

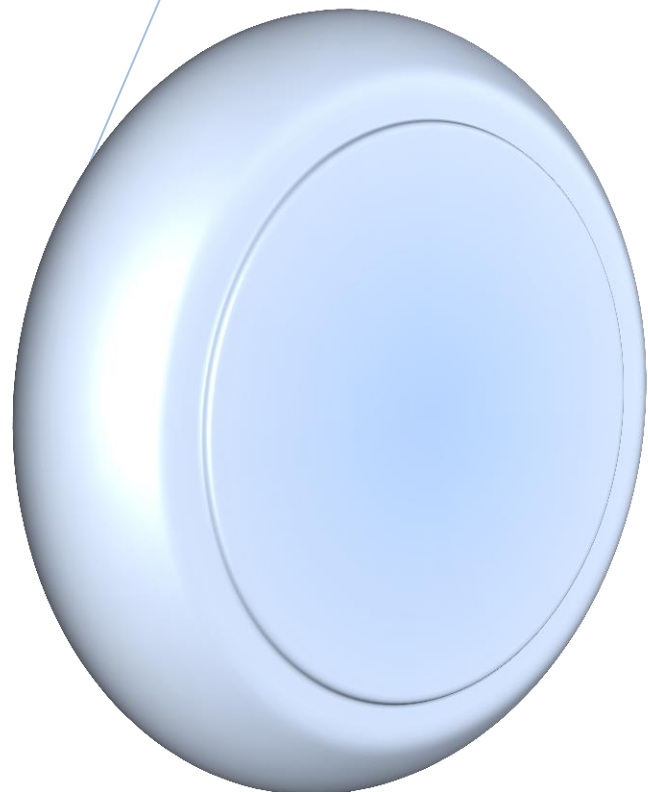
**Μαθηματικά
Μοντέλα
Προσομοίωσης της
Διαμήκους
Οστεογένεσης
Μακρών Οστών**

Mathematical Models Simulating the
Ossification of Longitudinal Growing Bones

Φραντζής Νικόλαος

Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Αθήνα, Φεβρουάριος 2014



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μαθηματικά Μοντέλα Προσομοίωσης
της Διαμήκου Οστεογένεσης
Μακρών Οστών

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων Καθηγητής

Χαραλαμπίδης Αντώνης

Μέλη:

Κυριακή Κυριάκη

Γκιντίδη; Δρόσος

Εκπόνηση Διπλωματικής

Φραντζής Νικόλαος

Αθήνα, Φεβρουάριος 2014

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Χαραλαμπόπουλος Αντώνης, *Αναπληρωτής Καθηγητής*
Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών
Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου, Τομέας Μαθηματικών

Κυριακή Κυριάκη, *Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Σχολής Εφαρμοσμένων*
Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών Επιστημών
Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου, Τομέας Μαθηματικών

Γκιντίδης Δρόσος, *Αναπληρωτής Καθηγητής*
Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών
Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου, Τομέας Μαθηματικών

Εκπόνηση Διπλωματικής

Φραντζής Νικόλαος,
προπτυχιακός φοιτητής
Αριθμός μητρώου: ge07025

Αθήνα, Φεβρουάριος 2014

Στην οικογένειά μου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους με βοήθησαν και με στήριξαν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου στο Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο αλλά και της εκπόνησης της εργασίας

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή, κύριο Χαραλαμπίο Αντώνη, για την υποστήριξη, τις πολύτιμες συμβουλές και την ώθηση που μου παρείχε κατά τη διάρκεια της προσπάθειάς μου. Τον ευχαριστώ, επίσης, που με έφερε σε επαφή με τον εμβιομηχανικό κόσμο και το πώς μπορούν να μοντελοποιηθούν μαθηματικά διαδικασίες όπως η οστεογένεση.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής κα. Κυριακή Κυριακή και κ. Γκιντίδη που μου έκαναν την τιμή να αξιολογήσουν την προσπάθειά μου, μα και για τη στήριξη και τις συμβουλές καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου στο Ίδρυμα.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στη συνάδελφο, Στρατηγάκη Χριστίνα που επιμελήθηκε την τελική μορφή της εργασίας και που μοιράστηκε μαζί μου τις αγωνίες μου και την προσπάθειά μου για την ολοκλήρωση των σπουδών μου.

Τέλος, δε θα μπορούσα να παραλείψω την οικογένειά μου, μιας και χωρίς τη ψυχολογική στήριξη και ώθηση που περίσσεια διέθεσαν σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου, θα ήταν δύσκολο να τα καταφέρω.

Περίληψη

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η γνωριμία με τον κόσμο της οστεογένεσης, ως θεμελιώδους εμβιομηχανικής διεργασίας του ανθρώπινου σώματος και η μαθηματική μοντελοποίησή της, με απώτερο σκοπό την κατάστρωση στρατηγικών για αντιμετώπιση σκελετικών ή αρθρικών προβλημάτων του ανθρώπινου σώματος, είτε λόγω γήρατος είτε λόγω τραυματισμών.

Μελετήθηκαν διάφορες προσπάθειες μοντελοποίησης της οστεογένεσης. Επιλέχθηκαν δύο να παρουσιαστούν σ' αυτήν την εργασία για ξεχωριστούς λόγους. Η πρώτη είναι ένα μαθηματικό μοντέλο στο οποίο εφαρμόστηκε η υπολογιστική μέθοδος των Πεπερασμένων Στοιχείων και εν συνεχεία έγινε ανάλυση των αποτελεσμάτων σε σύγκριση με εργαστηριακές μετρήσεις από στοιχεία πειραματόζωων. Το δεύτερο μαθηματικό μοντέλο είναι ένα χαρακτηριστικό μοντέλο υποχονδριακής οστεοποίησης. Η εις βάθος ανάλυσή του αποτέλεσε κίνητρο για προβληματισμό και σκέψεις για τροποποίησή του, με στόχο την αντιμετώπιση κάποιων «ανωμαλιών» που παρουσίαζε η εφαρμογή του σε πραγματικά δεδομένα. Αυτή η επέκτασή του μοντέλου που επιχειρήθηκε, παρουσιάζεται αναλυτικά στο τελευταίο κεφάλαιο της εργασίας

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
1.1 Αρχές ανάπτυξης της δυναμικής της πλάκας	8
1.2 Παράγοντες που επιδρούν στην ανάπτυξη των οστών	11
1.3 Κίνητρα για μαθηματική μοντελοποίηση	13
2 ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΗΣ ΠΛΑΚΑΣ	15
2.1 Περιγραφή	15
2.1.1 Μαθηματικό μοντέλο	15
2.1.2 Βιοχημικοί παράγοντες	15
2.1.3 Ρυθμός αύξησης	16
2.1.4 Μέγεθος του υπερτροφικού χονδροκυττάρου	16
2.2 Υπολογιστική εφαρμογή	17
2.2.1 Μηχανικές ιδιότητες ιστού	19
2.2.2 Επικύρωση μοντέλου	19
2.2.3 Πάχος ανάπτυξης ζωνών χόνδρου	19
2.2.4 Κυτταρική διανομή και συγκέντρωση	20
2.2.5 Μεταβολή μεγέθους του υπερτροφικού χονδροκυττάρου	20
2.2.6 Χρονικά διαστήματα	20
2.3 Αποτελέσματα	22
2.4 Ανάλυση αποτελεσμάτων – Μελλοντική έρευνα	24
3 ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ	26
3.1 Περιγραφή	26
3.2 Διαφόρηση των εξισώσεων του μαθηματικού μοντέλου	27
3.3 Αδιάστατες παράμετροι	29
Ανάλυση μοντέλου	30

3.4	Λύση σταθερής κατάστασης	30
3.5	Σύγκριση με δεδομένα	35
3.6	Συμπεράσματα	36
4	ΕΠΕΚΤΑΣΗ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ	38
4.1	Αναγκαιότητα επέκτασης	38
4.2	Επίλυση	39
4.3	Μελλοντικές Κατευθύνσεις	46
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	47

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1 Εισαγωγή

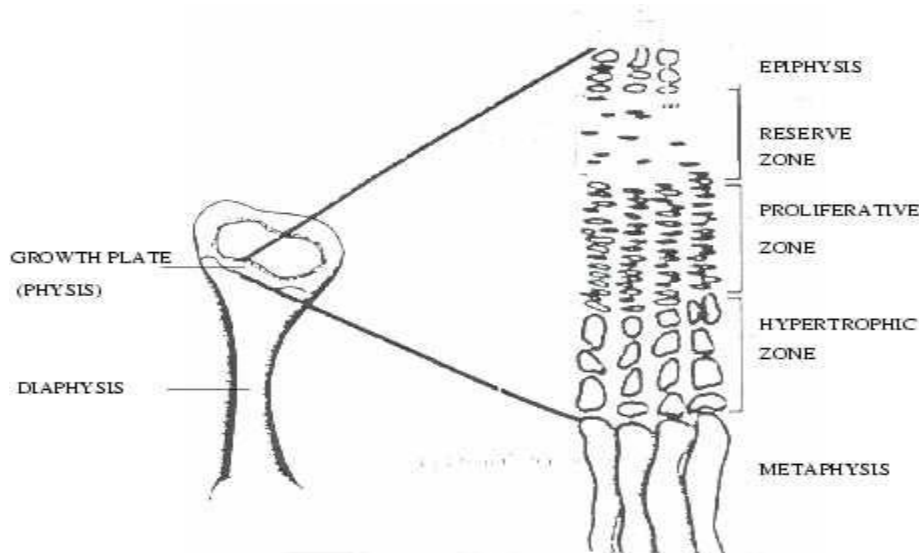
Από τη γέννηση μέχρι την εφηβεία, τα μακρά οστά (όπως η κνήμη) αυξάνουν τη μάζα τους με τη διαδικασία της ενδοχόνδριας οστεογένεσης. Η οστεογένεση ορίζεται ως η θέσπιση νέου υλικού οστών από κύτταρα που ονομάζονται οστεοβλάστες. Αποκαλείται ενδοχόνδρια, διότι το κόκαλο αυξάνεται κατά μήκος μόνο μέσω της ανάπτυξης της πλάκας του χόνδρου που βρίσκεται στα άκρα του. Μία από τις πιο ενδιαφέρουσες πτυχές της ενδοχόνδριας οστεογένεσης είναι το φαινόμενο της διαφορικής ανάπτυξης των οστών. [1] Διαφορετικά ποσά και ποσοστά ανάπτυξης παρατηρούνται σε διαφορετικά οστά του ίδιου ζώου, ακόμη και στα απέναντι άκρα του ίδιου οστού. Σε αρουραίους 28 ημερών, για παράδειγμα, ο μέσος ημερήσιος ρυθμός αύξησης της εγγύς κνήμης είναι έως οκτώ φορές μεγαλύτερος από την αύξηση της εγγύς κερκίδας [2].

Τα κύτταρα στην πλάκα ανάπτυξης τείνουν σε «χωρισμό εις ζώνας», δηλαδή εάν μια διατομή της πλάκας ανάπτυξης έχει ληφθεί κάθετα προς τον επιμήκη άξονα του οστού, τα κύτταρα πληθυσμιακά θα έχουν παρόμοιες ιδιότητες. Στην επόμενη ενότητα σκιαγραφείται η ιδιαίτερα δομημένη μετάβαση, όπου τα κύτταρα που περιλαμβάνονται στην πλάκα ανάπτυξης υφίστανται μεταβολές για την "παρασκευή" οστού.

1.1 Αρχές ανάπτυξης της δυναμικής της πλάκας

Για τους σκοπούς μας, το μακρό οστό μπορεί να θεωρηθεί ως αποτελούμενο από ένα κεντρικό άξονα (την *διάφυση*) με μία πλάκα ανάπτυξης (*φύσις*) σε κάθε άκρο, όπως δείχνει η Εικόνα 1. Η *φύση* στριμώνχεται μεταξύ των δύο περιοχών του οστού : το οστό που συνορεύει με τον κύριο άξονα ονομάζεται *μετάφυση* και ό,τι περισσεύει από τον άξονα στην άλλη πλευρά της φύσης που ονομάζεται *επίφυση* . Η *επίφυση* των οστών, που σχηματίζεται χωριστά από την *διάφυση* , είναι γνωστή σαν δευτερεύον κέντρο της οστεογένεσης . Για διευκόλυνση έχει υιοθετηθεί η ακόλουθη ορολογία : η

διεύθυνση παράλληλη προς τον επιμήκη άξονα του οστού θα αναφέρεται ως κατακόρυφος , και η κάθετη προς τον αυτό άξονα, οριζόντια. Η βάση της πλάκας ανάπτυξης θεωρείται ότι είναι η «διασταύρωση» της φύσης και της μεταφύσης.



