



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ

**ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

Διπλωματική εργασία:

**<<Μελετώντας τον πληθυσμό των κυττάρων
ενός καρκινικού όγκου μετά τη θεραπευτική
αγωγή>>**

ΝΟΥΣΙΑ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ (ge17026)

*Επιβλέπων καθηγητής: ΠΡΩΤΟΠΑΠΑΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ,
ΤΟΜΕΑΣ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ, ΣΕΜΦΕ, ΕΜΠ*

ΑΘΗΝΑ, 2023

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία κατατίθεται με την ολοκλήρωση των σπουδών μου στη Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών του Ε.Μ.Π. Δε θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω όλους όσους μου στάθηκαν αρωγοί στην ακαδημαϊκή μου διαδρομή.

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Ελευθέριο Πρωτοπαπά, για την καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές του καθ' όλη την διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας. Δεν θα τα είχα καταφέρει χωρίς την βοήθειά του.

Επίσης, δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω τους υπόλοιπους καθηγητές μου για όλα τα εφόδια που μου προσέφεραν τα 5 έτη φοίτησής μου. Είμαι σίγουρη πως θα μου φανούν ιδιαίτερα πολύτιμα στο μέλλον.

Ακόμη, χρωστάω ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους μου τους φίλους και ιδιαίτερα στην καλή μου φίλη και συμφοιτήτρια Αναστασία, για την συνεχή συμπαράσταση και τις όμορφες στιγμές που περάσαμε μαζί όλα αυτά τα χρόνια.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους γονείς μου, Σταματία και Ανδρέα, για την πίστη τους σε εμένα και την στήριξη που μου δίνουν καθημερινά.

Αυτή η διπλωματική είναι αφιερωμένη σε όλους εσάς.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κάθε χρόνο, εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο πεθαίνουν από καρκίνο. Ενώ η ασθένεια αυτή υπάρχει από την αρχαιότητα, δεν έχει ακόμη βρεθεί αποτελεσματική θεραπεία για κάθε τύπο καρκίνου. Ωστόσο, οι ασθένειες που ταλαιπωρούν την ανθρωπότητα, οδηγούν τους επιστήμονες στην ανάπτυξη μαθηματικών μοντέλων με σκοπό την εξάλειψή τους.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία γίνεται μια προσέγγιση σε μοντέλα που μελετούν τον πληθυσμό των καρκινικών κυττάρων ενός όγκου. Καθένα αφορά την χορήγηση διαφορετικής μορφής θεραπευτικής αγωγής για τον ασθενή.

Αρχικά, γίνεται αναφορά στα μαθηματικά μοντέλα και τις ιδιότητές τους και παρατίθενται ορισμένα παραδείγματα μοντελοποίησης με διαφορεικές εξισώσεις.

Στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται ανάλυση σε δύο επιστήμες, στη Βιολογία και στα Μαθηματικά. Εισάγονται βασικές γνώσεις τόσο για τον καρκίνο, όσο και για τα αυτόνομα μαθηματικά συστήματα. Περιέχονται όλα τα προαπαιτούμενα για την συνέχιση της εργασίας.

Στο τρίτο κεφάλαιο περιγράφονται και αναπτύσσονται τρία μαθηματικά μοντέλα που αφορούν στην καταπολέμηση του καρκίνου με διαφορετικούς τρόπους αντιμετώπισης καθώς και με συνδυασμό αυτών. Πιο συγκεκριμένα, τα δύο πρώτα μοντέλα εξετάζουν την ανθεκτικότητα που παρουσιάζουν τα καρκινικά κύτταρα τόσο πριν, όσο και μετά την χορήγηση της θεραπείας. Το τρίτο μοντέλο είναι μοντέλο καρκίνου-ανοσό-χημειοθεραπείας-βιταμινών. Κάνουμε διαχωρισμό τεσσάρων περιπτώσεων για τον ασθενή. Η πρώτη αφορά την εξέλιξη των ανοσοκυττάρων και των καρκινικών κυττάρων χωρίς σχέδιο θεραπείας. Στην συνέχεια εξετάζεται πως επηρεάζουν τους πληθυσμούς των κυττάρων καθεμία από τις αγωγές μας (χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία) ξεχωριστά. Τέλος, αναλύουμε πως λειτουργεί ο συνδυασμός φαρμάκων στην προσπάθεια εξάλειψης του όγκου.

Για την πειραματική διερεύνηση και μελέτη των εξισώσεων που υπάρχουν στην εργασία χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό πρόγραμμα OCTAVE.

ABSTRACT

Millions of people all over the world are dying from cancer every year. Although this disease has existed since ancient times, an effective treatment for every type of cancer is yet to be found. However, the diseases that trouble humanity lead scientists to develop mathematical models in order to eliminate them.

This thesis approaches models which study the population of cancer cells in a tumor. Each model refers to a different type of medical treatment for the patient.

Firstly, reference is made to the mathematical models and their properties, and some modeling examples with differential equations are presented.

In the second unit, two different sciences, Biology and Mathematics, are explored. An introduction to basic knowledge regarding cancer, as well as autonomous mathematical systems, is provided. All the prerequisites to the materialization of this paper are included.

In the third unit, three mathematical models are described and studied. These models concern different methods of dealing with the disease, as well as a combination of them. More specifically, the first two models examine the persistence of cancer cells both before and after the given treatment. The third model applies to cancer-immune-chemotherapy-vitamins. Then, four separate cases for the patient are distinguished. The first one refers to the evolution of immune and cancer cells with no treatment plan. In the second and third, we examine the way that each individual treatment (immune therapy and chemotherapy) affects the population of cancer cells. Lastly, we analyze how the medicine combination works towards the effort of eliminating the tumor.

For the experimental research and the study of equations included in this paper, the software "OCTAVE" has been used.

