού 2 μηνών.

Για να ελεγχθεί κλινικά το μοντέλο, μόνο δύο τιμές του χρόνου διπλασιασμού, που έχουν μετρηθεί κλινικά, έχουν χρησιμοποιηθεί. Παρόλα αυτά, η μελέτη περιγράφει μία ρεαλιστική διαδικασία που θα πρέπει για την επικύρωσή της να ακολουθήσουν επιπλέον κλινικοί έλεγχοι στο μέλλον.

Για τον υπολογισμό του χρόνου διπλασιασμού, ο οποίος αποτελεί ένα μέγεθος κρίσιμης σημασίας για την πορεία της πάθησης, δύο περιπτώσεις συνδυασμού τιμών των παραμέτρων D, ρ έχουν ληφθεί υπόψη όπως φαίνεται στον Πίνακα 5-2.

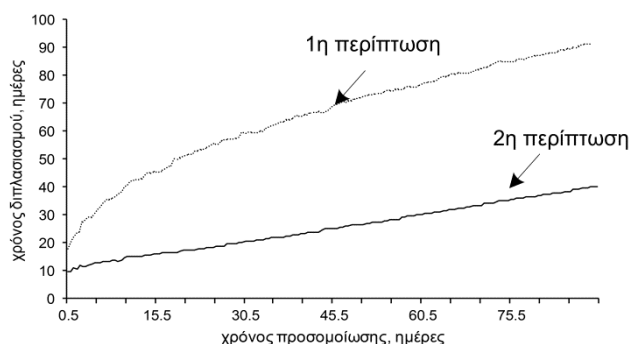
Πίνακας 5-2: Συνδυασμοί τιμών των παραμέτρων D, ρ

Σενάριο	Συντελεστής διάχυσης (cm ² /day)	Καθαρός ρυθμός ανάπτυξης όγκου (units/day)
1	$D_w = 0.00051, D_g = 0.000102, D_{CSF} = 0.000001$	0.012
2	$D_w = 0.00051, D_g = 0.000102, D_{CSF} = 0.000001$	0.2

Οι τιμές για τις παραμέτρους D, ρ που φαίνονται στον Πίνακα 5-2 είναι αρκετά ρεαλιστικές επιλογές βασισμένες στη βιβλιογραφία.

Ο χρόνος διπλασιασμού που υπολογίστηκε ως συνάρτηση του χρόνου προσομοίωσης απεικονίζεται στην εικόνα 5-13. Φαίνεται ότι καθόλη τη διάρκεια της προσομοίωσης, οι χρόνοι διπλασιασμού συμφωνούν με τις μικρότερες τιμές του αναμενόμενου χρόνου διπλασιασμού για τα γλοιώματα. Αυτό βρίσκεται σε συμφωνία

με το γεγονός ότι το γλοιοβλάστωμα αποτελεί ένα γρήγορα αναπτυσσόμενο υψηλού βαθμού κακοήθειας γλοίωμα.

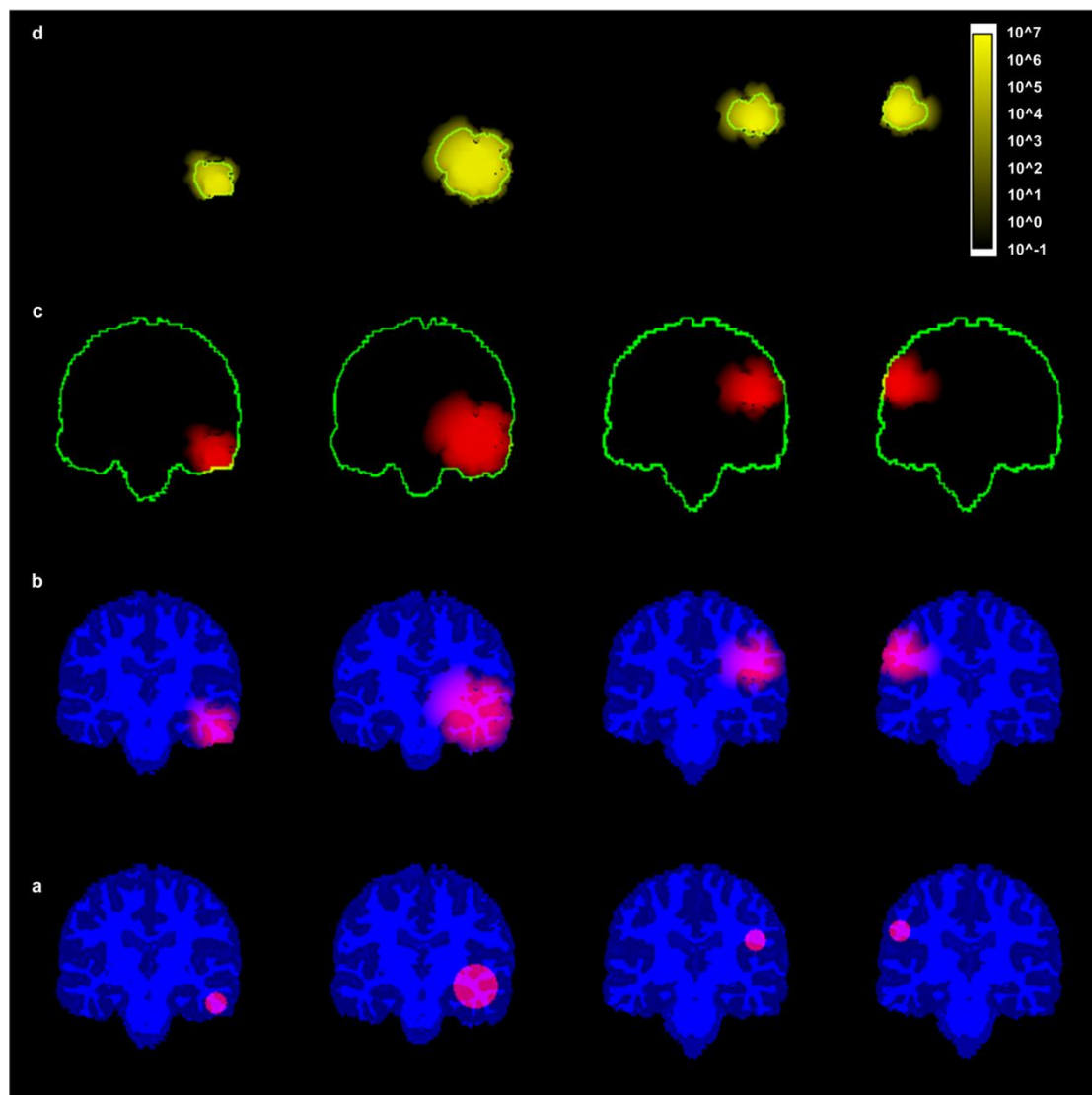


Εικόνα 5-13: Ο χρόνος διπλασιασμού ως συνάρτηση του χρόνου προσομοίωσης. Ως αρχική συνθήκη έχει ληφθεί υπόψη ο όγκος της Εικόνας 5-5. Στην περίπτωση 1 η τιμή του καθαρού ρυθμού ανάπτυξης του όγκου θεωρήθηκε ίση με 0.012 units per day. Στην περίπτωση 2 η τιμή της ίδιας παραμέτρου θεωρήθηκε ίση με 0.2 units per day. Και στις δύο περιπτώσεις, οι τιμές που υιοθετήθηκαν για το συντελεστή διάχυσης για διάφορες περιοχές του εγκεφάλου είναι: 0.00051cm²/day για το συντελεστή διάχυσης στη λευκή ουσία, 0.000102cm²/day για το συντελεστή διάχυσης στη φαιά ουσία και 0.000001cm²/day για το συντελεστή διάχυσης στο ENY