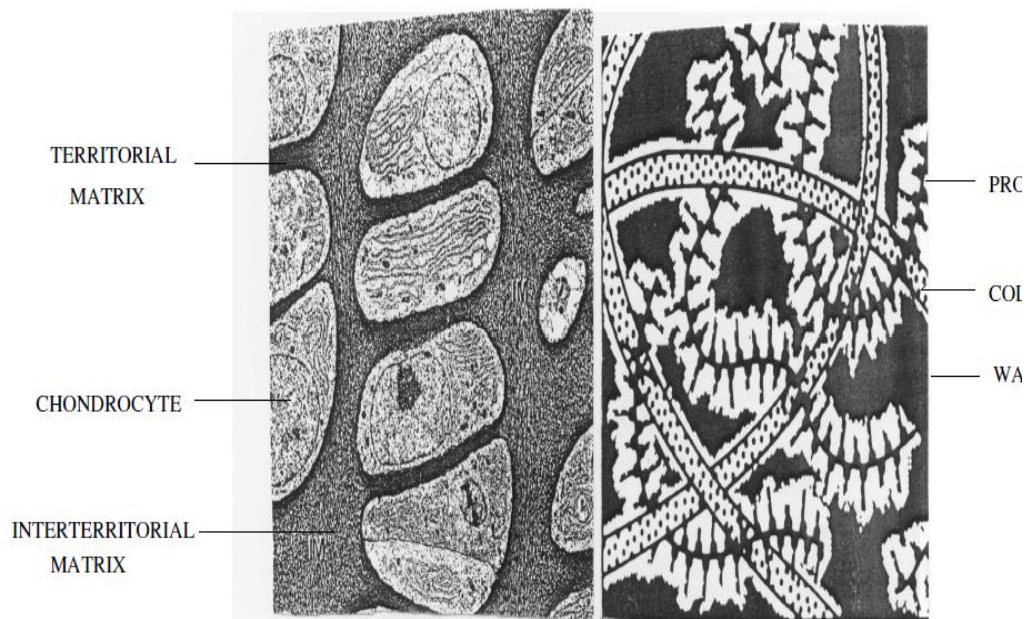
Εικόνα 1 Βασική δομή μακρών οστών και αναπτυσσόμενης πλάκας. [4]

Η ανάπτυξη του χόνδρου της πλάκας αποτελείται από τρεις φάσεις: τα κύτταρα του χόνδρου (*χονδροκύτταρα*), τη στερεά μήτρα , και την ενδιάμεση μήτρα. Η στερεά μήτρα συντίθεται από τα χονδροκύτταρα, και αποτελείται από ινδικά και μη ινδικά κολλαγόνα, μικρές και μεγάλες πρωτεογλυκάνες και διάφορες μη κολλαγονούχες πρωτεΐνες.[3] Το διάμεσο ρευστό, το οποίο καταλαμβάνει περίπου το εβδομήντα τοις εκατό του επιπλέον κυτταρικού όγκου της πλάκας ανάπτυξης, είναι βασικά νερό που περιλαμβάνει μικρές διαλυμένες ουσίες, όπως γλυκόζη. Η φύσης είναι άσηπτη και όλα τα θρεπτικά συστατικά παρέχονται από την παροχή αίματος προς την *επίφυση* και προοδεύουν σε όλη την πλάκα ανάπτυξης διαμέσου της διάχυσης.

Η ανάπτυξη της δραστηριότητας της πλάκας αρχίζει στο χόνδρο κοντά στην *επίφυση*. Τα χονδροκύτταρα στην περιοχή αυτή είναι τυχαία προσανατολισμένα και δεν διαιρούνται. Μερικά από τα κύτταρα δρουν ως βλαστικά κύτταρα στην πλάκα ανάπτυξης, ενώ άλλα θα αποτελέσουν τελικά τον χόνδρο, που υπάρχει σε όλες τις αρθρώσεις ενός ενήλικα. Αυτή η περιοχή είναι γνωστή ως η αποθεματική ζώνη κυττάρων. Στη βάση της αποθεματικής ζώνης κυττάρων, τα βλαστικά κύτταρα

διεγείρονται να επάγουν την μίτωση (αντιγραφή κυττάρων). Η επακόλουθη περιοχή, στην οποία λαμβάνει χώρα η κυτταρική διαίρεση, ονομάζεται πολλαπλασιαστική ζώνη. Ένα χαρακτηριστικό αυτής της περιοχής είναι ότι τα κύτταρα ευθυγραμμίζονται σε κατακόρυφες στήλες. Όλα τα κύτταρα σε αυτή τη ζώνη είναι σε «διάθεση» διαίρεσης, και μάλιστα αυτό συμβαίνει, τουλάχιστον μία φορά. [4]

Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων επιτυγχάνει να διατηρεί σταθερή την ανάπτυξη των οστών (ο αριθμός των κυττάρων που παράγονται εδώ καθορίζει τον αριθμό αυτών που έχουν χαθεί στη μεταφύση).



Εικόνα 2 Ένα κοντινό πλάνο της **στήλης κυττάρων** και της **μήτρας** στην **πλάκα ανάπτυξης** (αριστερά), και μικροσκοπική **προβολή της στερεάς μήτρας** στο διάμεσο ρευστό. [4]

Η στερεά μήτρα οργανώνεται σε δύο ξεχωριστές συνιστώσες [5]: την περικυτταρική (εδαφική) που περιβάλλουν μεμονωμένα κύτταρα και την ενδοεδαφική μήτρα η οποία βρίσκεται μεταξύ των κυττάρων - στήλες. Τα ινιδικά κολλαγόνα στην ενδοεδαφική μήτρα είναι κάθετα προσανατολισμένα, συμβάλλοντας με τη στάση αυτή στη διατήρηση της δομής των στηλών των κυττάρων, όπως δείχνει η εικόνα 2.0.

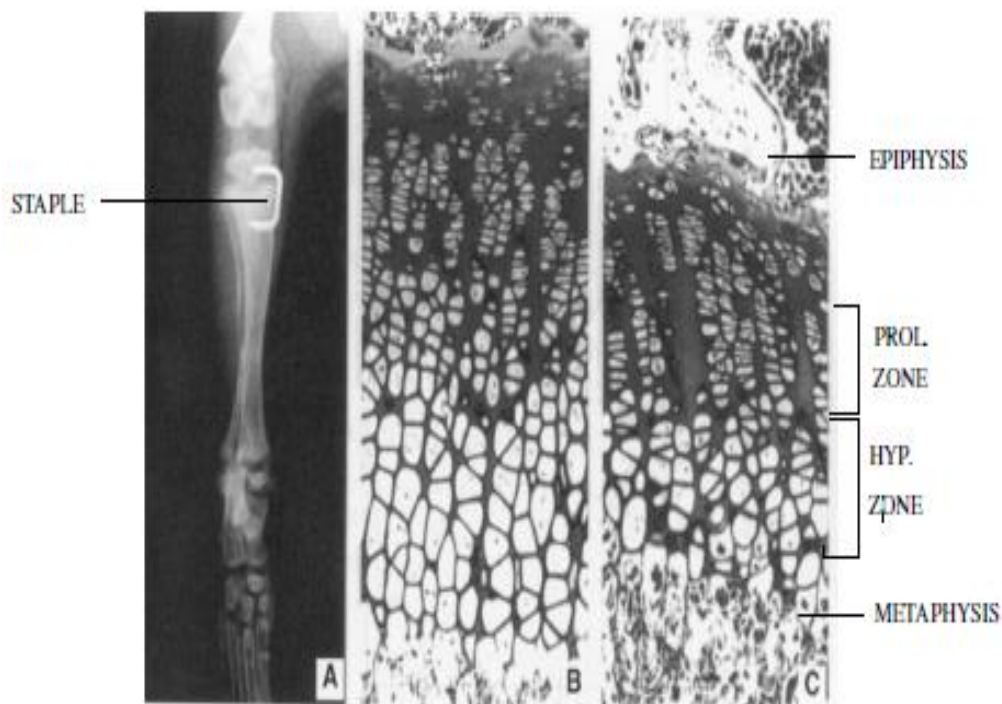
Κατά την επόμενη μεταβατική φάση, τα κύτταρα σταματούν να διαιρούνται και αρχίζει να αυξάνεται ο όγκος τους προς την κατεύθυνση ανάπτυξης των οστών. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως υπερτροφία και η αντίστοιχη περιοχή ονομάζεται υπερτροφική ζώνη κυττάρων. Αυτή η περιοχή αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο μέρος

της συνολικής αύξησης που παρατηρείται στο οστό, με μερικά κύτταρα να διογκώνονται περίπου δέκα φορές του αρχικού όγκου τους. [5] Προς τη βάση της υπερτροφικής ζώνης, η ενδοεδαφική μήτρα υφίσταται «απολίθωση». Στην Χονδρό-οστική διασταύρωση μεταξύ της πλάκας ανάπτυξης και της *μετάφυσης* των οστών, το ποσοστό του μη-επεξεργασμένου χόνδρου καταστρέφεται, μαζί με περίπου τα δύο τρίτα της ορυκτής μήτρας. Η παραμένουσα μήτρα λειτουργεί ως σκαλοπάτι για την απόθεση στοιχείων και τελικά την «παραγωγή» οστού. Η τύχη των χονδροκυττάρων στη Χονδρό-οστική διασταύρωση είναι ασαφής, αν και η υπερισχύουσα εκτίμηση [3] είναι ότι πεθαίνουν δια της απόπτωσης (προγραμματισμένος θάνατος των κυττάρων). Τα τριχοειδή αγγεία μπορούν να εισβάλουν τώρα στον όγκο που καταλαμβάνεται στο παρελθόν από τα χονδροκύτταρα, φέρνοντας οστεοβλάστες (κύτταρα που παράγουν οστά) στη βάση της πλάκας ανάπτυξης. Μόλις το επιθυμητό μήκος των οστών έχει επιτευχθεί, ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός σταματά, ενώ ο αριθμός των κυττάρων-απομάκρυνσης στη μετάφυση παραμένει σταθερός. Αυτό προκαλεί με τη σειρά του τη *φύση* να συρρικνωθεί και τελικά να εξαφανιστεί. Διαπιστώνουμε ότι η *φύση* είναι ουσιαστικά ένα μεταβατικό όργανο.

1.2 Παράγοντες που επιδρούν στην ανάπτυξη των οστών

Η κατά μήκος ανάπτυξη των οστών ελέγχεται από έναν αριθμό παραγόντων, τους βιολογικούς και τους μηχανικούς. Οι βιολογικές εισροές περιλαμβάνουν τα θρεπτικά συστατικά (π.χ. γλυκόζη, οξυγόνο) που μεταφέρονται στην πλάκα ανάπτυξης μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Μια ποικιλία σηματοδοτικών μορίων εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των διαφορετικών συμπεριφορών των χονδροκυττάρων. Ορισμένα από αυτά παράγονται από το ενδοκρινικό σύστημα και φθάνουν μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Σε αυτά περιλαμβάνονται η ορμόνη ανάπτυξης, η ορμόνη του θυρεοειδούς καθώς και η βιταμίνη D. [7] Τα Αυτοκρινή /παρακρινή μόρια, που παράγονται τοπικά, περιλαμβάνουν *αυξητικούς παράγοντες τύπου- ινσουλίνης* για να αυξηθεί η σύνθεση της μήτρας, *αυξητικούς παράγοντες ινοβλαστών* για τον πολλαπλασιασμό των χονδροκυττάρων και *μορφογενετικές πρωτεΐνες* για τον σχηματισμό των οστών.

Επίσης, οι μηχανικές επιδράσεις μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό του βαθμού και του ρυθμού ανάπτυξης των οστών. Τρέχουσες πειραματικές τεχνικές, για την τροποποίηση της ανάπτυξης των οστών, περιλαμβάνουν την συμπίεση μέσω της παρεμβολής ενός συνδετήρα (Εικόνα 3) γύρω από την πλάκα ανάπτυξης με αποτέλεσμα να παρατηρούνται μειώσεις στον αριθμό των χονδροκυττάρων που συμβάλλουν στην ανάπτυξη και το ύψος των υπερτροφικών κυττάρων.



Εικόνα 3 Η επίδραση της **συρραφής στην εγγύς κνήμη** του αρουραίου τεσσάρων εβδομάδων. Η φύσης του μη συρραμμένο άκρου (B) και η συρραφή των άκρων (C) έξι ημέρες μετά την εμφύτευση. [9]

Εναλλακτικά, εφαρμόζεται στα σύγχρονα εργαστήρια η λεγόμενη «εκτροπή» της πλάκας, που έχει σαν αποτελέσματα την ανάπτυξη των οστών επιμήκυνσης. Αυτό επιτυγχάνεται με **επιφυσεώλυση**, σύμφωνα με την οποία μια μεγάλη ισχύς εφαρμόζεται για ένα σύντομο χρονικό διάστημα, ούτως ώστε να σπάσει η πλάκα ανάπτυξης ή μέσω **χονδροδιάστασης** όπου μια μικρότερη δύναμη εφαρμόζεται, για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, με αποτέλεσμα την αποφυγή του κατάγματος της πλάκας. Οι διαδικασίες αυτές επιδρούν στην ανάπτυξη των οστών με την προώθηση ή αναστολή της κυκλοφορίας του αίματος στην **επίφυση**, δηλαδή την παροχή θρεπτικών συστατικών στην πλάκα ανάπτυξης. [8]

1.3 Κίνητρα για μαθηματική μοντελοποίηση

Η σκελετική ανάπτυξη στα θηλαστικά είναι μια στενά ελεγχόμενη διαδικασία, η οποία λειτουργεί με τον τοπικό σχηματισμό μιας ιδιαίτερα δομημένης ανάπτυξης της πλάκας και τον συνολικό συντονισμό όλων των πλακών ανάπτυξης στο σώμα. Ωστόσο, υπάρχει το ενδεχόμενο μια σειρά πραγμάτων να πάει στραβά, με αποτέλεσμα να παραμορφωθούν ένα ή και περισσότερα οστά, όπως δείχνει η εικόνα 4.0.



Εικόνα 4 Ακτίνες X σκύλου σε κατάσταση αυξημένης ανωμαλίας. Το συνολικό μήκος του ποδιού είναι το ίδιο για κάθε πόδι, αλλά οι αρθρώσεις του γόνατος βρίσκονται σε διαφορετικά ύψη, όπως τονίζεται από τις οριζόντιες γραμμές. [9]

Συνήθως λαμβάνουν χώρα ανωμαλίες που περιλαμβάνουν *γίγαντισμό* (υπερανάπτυξη) ενός άκρου, *υποπλασία* και *δυσπλασία* με αποτέλεσμα τη μη φυσιολογική ανάπτυξη που συντελεί σε παραμορφωμένες αρθρώσεις. [10]

Μαθηματικά μοντέλα υποχονδριακής οστεοποίησης θα μας βοηθήσουν να προσδιορίσουμε ποιες από τις ρυθμιστικές παραμέτρους είναι πιο σημαντικές στον προσδιορισμό της ποσότητας και του ρυθμού ανάπτυξης της *φύσης* και ελπίζεται ότι θα εξηγήσει πώς η διαφορετική διαμήκης ανάπτυξη είναι δυνατή στα αντίθετα άκρα του ίδιου οστού. Η βαθύτερη κατανόηση της **κυτταρικής δυναμικής** της ανάπτυξης

των οστών θα μπορούσε να προτείνει στρατηγικές για τη θεραπεία ανωμαλιών της πλάκας ανάπτυξης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2 Υπολογιστικό μοντέλο ανάπτυξης της πλάκας

2.1 Περιγραφή

Το πρώτο μοντέλο με το οποίο θα ασχοληθούμε, περιγράφει την ανάπτυξη των οστών αρουραίων ως συνάρτηση του πολλαπλασιασμού και της υπερτροφίας των χονδροκυττάρων στην πλάκα ανάπτυξης. Τα αποτελέσματα των μηχανικών φορτίων με τα μεγέθη των πολλαπλασιαστικών και υπερτροφικών περιοχών, ο αριθμός των πολλαπλασιαστικών χονδροκυττάρων, το τελικό μέγεθος των υπερτροφικών χονδροκυττάρων και η ανάλυση του μοντέλου παρουσιάζονται στις επομένες παραγράφους.