Περιεχόμενα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	7
1.1 ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΕΝΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ;	7
1.2 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ.	8
1.3 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ.....	9
1.4 ΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ	10
1.5 ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗΣ.....	11
1.6 ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΙΚΕΣ ΕΞΙΣΩΣΕΙΣ	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	18
2.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	18
2.2 ΚΑΡΚΙΝΟΣ.....	18
2.3 ΔΙΑΦΟΡΟΙ ΤΥΠΟΙ ΟΓΚΩΝ	19
2.4 ΤΙ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ;.....	20
2.5 ΤΥΠΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	22
2.7 ΑΥΤΟΝΟΜΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΡΟΣΗΜΟΥ.....	25
2.7.1 ΑΥΤΟΝΟΜΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ.....	25
2.7.2 ΧΩΡΟΣ ΦΑΣΕΩΝ.....	25
2.7.3 ΣΗΜΕΙΑ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ.....	26
2.7.4 ΕΥΣΤΑΘΕΙΑ ΣΗΜΕΙΩΝ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ.....	27
2.7.5 ΕΥΣΤΑΘΕΙΑ ΓΡΑΜΜΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ.....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	30
3.1.1 ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	30
3.1.2 ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΩΝ CHRISTIAN TOMASETTI & DORON LEVY.....	30
3.1.3 ΣΥΝΟΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΩΝ CHRISTIAN TOMASETTI & DORON LEVY.....	58
3.2 ΜΟΝΤΕΛΟ CICV.....	59
3.2.1 ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	59
3.2.2 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ CICV.....	83
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α (ΚΩΔΙΚΕΣ ΟCΤΑΒΕ)	84
Α.1. ΚΩΔΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΩΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ.....	84
Α.2. ΚΩΔΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΟΝΤΕΛΟ(2 ΦΑΡΜΑΚΩΝ).....	87
Α.3. ΚΩΔΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ CICV	92
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	102

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μαθηματικά έχουν χρησιμοποιηθεί για την μελέτη φαινομένων του πραγματικού κόσμου. Ένα παράδειγμα τέτοιου φαινομένου είναι η εξάπλωση ασθενειών. Έτσι, τα μαθηματικά βρίσκονται στο προσκήνιο κάθε φορά που οι επιστήμονες, τα νοσοκομειακά κέντρα και οι κυβερνήσεις έρχονται αντιμέτωποι με περιστατικά σοβαρών ασθενειών που προσβάλλουν την ανθρωπότητα.

Οι διαφορικές εξισώσεις αποτελούν ένα σημαντικό εργαλείο καθώς μοντελοποιούν την συμπεριφορά μιας ασθένειας σε βάθος χρόνου, λαμβάνοντας υπόψιν πολλούς και σημαντικούς παράγοντες ανάλογα την περίπτωση. (Σ.Κομνηνάς&Ε.Χαρμανδάρης, 2015)

Ο καρκίνος είναι μια ασθένεια που προκαλεί πολυάριθμους θανάτους κάθε χρόνο. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση το 2011, ο καρκίνος ήταν η αιτία θανάτου για 1.281.000 άτομα. Η διαδικασία της καρκινογένεσης εξαρτάται και επηρεάζεται από πλήθος παραγόντων και συνθηκών. Καθημερινά, χιλιάδες ερευνητές ανά τον κόσμο διεξάγουν και προχωρούν έρευνες προσπαθώντας να αναπτύξουν θεραπείες κατά συγκεκριμένων μορφών καρκίνου. (EUROSTAR, 2012)

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, παρουσιάζονται και αναπτύσσονται μαθηματικά μοντέλα που μελετούν τον πληθυσμό των καρκινικών κυττάρων ενός όγκου. Κάθε μοντέλο αφορά διαφορετικής μορφής θεραπεία για τον ασθενή. Μέσω της μελέτης των μοντέλων, κατανοούμε διάφορα χαρακτηριστικά των καρκινικών όγκων διερευνώντας την συμπεριφορά τους με την πάροδο του χρόνου και ταυτόχρονα υπολογίζουμε τα κατώτερα όρια των παραμέτρων ώστε να καθυστερήσει η ανάπτυξη και η διαίρεση των καρκινικών κυττάρων και να επιτύχουμε μια υγιή κατάσταση χωρίς όγκο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΕΝΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ;

Ένα μαθηματικό μοντέλο είναι μια αναπαράσταση ενός συστήματος ή μιας διαδικασίας με τη χρήση μαθηματικών εξισώσεων, συμβόλων και σχέσεων. Τα μαθηματικά μοντέλα χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν, να προβλέπουν, και να εξηγούν τη συμπεριφορά ενός φυσικού συστήματος ή ενός φαινομένου.

Ενδεικτικά, με την βοήθεια των μοντέλων αυτών μπορούμε να υπολογίσουμε τη μέγιστη δύναμη που αναπτύσσεται στη δομή ενός κτηρίου σε περίπτωση σεισμού ορισμένης έντασης, να εκτιμήσουμε τον πληθυσμό μιας χώρας για κάποια μελλοντική χρονολογία, αλλά και να βρούμε τον ρυθμό εξάπλωσης μιας ασθένειας σε μια πληθυσμιακή ομάδα.

Στις επιστήμες υπάρχουν δυο κόσμοι: ο κόσμος των μαθηματικών και ο πραγματικός κόσμος. Από τα παραπάνω παραδείγματα, αλλά και από την συνέχεια της διπλωματικής εργασίας, θα δούμε πως οι δυο αυτοί κόσμοι έχουν μια παράλληλη πορεία, συνυπάρχουν, αλληλοεπιδρούν και αλληλεξαρτώνται. Τα μαθηματικά μοντέλα αποτελούν βασικό εργαλείο για να κατανοήσουμε τον κόσμο γύρω μας.

1.2 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ.

- **ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ**: Είναι οι έννοιες ή τα αντικείμενα που κάποιος προσπαθεί να κατανοήσει ή να αναλύσει.