Ο τυπικός χρόνος διπλασιασμού των δύο μηνών παρατηρείται στην 33η ημέρα του χρόνου προσομοίωσης για την πρώτη περίπτωση. Οι γραφικές παραστάσεις της Εικόνας 5-13 αποτελούν τμήματα τυπικών καμπυλών ανάπτυξης Gompertzian. Η Gompertzian ανάπτυξη είναι γνωστό ότι έχει τη δυνατότητα να μοντελοποιήσει τη μακροσκοπική αύξηση του όγκου. Αυτό εξηγεί και τον αυξανόμενο χρόνο διπλασιασμού ως συνάρτηση του χρόνου.

Για επιπλέον επικύρωση και επαλήθευση του μοντέλου που περιγράφηκε, χρησιμοποιήθηκαν επιπρόσθετα σενάρια με διαφορετικό αρχικό όγκο. Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης παρουσιάζονται στην Εικόνα 5-14. Σημειώνεται ότι, στην 1η, 3η και 4η στήλη της εικόνας 5-14 ο αρχικός όγκος θεωρείται ότι είναι ο ίδιος (δηλαδή ένας υποθετικός σφαιρικός όγκος με κυτταρική πυκνότητα ίση με 10⁶ καρκινικά κύτταρα ανά mm³). Οι τιμές των υπόλοιπων παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν σε όλες τις περιπτώσεις της Εικόνας 5-14 (D, ρ, h, Δt) είναι ίδιες. Παρ' όλα αυτά, η χωρική κατανομή των καρκινικών κυττάρων όσο ο χρόνος περνά διαφέρει αρκετά ανάμεσα στις περιπτώσεις 1, 3 και 4. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί αν λάβουμε υπόψη τη διαφορετικότητα της εσωτερικής επιφάνειας του κρανίου που

βρίσκεται κοντά στον όγκο σε συνδυασμό με την διαφορετική τοπική γεωμετρία των περιοχών που καλύπτονται από λευκή ουσία, φαιά ουσία και ENY.



Εικόνα 5-14: Σχηματική αναπαράσταση (σε στεφανιαίο επίπεδο) της ανάπτυξης διαφορετικών περιπτώσεων αρχικού γλοιοβλαστώματος. Για λόγους απλότητας απεικονίζεται μόνο ο εγκέφαλος. (a) Τέσσερις διαφορετικές περιπτώσεις αρχικού γλοιοβλαστώματος. Το κατώφλι για την οπτικοποίηση του όγκου έχει ληφθεί ίσο με 1 cell/mm^3 . Στις στήλες από αριστερά προς τα δεξιά η διάμετρος του αρχικού σφαιρικού γλοιοβλαστώματος αντιστοιχεί σε 1.5cm, 3cm, 1.5cm και 1.5cm αντίστοιχα. (b) και (c): Μετά από 180 μέρες ο όγκος έχει διαχυθεί θεωρητικά σε όλο τον εσωτερικό χώρο της κρανιακής κοιλότητας. (d) Το πράσινο περίγραμμα σκιαγραφεί το όριο του tumour σε δύο διαστάσεις το οποίο είναι τομογραφικά ανιχνεύσιμο και έχει κυτταρική πυκνότητα μεγαλύτερη από το κατώφλι των 8000 cells/mm^3 . Η χρωματική κλίμακα αντιστοιχεί στην καρκινική κυτταρική συγκέντρωση (cells per mm^3)

Ένα τυπικό παράδειγμα εκτέλεσης κώδικα για χρόνο προσομοίωσης ίσο με έξι μήνες, $\Delta t = 0.5\text{d}$ και πλέγμα διακριτοποίησης $178 \times 178 \times 178$ κόμβοι σε ένα 32-bit

Windows Vista Platform, 4 GB RAM και επεξεργαστή Intel® Core™2 Duo CPU P8600 @ 2.4GHz, διαρκεί 609 δευτερόλεπτα. Επιτάχυνση της εκτέλεσης του κώδικα μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση υπολογιστών υψηλής απόδοσης.

5.4 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΟΜΟΓΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΜΗ ΟΜΟΓΕΝΟΥΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

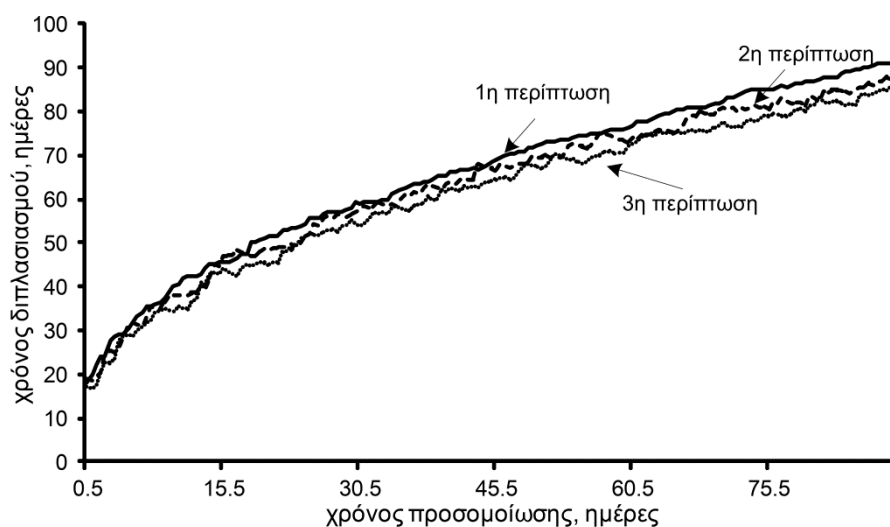
Στη συνέχεια του ελέγχου εγκυρότητας της ανάλυσης, για το σενάριο που περιγράφηκε παραπάνω, εξετάστηκε η προσομοίωση για δύο περιπτώσεις του ανθρώπινου εγκεφάλου την ομογενή και τη μη ομογενή. Υπολογίστηκαν οι χρόνοι διπλασιασμού και για τις δύο περιπτώσεις. Μπορεί να θεωρηθεί ότι η αναπαράσταση του ανομοιογενούς φυσιολογικού εγκεφαλικού ιστού αποτελεί μία εικονική αναπαράσταση της πραγματικότητας περισσότερο αξιόπιστη από ότι η αναπαράσταση του αντίστοιχου ομογενούς.