2.1.1 Μαθηματικό μοντέλο

Η κύρια υπόθεση του προτεινόμενου μοντέλου σχετίζεται με την επιμήκυνση των οστών που οφείλεται κυρίως στον πολλαπλασιασμό και την υπερτροφία των χονδροκυττάρων που διοργανώνονται από τις στήλες της πλάκας ανάπτυξης. Οι δύο κυτταρικές διεργασίες (πολλαπλασιασμός και υπερτροφία) ρυθμίζονται με βιοχημικούς και μηχανικούς παράγοντες. [13]

2.1.2 Βιοχημικοί παράγοντες

Το μοντέλο θεωρεί ότι ο βασικός βιοχημικός παράγοντας είναι η PTHrP-Ihh (*Parathyroid hormone-related protein-Indian Hedgehog*) κανονική διαδρομή και έχει θεωρηθεί ότι ο μηχανισμός της είναι “αναίσθητος” στα μηχανικά φορτία και βασίζεται στην προσωρινή σταθερότητα του σχεδιασμού σαν αποτέλεσμα της διαμόρφωσης του συστήματος αντίδρασης-διάχυσης και των αποτελεσμάτων. [14]

2.1.3 Ρυθμός αύξησης

Υποτίθεται ότι δεν υπάρχει εξωκυτταρική μήτρα μεταξύ των υπερτροφικών χονδροκυττάρων στην προνομιακή κατεύθυνση της ανάπτυξης. [15] Επιπλέον σε σταθερή κατάσταση, όλα τα νέα χονδροκύτταρα ολοκληρώνουν τον κύκλο των κυττάρων τους από την πολλαπλασιαστική στην υπερτροφική κατάσταση. Ως εκ τούτου, ο ρυθμός ανάπτυξης g μπορεί να εκφραστεί ως:

$$g = n_p * h_{max},$$

όπου n_p : είναι ο αριθμός των χονδροκυττάρων που πολλαπλασιάζονται ανά μονάδα χρόνου (κύτταρα /ημέρα) και h_{max} : είναι το μέγιστο μέγεθος, προς την κατεύθυνση ανάπτυξης των χονδροκυττάρων στην υπερτροφική ζώνη.

2.1.4 Μέγεθος του υπερτροφικού χονδροκυττάρου

Θεωρώντας ότι το μέγιστο ύψος των υπερτροφικών χονδροκυττάρων εξαρτάται από τα μηχανικά φορτία, [15] προτείνεται μια συνάρτηση ανάπτυξης που εξαρτάται από την μεταβαλλόμενη τάση στην κατεύθυνση προτίμησης της ανάπτυξης σ_n ,

$$h_i(t) = h_p + \frac{h_{max}(\Delta\sigma_n) - h_p}{t_E} \Delta t_i,$$

όπου t_E : είναι ο μέγιστος χρόνος που απαιτείται για ένα πολλαπλασιαστικό χονδροκύτταρο να ωριμάσει σε υπερτροφικό. [13] Το μέγιστο μέγεθος του υπερτροφικού χονδροκυττάρου δίνεται από την σχέση:

$$h_{max} = \left(1 + D_{h_{max}}(\Delta\sigma_n)\right) h_{max}^f,$$

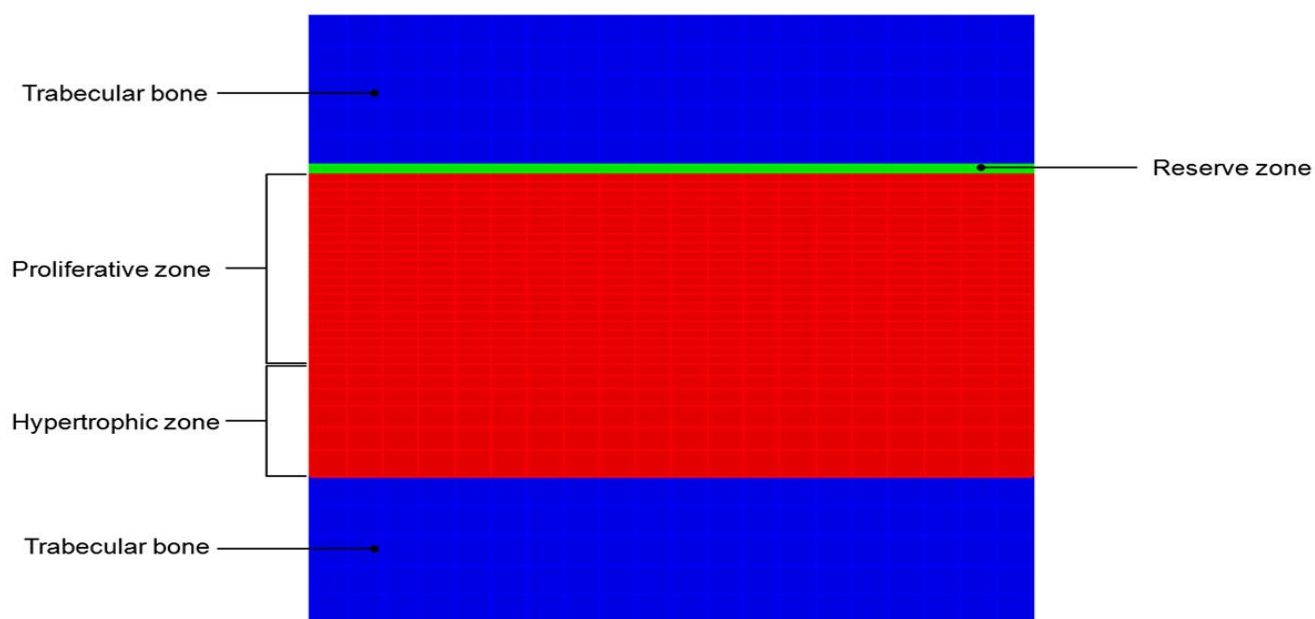
όπου h_{max}^f είναι το μέγιστο μέγεθος του υπερτροφικού χονδροκυττάρου υπό φυσιολογικές συνθήκες φορτίου, $D_{h_{max}}$: είναι η αλλαγή του μέγιστου μεγέθους του υπερτροφικού κυττάρου, λόγω του διαρκούς μηχανικού φορτίου που έχει ληφθεί πειραματικά. Τελικά $\Delta\sigma_n$ είναι η διαφορά ανάμεσα στην πραγματική τάση στην προτεινομένη κατεύθυνση της ανάπτυξης σ_n και την τάση υπό φυσιολογικές συνθήκες σ_n^f :

$$\Delta\sigma_n = \sigma_n - \sigma_n^f$$

Κάτω υπό φυσιολογικές συνθήκες παρατηρούμε ότι $\sigma_n = \sigma_n^f$, άρα $\Delta\sigma_n = 0$.

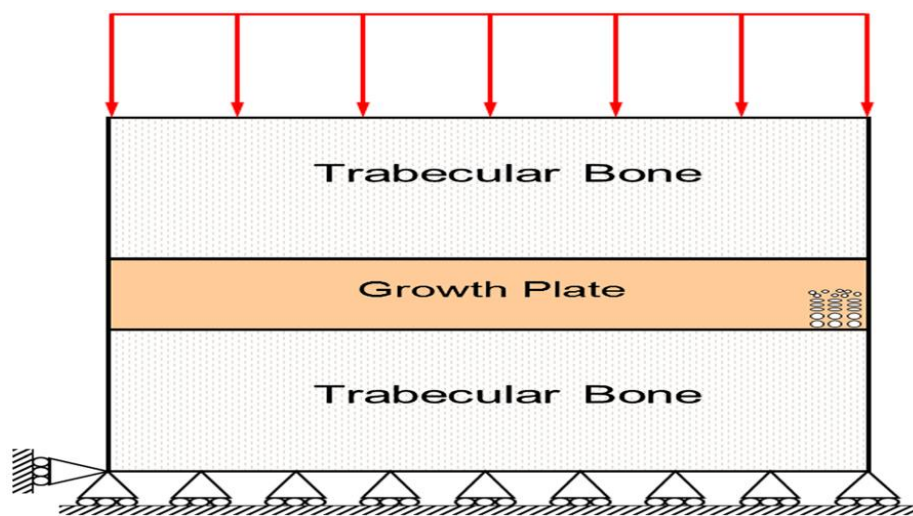
2.2 Υπολογιστική εφαρμογή

Οι εξισώσεις [16] που περιγράφονται ανωτέρω επιλύθηκαν αριθμητικά με χρήση της μεθόδου πεπερασμένων στοιχείων. Υλοποιήθηκε ένα δισδιάστατο στοιχείο επιπέδου με τέσσερις κόμβους και χρησιμοποιήθηκε ένα τετράγωνο πεδίο που διαιρείται σε πέντε περιοχές (Σχήμα 1) στο οποίο οι άνω και κάτω ζώνες αντιστοιχούν στην *επίφυση* και *μετάφυση* δοκιδωτού οστού (τύπος ελαφρού πορώδους οστού με όψη κηρήθρας), ίδιου πάχους, ενώ οι εσωτερικές περιοχές αντιστοιχούν στην υπερτροφική, πολλαπλασιαστική και αποθεματική ζώνη του χόνδρου.



Σχήμα 1 Δισδιάστατο πεδίο που χρησιμοποιήθηκε για την υπολογιστική εφαρμογή . [16]

Στο Σχήμα 2 απεικονίζονται οι συνθήκες στήριξης και τα διαρκή φορτία που χρησιμοποιούνται στην προσομοίωση.



Σχήμα 2 Προϋποθέσεις στήριξης και διαρκής φόρτισης που χρησιμοποιήθηκε στην προσομοίωση. [16]

Είναι γνωστό ότι το πάχος της πλάκας ανάπτυξης και των στηλών αλλαγής της ζώνης οφείλονται στη μηχανική φόρτιση, με αποτέλεσμα το πεδίο να παραμετροποιείται, προκειμένου να «ενημερωθεί» η γεωμετρία σύμφωνα με τη $\Delta\sigma_n$. Από την άλλη πλευρά, το πλέγμα πεπερασμένων στοιχείων έχει παραμετροποιηθεί σύμφωνα με την κυτταρική συγκέντρωση και τη διανομή σε κάθε χόνδρο ζώνης, με τέτοιο τρόπο ώστε για κάθε στοιχείο στην πολλαπλασιαστική ζώνη να ισχύει

$$r_{pc} = \frac{1}{1}$$

και ομοίως για κάθε στοιχείο της υπερτροφικής ζώνης

$$r_{hc} = \frac{1}{1}.$$

Η στοιχειώδης επαναληπτική διαδικασία χρησιμοποιήθηκε σε χρονικό διάστημα που ορίζεται από τον ρυθμό παραγωγής νέων κυττάρων στην πολλαπλασιαστική ζώνη και από το μέγιστο μέγεθος των υπερτροφικών χονδροκυττάρων. Υποθέτοντας ότι η πλάκα ανάπτυξης είναι σε ισορροπία, ο ρυθμός παραγωγής κυττάρων πρέπει να

ισούται με το ποσοστό των χονδροκυττάρων που υφίστανται απόπτωση στην υπερτροφική ζώνη, ως εκ τούτου το χρονικό διάστημα ορίζεται από:

$$\Delta t = \frac{h_{\max}}{g}$$

2.2.1 Μηχανικές ιδιότητες ιστού

Μετά από μια προσέγγιση παρόμοια με αυτή που προτείνεται από [17], όλοι οι ιστοί αντιμετωπίζονται ως **γραμμικά ισότροπα υλικά** και οι μηχανικές τους ιδιότητες συνοψίζονται στον πίνακα 1.0. Περιλαμβάνεται επίσης και η αλλαγή των μηχανικών ιδιοτήτων στην πλάκα ανάπτυξης, σύμφωνα με πειραματική μελέτη. [18]

2.2.2 Επικύρωση μοντέλου

Για την επικύρωση του μοντέλου, έγινε προσομοίωση της ανάπτυξης της κνήμης του αρουραίου κατά τη διάρκεια 23 ημερών. Αποφασίστηκε η χρησιμοποίηση αυτών των συγκεκριμένων ειδών και η ανατομική θέση, διότι όλες οι σχετιζόμενες παράμετροι θα ληφθούν από [19,20]. Οι κυτταρικές παράμετροι υπό φυσιολογικές συνθήκες ελήφθησαν από [20]. Από την άλλη πλευρά, οι παράμετροι που συνδέονται με τις μηχανικά διαμορφωμένες αναπτυσσόμενες διαφορετικές τάσεις $\Delta\sigma_n$ -0,2 MPa, -0,1 MPa, 0,0 MPa και 0,1 MPa, υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τα δεδομένα που αναφέρθηκαν. [19]

2.2.3 Πάχος ανάπτυξης ζωνών χόνδρου

Με βάση το πάχος κάθε μιας από τις ζώνες χόνδρου υπό φυσιολογικές συνθήκες, υπολογίζεται το πάχος για κάθε κατάσταση φορτίο χρησιμοποιώντας τις ποσοστιαίες μεταβολές των διαρκών τάσεων των -0,2 MPa, -0.1 MPa, 0,0 MPa και 0,1 MPa.[19] Οι τιμές αυτές συνοψίζονται στον Πίνακα 2.0. [16]

2.2.4 Κυτταρική διανομή και συγκέντρωση

Διαμορφώθηκαν 20 στήλες χονδροκυττάρων με διαχωρισμό 40 μm . Σε φυσιολογικές συνθήκες, κάθε στήλη έχει 22 πολλαπλασιαστικά χονδροκύτταρα και 6 υπερτροφικά χονδροκύτταρα μεγίστου μέγεθους $h_{max}^f = 35 \mu\text{m}$. Ο αριθμός των κυττάρων ανά στήλη κάθε κατάστασης φόρτωσης, υπολογίζεται με τις πειραματικά ποσοστιαίες μεταβολές [19] και συνοψίζεται στον πίνακα 3.0. [16]