Παρακάτω, δίνονται κάποια παραδείγματα μεταβλητών, ανάλογα με το πεδίο εφαρμογής του μοντέλου.

1. Οι θέσεις σωματιδίων σε μικροσκοπικό επίπεδο, ή φυσικών σωμάτων σε μακροσκοπικό (μοντέλα Φυσικών επιστημών).
 2. Ο πληθυσμός ενός συγκεκριμένου βιολογικού είδους (σε Βιολογικά μοντέλα).
 3. Το κόστος παραγωγής ή το κέρδος μιας εταιρείας (σε Οικονομικά μοντέλα).
 4. Μεταβλητές που σχετίζονται με ανθρώπινες δραστηριότητες, για παράδειγμα η ποιότητα ζωής σε μια μεγαλούπολη (σε μοντέλα Ανθρωπιστικών σπουδών).
- **ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ**: Αντιπροσωπεύουν αριθμητικές τιμές που εμφανίζονται στο μοντέλο και επηρεάζουν τη συμπεριφορά του. Οι παράμετροι μπορούν να είναι γνωστές ή ελεγχόμενες, αλλά και να αλλάζουν με τον χρόνο.
 - **ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ**: Είναι όρια που επιβάλλονται στις τιμές των μεταβλητών ή των παραμέτρων, ώστε να λαμβάνονται υπόψιν φυσικοί ή τεχνικοί περιορισμοί. Για παράδειγμα, αν μια μεταβλητή είναι ο αριθμός των παιδιών μιας οικογένειας, ένας φυσικός περιορισμός είναι ότι αυτή η τιμή δεν μπορεί να είναι αρνητική.
 - **ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ**: Είναι σημαντικό να ορίσουμε τις ειδικές συνθήκες, δηλαδή τις τιμές των μεταβλητών του φαινομένου που μελετάμε.
 - **ΣΧΕΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ**: Βασικό χαρακτηριστικό ενός μαθηματικού μοντέλου είναι η αναπαράσταση των σχέσεων μεταξύ των μεταβλητών και των παραμέτρων με τη βοήθεια στοιχείων μαθηματικών όπως: συναρτήσεις, εξισώσεις, τύποι κ.τ.λ.

1.3 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ

- Μοντέλα συνήθων ή μερικών διαφορικών εξισώσεων.
- Ντετερμινιστικά/Στοχαστικά μοντέλα: σύμφωνα με την τυχαιότητα στο μοντέλο. Στα ντετερμινιστικά δεν υπάρχει καμία αβεβαιότητα, ενώ στα στοχαστικά η τιμή των μεταβλητών δεν είναι γνωστή ανά πάσα στιγμή και επομένως είναι απαραίτητη η κατανομή πιθανότητας των αποτελεσμάτων.
- Διακριτά/Συνεχή μοντέλα: ανάλογα με το αν οι μεταβλητές παίρνουν διακριτές ή συνεχείς τιμές.
- Γραμμικά/Μη γραμμικά μοντέλα: σύμφωνα με το αν οι μαθηματικές σχέσεις είναι γραμμικές ή όχι.
- Χρόνο-εξαρτώμενα / Χρόνο-ανεξάρτητα: ανάλογα με το αν οι παράμετροι και οι μεταβλητές του μοντέλου μεταβάλλονται με το χρόνο ή μένουν σταθερές χρονικά.
- Μηχανιστικά / Περιγραφικά: ανάλογα με το αν προκύπτουν από βασικούς νόμους της επιστήμης ή είναι περισσότερο μια ποιοτική περιγραφή του εκάστοτε συστήματος που μελετάμε.
- Μαθηματικά μοντέλα ανάλογα με την εφαρμογή ή τον στόχο τους:
 1. Προσομοίωση: Περιγράφουν ένα φαινόμενο και τα αποτελέσματα εστιάζονται στην πρόβλεψη του τι θα συμβεί σε μια συγκεκριμένη κατάσταση ή χρονική στιγμή.
 2. Βελτιστοποίηση: Στοχεύουν στο να οριστεί η καλύτερη δυνατή λύση (βέλτιστη) σε ένα πρόβλημα.
 3. Έλεγχος: Διατηρούν τον έλεγχο ενός οργανισμού ή ενός συστήματος και προσδιορίζουν τις μεταβλητές που πρέπει να προσαρμοστούν για να έχουμε τα αποτελέσματα που θέλουμε.

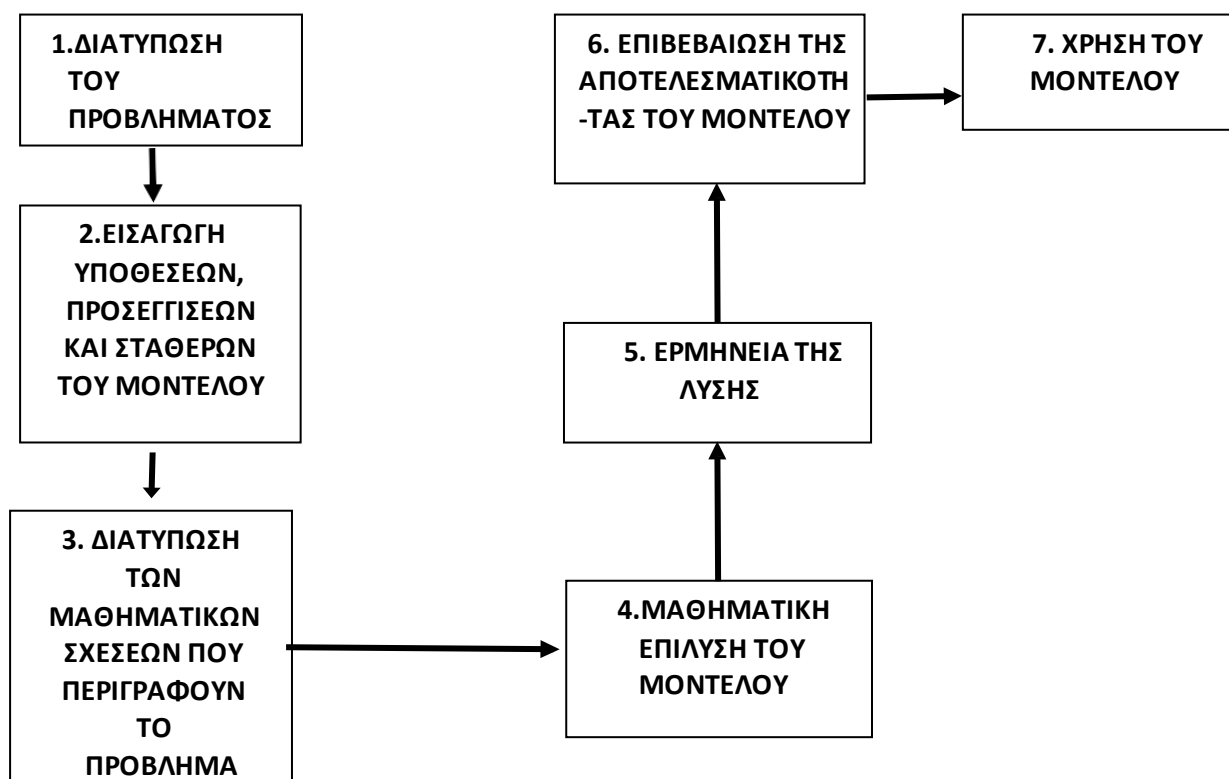
1.4 ΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ

Όταν σχεδιάζεται ένα μαθηματικό μοντέλο, προορίζεται να έχει ένα σύνολο ιδιοτήτων που βοηθούν στη διασφάλιση της αποτελεσματικότητάς του.

Παρακάτω, αναγράφονται ορισμένα από τα κριτήρια που επιθυμούμε να πληροί. Αρχικά, πρέπει να έχει βάση του την αντικειμενικότητα, χωρίς θεωρητικές προκαταλήψεις ή προσωπικές ιδέες και απόψεις του σχεδιαστή του. Επιπλέον, θα πρέπει να περιγράφει με τον βέλτιστο δυνατό τρόπο τα πειραματικά μας δεδομένα, ενώ παράλληλα τα αποτελέσματα των προβλέψεων του να έχουν επαρκή ακρίβεια. Εξίσου σημαντικό είναι να μπορεί να αντανakλά τα αποτελέσματα μικρών παραλλαγών όταν γίνονται μικρές αλλαγές στις μεταβλητές του. Τέλος, κύριος στόχος κάθε μαθηματικού μοντέλου είναι να έχει πλάτος, υπό την έννοια ότι μπορεί να εφαρμοστεί σε διάφορα περιβάλλοντα όταν εμφανίζεται το φαινόμενο που μελετάμε και παρουσιάζονται κοινά χαρακτηριστικά.

1.5 ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗΣ.

Τα βήματα για την κατασκευή και την επίλυση ενός μαθηματικού μοντέλου ποικίλλουν και εξαρτώνται κυρίως από την φύση και το είδος του προβλήματος. Το ακόλουθο σχεδιάγραμμα αποτυπώνει τα βασικά στάδια της μοντελοποίησης.



Ερμηνεύοντας το παραπάνω σχεδιάγραμμα λαμβάνουμε τα εξής συμπεράσματα: Τα πρώτα τρία στάδια της διαδικασίας, αφορούν τη μορφοποίηση του προβλήματος, δηλαδή την περιγραφή και αναπαράστασή του μέσω των μαθηματικών σχέσεων και υποθέσεων που χρειαζόμαστε, ώστε τελικά να φτάσουμε στο βήμα 4, έχοντας τα απαιτούμενα για την επίλυσή του. Το πέμπτο βήμα αποτελεί τον συνδετικό κρίκο μεταξύ του μαθηματικού κόσμου και του πραγματικού, στον οποίο και ερμηνεύονται και τα αποτελέσματα της λύσης. Το επόμενο στάδιο (βήμα 6) είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς, μέσω πολλαπλών πειραμάτων και χρήσεων του μοντέλου διαπιστώνουμε την αποτελεσματικότητα και την εγκυρότητα του. Έτσι, καταλήγουμε στο έβδομο βήμα, όπου μπορούμε άφοβα να χρησιμοποιούμε το μοντέλο.

1.6 ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΙΚΕΣ ΕΞΙΣΩΣΕΙΣ

Από την αρχαιότητα έως σήμερα, οι άνθρωποι επιχειρούν να περιγράψουν και να μελετήσουν φυσικά φαινόμενα με την βοήθεια των μαθηματικών. Τα περισσότερα είναι πρακτικά αδύνατον να αναλυθούν πλήρως και με ακρίβεια. Για το λόγο αυτό, οι επιστήμονες προσεγγίζουν την πραγματικότητα χρησιμοποιώντας μαθηματικά μοντέλα, στα οποία γίνονται ορισμένες υποθέσεις που απλοποιούν τα φαινόμενα και τους νόμους που τα διέπουν. Με αυτόν τον τρόπο, το μοντέλο, παίρνει την μορφή μιας συναρτησιακής σχέσης που ονομάζεται διαφορική εξίσωση. Διαφορική εξίσωση είναι η μαθηματική εξίσωση η οποία συνδέει τις τιμές μιας άγνωστης συνάρτησης και των παραγώγων της.

Οι διαφορικές εξισώσεις διακρίνονται σε:

- a)** "Συνήθεις Διαφορικές Εξισώσεις", (ΣΔΕ), στις οποίες η άγνωστη συνάρτηση είναι συνάρτηση μιας μόνο ανεξάρτητης μεταβλητής.

Παράδειγμα:

$$\frac{dy}{dx} = y.$$

(Η άγνωστη συνάρτηση y είναι συνάρτηση μιας μόνο ανεξάρτητης μεταβλητής, της x).