Η τιμή για το συντελεστή διάχυσης για την ομογενή περίπτωση υπολογίστηκε ως η σταθμισμένη μέση τιμή του συντελεστή διάχυσης, D_{wa} , λαμβάνοντας υπόψη το πλήθος των κόμβων κάθε περιοχής στην οποία ο συντελεστής διάχυσης έχει την ίδια τιμή. Ο D_{wa} υπολογίστηκε ίσο με $0.00038\text{cm}^2/\text{day}$. Σε σύμβολα

$$D_{wa} = \frac{D_w \cdot N_w + D_g \cdot N_g + D_{CSF} \cdot N_{CSF}}{N_w + N_g + N_{CSF}} \quad (5-48)$$

όπου N_w είναι ο αριθμός των κόμβων του πλέγματος διακριτοποίησης που ανήκουν στην περιοχή με τη λευκή ουσία, N_g είναι ο αριθμός των κόμβων που ανήκουν στην περιοχή με τη φαιά ουσία και N_{CSF} είναι ο αριθμός των κόμβων που ανήκουν στην περιοχή με το ENY. Το άθροισμα των κόμβων N_w, N_g, N_{CSF} αποτελεί το σύνολο των κόμβων του όγκου προσομοίωσης την 180^η ημέρα με τη χρήση του μη ομογενούς μοντέλου.

Η προαναφερόμενη σταθμισμένη μέση τιμή υπολογίστηκε επίσης λαμβάνοντας υπόψη το μέρος του όγκου στο οποίο η κυτταρική συγκέντρωση είναι μεγαλύτερη από $8000\text{ cells}/\text{mm}^3$. Σε αυτή την περίπτωση η τιμή που βρέθηκε να ισούται με $0.00034\text{ cm}^2/\text{day}$. Ο χρόνος διπλασιασμού για την ομογενή και τη μη ομογενή περίπτωση και για καθαρό ρυθμός ανάπτυξης του όγκου ίσο με $0.012\text{ units}/\text{day}$ απεικονίζεται στην Εικόνα 5-15. Τρεις συνδυασμοί τιμών για το D έχουν ληφθεί υπόψη όπως φαίνεται στον Πίνακα 5-3.



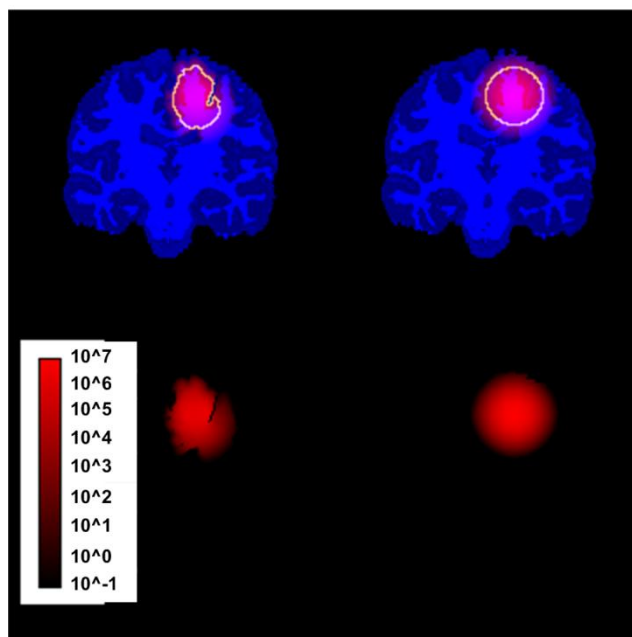
Εικόνα 5-15: Ο χρόνος διπλασιασμού ως συνάρτηση του χρόνου προσομοίωσης για ένα ομογενές και ένα μη ομογενές μοντέλο. Ως αρχική συνθήκη έχει ληφθεί υπόψη ο όγκος της Εικόνας 5-5 και ως καθαρός ρυθμός ανάπτυξης του όγκου η τιμή 0.012 units/d. Τρεις συνδυασμοί τιμών για το συντελεστή διάχυσης D έχουν ληφθεί υπ' όψιν. Η πρώτη περίπτωση αντιστοιχεί στο μη ομογενές μοντέλο. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για το συντελεστή διάχυσης στη λευκή ουσία, στη φαιά ουσία και στο ENY είναι $0.00051 \text{ cm}^2/\text{d}$, $0.000102 \text{ cm}^2/\text{d}$ και $0.000001 \text{ cm}^2/\text{d}$ αντίστοιχα. Η δεύτερη και η τρίτη περίπτωση αντιστοιχούν στο ομογενές μοντέλο. Οι τιμές για το συντελεστή διάχυσης είναι $0.00034 \text{ cm}^2/\text{d}$ και $0.00038 \text{ cm}^2/\text{d}$ αντίστοιχα.

Πίνακας 5-3: Συνδυασμοί τιμών για το D

Case	Συντελεστής διάχυσης (cm^2/d)	Προσέγγιση
1	$D_w = 0.00051, D_g = 0.000102, D_{CSF} = 0.000001$	inhomogeneous
2	$D_w = D_g = D_{CSF} = 0.00034$	homogeneous
3	$D_w = D_g = D_{CSF} = 0.00038$	Homogeneous

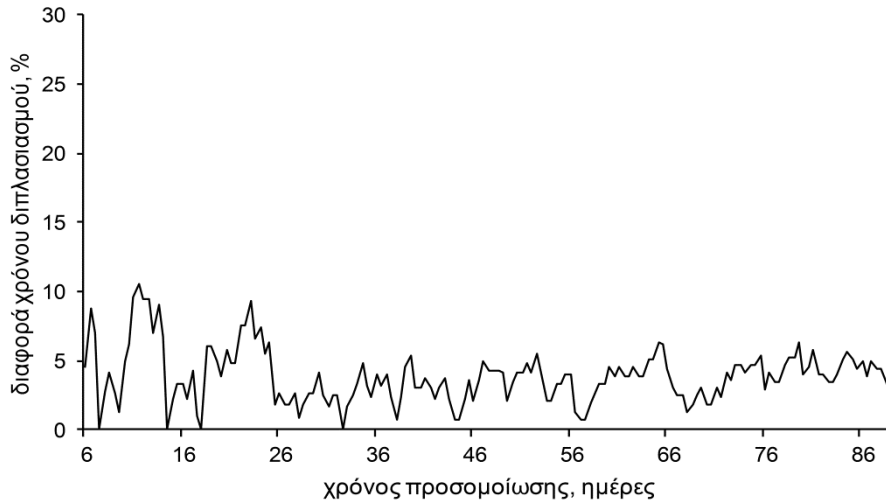
Μία οπτικοποίηση της ανάπτυξης του εικονικού γλοιοβλαστώματος στην 180η μέρα προσομοίωσης για τη μη ομογενή και την ομογενή περίπτωση αντίστοιχα απεικονίζεται στην Εικόνα 5-16. Η εικόνα του προσομοιωμένου όγκου – ειδικά στην

περίπτωση του μη ομογενούς εγκεφάλου – είναι σε συμφωνία με πραγματικά κλινικά δεδομένα που αναφέρονται στη βιβλιογραφία [17].