2.2.5 Μεταβολή μεγέθους του υπερτροφικού χονδροκυττάρου

Η $D_{h_{max}}$ λαμβάνεται ύστερα από γραμμική παρεμβολή από το ποσοστό αλλαγής του μεγίστου μεγέθους του υπερτροφικού χονδροκυττάρου στην κνήμη ενός αρουραίου, [19] για διαρκείς τάσεις των 0,2 MPa, -0,1 MPa, 0,0 MPa και 0,1 MPa , όπου

$$D_{h_{max}} = \begin{cases} 0,325 \Delta\sigma_n \text{ εάν } \Delta\sigma_n \geq 0 \text{ MPa} \\ -0,275 \Delta\sigma_n \text{ εάν } -0,1 \text{ MPa} \leq \Delta\sigma_n < 0 \text{ MPa} \\ 0,47 \Delta\sigma_n + 0,074 \text{ εάν } \Delta\sigma_n < -0,1 \text{ MPa} \end{cases}$$

2.2.6 Χρονικά διαστήματα

Οι ρυθμοί αύξησης και το μέγιστο ύψος των χονδροκυττάρων υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τις ποσοστιαίες αλλαγές και τα τελικά χρονικά διαστήματα αναφέρθηκαν στον πίνακα 4.0. [19]

<i>Τύπος ιστού</i>	<i>E(MPa)</i>	<i>ν</i>	<i>Αναφορά</i>
Σπογγώδες οστό	2000	0,3	[21]
Αποθεματική ζώνη χόνδρου	0,48	0,07	[18]
Στήλης- πολλαπλασιαστικός χόνδρος	0,25	0,13	[18]
Στήλης –υπερτροφικός χόνδρος	0,27	0,13	[18]

Πίνακας 1 Μηχανικές ιδιότητες του κάθε είδους ιστού. [16]

Πάχος της ζώνης χόνδρου σε [μm]

<i>Δσ_n[MPa]</i>	<i>Απόθεμα</i>	<i>Πολλαπλασιαστικό</i>	<i>Υπερτροφικό</i>
0,1	13,9	288	175
0,0	12,3	264	162
-0,1	11,9	269	129
-0,2	10,9	242	123

Πίνακας 2 Πάχος της ζώνης χόνδρου για κάθε φορτίο σύμφωνα με [19, 20] σε [μm]

Αριθμός χονδροκυττάρων ανά στήλη

<i>Δσ_n[MPa]</i>	<i>Αποθεματικά</i>	<i>Υπερτροφικά</i>
0,1	23	7
0,0	22	6
-0,1	22	6
-0,2	18	5

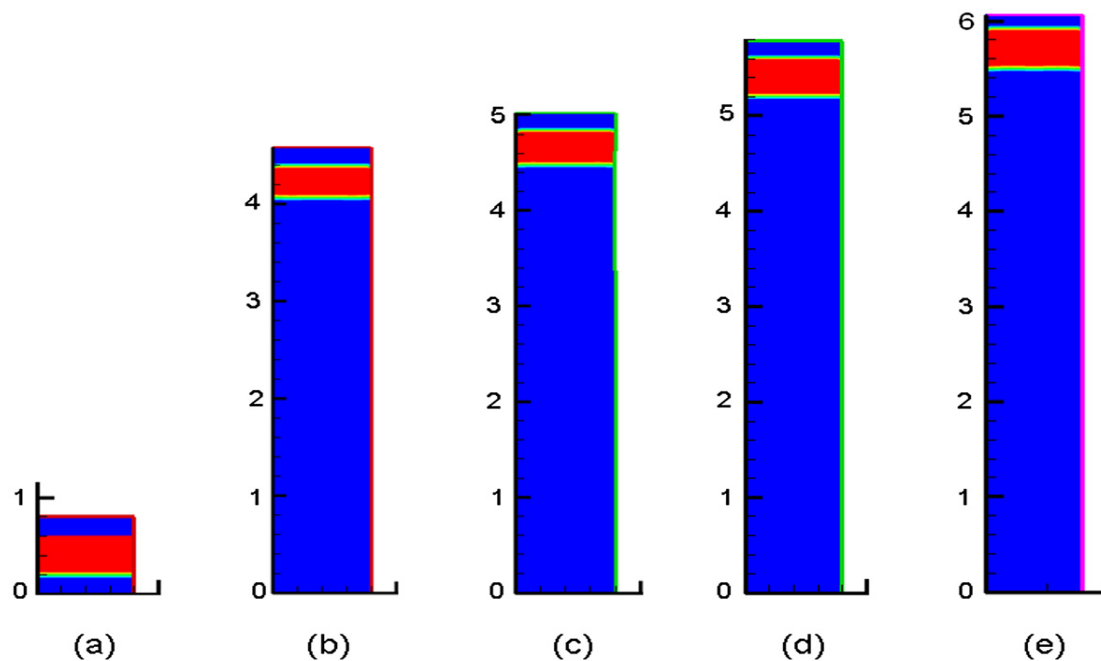
Πίνακας 3 Διανομή κυττάρων σύμφωνα με τις αναφορές [20,19]

$\Delta\sigma_n$ [MPa]	gstokes [$\mu\text{m}/\text{ημέρα}$]	h_{max} [μm]	Δt [ημέρες]
0,1	228,7	36,22	0,158
0,0	217,0	35,00	0,161
-0,1	183,4	34,30	0,209

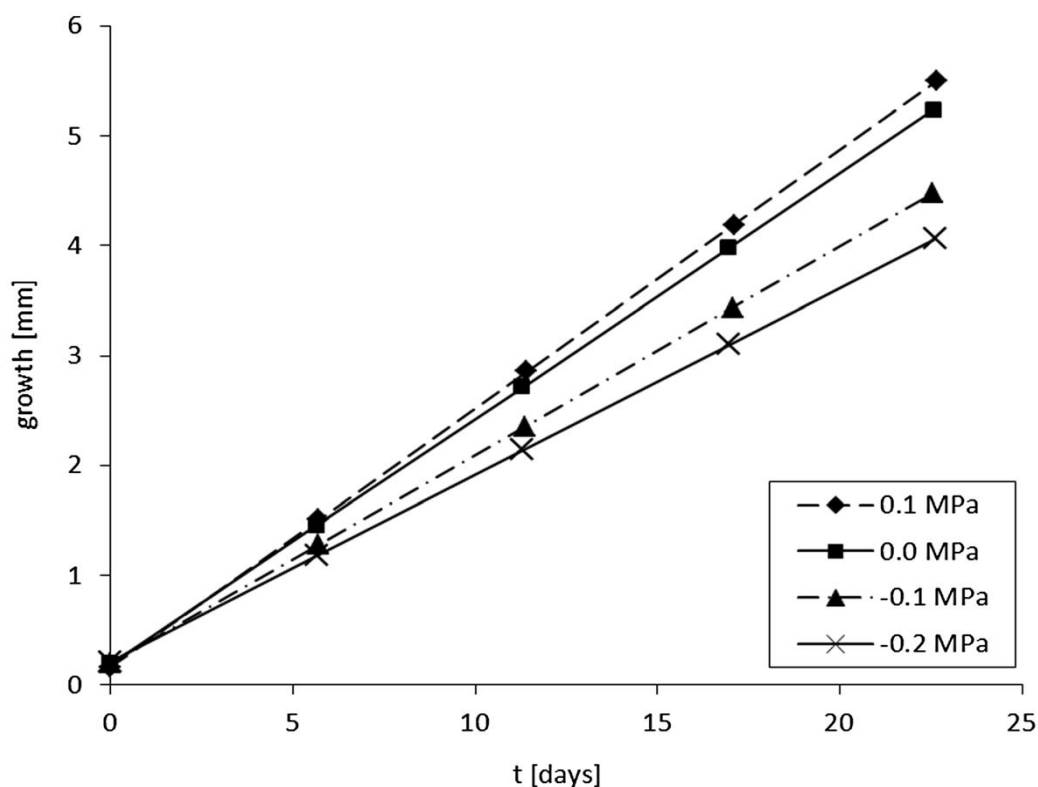
Πίνακας 4 Χρονικά διαστήματα για την προσομοίωση. [16]

2.3 Αποτελέσματα

Το Σχήμα 3 συγκρίνει την επιμήκυνση του πεδίου υπό τις τιμές των τάσεων $\Delta\sigma_n$ -0,2 MPa, -0,1 MPa, 0,0 MPa και 0,1 MPa για 23 ημέρες, ενώ το Σχήμα 4 απεικονίζει τα γραφήματα της ανάπτυξης των οστών κατά την διάρκεια της ίδιας χρονικής περιόδου. Παρατηρείται ότι το μοντέλο είναι σε θέση να προσομοιώσει την επίδραση του μηχανικού φορτίου στην αναπτυσσόμενη πλάκα και κατ' επέκταση στην διαμόρφωση του ρυθμού ανάπτυξης.



Σχήμα 3 Επιμήκυνση του τομέα υπό ομοιόμορφο αξονικό φορτίο για 23 ημέρες (α)αρχικό μέγεθος και (β)τελικό μέγεθος για $\Delta\sigma_n = -0,2$ MPa, (c) $\Delta\sigma_n = -0,1$ MPa, (d) $\Delta\sigma_n = 0,0$ MPa, (e) $\Delta\sigma_n = 0,1$ MPa. [16]



Σχήμα 4 Η ανάπτυξη του ιστού των οστών υπό ομοιόμορφο αξονικό διανεμημένο φορτίο κατά τη διάρκεια 23 ημερών. [16]

Ο πίνακας 5.0 συγκρίνει τους ρυθμούς αύξησης που έχουν ληφθεί σε σχέση με εκείνους που υπολογίστηκαν με χρησιμοποιώντας τα ποσοστά μεταβολής. [19] Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ένα αριθμητικό σφάλμα της τάξεως του 2,77 % σημειώθηκε για $\Delta\sigma_n = 0,1$ MPa και 3,73 % για $\Delta\sigma_n = -0,2$ MPa. [16]

$\Delta\sigma_n$ [MPa]	g (μm/ ημέρα)	gstokes (μm/ημέρα)	Σφάλμα [%]
0,1	235,1	228,7	2,77
0,0	223,2	217,0	2,86
-0,1	189,6	183,4	3,42
-0.2	169,9	163,8	3,73

Πίνακας 5 Σύγκριση των ρυθμών αύξησης που λήφθηκαν σε σχέση με αυτούς που χρησιμοποιήθηκαν σύμφωνα με την αναφορά [19]

2.4 Ανάλυση αποτελεσμάτων – Μελλοντική έρευνα

Η συμπερίληψη των μεταβολών της πλάκας ανάπτυξης που παράγονται από μηχανική φόρτιση είναι απαραίτητη για την κατανόηση της ανάπτυξης των οστών, διότι μπορεί να περιγράψει και να προσομοιώσει την αλλαγή του ρυθμού ανάπτυξης, από βιολογική άποψη, ως συνάρτηση του πολλαπλασιασμού των χονδροκυττάρων και τις διεργασίες υπερτροφίας. Για την επίτευξη του σκοπού αυτού, το μοντέλο περιλαμβάνει τις μεταβολές της πλάκας ανάπτυξης που παράγεται από αξονική παρατεταμένη φόρτιση: η μεταβολή του πάχους του πολλαπλασιαστικού και του υπερτροφικού χόνδρου υλοποιήθηκε μέσω παραμετροποίησης δισδιάστατου τομέα. Η μεταβολή του αριθμού των πολλαπλασιαστικών χονδροκυττάρων υλοποιήθηκε με ένα παραμετροποιημένο πλέγμα πεπερασμένων στοιχείων (*FE-mesh*) και η μεταβολή του τελικού μεγέθους των υπερτροφικών χονδροκυττάρων περιλήφθηκε ως συνάρτηση της ανάπτυξης που εξαρτάται από τη τάση στην προτιμητέα κατεύθυνση της.

Δεδομένου ότι η περιγραφή του ρυθμού ανάπτυξης έγινε από τη βιολογική άποψη, η επικύρωση του μοντέλου απαιτεί εκτεταμένη μελέτη της μεταβολής της πλάκας ανάπτυξης λόγω της μηχανικής φόρτισης. Αποφασίστηκε η επικύρωση του μοντέλου προσομοίωσης της ανάπτυξης της κνήμης ενός αρουραίου κατά τη διάρκεια 23 ημερών, κάτω από συνθήκες παρατεταμένης τάσεων της τάξης των -0,2 MPa, -0.1 MPa, 0 MPa και 0.1 MPa. Ελήφθησαν **ρυθμοί ανάπτυξης με αριθμητικά σφάλματα μεταξύ 2.77% και 3.73%** σε σχέση με εκείνες που υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας την πειραματική διερεύνηση του συνόλου των στοιχείων και αυτό επεξηγείται από τις αλλαγές του μεγέθους του υπερτροφικού χονδροκυττάρου. [19]

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν πολλές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί με τα σύνολα δεδομένων για άλλες ανατομικές περιοχές, αλλά μερικές από τις ποσοτικοποιημένες παραμέτρους δεν είναι οι ίδιες με εκείνες που απαιτούνται για το μοντέλο ή τα σύνολα δεδομένων είναι λιγότερο πλήρη από αυτά με κνήμη αρουραίων. Άλλος περιορισμός που συνδέεται με την μαθηματική διατύπωση είναι ότι το μοντέλο υποθέτει ότι η ανάπτυξη εξαρτάται μόνον από τον πολλαπλασιασμό και την υπερτροφία των χονδροκυττάρων, αλλά αγνοεί τη σύνθεση και την αποικοδόμηση της εξωκυτταρικής μήτρας, σαν άλλο σημαντικό παράγοντα της ενδοχονδριακής ανάπτυξης. [16]

Το υπόδειγμα περιλαμβάνει κυρίως τις αλλοιώσεις της πλάκας ανάπτυξης που παράγονται από τη συνεχή φόρτιση, αλλά δεν περιλαμβάνει τις επιπτώσεις από την δυναμική φόρτιση. Τέλος, το μοντέλο υλοποιήθηκε σε ένα δισδιάστατο πεδίο στο οποίο άλλες σημαντικές δομές δεν συμπεριελήφθησαν, όπως ο *δακτύλιος του Lacroix*. (είναι μια υπερκείμενη ινώδης δομή που σταθεροποιεί την επίφυση στη μετάφυση) Παρά τους περιορισμούς αυτούς, το μοντέλο προσομοιώνει επαρκώς την κυτταρική δραστηριότητα της πλάκας ανάπτυξης και τη μηχανική ρύθμιση λόγω της παρατεταμένης φόρτισης, κατά συνέπεια, τα αριθμητικά σφάλματα που λαμβάνονται μπορεί να θεωρηθούν αποδεκτά.