- b)** "Μερικές Διαφορικές Εξισώσεις", (ΜΔΕ), στις οποίες η άγνωστη συνάρτηση είναι συνάρτηση δύο ή περισσότερων ανεξαρτήτων μεταβλητών.

Παράδειγμα:

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} = 0.$$

(Εξίσωση Laplace σε δύο διαστάσεις. Η άγνωστη συνάρτηση u είναι συνάρτηση της μεταβλητής x , αλλά και της μεταβλητής y).

Σε αυτό το σημείο θα παραθέσουμε ορισμένα παραδείγματα μοντελοποίησης με διαφορικές εξισώσεις. Κάθε ένα εφαρμόζεται σε διαφορετικό επιστημονικό πεδίο και έχει διαφορετική λογική διατύπωσης.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 1

Πεδίο: Κοινωνικές Επιστήμες

Διατύπωση: Με συνήθη διαφορική εξίσωση (ΣΔΕ)

Πρόβλημα: Σύμφωνα με μια στατιστική, ο πληθυσμός της Γης το 2021 ήταν $7,888 \times 10^9$ άνθρωποι και αυξανόταν με ένα ρυθμό 0,9% ανά χρόνο. Υπολογίστε τον πληθυσμό της Γης το έτος 2024.

Μοντελοποίηση: Έστω ότι η συνάρτηση $N(t)$ παριστάνει τον πληθυσμό της Γης. Εάν υποθέσουμε ότι ο ρυθμός μεταβολής του πληθυσμού είναι ανάλογος προς τον πληθυσμό, τότε θα έχουμε:

$$\frac{dN}{dt} = kN, \quad (1)$$

όπου k η σταθερά αναλογίας.

Εύκολα προκύπτει ότι η γενική λύση της (1) είναι:

$$N(t) = ce^{kt} \quad (2)$$

και για $k=0,009$:

$$N(t) = ce^{0,009t}. \quad (3)$$

Η σταθερά c υπολογίζεται εάν πάρουμε σαν αρχή του χρόνου t το έτος 2021, οπότε θα έχουμε:

$$N(0) = c = 7,888 \times 10^9 \text{ άνθρωποι.}$$

Τότε η σχέση (3) γράφεται:

$$N(t) = 7,888 \times 10^9 e^{0,009t}. \quad (4)$$

Από τη σχέση (4) δεν μπορούμε να κάνουμε προβλέψεις για μεγάλα χρονικά διαστήματα, επειδή δεν λάβαμε υπ' όψη διάφορους παράγοντες που επηρεάζουν την αύξηση ενός πληθυσμού, όπως είναι π.χ. η τροφή, ο ζωτικός χώρος, η θνησιμότητα, το βιοτικό επίπεδο, οι νομοθεσίες σχετικά με τις γεννήσεις κ.λ.π. Εάν εφαρμόσουμε τον τύπο (4) για το έτος 2023, δηλαδή σε μικρό χρονικό διάστημα και συγκεκριμένα 2 χρόνια μετά από την απογραφή του 2021, θα παίρναμε:

$$N(2) = 7,888 \times 10^9 e^{0,009 \times 2} = 8,03 \times 10^9,$$

ενώ η πραγματική τιμή του πληθυσμού της γης το 2023 είναι $8,05 \times 10^9$ άνθρωποι. Φυσικά, το μοντέλο αυτό είναι αρκετά απλουστευμένο καθώς δεν έχουμε υπολογίσει πολλές παραμέτρους για αυτό και έχει υψηλή πιθανότητα σφάλματος στις εκτιμήσεις του.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 2

Πεδίο: Βιολογία

Διατύπωση: Σύστημα ΣΔΕ

Πρόβλημα: Μοντέλο Τύπου Θηράματος–Θηρευτή: Lotka–Volterra.

Έστω δύο είδη ψαριών από τα οποία το ένα τρέφεται με το άλλο και οι πληθυσμοί των δύο ειδών περιγράφονται από συνεχείς μεταβλητές ως προς το χρόνο.

Θεωρούμε ότι:

- $N(t)$ είναι ο πληθυσμός του θηράματος και
- $P(t)$ είναι ο πληθυσμός του θηρευτή, σε χρόνο t .

Μοντελοποίηση: Θέλουμε να δημιουργήσουμε κατάλληλες μαθηματικές σχέσεις που να περιγράφουν τη χρονική εξέλιξη των δύο πληθυσμών.

Ξεκινάμε με ορισμένες υποθέσεις. Θεωρούμε ότι:

- Ο θηρευτής δεν μπορεί να τραφεί παρά μόνο με το θήραμα, ενώ για το θήραμα υπάρχει «απεριόριστη» τροφή στο περιβάλλον.
- Ο πληθυσμός του θηράματος, απουσία του θηρευτή μεγαλώνει εκθετικά. Έτσι, στο ρυθμό μεταβολής του πληθυσμού του θηράματος (παράγωγος της μεταβλητής N), θα υπάρχει θετικός όρος ($+aN$), δηλαδή:

$$\frac{dN}{dt} = aN + \dots$$

- Αντίστοιχα ο πληθυσμός του θηρευτή, απουσία του θηράματος μειώνεται εκθετικά. Έτσι, στο ρυθμό μεταβολής του πληθυσμού του θηρευτή (παράγωγος της μεταβλητής P), θα υπάρχει αρνητικός όρος ($-dP$), δηλαδή:

$$\frac{dP}{dt} = -dP + \dots$$

- Οι <<επαφές>> μεταξύ του θηράματος και του θηρευτή έχουν ως αποτέλεσμα την μείωση του πληθυσμού του θηράματος, η οποία μάλιστα είναι γραμμικής μορφής ως προς το γινόμενο NP, άρα στο ρυθμό μεταβολής του πληθυσμού του θηράματος θα υπάρχει αρνητικός όρος (-bNP), δηλαδή:

$$\frac{dN}{dt} = -bNP + \dots$$

- Αντίστοιχα, οι <<επαφές>> μεταξύ του θηράματος και του θηρευτή έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του πληθυσμού του θηρευτή, η οποία είναι γραμμικής μορφής ως προς το γινόμενο NP. Δηλαδή στο ρυθμό μεταβολής του πληθυσμού του θηρευτή υπάρχει θετικός όρος (+cNP), δηλαδή:

$$\frac{dP}{dt} = cNP + \dots$$

Στις παραπάνω υποθέσεις τα a, b, c, d αποτελούν σταθερές, θετικά προσημασμένες. Τελικά το συνεχές μοντέλο Lotka-Volterra περιγράφεται ως ένα σύστημα δύο συνήθων διαφορικών εξισώσεων:

$$\frac{dN}{dt} = aN - bPN = N(a - bP),$$

$$\frac{dP}{dt} = cPN - dP = P(cN - d).$$

(Σ.Κομηνέας&Ε.Χαρμανδάρης, 2015)

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 3

Πεδίο: Φυσική-Θερμοδυναμική

Διατύπωση: Με μερική διαφορική εξίσωση (ΜΔΕ)

Πρόβλημα : Ας θεωρήσουμε μια μεταλλική ράβδο μήκους L στην οποία υπάρχει διάδοση θερμότητας. Η ράβδος είναι κατασκευασμένη από ομοιογενές υλικό με συντελεστή θερμικής αγωγιμότητας α. Γνωρίζουμε ότι έχουμε:

- Μονοδιάστατη αγωγή
- Σταθερή αγωγιμότητα
- Χωρίς παραγωγή θερμότητας

Θέλουμε να μοντελοποιήσουμε το πώς η θερμοκρασία στη ράβδο εξελίσσεται στο χρόνο και στο χώρο.

Μοντελοποίηση: Για να μοντελοποιήσουμε αυτό το πρόβλημα χρησιμοποιούμε την μερική διαφορική εξίσωση της θερμικής αγωγιμότητας:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = a \frac{\partial^2 T}{\partial x^2}, \quad (5)$$

όπου

- T είναι η θερμοκρασία της ράβδου ως προς τον χρόνο t και τη θέση x , $T(x,t)$. (Χρησιμοποιούμε μόνο τη x μεταβλητή διότι σύμφωνα με την εκφώνηση έχουμε μονοδιάστατη αγωγή) και
- a είναι ο συντελεστής διάδοσης θερμότητας, ο οποίος εξαρτάται από τις ιδιότητες του υλικού και την κατεύθυνση διάδοσης.

Η εξίσωση (5) μοντελοποιεί τον τρόπο με τον οποίο η θερμότητα διαδίδεται μέσα στη μεταλλική ράβδο. Ο όρος $\frac{\partial T}{\partial t}$ αναπαριστά το ρυθμό μεταβολής της θερμοκρασίας ως προς τον χρόνο. Η δεύτερη παράγωγος $\frac{\partial^2 T}{\partial x^2}$ που εμφανίζεται στην εξίσωση αντιπροσωπεύει το ρυθμό μεταβολής του ρυθμού μεταβολής της θερμοκρασίας ως προς την θέση. Είναι σαν να σκεφτόμαστε την αλλαγή στο ρυθμό αύξησης ή μείωσης της θερμοκρασίας καθώς μετακινούμαστε κατά μήκος της ράβδου.

Αν θέλαμε να λύσουμε την ΜΔΕ και να βρούμε τη $T(x,t)$ θα χρειαζόταν να προσδιορίσουμε τόσο τις αρχικές όσο και τις συνοριακές συνθήκες του προβλήματος.

Οι αρχικές συνθήκες αναφέρονται στην αρχική κατανομή της θερμοκρασίας στη ράβδο, συμβολίζουμε $T(x,0)$ τη θερμοκρασία την χρονική στιγμή $t=0$.

Οι συνοριακές συνθήκες αναφέρονται στον τρόπο με τον οποίο η θερμότητα αλληλεπιδρά με τα άκρα της ράβδου για $x=0$ ($T(0,t)$) ή για $x=L$ ($T(L,t)$), αντίστοιχα.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 4

Πεδίο: Ρευστομηχανική

Διατύπωση: Σύστημα ΜΔΕ

Πρόβλημα: Η Ροή Stokes είναι η σταθερή ροή (η ταχύτητα δεν μεταβάλλεται με τον χρόνο), στην οποία οι αδρανειακές δυνάμεις θεωρούνται αμελητέες σε σχέση

με τις ιξώδεις δυνάμεις. Θεωρώντας ότι βρισκόμαστε στον χώρο Ω , υποσύνολο του \mathbb{R}^3 και έχουμε ένα ασυμπίεστο ρευστό με ιξώδες μ (ιδιότητα ρευστού) και πυκνότητα ρ . Θέλουμε να περιγράψουμε τη ροή Stokes.

Μοντελοποίηση: Υποθέτοντας τα παραπάνω
(E.PROTOPAPAS&G.KAMVYSSAS&M.HADJINICOLAOU, 2018)
παίρνουμε τις εξισώσεις:

$$\begin{aligned}\nabla \mathbf{v}(\mathbf{r}) &= 0, \quad \mathbf{r} \in \Omega, \\ \mu \Delta \mathbf{v}(\mathbf{r}) &= \nabla P(\mathbf{r}), \quad \mathbf{r} \in \Omega,\end{aligned}$$

όπου:

- $\mathbf{v}(\mathbf{r})$ είναι ένα διάνυσμα που αντιπροσωπεύει το πεδίο ταχυτήτων του ρευστού σε κάθε σημείο του Ω ,
- \mathbf{r} είναι το διάνυσμα θέσης και μπορεί να γραφτεί ως $\mathbf{r} = x\hat{\mathbf{i}} + y\hat{\mathbf{j}} + z\hat{\mathbf{k}}$,
- $P(\mathbf{r})$ είναι η συνολική πίεση που δέχεται το ρευστό από την ταχύτητά του αλλά και από την κατανομή της μάζας του στο χώρο (κινηματική + στατική πίεση) και
- $\Delta = \nabla \cdot \nabla = \nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$ με $\nabla = \hat{\mathbf{i}} \frac{\partial}{\partial x} + \hat{\mathbf{j}} \frac{\partial}{\partial y} + \hat{\mathbf{k}} \frac{\partial}{\partial z}$.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Σε αυτό το κεφάλαιο θα διερευνήσουμε και θα αναπτύξουμε ορισμούς και εργαλεία που θα μας παράσχουν την απαραίτητη βάση για την εξέλιξη της διπλωματικής εργασίας. Θα κάνουμε ανάλυση σε δύο επιστήμες, τόσο στη Βιολογία, όσο και στα Μαθηματικά. Ξεκινώντας, θα δούμε τα βιολογικά προαπαιτούμενα.

2.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ιατρικοί πάπυροι του 1600 π.Χ. από την αρχαία Αίγυπτο περιέχουν περιγραφές κακοηθειών. Χίλια διακόσια χρόνια αργότερα, το 400 π.Χ., ο Ιπποκράτης χρησιμοποίησε τον όρο «καρκίνωμα», από τη λέξη «καρκίνος», για τους κακοήθεις όγκους. Μεταφράστηκε αργότερα από τον Αυρήλιο Κορνήλιο Κέλσο, Λατίνο συγγραφέα και μελετητή της αρχαίας Ελληνικής Ιατρικής, στο λατινικό όρο cancer, ο οποίος χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα (Ν.ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ&Γ.ΧΑΝΤΗΚΩΝΤΗ&ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΟΥ.ΣΜ&ΓΕΩΡΓΑΤΟΥ.Μ&ΓΙΑΠΙ ΤΖΑΚΗΣ.Χ&ΛΑΚΚΑ.Λ&ΝΟΤΑΡΑΣ.Δ&ΦΛΩΡΕΝΤΙΝ, 2010).

Στη συνέχεια ο Έλληνας Ιατρός της αρχαιότητας Γαληνός χρησιμοποίησε για πρώτη φορά τον όρο «όγκο» για να περιγράψει καλοήθεις και κακοήθεις όγκους. Έτσι γεννήθηκε η ογκολογία, η οποία αναπτύχθηκε σε μεγάλο βαθμό πολύ αργότερα. Η ογκολογία είναι ο κλάδος της ιατρικής που ασχολείται με τους καλοήθεις και κακοήθεις όγκους, δηλαδή τις διογκώσεις που προκαλούνται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων (Γ.ΑΝΘΙΜΙΔΗΣ, χ.χ.).

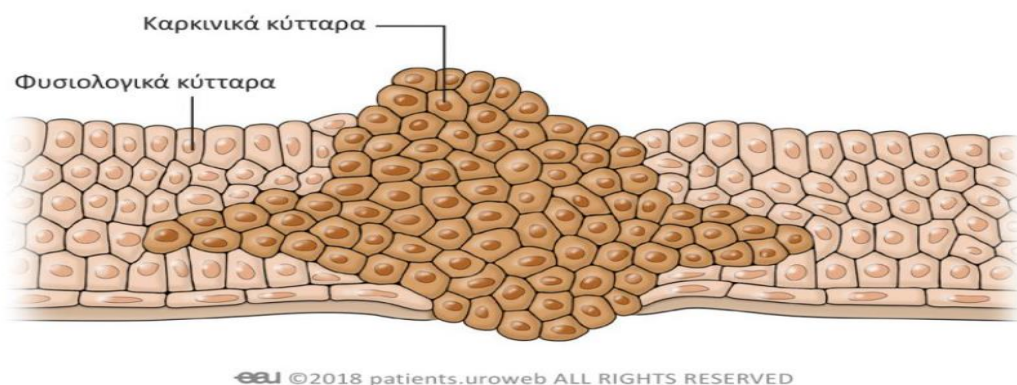
2.2 ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Ο καρκίνος είναι ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα υγείας που παρατηρούνται σήμερα στις αναπτυγμένες χώρες. Στα δεδομένα της υγείας, αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου, μετά τις καρδιοπάθειες. Αν και συνήθως πλήττει ενήλικες, υπάρχουν μορφές καρκίνου που εμφανίζονται σε νεότερες ηλικίες, συμπεριλαμβανομένων ακόμη και παιδιών.

Το σώμα μας αποτελείται από τρισεκατομμύρια κύτταρα. Φυσιολογικά, το καθένα από αυτά έχει μια συγκεκριμένη λειτουργία.

Ο όρος «καρκίνος» ή «(κακοήθεις) νεοπλασίες» αναφέρεται στην υπερβολική, χωρίς προγραμματισμό, ανάπτυξη κυττάρων του οργανισμού, που ήταν φυσιολογικά, μέχρι τη στιγμή της έναρξης της διαδικασίας καρκινογένεσης.

Φυσιολογικά, τα κύτταρα αναπτύσσονται και διαιρούνται, ώστε να προκύψουν θυγατρικά κύτταρα και να διατηρηθεί η υγεία του οργανισμού. Μερικές φορές, η διαδικασία αυτή εκτρέπεται από το φυσιολογικό, οπότε προκύπτουν νέα κύτταρα (χωρίς να τα χρειάζεται ο οργανισμός) και παράλληλα δεν πεθαίνουν τα παλιά κύτταρα. Τα πλεονάζοντα κύτταρα σχηματίζουν μάζες, που καλούνται όγκοι (ΕΟΔΥ, 2021).