Εικόνα 5-16: Οπτικοποίηση (μετωπιαίο επίπεδο) της ανάπτυξης του εικονικού γλοιοβλαστώματος in vivo για τη μη ομογενή (αριστερή στήλη) και την ομογενή περίπτωση (δεξιά στήλη) την 180^η μέρα της προσομοίωσης. Για λόγους απλότητας μόνο ο εγκέφαλος απεικονίζεται. Ως αρχική συνθήκη έχει ληφθεί υπόψη ο όγκος της Εικόνας 5-5. Η χρωματική κλίμακα εξαρτάται λογαριθμικά από την κυτταρική συγκέντρωση. Το κατώφλι για την απεικόνιση του όγκου έχει ληφθεί ίσο με 1 cell/mm^3 . Το φωτεινό περίγραμμα στις εικόνες της πρώτης σειράς ορίζει το όριο του όγκου σε δύο διαστάσεις που είναι τομογραφικά ανιχνεύσιμο και έχει κυτταρική πυκνότητα υψηλότερη από το κατώφλι των 8000 cells/mm^3

Με τις τιμές των παραμέτρων που αναφέρθηκαν παραπάνω, υπολογίστηκε και συγκρίθηκε ο χρόνος διπλασιασμού και για τις δύο περιπτώσεις. Στην Εικόνα 5-17, απεικονίζεται η διαφορά του χρόνου διπλασιασμού για τις περιπτώσεις που λήφθηκαν υπόψη.



Εικόνα 5-17: Διαφορά του χρόνου διπλασιασμού που υπολογίστηκε συγκρίνοντας τις τιμές που παρήχθησαν από το μοντέλο για την ομογενή περίπτωση με τις αντίστοιχες τιμές για τη μη ομογενή.

Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης (Εικόνα 5-17) δείχνουν ότι, χρησιμοποιώντας το μοντέλο που βασίζεται σε ομογενή εγκέφαλο μπορεί να οδηγήσει σε διαφορά 10% για τις πρώτες 25 μέρες προσομοίωσης σε σχέση με τις προβλέψεις του μη ομογενούς μοντέλου η οποία πέφτει στο 7% μετά. Αυτή η παρατήρηση προτείνει ότι ακόμη και χρησιμοποιώντας το μοντέλο που βασίζεται σε ομογενή εγκέφαλο μαζί με μία ικανοποιητική τιμή σταθμισμένη μέση τιμή για το συντελεστή διάχυσης, μπορεί να επιτευχθεί μία πρόχειρη αλλά παρόλα αυτά αξιόπιστη εκτίμηση για τον αναμενόμενο χρόνο διπλασιασμού. Σημειώνεται ότι, οι τιμές τόσο για το συντελεστή διάχυσης όσο και για το ρυθμό ανάπτυξης επιδέχονται βελτίωσης και εξατομίκευσης με την αξιοποίηση των ιστολογικών και μοριακών δεδομένων του ασθενούς. Αυτή η εργασία βρίσκεται σε εξέλιξη.

Αναφορές

- [1] Stamatakos GS and **Giatili SG**, An Explicit Numerical Treatment of the Three-Dimensional Boundary Conditions Imposed by the Skull on an Inhomogeneous Diffusion-Reaction Tri-scale Model of Glioblastoma Multiforme Tumour Growth and Invasion into the Brain. Clinical Validation Considerations. Submitted to Bulletin of Mathematical Biology.

- [2] Giese A, Westphal M (1996) Glioma invasion in the central nervous system. *Neurosurgery* 39:235-50 discussion 250-2.
- [3] Fieremans E (2008) Validation methods for diffusion weighted magnetic resonance imaging in brain white matter. Ghent University. Faculty of Engineering, Ghent, Belgium.
- [4] Bradie B (2006) A friendly Introduction to Numerical Analysis. Pearson International Edition, Unites States of America.
- [5] Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin J-C, Pujol S, Bauer C, Jennings D, Fenesty F, Sonka M, Buatti J, Aylward SR, Miller JV, Pieper S, Kikinis R (2012) 3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging* 30(9):1323-41. PMID: 22770690.
- [6] A multi-platform, free and open source software package for visualization and medical image computing. <http://www.slicer.org/>. Accessed 01 May 2014.
- [7] Image Processing and Analysis in Java. <http://rsbweb.nih.gov/ij/>. Accessed 01 May 2014.
- [8] Eikenberry SE, Sankar T, Preul MC, Kostelich EJ, Thalhauser CJ, Kuang Y (2009) Virtual glioblastoma: growth, migration and treatment in a three-dimensional mathematical model. *Cell Prolif* 42:511-528.
- [9] Swanson KR, Alvord EC and Murray JD (2000) A Quantitative Model for Differential Motility of Gliomas in Grey and White Matter. *Cell Proliferation* 33(5):317-330.
- [10] Baldock AL, Rockne RC, Boone AD, Neal ML, Hawkins-Daarud A, Corwin DM, Bridge CA, Guyman LA, Trister AD, Mrugala MM, Rockhill JK and Swanson KR (2013) From patient-specific mathematical neuro-oncology to precision medicine. *Front Oncol* doi:10.3389/fonc.2013.00062.
- [11] Swanson KR, Bridge C, Murray JD, Alvord EC Jr (2003) Virtual and real brain tumours: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *Journal of the Neurological Sciences* 216:1-10.

- [12] Stein AM, Demuth T, Mobley D, Berens M, Sander L (2007) A mathematical model of glioblastoma tumour spheroid invasion in a 3D in vitro experiment. *Biophys J* 92:356–365.
- [13] Swanson KR, Alvord EC, Murray JD (2002) Virtual brain tumours (gliomas) enhance the reality of medical imaging and highlight inadequacies of current therapy. *British Journal of Cancer* 86:14 – 18.
- [14] Steel G (2002) *Basic Clinical Radiobiology*, 3rd edn. Arnold, London, pp. 7-22.
- [15] Burgess PK, Kulesa PM, Murray JD, Alvord EC (1997) The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a three-dimensional mathematical model of gliomas. *J.Neuropathol. Exp Neurol* 56:704-713.
- [16] Alvord EC Jr, Shaw CM (1991) Neoplasm affecting the nervous system in the elderly. In: Duckett S (ed) *The Pathology of the Aging Human Nervous System*. Philadelphia: Lea & Febiger, pp 210–281.
- [17] A.D. Waldman, A. Jackson, S.J. Price, C.A. Clark, T.C. Booth, D.P. Auer, P.S. Tofts, D.J. Collins, M.O. Leach, J.H. Rees, Quantitative imaging biomarkers in neuro-oncology, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 6 (2009) 445–454.