Η μελλοντική έρευνα επικεντρώνεται στην επέκταση του μοντέλου με την υπολογιστική ανάλυση των μηχανισμών θεραπείας που προβλέπονται για τη διόρθωση της αναπτυξιακής δυσπλασίας του. Τρισδιάστατα μοντέλα παιδιών με δυσπλαστικά ισχία θα λαμβάνονται με τομογραφίες ανακατασκευής της εικόνας και στη συνέχεια θα πρέπει να φορτωθούν σύμφωνα με τις διαφορετικές τιράντες και ιμάντες που χρησιμοποιούνται συνήθως. Ένα μοντέλο πολλαπλών κλιμάκων θα εφαρμοστεί προκειμένου να επιτευχθεί ερέθισμα πάνω από την πλάκα της ανάπτυξης σε μακρό-επίπεδο και η εξέλιξη των κυτταρικών διαδικασιών σε μικρό-επίπεδο.[16]

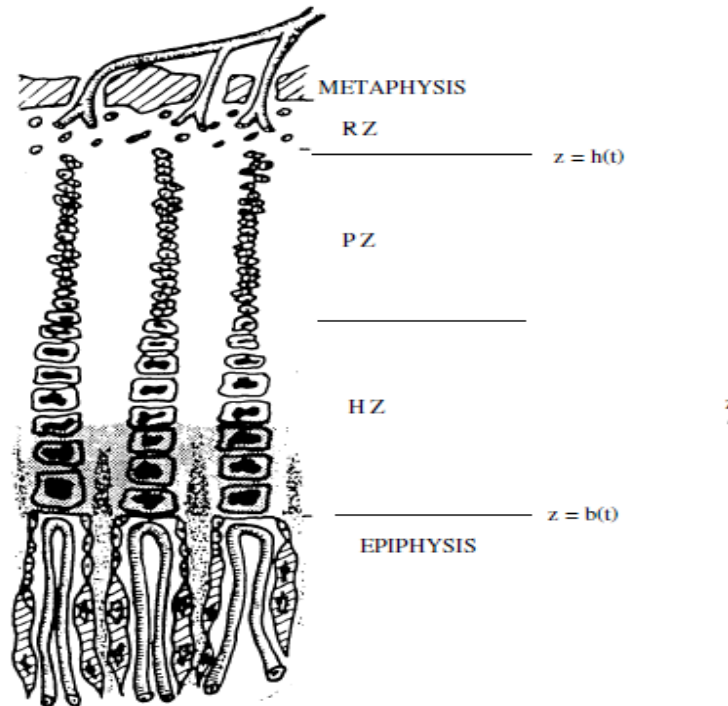
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3 Προτεινόμενο μαθηματικό μοντέλο

3.1 Περιγραφή

Υπάρχει ένας αριθμός μαθηματικών μοντέλων για την ανάπτυξη των βιολογικών ιστών που τυπικά υποδιαιρούνται σε έναν αριθμό στερεών και υγρών φάσεων και η δυναμική τους περιγράφεται από τις εξισώσεις για τα κλάσματα όγκου, ταχύτητων και πιέσεων για κάθε φάση. Οι εξισώσεις που τα διέπουν, συχνά είναι ανάλογες με εκείνες που χρησιμοποιούνται σε γεοφυσικά μοντέλα. Αποτελούνται από εξισώσεις που εκφράζουν την διατήρηση της μάζας της κάθε φάσης, τον νόμο του Darcy (σχετικά με τις ταχύτητες με τις κλίσεις πίεσης) και την ισορροπία δυνάμεων που συνεπάγεται ο καταστατικός νόμος του μέσου.

Μοντέλα για αρθρικό χόνδρο και για στερεούς όγκους, έχουν αναπτυχθεί **διαιρώντας** τον ιστό σε μια **ενιαία στερεά φάση** και μία **ενδιάμεση ρευστοποιημένη φάση**. Ωστόσο, το πρόβλημα το οποίο εξετάζουμε, σχετίζεται με το γεγονός ότι κύτταρα εντός των διαφορετικών περιοχών της αναπτυσσόμενης πλάκας διαφέρουν σημαντικά σε μέγεθος και αριθμό, παρουσιάζοντας ένα τριφασικό μοντέλο που αποτελείται από **τα κύτταρα χόνδρου, την στερεή μήτρα και το ενδιάμεσο ρευστό**. [10,11] Η δομή στηλών των κυττάρων στην πλάκα ανάπτυξης είναι άμεσα διακριτή, όπως δείχνει η *Εικόνα 3-B*, υποδεικνύοντας ότι η επιμήκυνση των οστών οφείλεται στην συντονισμένη ανάπτυξη των ατομικών στηλών, με τα κύτταρα στο ίδιο ύψος σε γειτονικές στήλες που έχουν παρόμοιο μέγεθος και συμπεριφορά. Μια εξιδανικευμένη άποψη που κυκλοφορεί ανάμεσα στους πειραματικούς, προτείνει ότι η εξέταση μιας μόνο στήλης κυττάρων μπορεί να δώσει συνολική εικόνα για την ανάπτυξη των οστών και κατά συνέπεια παρουσιάζεται ένα **μονοδιάστατο μοντέλο** για τη δυναμική ανάπτυξη της πλάκας. (Εικόνα 5.0)



Εικόνα 5 Σχηματική ανάδειξη των ζωνών της πλάκας ανάπτυξης με τις θέσεις της βάσης ($z = b(t)$) και της κορυφής ($z = h(t)$). [12]

3.2 Διαφόρηση των εξισώσεων του μαθηματικού μοντέλου

Θεωρώντας z μια χωρική μεταβλητή που ορίζεται στην κατεύθυνση της διαμήκουσ ανάπτυξης. Το σημείο $z = b(t)$ υποδηλώνει την θέση της Χονδρό-οστεώδους διασταύρωσης, ενώ το $z = h(t)$ υποδηλώνει την κορυφή της πολλαπλασιαστικής ζώνης, δηλαδή το ύψος στο οποίο αρχίζει η μίτωση των χονδροκύτταρων. Ας θεωρήσουμε φ^c το κλάσμα όγκου των κυττάρων, φ^m το κλάσμα όγκου της στερεάς μήτρας και φ^f το αντίστοιχο κλάσμα του ενδιάμεσου ρευστού, τότε για κάθε δεδομένο όγκο της αύξησης της πλάκα ισχύει:

$$\varphi^c + \varphi^m + \varphi^f = 1$$

και θεωρώντας επίσης ότι οι αντίστοιχες πυκνότητες των τριών φάσεων είναι ρ^c, ρ^m, ρ^f θεωρώντας ότι είναι σταθερές. Επίσης συμβολίζουμε με u^f την ταχύτητα του ρευστού και η ταχύτητα των κυττάρων και της μήτρας είναι u^s .

Για κάθε φάση ισχύει η εξίσωση που εκφράζει τη διατήρηση της μάζας και θεωρώντας τη γενική περίπτωση μιας φάσης με σταθερή πυκνότητα ρ και το κλάσμα όγκου φ που κινείται με ταχύτητα u σε ένα αυθαίρετο όγκο V της πλάκας ανάπτυξης, με σύνορο θV :

$$\frac{d}{dt} \int_V \rho \varphi dV = - \int_{\theta V} J \cdot dS + \int_V L dV.$$

Το αριστερό μέρος της παραπάνω σχέσης σχετίζεται με τον ρυθμό αλλαγής του ποσού της φάσης του όγκου V . J είναι το πυκνότητα του ρευστού μέσω θV και δίδεται σε μια διάσταση από την σχέση:

$$J = \rho \varphi u$$

και L είναι ο καθαρός αριθμός παραγωγής της φάσης του όγκου V .

Παρά το γεγονός ότι υπάρχει ένας αριθμός των θρεπτικών ουσιών που υπάρχουν στην πλάκα ανάπτυξης, θεωρούμε, για λόγους απλότητας, μια ενιαία γενική αυξητικού παράγοντα με συγκέντρωση g και η διατήρηση μάζας του g μπορεί να εκφραστεί ως:

$$\frac{d}{dt} \int_V \varphi^f g dV = - \int_{\theta V} J \cdot dS + \int_V R dV,$$

όπου R είναι η πρόσληψη των θρεπτικών συστατικών από τα χονδροκύτταρα. Η ροή της συγκέντρωσης του g λαμβάνεται, λόγω της διάχυσης και της μεταφοράς του *Fick* και σε μια διάσταση είναι της μορφής :

$$R = Y \varphi^c,$$

όπου Y είναι μια σταθερά.

Η συνολική τάση της αναπτυσσόμενης πλάκας εκφράζεται από την σχέση :

$$\sigma = -pI + \sigma^E,$$

όπου σ^E : είναι ο αποδοτικός τανυστής τάσης της στερεής φάσης, p : είναι η πίεση του διάμεσου ρευστού, I : είναι ο μοναδιαίος τανυστής.

Μετά από περιγραφές των ιδιοτήτων συμπίεσης της αναπτυσσόμενης πλάκας και με βάση την αντίστοιχη μαθηματική θεώρηση [12], η συνολική τάση εκφράζεται από την σχέση :

$$\sigma = -p + \frac{\theta w}{\theta z},$$

όπου w : είναι η κάθετη μετατόπιση και η ισορροπία δυνάμεων λέει $\frac{\theta \sigma}{\theta z} = 0$.

Το επόμενο βήμα είναι η εφαρμογή των οριακών συνθηκών και στο κάτω μέρος και στο πάνω μέρος της αναπτυσσόμενης πλάκας. [12]

3.3 Αδιάστατες παράμετροι

Οι αδιάστατες παράμετροι για το συγκεκριμένο μοντέλο είναι οι παρακάτω:

$$\Gamma = \frac{R^m}{R^c},$$

$$Pe = \frac{l^2}{Dt_0},$$

$$\lambda = \frac{kEt_0}{\mu l^2},$$

$$a = \frac{lJ_a}{Dg}$$

όπου R^m , R^c είναι λειτουργίες συγκέντρωσης των θρεπτικών στοιχείων και εξαρτώνται από την ορμονική ανάπτυξη και τον παράγοντα συγκέντρωσης εντός της πλάκας ανάπτυξης, το l δίδεται από τη σχέση : $l = \left(\frac{Dg}{y}\right)^{\frac{1}{2}}$ και λαμβάνοντας υπόψη ότι αντιστοιχεί σε κλίμακα μήκους , που είναι η τυπική απόσταση από την κορυφή της πολλαπλασιαστικής ζώνης ως προς τη βάση της

αναπτυσσόμενης πλάκας, σε μεγάλα θηλαστικά είναι της τάξεως $l = 10^{-3}m$, J_a : είναι μια μη αρνητική σταθερά και γ : είναι η πρόσληψη των αντίστοιχων θρεπτικών συστατικών.

Σε όρους χρονοκλίμακας λαμβάνεται υπόψη η μέση διάρκεια ζωής των χονδροκυτάρρων εντός της αναπτυσσόμενης πλάκας ως $t_0 = 3 * 10^5 sec$.

Ο λόγος $\frac{k}{\mu} = 3.4 * 10^{15} m^4 N^{-1} s^{-1}$ και η διαχυτικότητα της γλυκόζης στο ενδιάμεσο ρευστό είναι : $D = 10^{-10} m^2 s^{-1}$.

Αντικαθιστώντας τις αντίστοιχες τιμές στους αδιάστατους λόγους τότε έχουμε : $Pe = 0.03$, $\lambda = 500$, ενώ οι όροι Γ , α είναι $O(1)$ τάξης l

Ανάλυση μοντέλου

Η θεωρητική ανάλυση του μοντέλου κυρίαρχης τάξης με τις εφαρμοζόμενες οριακές συνθήκες παρουσιάζονται στην [12].

3.4 Λύση σταθερής κατάστασης

Πάνω από μια περίοδο ημερών η ανάπτυξη των οστών μπορεί να θεωρηθεί ως σταθερή, λαμβάνοντας υπόψη ότι το πάχος της πλάκας ανάπτυξης παραμένει σχεδόν σταθερό και το νέο οστό έχει σταθερή ταχύτητα. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να κοιτάξουμε για μια λύση τύπου κύματος στο πρόβλημα μας , όπου η κορυφή της πλάκας ανάπτυξης κινείται με σταθερή ταχύτητα u .