Συμπεράσματα και Προτεινόμενη Μελλοντική Εργασία

6.1 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η *in silico* (=στον υπολογιστή) ιατρική αποτελεί ένα αναδυόμενο επιστημονικό και τεχνολογικό πεδίο, που βασίζεται στην κλινικά προσανατολισμένη πολυκλιμακωτή προσομοίωση ασθενειών και κλινικών επεμβάσεων με στόχο την εξατομίκευση θεραπευτικών επεμβάσεων. Αξιοποιεί τις επιστήμες των μαθηματικών και της υπολογιστικής βιολογίας στον κλινικό χώρο μέσω της χρήσης της πληροφορικής.

Στην ειδική περίπτωση του γλοιοβλαστώματος το οποίο αποτέλεσε το αντικείμενο της διατριβής τα φαινόμενα της αντίδρασης – διάχυσης, που λαμβάνουν χώρα μέσα στον εγκέφαλο σχετικά με τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και τη διήθησή τους στους γύρω φυσιολογικούς ιστούς αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά των γλοιοβλαστωμάτων και η κατανόησή τους αποτελεί πρόσφορο έδαφος έρευνας.

Το αντίστοιχο μαθηματικό πρόβλημα, κεντρικό μέρος του οποίου αποτέλεσε η εξονυχιστική εφαρμογή των οριακών συνθηκών Neumann, λύθηκε με τη μέθοδο των πεπερασμένων διαφορών και συγκεκριμένα με τη μέθοδο Crank-Nicolson σε συνδυασμό με τη μέθοδο των συζυγών κλίσεων (*conjugate gradient method*). Η προσέγγιση που ακολουθήθηκε φαίνεται να απαντά ικανοποιητικά σε ερωτήματα του τύπου «ποια είναι η συνολική έκταση στο χώρο και ποια είναι η πραγματική συγκέντρωση καρκινικών κυττάρων ενός γλοιοβλαστώματος μέσα στον εγκέφαλο (συμπεριλαμβανομένων τόσο των απεικονιστών όσο και των μη απεικονιστών μερών του όγκου)».

Η **καινοτομία** της εργασίας, έγκειται στο σαφή, ενδεδειγμένη και εξονυχιστικό αριθμητικό χειρισμό των οριακών συνθηκών Neumann, που υπαγορεύονται από την ύπαρξη του κρανίου στο τρισδιάστατο μοντέλο αντίδρασης – διάχυσης ανάπτυξης και διάχυσης του πολύμορφου γλοιοβλαστώματος. Αν δεν εφαρμοστούν κατάλληλες οριακές συνθήκες στο πρόβλημα της διάχυσης του γλοιοβλαστώματος, είναι βέβαιο ότι θα υπάρξει τεχνητή απώλεια καρκινικών κυττάρων και επομένως η συμπεριφορά του συστήματος που προσομοιώνεται θα απέχει από την πραγματικότητα. Για παράδειγμα, η εφαρμογή οριακών συνθηκών Dirichlet οδηγεί σε πρόβλεψη μικρότερης πιθανότητας για αναγέννηση του όγκου μετά τη θεραπεία (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, συνδυασμός θεραπειών). Κατά συνέπεια, ένα τέτοιο σενάριο οδηγεί σε περισσότερο αισιόδοξη προσδοκία, όσον αφορά στην ανάπτυξη ή την αναγέννηση του όγκου από ότι συμβαίνει στην πραγματικότητα. Εξαιτίας των παραπάνω, είναι πολύ σημαντικό να γίνει σαφής, ενδεδειγμένη και εξονυχιστική ορθή εφαρμογή των οριακών συνθηκών Neumann στο πρόβλημα.

Η ανάπτυξη, η διάχυση και η απόκριση στη θεραπεία του πολύμορφου γλοιοβλαστώματος αποτελούν **πολυκλιμακωτά φαινόμενα**. Ο όρος πολυκλιμακωτά αναφέρεται σε πολλά επίπεδα της βιοπολυπλοκότητας όπως το μοριακό, το κυτταρικό, το ιστικό, το οργανικό, και το επίπεδο του ανθρώπινου οργανισμού. Σε αυτό το πλαίσιο, μία εν τω βάθει θεωρητική ανάλυση της δυναμικής του όγκου, δεν πρέπει να περιορίζεται σε ένα μικρό αριθμό επιπέδων βιοπολυπλοκότητας. Η προσέγγιση σε κυτταρικό, ιστικό και οργανικό επίπεδο φαίνεται να αποτελεί μία καλή βάση για την προσομοίωση του φαινομένου της καρκινικής διήθησης. Αν και το μοντέλο εστιάζει στα χωροχρονικά χαρακτηριστικά της διάχυσης του γλοιοβλαστώματος, τα αποτελέσματα των μοριακών μηχανισμών, που βρίσκονται κάτω από το κυτταρικό επίπεδο, θα μπορούσαν επίσης να συμπεριληφθούν στις τιμές των παραμέτρων ρ , D και $G(t)$.

Πιο συγκεκριμένα, ο ρυθμός της απώλειας των καρκινικών κυττάρων, ο οποίος σε συνδυασμό με το ρυθμό της καρκινικής κυτταρικής διαίρεσης παράγει τον καθαρό ρυθμό καρκινικής ανάπτυξης περιλαμβάνει έμμεσα την αγγειογένεση. Εφόσον μελετάται η διάχυση των καρκινικών κυττάρων σε οποιοδήποτε σημείο του εγκεφάλου, όπου η ακριβής μικροσκοπική δομή της νεοαγγείωσης δεν είναι γνωστή, το να θεωρηθεί μία μέση πυκνότητα νεοαγγείων στον εγκέφαλο αποτελεί μία εύλογη υπόθεση.

Ο συντελεστής διάχυσης συνοψίζει μεταξύ άλλων τις μικροσκοπικές χημειοτακτικές και απτοτακτικές αλληλεπιδράσεις των φυσιολογικών νευρικών ινών με τα καρκινικά κύτταρα. Σε αυτό το πλαίσιο όλοι οι βιοχημικοί και μοριακοί μηχανισμοί έχουν συμπεριληφθεί και μόνο το τελικό τους αποτέλεσμα φαίνεται στο υψηλότερο κυτταρικό επίπεδο (αφού η δυναμική και συγκεκριμένα η διάχυση του όγκου προσομοιώνονται πρωτίστως στο κυτταρικό επίπεδο) μέσω της χρήσης περισσότερο μακροσκοπικών παραμέτρων. Αυτό σημαίνει ότι με κατάλληλη προσαρμογή των τιμών των παραμέτρων ρ , D και $G(t)$ στο εκάστοτε μοριακό προφίλ του γλοιοβλαστώματος ενός ασθενούς θα μπορούσε τελικά να επιτευχθεί εξατομίκευση των προβλέψεων του μοντέλου για τον κάθε ασθενή.

Προς την κατεύθυνση της εξατομικευμένης μοντελοποίησης, που αποτελεί και το μακροπρόθεσμο στόχο της *in silico* ογκολογίας, το μοντέλο μπορεί να αποτελέσει το κύριο τμήμα του Ογκοπροσομοιωτή Γλοιοβλαστώματος που βασίζεται σε συνεχή μαθηματικά (Continuous Mathematics Based GBM Oncosimulator). Σημειώνεται ότι η αρχική διατύπωση που βασίζεται στη χρήση συνεχών μαθηματικών (εξίσωση συντίδρασης-διάχυσης, οριακές συνθήκες) στη συνέχεια διακριτοποιείται για την επίλυση του χωρικά πολύπλοκου προβλήματος. Ο Ογκοπροσομοιωτής θα μπορούσε στο μέλλον να χρησιμοποιηθεί σαν «εργαλείο» εξατομικευμένης βελτιστοποίησης θεραπευτικών στρατηγικών μέσω πειραμάτων στον υπολογιστή χρησιμοποιώντας τα πολυκλιμακωτά βιοιατρικά δεδομένα του κάθε δεδομένου ασθενούς και να παρέχει αξιόπιστη υποστήριξη του ιατρού στη λήψη αποφάσεων σχετικά με την επιλογή του καλύτερου θεραπευτικού σχήματος και την βελτιστοποίηση της θεραπευτικής αγωγής.

Αναπτύχθηκαν και συγκρίθηκαν δύο εκδοχές του μοντέλου, η ομογενής και η μη ομογενής προσέγγιση. Η ομογενής προσέγγιση αφορά τη χωροχρονική προσομοίωση της εξελικτικής πορείας διηθητικών όγκων και αγνοεί τη χωρική προσομοίωση των διαφόρων δομών του εγκεφάλου όπως είναι η λευκή, η φαιά ουσία και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η μη ομογενής προσέγγιση λαμβάνει υπόψη την αλληλεπίδραση των καρκινικών κυττάρων με το περιβάλλον, που αποτελείται από τις δομές που προαναφέρθηκαν παραπάνω. Η διάχυση των κυττάρων του γλοιοβλαστώματος είναι μεγαλύτερη στη λευκή ουσία από ότι στη φαιά ουσία και επιπλέον το μοντέλο υπολογίζει τη διάχυση των κυττάρων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό παρόλο που φαίνεται ότι τα καρκινικά κύτταρα δεν εισέρχονται συχνά σε αυτό. Και

οι δύο προσεγγίσεις βασίζονται στην αριθμητική λύση της εξίσωσης αντίδρασης-διάχυσης και χαρακτηρίζονται από τον καινοτόμο χειρισμό των αδιαβατικών οριακών συνθηκών, που υπαγορεύονται από το κρανίο. Η διερεύνηση έδειξε ότι, ακόμη και με τη χρήση ενός ομογενούς εγκεφάλου και μίας επαρκώς σταθμισμένης μέσης τιμής για το συντελεστή διάχυσης, μπορεί να επιτευχθεί μία πρόχειρη αλλά αρκετά εύλογη εκτίμηση του αναμενόμενου χρόνου διπλασιασμού του όγκου.

Για την επιβεβαίωση της εγκυρότητας και αξιοπιστίας του μοντέλου, έγιναν διάφοροι ποσοτικοί και ποιοτικοί **έλεγχοι**. Κατ' αρχήν έγινε σύγκριση του αποτελέσματος με την αναλυτική λύση για μία απλοποιημένη εκδοχή του προβλήματος, όπου εξετάστηκε απλή διάχυση. Επιπλέον, έγινε προσομοίωση για διάφορες γεωμετρικές αδιαβατικών ορίων και για διάφορες τιμές παραμέτρων. Ανάλογα με τις τιμές που αποδίδονται στις παραμέτρους, το μοντέλο παρέχει τη δυνατότητα προσομοίωσης διαφορετικών μοτίβων καρκινικής ανάπτυξης.

Ο κλινικός προσανατολισμός του μοντέλου αποτέλεσε την βασική αρχή κατά την ανάπτυξή του. Ο πυρήνας του βιολογικού προβλήματος, που περιγράφεται στην παρούσα εργασία είναι η διάχυση καρκινικών κυττάρων μέσα στον εγκέφαλο, γι' αυτό οι πειραματικές μελέτες *in vivo* είναι σημαντικές για την απόδειξη της εγκυρότητας του μοντέλου στον πραγματικό κόσμο.

Μέσω των *in silico* πειραμάτων σε διαθέσιμα πραγματικά ιατρικά απεικονιστικά δεδομένα ανθρώπινου εγκεφάλου, σε συνδυασμό με τα πορίσματα της βιβλιογραφικής επισκόπησης των κυτταροκινητικών ιδιοτήτων, ο προσομοιούμενος όγκος έδειξε να ικανοποιεί την κλινικά αναμενόμενη μακροσκοπική συμπεριφορά του γλοιοβλαστώματος καθώς και την αδιαβατική συμπεριφορά του κρανίου χωρίς τεχνητή απώλεια κυττάρων στο όριο κρανίου-εγκεφάλου. Επίσης, για να επιβεβαιωθεί ο ρεαλισμός των προβλέψεων των δύο προσεγγίσεων του μοντέλου, χρησιμοποιήθηκαν κλινικά δεδομένα από παρατηρήσεις, που αφορούν στο εύρος των τιμών για το χρόνο διπλασιασμού του γλοιοβλαστώματος και επιβεβαιώθηκε ικανοποιητική συμφωνία μεταξύ του προσομοιούμενου χρόνου διπλασιασμού και μίας τιμής του που αναφέρεται στη βιβλιογραφία. Προφανώς αυτή η παρατήρηση δεν αποτελεί απόδειξη της εγκυρότητας του μοντέλου, αποτελεί όμως ένδειξη της ορθότητας των βασικών πτυχών της ανάλυσης που παρουσιάστηκε.

Το προτεινόμενο μοντέλο φαίνεται να παρέχει τη δυνατότητα διερεύνησης και κατανόησης των βιολογικών μηχανισμών ανάπτυξης όγκων αφού μπορεί να

προβλέψει σημαντικές και μετρήσιμες ποσότητες, που σχετίζονται με την πορεία της νόσου. Επίσης, δεδομένου ότι στις περισσότερες περιπτώσεις, αφαιρείται ένα μέρος του γλοιοβλαστώματος και όχι ολόκληρο, το μοντέλο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να προσομοιώσει την απόκριση των ενδεχόμενων απεικονιστών τομογραφικά υπολειμμάτων του όγκου μετά τη χειρουργική αφαίρεση. Τέλος, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη και την ποσοτικοποίηση της πιθανής φυσικής ιστορίας ενός πρόσφατα διαγνωσθέντος όγκου.

Σημειώνεται ότι, με τη συνέχιση των ενδεδειγμένων κλινικών ελέγχων αναμένεται να επιτευχθεί καλύτερη κλινική προσαρμογή, βελτιστοποίηση και αξιολόγηση του μοντέλου και περαιτέρω βελτίωση της ποσοτικής αξιοπιστίας του. Μέρος αυτής της διαδικασίας, λαμβάνει ήδη χώρα στο πλαίσιο του μεγάλης κλίμακας διατλαντικού ευρωπαϊκά χρηματοδοτούμενου ερευνητικού προγράμματος με τίτλο “CHIC: Developing Meta- and Hyper-Multiscale Models and Repositories for In Silico Oncology” [<http://chic-vph.eu/> , Project Identifier: 600841].