Επομένως, ορίζουμε

$$h = vt$$

Με αλλαγή μεταβλητής έχουμε

$$Z = vt - z$$

Συνεπώς, τα κλάσματα των τριών φάσεων έχουν ως εξής:

$$\varphi^c = \varphi_0^c e^{\frac{Z}{v}}$$

$$\varphi^m = \varphi_0^m + \Gamma \varphi_0^c \left(e^{\frac{Z}{v}} - 1 \right)$$

$$(\varphi^f g z)_z = \varphi_0^c e^{\frac{z}{v}} \quad [12]$$

Με ολοκλήρωση της τελευταίας σχέσης και χρήση κατάλληλων συνοριακών συνθηκών, έχουμε

$$\frac{dg}{dz} = \frac{-v\varphi_0^c \left(e^{\frac{B}{v}} - e^{\frac{z}{v}} \right)}{1 + \Gamma\varphi_0^c - \varphi_0^m - (1 + \Gamma)\varphi_0^c e^{\frac{z}{v}}} \quad [12] \text{ σχέση (3.24)}$$

Με ολοκλήρωση ως προς Z έχουμε

$$g - 1 = -\frac{v}{1 + \Gamma} \int_0^z \frac{a_1 - e^{\frac{\zeta}{v}}}{a_2 - e^{\frac{\zeta}{v}}} d\zeta$$

Όπου

$$a_1 = 1 + \frac{\alpha}{v\varphi_0^c}$$

Και

$$a_2 = 1 + \frac{\varphi_0^f}{(1 + \Gamma)\varphi_0^c}$$

Εν τέλει, η λύση έχει ως εξής:

[12] σχέση (3.43)

$$g = 1 - \frac{v\varphi_0^c + a}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f} Z + \frac{v(v\varphi_0^c - (1 + \tilde{\Gamma})a)}{(1 + \tilde{\Gamma})((1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f)} \log \left(\frac{\varphi_0^f}{\varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c (e^{\frac{Z}{v}} - 1)} \right)$$

Τα αποτελέσματα της λύσης απεικονίζονται στο παρακάτω σχήμα, όπου ο αριθμός $n = \frac{(1+\Gamma)\varphi_0^c}{\varphi_0^f}$ με βάση τη φάση οριακής κατάστασης μετά από μια επανάληψη είναι της τάξεως $n_{crit} = 0.4$ και αντιστοιχεί στον x-άξονα ενώ η ταχύτητα της πλάκας ανάπτυξης είναι συνάρτηση του λόγου $u = \frac{a u'}{\varphi_0^c}$ για διαφορετικές τιμές του λόγου $\frac{a}{\varphi_0^c}$, όπου u' είναι η αδιάστατη ταχύτητα ανάπτυξης της πλάκας. Επίσης από το σχήμα παρατηρούμε ότι αυξάνοντας το n και κατ'επέκταση το Γ , έχει σαν αποτέλεσμα τον αυξημένο ρυθμό ανάπτυξης, ενώ αυξάνοντας το a , έχει σαν αποτέλεσμα τον μειωμένο ρυθμό ανάπτυξης. Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι ενώ υπάρχει ελάχιστη ταχύτητα στην οποία σταθερή ανάπτυξη μπορεί να συμβεί, δεν υπάρχει ανώτερο όριο για την ταχύτητα.

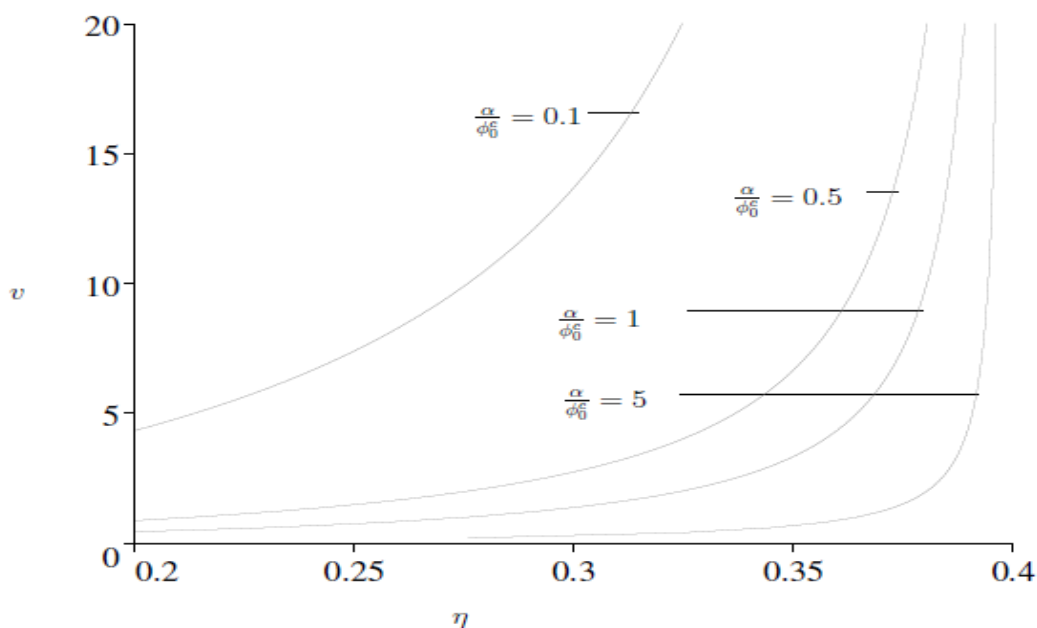
Υπάρχει επίσης ένα ανώτατο όριο για το Γ , την αναλογία της μήτρας με την παραγωγή κυττάρων, μετά την οποία σταθερή ανάπτυξη είναι αδύνατη και δίνεται από τη σχέση

$$\Gamma < \Gamma_{cr} = \frac{0.398 \varphi_0^f}{\varphi_0^c},$$

και λαμβάνοντας υπόψη ότι η τιμή του Γ είναι μη αρνητική τότε ισχύει :

$$\varphi_0^c < 0.398 \varphi_0^f,$$

όπου φ_0^c : είναι το αρχικό κλάσμα όγκου του κυττάρου, φ_0^m : είναι το αρχικό κλάσμα όγκου της μήτρας, φ_0^f : είναι το αρχικό κλάσμα όγκου του ρευστού.



Σχήμα 5 Γράφημα του ρυθμού ανάπτυξης σε σχέση με την παράμετρο η για διαφορετικές τιμές του α . [12]

Είμαστε τώρα σε θέση να αναζητήσουμε τιμές των παραμέτρων $\varphi_o^c, \varphi_o^f, \Gamma, \alpha, u$ και B που ικανοποιούν τα αριθμητικά σταθερές τιμές κριτήρια. Επομένως τώρα παρουσιάζουμε γραφήματα των μεταβολών σε κλάσματα όγκων για κάθε φάση, (Σχήμα 6) και της συγκέντρωσης g , (Σχήμα 7) από την κορυφή έως τη βάση της αναπτυσσόμενης πλάκας. Οι τιμές των παραμέτρων είναι οι εξής :

$$\varphi_o^c = 0.2,$$

$$\varphi_o^f = 0.7,$$

$$\Gamma = 0.3,$$

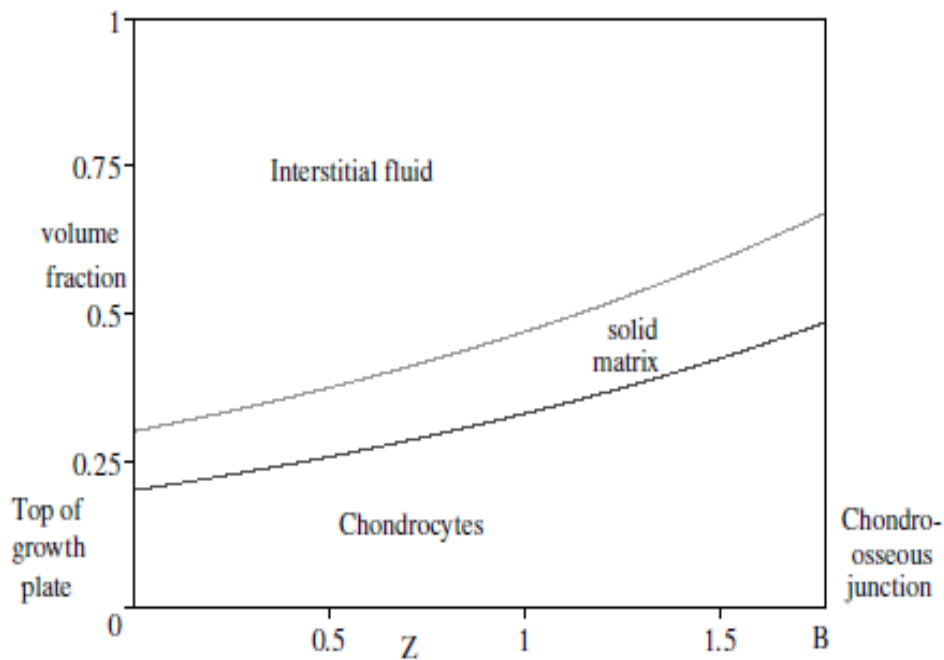
$$\alpha = 0.57$$

Και B που εκφράζεται από την σχέση:

$$B = u \log \left(\frac{\alpha}{u \varphi_o^c} + 1 \right),$$

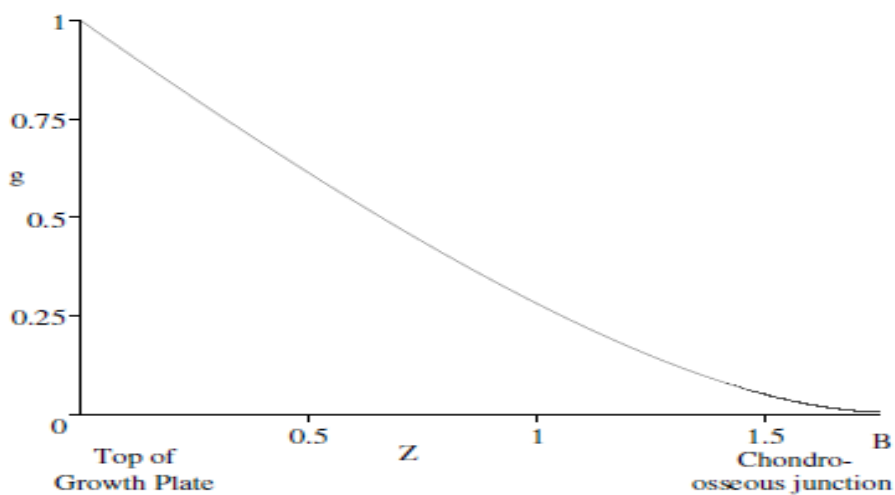
λαμβάνεται η τιμή $B = 1.7m \rightarrow B = 1.77 * 10^{-3}m$ και για $u = 2$, η αδιάστατη

ταχύτητα που δίδεται από τη σχέση $u_{dim} = \frac{u\phi_0^c}{\alpha}$ και αντικαθιστώντας τα παραπάνω δεδομένα έχουμε $u_{dim} = 0.7018 * 10^{-8} \frac{m}{sec}$.



Σχήμα 6 Γράφημα που δείχνει τα κλάσματα όγκου της κάθε φάσης στην πλάκα ανάπτυξης για τυπικές τιμές της σταθερής κατάστασης των παραμέτρων. [12]

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όλες οι τιμές αυτές είναι συνεπείς με την υπόθεση ότι οι παράμετροι α και Γ είναι παρόμοιου μεγέθους με τις μεταβλητές μοντέλου, και ως εκ τούτου θα πρέπει να συμπεριληφθούν στο μοντέλο ηγετικής τάξης.



Σχήμα 7 Γράφημα που δείχνει τη συγκέντρωση του παράγοντα ανάπτυξης g στην πλάκα ανάπτυξης του διάμεσου ρευστού. [12]

3.5 Σύγκριση με δεδομένα

Υπάρχουν δυο σετ για αναπτυσσόμενους ρυθμούς και συνολικά αυξανόμενο πάχος πλάκας με τη θεώρηση τεσσάρων διαφορετικών φύσεων από 12 αρσενικούς αρουραίους *Long-Evans*, [2] ενώ παρόμοια θεώρηση της ίδιας φύσης 18 θηλυκών αρουραίων *Wistar* από 3 διαφορετικά ηλικιακά groups, επίσης, απεικονίζεται.[6] Τα δεδομένα των παραμέτρων αυτών συνοψίζονται στους παρακάτω πίνακες, ενώ η τιμή του a προσδιορίζεται από την σχέση $a = u\varphi_o^c(e^{\frac{B}{u}} - 1)$, λαμβάνοντας υπόψη $\varphi_o^c = 0.24$ ως το αρχικό κύτταρο κλασματικού όγκου σε κάθε αναπτυσσόμενη πλάκα.

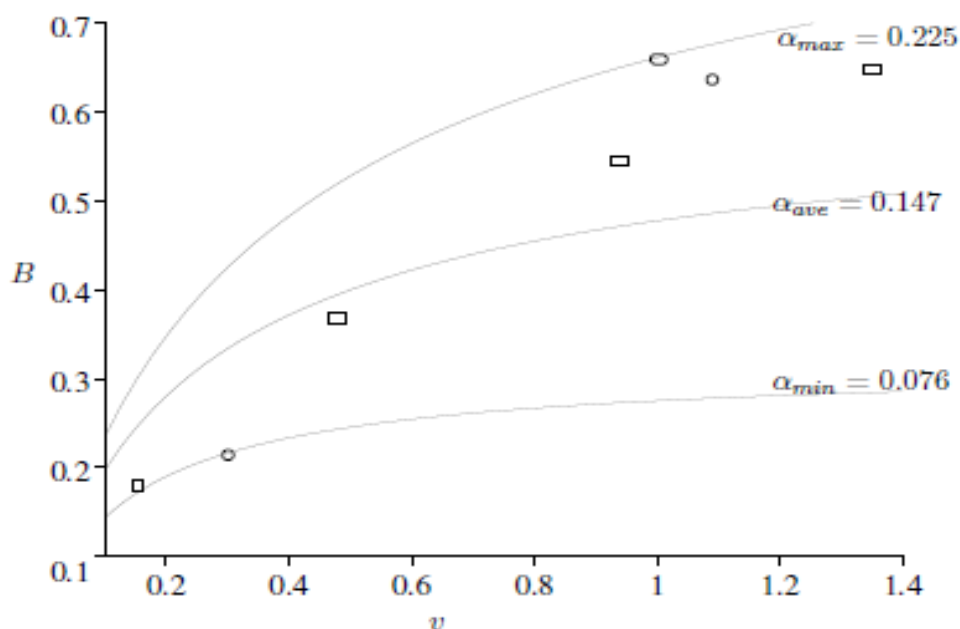
Physis	v_{dim} ($\mu\text{m}/\text{day}$)	B_{dim} (μm)	v	B	α
Prox. rad	396	619	1.375	0.619	0.188
Dist. rad	269	515	0.934	0.515	0.165
Prox. tib	138	326	0.479	0.326	0.112
Dist. tib	47	181	0.163	0.181	0.080

age (days)	v_{dim} ($\mu\text{m}/\text{day}$)	B_{dim} (μm)	v	B	α
21	276	653	0.958	0.653	0.225
35	330	583	1.146	0.583	0.182
80	85	216	0.295	0.216	0.076

Πίνακας 6 Δύο σετ δεδομένων για αναπτυσσόμενους ρυθμούς και συνολικά αυξανόμενο πάχος

Χρησιμοποιώντας πάλι την σχέση που εκφράζει την παράμετρο $B = u \log\left(\frac{a}{\varphi_o^c u} + 1\right)$ είμαστε σε θέση να δώσουμε το γράφημα εκείνο το οποίο είναι σχετικό της παραμέτρου B ως προς την u , (Σχήμα 8) για τρεις διαφορετικές τιμές της παραμέτρου

α : η μέγιστη και οι ελάχιστες τιμές της α προσδιορίζονται από τα δεδομένα και από την μέση τιμή των α .