Σημειώνεται ότι η εν λόγω διατριβή υλοποιήθηκε στα πλαίσια δράσεων της Ομάδας για την In Silico Ογκολογία και την In Silico Ιατρική του ΕΠΙΣΕΥ-ΕΜΠ. Η εργασία υποστηρίχθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή μέσω των ερευνητικών προγραμμάτων “TUMOUR: Transatlantic Tumour Model Repositories (FP7-ICT-2009.5.4-247754),” “p-Medicine: Personalized Medicine (FP7-ICT-2009.5.3-270089),” “CHIC: Computational Horizons in Cancer: Computational Horizons In Cancer (CHIC): Developing Meta- and Hyper-Multiscale Models and Repositories for In Silico Oncology” (FP7-ICT-2011-9-600841), MyHealthAvatar (PI:600929) and DR THERAPAT (PI: 600852).

6.2 ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Πιθανές **επεκτάσεις** της μαθηματικής ανάλυσης, που παρουσιάστηκε στο πλαίσιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής, περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα της αντικαρκινικής θεραπείας (πχ χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, στοχευμένες θεραπείες, συνδυασμός θεραπειών κλπ) με τη χρήση κατάλληλων τιμών στον όρο $G(t)$ της εξίσωσης 3-1. Η παράμετρος $G(t)$, η οποία περιγράφει το σχήμα της θεραπείας δύναται να ποικίλει ανάλογα με τη θεραπευτική αντιμετώπιση που υιοθετείται.

Επειδή το μαθηματικό μέρος του καινοτόμου προσομοιωτικού μοντέλου που αναπτύχθηκε χαρακτηρίζεται από μεγάλο βαθμό **γενικότητας**, μπορεί να εφαρμοστεί σε μαθηματικά παρόμοια χωροχρονικά φαινόμενα της φυσικής, της χημείας και της βιολογίας, που θα μπορούσαν να λάβουν χώρα σε άλλα επιστημονικά πεδία όπως για παράδειγμα στην εμβρυική ανάπτυξη και γενικότερα ανάπτυξη και διαφοροποίηση των ιστών.

Σημειώνεται ότι, για τη διεξαγωγή εξατομικευμένων πειραμάτων *in silico* (=στον υπολογιστή), οι τιμές των συντελεστών διάχυσης και των ρυθμών πολλαπλασιασμού και θανάτου των κυττάρων του μοντέλου επιδέχονται βελτίωσης και εξατομίκευσης με την αξιοποίηση ιστοπαθολογικών και γενετικών δεδομένων του ασθενούς.

Ένα ενδιαφέρον αντικείμενο μελλοντικής επέκτασης είναι τα μηχανικά φαινόμενα τα οποία οδηγούν στην παραμόρφωση των παρακείμενων στον όγκο φυσιολογικών ιστών (π.χ. παραμορφωμένη ανατομία εγκεφάλου και κατά συνέπεια μετακίνηση της λευκής και της φαιάς ουσίας).

Η θεώρηση της ανισοτροπίας του συντελεστή διάχυσης λόγω του ανισοτροπικού προσανατολισμού των νευρικών ινών εντός του εγκεφάλου σε συνδυασμό με την εξονυχιστική εφαρμογή των οριακών συνθηκών Neumann αποτελεί μια πρόσθετη ενδιαφέρουσα κατεύθυνση επέκτασης της εργασίας της διατριβής.

Τέλος, η χρήση υπερυπολογιστικών συστημάτων θα οδηγούσε σε εφαρμογή πυκνών πλεγμάτων διακριτοποίησης και επιτάχυνση του χρόνου εκτέλεσης του κώδικα.

Δημοσιεύσεις

Σε Διεθνή Περιοδικά με Κριτές:

- [1] **Giatili SG** and Stamatakos GS (2012) A detailed numerical treatment of the boundary conditions imposed by the skull on a diffusion–reaction model of glioma tumour growth. Clinical validation aspects. *Applied Mathematics and Computation* 218(17):8779-8799. doi:10.1016/j.amc.2012.02.036.
- [2] G Stamatakos, D Dionysiou, A Lunzer, R Belleman, E Kolokotroni, E Georgiadi, M Erdt, J Pukacki, S Rueping, **S Giatili**, A d`Onofrio, S Sfakianakis, K Marias, Member , IEEE , C Desmedt, M Tsiknakis, Member , IEEE , and N Graf, Member , IEEE "The Technologically Integrated Oncosimulator: Combining Multiscale Cancer Modeling with Information Technology in the In Silico Oncology Context" DOI:10.1109/JBHI.2013.2284276 *IEEE J Biomedical and Health Informatics* vol.18, No. 3, pp.840-854 2014
- [3] K. Marias, D. Dionysiou, V. Sakkalis, N. Graf, R.M. Bohle, P.V. Coveney, S. Wan, A. Folarin, P. Bóchler, M. Reyes, G. Clapworthy, E. Liu, J. Sabczynski, T. Bily, A. Roniotis, M. Tsiknakis, E. Kolokotroni, **S. Giatili**, C. Veith, E. Messe, H. Stenzhorn, Yoo-Jin Kim, S. Zasada, A.N. Haidar, C. May, S. Bauer, T. Wang, Y. Zhao, M. Karasek, R. Grewer, A. Franz, and G. Stamatakos, Clinically driven design of multi-scale cancer models: the ContraCancrum project paradigm, *Interface Focus* volume 1, number 3, pages 450–461, June 2011. DOI:10.1098/rsfs.2010.0037.

Εργασίες υποβληθείσες σε διεθνή περιοδικά με κριτές:

- [1] Stamatakos GS and **Giatili SG**, An Explicit Numerical Treatment of the Three-Dimensional Boundary Conditions Imposed by the Skull on an Inhomogeneous Diffusion-Reaction Tri-scale Model of Glioblastoma Multiforme Tumour Growth and Invasion into the Brain. Clinical Validation Considerations. Submitted to *Bulletin of Mathematical Biology*.

Πρακτικά Διεθνών Συνεδρίων:

- [1] **Stavroula. G. Giatili**, Georgios. S. Stamatakos, Dimitra D. Dionysiou, Eleni A. Kolokotroni, Eleni Ch. Georgiadi, Geometrical and Mechanical Aspects of Tumour Growth and Response to Chemotherapeutic Schemes in the Context of the ACGT Oncosimulator, Proceedings of the 3rd International Advanced Research Workshop on In Silico Oncology, Istanbul, Turkey, Sept. 23-24, 2008. Edited by G. Stamatakos and D. Dionysiou pp.35-37, 2008.
- [2] G.S. Stamatakos, E. Kolokotroni, D. Dionysiou, E. Georgiadi, **S. Giatili**, In silico oncology: a top-down multiscale simulator of cancer dynamics. Studying the effect of symmetric stem cell division on the cellular constitution of a tumour., World Congress 2009 on Medical Physics and Biomedical Engineering, Sept 7-12, Munich, Germany. O. Doessel and W.C. Schlegel (Eds.): WC 2009, IFMBE Proceedings 25/IV, pp.1830-1833. www.springerlink.com, 2009.
- [3] K.Marias, V. Sakkalis, A. Roniotis, C. Farmaki, G. Stamatakos, D. Dionysiou, **S.Giatili**, N. Uzunoglou, N. Graf, R. Bohle, E. Messe, P. V. Coveney, S. Manos, S. Wan, A. Folarin, S. Nagl, P. Buechler, T. Bardyn, M. Reyes, G. Clapworthy, N. Mcfarlane, E. Liu, T. Bily, M. Balek, M. Karasek, V. Bednar, J. Sabczynski, R. Opfer, S. Renisch, and I. C. Carlsen, Clinically Oriented Translational Cancer Multilevel Modeling: The ContraCancrum project, World Congress 2009 on Medical Physics and Biomedical Engineering, Sept 7-12, Munich, Germany. O. Doessel and W.C. Schlegel (Eds.): WC 2009, IFMBE Proceedings 25/IV, pp. 2124-2127. www.springerlink.com 2009
- [4] Georgios Stamatakos, Dimitra Dionysiou, Eleni Georgiadi, Eleni Kolokotroni, **Stavroula Giatili**, Norbert Graf, In Silico Oncology: Multiscale Modelling of Clinical Tumour Response to Treatment Based on Discrete Entity – Discrete Event Simulation. The Oncosimulator concept, 1st Virtual Physiological Human Conference, Organized by the Virtual Physiological Human Network of Excellence www.vph-noe.eu, FP7-ICT-2007-2, Project 223920, Brussels, Belgium, September 2010.
- [5] **S.Giatili**, N.Uzunoglu , G.Stamatakos, "An explicit boundary condition treatment of a diffusion based glioblastoma tumour growth model", in G. Stamatakos and D.

Dionysiou (Eds): Proc. 4th Int. Adv. Res. Workshop on In Silico Oncology and Cancer Investigation (4th IARWISOCI) - The ContraCancrum Workshop, Athens, Greece, Sept. 8-9, 2010 (www.4th-iarwisoci.iccs.ntua.gr), pp.86-88. 2010.

- [6] G.Stamatakos, D.Dionysiou, E.Georgiadi, E.Kolokotroni, **S.Giatili**, A.Hoppe, C.Desmedt, A.Lunzer, M.Erdt, J.Jacques, J.Pukacki, R.Belleman, P.Melis, A.d Onofrio, F.Buffa, B.Claerhout, S.Rueping, K.Marias, M.Tsiknakis, N.Graf, The ACGT Oncosimulator: from conceptualization to development via multiscale cancer modeling, In: G. Stamatakos and D. Dionysiou (Eds): Proc. 4th Int. Adv. Res. Workshop on In Silico Oncology and Cancer Investigation (4th IARWISOCI) - The ContraCancrum Workshop, Athens, Greece, Sept. 8-9, 2010 (www.4th-iarwisoci.iccs.ntua.gr), pp.54-57, 2010.
- [7] G. Stamatakos, D. Dionysiou, **S. Giatili**, E. Kolokotroni, E. Georgiadi, A. Roniotis, V. Sakkalis, P. Coveney, S. Wan, S. Manos, S. Zasada, A. Folarin, P. Buechler, T. Bardyn, S. Bauer, M. Reyes, T. Bily, V. Bednar, M. Karasek, N. Graf, R.M. Bohle, E. Meese, Y.-J. Kim, H. Stenzhorn, G. Clapworthy, E. Liu, J. Sabczynski, K.Marias, CONTRA CANCRUM AT THE PROJECT LEVEL: The ContraCancrum Oncosimulator: Integrating biomechanisms across scales in the clinical context, In: G. Stamatakos and D. Dionysiou (Eds): Proc. 4th Int. Adv. Res. Workshop on In Silico Oncology and Cancer Investigation (4th IARWISOCI) - The ContraCancrum Workshop, Athens, Greece, Sept. 8-9, 2010 (www.4th-iarwisoci.iccs.ntua.gr), pp.68-71. 2010
- [8] K.Marias, V.Sakkalis, A.Roniotis, I.Karatzanis, G.Stamatakos, D.Dionysiou, **S.Giatili**, N.Uzunoglou, N.Graf, R.Bohle, E.Messe, H.Stenzhorn, Y.-J.Kim, P.Coveney, S.Zasada, S.Wan, A.Folarin, P.Buechler, T.Bardyn, S.Bauer, M.Reyes, G.Clapworthy, E.Liu, T.Bily, V.Bednar, M.Karasek, A.Franz, R.Grewer, and J.Sabczynski "CONTRA CANCRUM AT THE PROJECT LEVEL: Clinically Oriented Translational Cancer Multilevel Modeling", in G. Stamatakos and D. Dionysiou (Eds): Proc. 4th Int. Adv. Res. Workshop on In Silico Oncology and Cancer Investigation (4th IARWISOCI) - The ContraCancrum Workshop, Athens, Greece, Sept. 8-9, 2010 (www.4th-iarwisoci.iccs.ntua.gr), pp.65-67. 2010

- [9] Georgios S. Stamatakos, **Stavroula Giatili**. In *Silico Oncology: a Novel and Explicit Numerical Treatment of the Neumann Boundary Conditions Imposed by the Skull on a Multiscale Diffusion-Reaction Model of Glioblastoma Growth. Clinical Validation Aspects*. VPH2012 Integrative Approaches to Computational Biomedicine, A VPH NoE Conference 2012
- [10] **Stavroula G. Giatili** and Georgios S. Stamatakos «The Continuous Mathematics Based Glioblastoma Oncosimulator: Application of an Explicit Three Dimensional Numerical Treatment of the Skull - Glioblastoma Neumann Boundary Condition on Real Anatomical Data», in G. Stamatakos and D. Dionysiou (Eds): *Proc. 5th Int. Adv. Res. Workshop on In Silico Oncology and Cancer Investigation (5th IARWISOCI) - The TUMOUR Project Workshop*, Athens, Greece, Oct. 22-23, 2012 (www.5th-iarwisoci.iccs.ntua.gr), pp.65-67. 2010
- [11] **Stavroula G. Giatili** and Georgios S. Stamatakos. In *Silico Neuro-Oncology: Simulating Glioblastoma Multiforme (GBM) Growth and Invasion Under Explicitly Treated Neumann Boundary Conditions Imposed by the Skull. Comparing a Homogeneous with an Inhomogeneous Brain Modelling Approach. Clinical Validation Aspects*. Virtual Physiological Human Conference 2014 (VPH 2014) Trondheim, Norway, 2014

Διεθνής διδακτική εμπειρία:

Συμμετοχή στο 2nd Summer School in Computational Oncology, στις 23-28 Ιουνίου 2013, Dagstuhl, Germany κατόπιν πρόσκλησης του κύριου ομιλητή Γ. Σταματάκου. Διάλεξη με τίτλο «The Continuous Mathematics Based Oncosimulator: A Demonstrator for the Case of Glioblastoma Multiforme. Clinical Validation Aspects.».