Σχήμα 8 Γραφική παράσταση που δείχνει τη σχέση μεταξύ u και B για τρεις τιμές των α . [12]

Τα δεδομένα απεικονίζονται σαν άδεια κουτάκια. Η αύξηση του α , κρατώντας τη u σταθερή, έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του πάχους της αναπτυσσόμενης πλάκας και παρομοίως μεταβάλλοντας το B επιβεβαιώνεται ότι η ταχύτητα μειώνεται με την αύξηση του α . Οι τιμές του α είναι ενθαρρυντικές μιας και είναι συγκρίσιμες σε μέγεθος με την ταχύτητα u και B .

3.6 Συμπεράσματα

Η ανάλυση του μοντέλου σταθερής κατάστασης παρήγαγε δύο εξισώσεις για τον σταθερό ρυθμό ανάπτυξης της πλάκας u και του πάχους ανάπτυξης της πλάκας B σε όρους Γ και α . Η σταθερή ανάπτυξη βρέθηκε να είναι εφικτή για ρεαλιστικές τιμές των παραμέτρων του μοντέλου, με ορισμένους περιορισμούς. Το μοντέλο είναι συνεπές με την παρατήρηση ότι μια σειρά των ρυθμών ανάπτυξης εμφανίζονται σε

διαφορετικές πλάκες ανάπτυξης στο σώμα, και υποδεικνύει (τουλάχιστον θεωρητικά) ότι μια αυθαίρετα υψηλή ταχύτητα ανάπτυξης μπορεί να επιτευχθεί.

Ο ρυθμός ανάπτυξης δείχθηκε να είναι μια αύξουσα συνάρτηση του Γ (για $\Gamma < \Gamma_{crit}$) και όπως θα περίμενε κανείς, η αύξηση του ποσοστού της σύνθεσης μήτρας ανά κύτταρο θα οδηγούσε σε ταχύτερη μετατόπιση της κορυφής της πολλαπλασιαστικής ζώνης. Ομοίως, η u δείχνει να μειώνεται καθώς η τιμή του a αυξάνεται. Να σημειωθεί ότι η τιμή του a είναι αντιστρόφως ανάλογη του g , γεγονός που υποδηλώνει ότι η επαυξημένη παροχή θρεπτικών ουσιών στην πλάκα ανάπτυξης, θα οδηγήσει σε ταχύτερη ανάπτυξη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4 Επέκταση του Μοντέλου Σταθερής Κατάστασης

4.1 Αναγκαιότητα επέκτασης

Ενώ το μοντέλο σε πολύ ικανοποιητικό βαθμό αναπαριστά τη συμπεριφορά της οστεογένεσης, έχουν γίνει κάποιες υπεραπλουστεύσεις. Μια χαρακτηριστική περίπτωση είναι η μη διάκριση της πολλαπλασιαστικής και της υπερτροφικής συμβολής στην ανάπτυξη του οστού. Κάλλιστα, θα μπορούσε η μετάβαση από πολλαπλασιαστική σε υπερτροφική συμπεριφορά, όταν αυτή θα συμβεί σε μια κρίσιμη τιμή g_{crit} να καταγραφεί η συγκέντρωση της μάζας κυττάρων για τις δύο διακριτές περιοχές $g > g_{crit}$ και $g < g_{crit}$.

Για $g > g_{crit}$ έχουμε ότι $\mathbf{n}_t^c + (\mathbf{n}^c \mathbf{u}^s) = \mathbf{r} \mathbf{n}^c$.

Αντιστοίχως, για $g < g_{crit}$ έχουμε ότι $\mathbf{V}_t^c + (\mathbf{V}^c \mathbf{u}^s) = \mathbf{G}(\mathbf{g})$.

Συμπεραίνουμε ότι ο αριθμός των κυττάρων και στην πολλαπλασιαστική ζώνη και στην υπερτροφική είναι σταθερός, ωστόσο στην δεύτερη ο ρυθμός ανάπτυξης είναι μια συνάρτηση του g .

Αυτό το συμπέρασμα είναι πολύ σημαντικό, καθώς αναδεικνύει άλλη μια μη-ρεαλιστική παραδοχή του Hall. Ο ρυθμός παραγωγής κυττάρων δεν είναι εξαρτώμενος του αυξητικού παράγοντα g .

Σε αυτό το σημείο έρχεται η δική μας παρέμβαση στο μοντέλο. Πρόθεσή μας είναι να συσχετίσουμε τους όρους Γ και α του μοντέλου σταθερής κατάστασης με τον αυξητικό παράγοντα g . (*g-dependent*)

4.2 Επίλυση

Πλέον, ο όρος Γ στο μοντέλο σταθερής κατάστασης θα προσεγγίζεται από το $\tilde{\Gamma}$ (Γ μεταβλητό), το οποίο συνδέεται με το Γ από τη σχέση:

$$\Gamma = \tilde{\Gamma} + \frac{\gamma}{n} \left(e^{-\frac{Z}{v}} + \dots + e^{-\frac{nZ}{v}} \right) = \tilde{\Gamma} + \frac{\gamma}{n} e^{-\frac{Z}{v}} \frac{1 - e^{-\frac{nZ}{v}}}{1 - e^{-\frac{Z}{v}}}$$

Οπότε η σχέση (3.24) [12] θα γίνει

$$\frac{dg}{dz} = \frac{-v\varphi_0^c \left(e^{\frac{B}{v}} - e^{\frac{Z}{v}} \right)}{1 + \Gamma\varphi_0^c - \varphi_0^m - (1 + \Gamma)\varphi_0^c e^{\frac{Z}{v}}} = \mathbf{\Pi} \quad (4.1)$$

$$\begin{aligned} \mathbf{\Pi} &= 1 + \left(\tilde{\Gamma} + \frac{\gamma}{n} e^{-\frac{Z}{v}} \left(1 + \dots + e^{-\frac{(n-1)Z}{v}} \right) \right) \varphi_0^c - \varphi_0^m \\ &\quad - \left(1 + \tilde{\Gamma} + \frac{\gamma}{n} e^{-\frac{Z}{v}} \left(1 + \dots + e^{-\frac{(n-1)Z}{v}} \right) \right) \varphi_0^c e^{\frac{Z}{v}} \\ &= 1 + \varphi_0^c \tilde{\Gamma} + \frac{\gamma}{n} e^{-\frac{Z}{v}} \left(1 + \dots + e^{-\frac{(n-1)Z}{v}} \right) \varphi_0^c - \varphi_0^m - (1 + \tilde{\Gamma}) \varphi_0^c e^{\frac{Z}{v}} \\ &\quad - \frac{\gamma}{n} \left(1 + \dots + e^{-\frac{(n-1)Z}{v}} \right) \varphi_0^c \\ &= 1 + \varphi_0^c \tilde{\Gamma} - \varphi_0^m - \varphi_0^c e^{\frac{Z}{v}} (1 + \tilde{\Gamma}) + \frac{\gamma}{n} \varphi_0^c \left(e^{-\frac{nZ}{v}} - 1 \right) \end{aligned}$$

Αλλά

$$\left| e^{-\frac{nZ}{v}} - 1 \right| < \frac{nZ}{v} \Rightarrow \varphi_0^c \frac{\gamma}{n} \left| e^{-\frac{nZ}{v}} - 1 \right| < \frac{\gamma}{n} \varphi_0^c \frac{nZ}{v} = \frac{\gamma \varphi_0^c Z}{v} \ll 1$$

Οπότε η (4.1) γίνεται

$$\frac{dg}{dz} = \frac{-v\varphi_0^c \left(e^{\frac{B}{v}} - e^{\frac{Z}{v}} \right)}{1 + \tilde{\Gamma}\varphi_0^c - e^{\frac{Z}{v}}\varphi_0^c (1 + \tilde{\Gamma}) - \varphi_0^m + \frac{\gamma}{n}\varphi_0^c e^{\frac{-nZ}{v}} - \frac{\gamma}{n}\varphi_0^c} \quad (4.2)$$

Αλλά

$$\frac{\gamma}{n}\varphi_0^c e^{\frac{-nZ}{v}} \ll 1$$

Οπότε η (4.2) γίνεται

$$\frac{dg}{dz} = \frac{-v\varphi_0^c \left(e^{\frac{B}{v}} - e^{\frac{Z}{v}} \right)}{1 + \tilde{\Gamma}\varphi_0^c - e^{\frac{Z}{v}}\varphi_0^c (1 + \tilde{\Gamma}) - \left(\frac{\gamma}{n}\varphi_0^c + \varphi_0^m \right)} \quad (4.3)$$

$$\text{με } \varphi_{0,new}^m = \frac{\gamma}{n}\varphi_0^c + \varphi_0^m$$

$$a_1 = 1 + \frac{a}{v\varphi_0^c}$$

$$\text{και } a'_2 = a_2 - \frac{\gamma}{1 + \tilde{\Gamma}}$$

Ακολουθώντας τη συλλογιστική του μοντέλου σταθερής κατάστασης και εφαρμόζοντας τις ιδιότητες και τις συνοριακές συνθήκες, όπως αυτές παρουσιάζονται στο [12] καταλήγουμε πλέον:

$$g - 1 = -\frac{a_1 v Z}{(1 + \tilde{\Gamma})a'_2} + \frac{v^2 (a'_2 - a_1)}{(1 + \tilde{\Gamma})a'_2} \log \frac{a'_2 - a_1}{a'_2 - e^{\frac{Z}{v}}}$$

Αυτό μπορεί να γραφεί με όρους αρχικών μεταβλητών ως εξής:

$$g = 1 - Z \frac{\left(1 + \frac{a}{v\varphi_0^c}\right)v}{(1 + \tilde{\Gamma})\left(a_2 - \frac{\gamma}{1 + \tilde{\Gamma}}\right)} + \frac{v^2 \left(a_2 - \frac{\gamma}{1 + \tilde{\Gamma}} - 1 - \frac{a}{v\varphi_0^c}\right)}{(1 + \tilde{\Gamma})\left(a_2 - \frac{\gamma}{1 + \tilde{\Gamma}}\right)} \log \frac{a_2 - \frac{\gamma}{1 + \tilde{\Gamma}} - 1}{a_2 - \frac{\gamma}{1 + \tilde{\Gamma}} - e^{-\frac{Z}{v}}} \quad (4.4)$$

Αλλά

$$\frac{1}{a_2 - \frac{\gamma}{1 + \tilde{\Gamma}}} = \frac{1}{a_2 \left(1 - \frac{\gamma}{a_2(1 + \tilde{\Gamma})}\right)} = \frac{1}{a_2} \frac{1}{1 - \frac{\gamma}{a_2(1 + \tilde{\Gamma})}} \cong \frac{1}{a_2} \left(1 + \frac{\gamma}{a_2(1 + \tilde{\Gamma})}\right)$$

Και

$$\log \frac{a_2 - \frac{\gamma}{1 + \tilde{\Gamma}} - 1}{a_2 - \frac{\gamma}{1 + \tilde{\Gamma}} - e^{-\frac{Z}{v}}} = \log \frac{a_2 - 1}{a_2 - e^{-\frac{Z}{v}}} \frac{1 - \frac{\gamma}{(1 + \tilde{\Gamma})(a_2 - 1)}}{1 - \frac{\gamma}{(1 + \tilde{\Gamma})\left(a_2 - e^{-\frac{Z}{v}}\right)}}$$

Οπότε η (4.4) γίνεται

$$g = 1 - \frac{\left(1 + \frac{a}{v\varphi_0^c}\right)vZ}{a_2(1 + \tilde{\Gamma})} \left(1 + \frac{\gamma}{a_2(1 + \tilde{\Gamma})}\right) + \frac{v^2}{(1 + \tilde{\Gamma})} \left[\frac{a_2 - \frac{\gamma}{1 + \tilde{\Gamma}}}{a_2 - \frac{\gamma}{1 + \tilde{\Gamma}}} - \frac{1 + \frac{a}{v\varphi_0^c}}{a_2 - \frac{\gamma}{1 + \tilde{\Gamma}}} \right] \left[\log \frac{a_2 - 1}{a_2 - e^{-\frac{Z}{v}}} + \log \frac{1 - \frac{\gamma}{(1 + \tilde{\Gamma})(a_2 - 1)}}{1 - \frac{\gamma}{(1 + \tilde{\Gamma})\left(a_2 - e^{-\frac{Z}{v}}\right)}} \right] \Rightarrow$$

$$\begin{aligned}
g = 1 - \frac{\left(1 + \frac{a}{v\varphi_0^c}\right)vZ}{a_2(1 + \tilde{\Gamma})} \left(1 + \frac{\gamma}{a_2(1 + \tilde{\Gamma})}\right) \\
+ \frac{v^2}{(1 + \tilde{\Gamma})} \left[1 - \frac{a_1}{a_2} \left(1 + \frac{\gamma}{a_2(1 + \tilde{\Gamma})}\right)\right] \left[\log \frac{a_2 - 1}{a_2 - e^{\frac{Z}{v}}} \right. \\
\left. + \log \frac{1 - \frac{\gamma}{(1 + \tilde{\Gamma})(a_2 - 1)}}{1 - \frac{\gamma}{(1 + \tilde{\Gamma})(a_2 - e^{\frac{Z}{v}})}} \right] \quad (4.5)
\end{aligned}$$

Αλλά

$$\frac{\left(1 + \frac{a}{v\varphi_0^c}\right)v}{a_2(1 + \tilde{\Gamma})} = \frac{\frac{v\varphi_0^c + a}{v\varphi_0^c} v}{(1 + \tilde{\Gamma}) \left(1 + \frac{\varphi_0^f}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c}\right)} = \frac{\frac{v\varphi_0^c + a}{\varphi_0^c}}{\frac{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f}{\varphi_0^c}} = \frac{v\varphi_0^c + a}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f}$$

Και

$$\begin{aligned}
\frac{v^2}{1 + \tilde{\Gamma}} \left(1 - \frac{a_1}{a_2}\right) &= \frac{v^2}{1 + \tilde{\Gamma}} \left(1 - \frac{1 + \frac{a}{v\varphi_0^c}}{1 + \frac{\varphi_0^f}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c}}\right) \\
&= \frac{v^2}{1 + \tilde{\Gamma}} \left(1 - \frac{\frac{v\varphi_0^c + a}{v\varphi_0^c}}{\frac{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c}}\right) \\
&= \frac{v^2}{1 + \tilde{\Gamma}} \left(1 - \frac{(v\varphi_0^c + a)(1 + \tilde{\Gamma})}{v((1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f)}\right) \\
&= \frac{v^2 [(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c v + \varphi_0^f v - (1 + \tilde{\Gamma})v\varphi_0^c - (1 + \tilde{\Gamma})a]}{(1 + \tilde{\Gamma})v ((1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f)} \\
&= \frac{v(v\varphi_0^c - (1 + \tilde{\Gamma})a)}{(1 + \tilde{\Gamma})((1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f)}
\end{aligned}$$

Και

$$\begin{aligned}
\frac{a_2 - 1}{a_2 - e^{\frac{Z}{v}}} &= \frac{1 + \frac{\varphi_0^f}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c} - 1}{1 + \frac{\varphi_0^f}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c} - e^{\frac{Z}{v}}} = \frac{\frac{\varphi_0^f}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c}}{\frac{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c e^{\frac{Z}{v}}}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c}} \\
&= \frac{\varphi_0^f}{\varphi_0^f + (1 + \tilde{\Gamma})\left(\varphi_0^c - \varphi_0^c e^{\frac{Z}{v}}\right)} = \frac{\varphi_0^f}{\varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c\left(e^{\frac{Z}{v}} - 1\right)}
\end{aligned}$$

Οπότε η (4.5) διαμορφώνεται ως εξής:

$$\begin{aligned}
g &= 1 - \frac{v\varphi_0^c + a}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f} Z \left(1 + \frac{\gamma}{a_2(1 + \tilde{\Gamma})}\right) \\
&\quad + \left(\frac{v(v\varphi_0^c - (1 + \tilde{\Gamma})a)}{(1 + \tilde{\Gamma})\left((1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f\right)} \right. \\
&\quad \left. - \frac{v^2}{1 + \tilde{\Gamma}} \frac{\gamma}{a_2(1 + \tilde{\Gamma})} \frac{a_1}{a_2} \right) \left\{ \log \frac{\varphi_0^f}{\varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c\left(e^{\frac{Z}{v}} - 1\right)} \right. \\
&\quad \left. + \log \frac{1 - \frac{\gamma}{(1 + \tilde{\Gamma})(a_2 - 1)}}{1 - \frac{\gamma}{(1 + \tilde{\Gamma})\left(a_2 - e^{\frac{Z}{v}}\right)}} \right\} \quad (4.6)
\end{aligned}$$

Αλλά

$$\begin{aligned}
\frac{v^2}{1 + \tilde{\Gamma}} \frac{\gamma}{a_2(1 + \tilde{\Gamma})} \frac{a_1}{a_2} &= \frac{v^2}{1 + \tilde{\Gamma}} \frac{a_2 - a_1}{a_2} \frac{\gamma}{a_2(1 + \tilde{\Gamma})a_2} \frac{a_2}{a_2 - a_1} \\
&= \frac{v(v\varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})a)}{(1 + \tilde{\Gamma})\left((1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f\right)} \frac{\gamma a_1}{a_2(1 + \tilde{\Gamma})(a_2 - a_1)}
\end{aligned}$$

Οπότε καταλήγουμε στην

$$\begin{aligned}
g &= \\
&= 1 - Z \frac{v\varphi_0^c + a}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f} - Z \frac{(v\varphi_0^c + a)\gamma}{((1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f)(a_2(1 + \tilde{\Gamma}))} \\
&+ \frac{v(v\varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})a)}{(1 + \tilde{\Gamma})((1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f)} \log \frac{\varphi_0^f}{\varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c(e^{\frac{Z}{v}} - 1)} \\
&- \frac{v(v\varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})a)}{(1 + \tilde{\Gamma})((1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f)} \frac{\gamma a_1}{a_2(1 + \tilde{\Gamma})(a_2 - a_1)} \log \frac{\varphi_0^f}{\varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c(e^{\frac{Z}{v}} - 1)} \\
&+ \frac{v(v\varphi_0^c - (1 + \tilde{\Gamma})a)}{(1 + \tilde{\Gamma})((1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f)} \frac{\gamma}{1 + \tilde{\Gamma}} \frac{1 - e^{\frac{Z}{v}}}{(a_2 - 1)(a_2 - e^{\frac{Z}{v}})} \Rightarrow
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
g &= \\
&= 1 + \mathbf{F}_{Hall}(\tilde{\Gamma}) - \gamma Z \frac{v\varphi_0^c + a}{((1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f) \left[1 + \frac{\varphi_0^f}{((1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c)(1 + \tilde{\Gamma})} \right]} \\
&- \gamma \frac{1 + \frac{\alpha}{v\varphi_0^c}}{1 + \frac{\varphi_0^f}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c}} \left(\frac{v(v\varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})a)}{\left(\frac{\varphi_0^f}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c} - \frac{a}{v\varphi_0^c} \right) (1 + \tilde{\Gamma}) ((1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f)} \right) \\
&\log \frac{\varphi_0^f}{\varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c(e^{\frac{Z}{v}} - 1)} \\
&+ \gamma \frac{v(v\varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})a)}{((1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f)(1 + \tilde{\Gamma})} \frac{1 - e^{\frac{Z}{v}}}{\frac{\varphi_0^f}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c} \left(1 + \frac{\varphi_0^f}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c} - e^{\frac{Z}{v}} \right)} \\
&\Rightarrow
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
g = 1 + F_{Hall}(\tilde{\Gamma}) - Z\gamma \frac{(v\varphi_0^c + a)\varphi_0^c}{((1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f)^2} \\
- \gamma \frac{(1 + \tilde{\Gamma})v(v\varphi_0^c + a)\varphi_0^c}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f} \log \frac{\varphi_0^f}{\varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c \left(e^{\frac{Z}{v}} - 1\right)} \\
+ \gamma \frac{v\varphi_0^{c^2}(v\varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})a)}{((1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f)\varphi_0^f} \frac{1 - e^{\frac{Z}{v}}}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c e^{\frac{Z}{v}}}
\end{aligned}$$

Άρα καταλήγουμε στην διαφοροποίηση της λύσης του μοντέλου σταθερής κατάστασης, που παίρνει τη μορφή

$$g = 1 + F_{Hall}(\tilde{\Gamma}) - \gamma G(\tilde{\Gamma}) \quad (4.7)$$

Όπου

$$\begin{aligned}
F_{Hall}(\tilde{\Gamma}) = \\
= -Z \frac{v\varphi_0^c + a}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f} \frac{v(v\varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})a)}{(1 + \tilde{\Gamma})((1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f)} \log \frac{\varphi_0^f}{\varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c \left(e^{\frac{Z}{v}} - 1\right)}
\end{aligned}$$

Και

$$\begin{aligned}
G(\tilde{\Gamma}) = Z \frac{(v\varphi_0^c + a)\varphi_0^c}{((1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f)^2} \\
+ \frac{(1 + \tilde{\Gamma})v(v\varphi_0^c + a)\varphi_0^c}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f} \log \frac{\varphi_0^f}{\varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c \left(e^{\frac{Z}{v}} - 1\right)} \\
- \frac{v\varphi_0^{c^2}(v\varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})a)}{((1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f)\varphi_0^f} \frac{1 - e^{\frac{Z}{v}}}{(1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c + \varphi_0^f - (1 + \tilde{\Gamma})\varphi_0^c e^{\frac{Z}{v}}}
\end{aligned}$$

4.3 Μελλοντικές Κατευθύνσεις

Για τη διαμόρφωση ενός ρεαλιστικού μοντέλου για την ανάπτυξη των οστών, θα πρέπει να βελτιωθεί η κατανόηση των εγγενών κυτταρικών διαδικασιών που συμβαίνουν στην πλάκα ανάπτυξης. Το ποσοστό και το ποσό της παραγωγής μήτρας ανά κύτταρο δεν τεκμηριώνεται επαρκώς και στην επιστημονική κοινότητα υπάρχει μείζον θέμα συζήτησης πάνω από την τύχη των χονδροκυττάρων στη χονδρό-οστική διασταύρωση. Από μαθηματική άποψη, θα ήταν χρήσιμη η ποσοτικοποίηση της συγκέντρωσης των θρεπτικών ουσιών σε κάθε περιοχή της πλάκας ανάπτυξης, καθώς και αναζήτηση για το ρόλο των μηχανικών τάσεων και των παραμορφώσεων στον έλεγχο της ανάπτυξης.

Βιβλιογραφία

[1] Trueta. J “Studies of the Development and Decay of the Human Frame “ Heinemann, Medical, London, 1968.

[2] Wilsman N.J, Farnum C.E, Leiferman E.M, Fry.M, and Barreto C,” Differential growth by growth plates as a function of multiple parameters of chondrocytic kinetics “. J. Orthop. Res., 14:926-936, 1996.

[3] Hunziker E.B. “Growth plate formation, structure and function”. In J.A. Buckwalter, M.G. Ehrlich, L.J. Sandell, and S.B. Trippel, editors, Skeletal Growth and Development, pp: 187-202. AAOS, Rosemont, Illinois, 1997.

[4] Farnum C.E, Wilsman N.J, “Growth plate cellular function “. In J.A. Buckwalter, M.G. Ehrlich, L.J. Sandell, and S.B. Trippel, editors, Skeletal Growth and Development, pp: 203-223. AAOS, Rosemont, Illinois, 1997.

[5] Breur G.J, VanEnkevort B.A, Farnum C.E, and Wilsman N.J,” Linear relationship between the volume of hypertrophic chondrocytes and the rate of longitudinal bone growth in growth plates” J. Orthop. Res., 9, pp:348-359, 1991.

[6] Hunziker E.B ., Schenk R.K., ” Physiological mechanisms adopted by chondrocytes in regulating longitudinal bone growth in rats “. J. Physiol. (Lond), 414, pp:55-71, 1989.

[7] Ohlsson C, Isgaard J, Tornell J, Nilsson A, Isaksson O.G.P, and Lindahl A. “ Endocrine regulation of longitudinal bone growth“. Acta Paediatr. Suppl., 391:330, 1993.

- [8] Aronson J ‘‘ Temporal and spatial increases in blood flow during distraction Osteogenesis ‘‘. Clin. Orthop, 301: pp: 124-131, 1994.
- [9] Farnum C.E and Wilsman N.J, ‘‘ Effects of distraction and compression on growth plate function ‘‘ In J.A. Buckwalter, M.G. Ehrlich, L.J. Sandell, and S.B. Trippel, editors, Skeletal Growth and Development, pp: 517-531. AAOS, Rosemont, Illinois, 1997.
- [10] Hensinger R.N., ‘‘ An overview and clinical perspective of disturbances of skeletal morphogenesis and growth ‘‘, In J.A. Buckwalter, M.G. Ehrlich, L.J. Sandell, and S.B. Trippel, editors, Skeletal Growth and Development, pages 379-395. AAOS, Rosemont, Illinois, 1997.
- [11] Mow V.C, Kuei S.C., Lai W.M, and Armstrong C.G., ‘‘ Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression: theory and experiments ‘‘ J. Biomech. Eng., 102 pp:73-84, 1980.
- [12] Hall R., ‘‘ A Mathematical Model for Longitudinal Bone Growth’’, MSc thesis, Corpus Christi College, University of Oxford, September 2000.
- [13] Garzón-Alvarado DA, Narváez-Tovar CA, Silva O: A mathematical model of the growth plate. J Mech Med Biology 2011, 11(5), pp: 1213–1240.
- [14] Villemure I, Chung MA, Seck CS, Kimm MH, Matyas JR, Duncan NA., ‘‘ Static compressive loading reduces the mRNA expression of type II and X collagen in rat growth-plate chondrocytes during postnatal growth ‘‘ Connect Tissue Res 2005, 46(4–5) pp:211–219.
- [15] Stokes IA, Mente PL, Iatridis JC, Farnum CE, Aronsson DD., ‘‘ Enlargement of growth plate chondrocytes modulated by sustained mechanical loading’’, J. Bone Joint Surg. Br 2002, 84-A, pp: 1842–1848.

[16] Narvaez-Tovar C.A., Garzon-Alvarado D.A., ‘‘ Computational Modeling of the mechanical modulation of the growth plate by sustained loading ’’. *Journal of Theoretical Biology and Medical modeling*, 2012, 9:41.

[17] Piszczatowski S., ‘‘Material aspects of growth plate modeling using Carter’s and Stokes’s approaches ’’, *Acta Bioeng Biomed* 2011, 13(3), pp: 3–14.

[18] Sergerie K, Lacoursiere MO, Levesque M., Villemure I., ‘‘Mechanical properties of the porcine growth plate and its three zones from unconfined compression tests’’, *J Biomech* 2009, 42(4) pp:510–516.

[19] Stokes IA., Clark KC., Farnum CE., Aronsson DD., ‘‘ Alterations in the growth plate associated with growth modulation by sustained compression or distraction ‘‘ *Bone* 2007, 41(2) pp:197–205.

[20] Taylor JF, Warrel E, Evans RA., ‘‘The response of the rat tibial growth plates to distal periosteal division’’, *J Anat.* 1987, 151 pp: 221–231.

[21] Sylvestre P, Villemure I, Aubin C., ‘‘Finite element modeling of the growth plate in a detailed spine model. *Međ.Biol. Eng Comput* 2007, 45, pp:977–988.