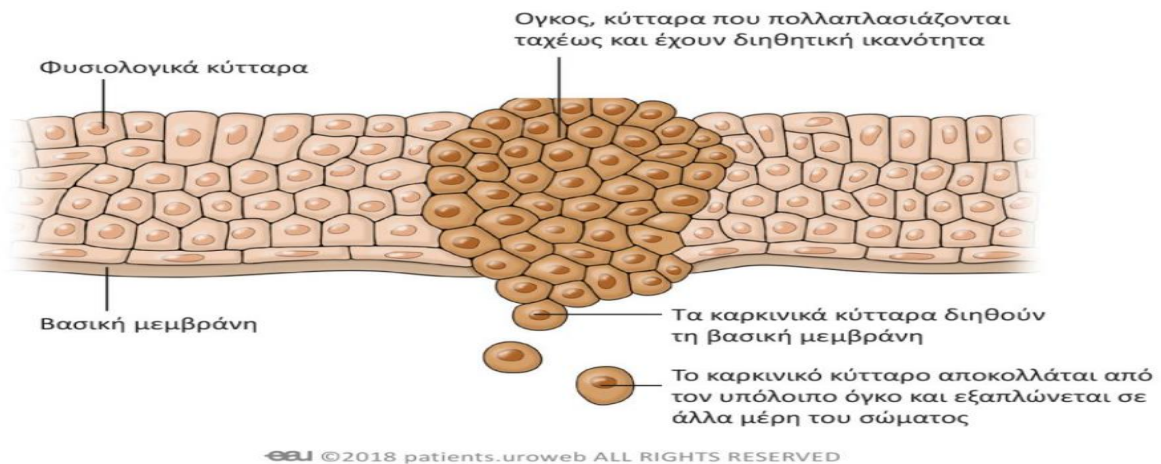
Εικόνα 1: Τα καρκινικά κύτταρα εκτοπίζουν τα φυσιολογικά κύτταρα από τη θέση τους.
(Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρεία)

2.3 ΔΙΑΦΟΡΟΙ ΤΥΠΟΙ ΟΓΚΩΝ

Μπορούμε να κατηγοριοποιήσουμε τους όγκους βάση συγκεκριμένων χαρακτηριστικών τους. Έτσι, έχουμε τους:

- Καλοήθεις όγκους: τα κύτταρα τους περιβάλλονται από συνδετικό ιστό, δεν είναι επεκτατικοί, δηλαδή δεν εισβάλλουν στους γύρω ιστούς και δεν εξαπλώνονται σε άλλα σημεία του σώματος. Έτσι, δεν αποτελούν καρκίνο και δεν προκαλούν σοβαρή βλάβη στο σώμα, εκτός εάν λόγω του μεγέθους τους ασκούν πίεση σε ζωτικά όργανα ή δομές, επιφέροντας αιμορραγία ή πόνο.
- Κακοήθεις όγκους: τα κύτταρα τους εμφανίζουν διαφορετική μορφολογία σε σχέση με τα φυσιολογικά, μπορούν να εισβάλλουν και να καταστρέψουν τους γειτονικούς ιστούς, είναι καρκίνος.
- Μεταστατικούς όγκους: αναπτύσσονται από καρκινικά κύτταρα που μεταφέρθηκαν από ένα άλλο μέρος του σώματος. Η μετάσταση των καρκινικών κυττάρων μπορεί να γίνει είτε μέσω της κυκλοφορίας του αίματος

(αιματογενής μετάσταση), είτε μέσω των λεμφαγγείων στους λεμφαδένες (λεμφογενής μετάσταση) (H.REIS, 2018).



Εικόνα 2: Τα καρκινικά κύτταρα αποκολλούνται και εξαπλώνονται σε άλλα σημεία του σώματος, δημιουργώντας μεταστατικούς όγκους. (Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρεία)

2.4 ΤΙ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ;

Ο καρκίνος είναι μια πολυσταδιακή και πολυπαραγοντική ασθένεια. Τα αίτια που τον προκαλούν έχουν αναζητηθεί σε μολυσματικούς παράγοντες, όπως είναι οι ιοί, σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως είναι οι διάφορες ακτινοβολίες και χημικές ενώσεις, στον τρόπο ζωής που επιλέγουμε (κάπνισμα, κατάχρηση αλκοόλ, διατροφικές συνήθειες), καθώς και στις αλλαγές του γενετικού υλικού (μεταλλάξεις). Όλοι αυτοί οι παράγοντες, δρώντας ταυτόχρονα ή σωρευτικά, οδηγούν μακροπρόθεσμα στην εμφάνιση του καρκίνου. (N.ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ&Γ.ΧΑΝΤΗΚΩΝΤΗ&ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΟΥ.ΣΜ&ΓΕΩΡΓΑΤΟΥ.Μ&ΓΙΑΠΙ ΤΖΑΚΗΣ.Χ&ΛΑΚΚΑ.Λ&ΝΟΤΑΡΑΣ.Δ&ΦΛΩΡΕΝΤΙΝ, 2010)

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η ερευνητική εργασία στον τομέα της Μοριακής Βιολογίας έχει επικεντρωθεί στην εξέταση των γονιδίων που υπάρχουν στα καρκινικά κύτταρα. Κατελήξαν στον εντοπισμό δύο βασικών κατηγοριών γονιδίων, τα **ογκογονίδια** και τα **ογκοκατασταλτικά** γονίδια, τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της καρκινογένεσης. Τα ογκογονίδια είναι μεταλλαγμένες μορφές γονιδίων που οδηγούν τα φυσιολογικά κύτταρα σε υπερβολική ανάπτυξη και σε μετατροπή τους σε καρκινικά κύτταρα. Παρόμοια γονίδια βρέθηκαν στα φυσιολογικά κύτταρα και ονομάστηκαν **πρωτοογκογονίδια**. Τα πρωτοογκογονίδια είναι αυτά που φυσιολογικά ελέγχουν το πόσο συχνά ένα κύτταρο θα διαιρεθεί και το βαθμό με τον οποίο θα διαφοροποιηθεί. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, γονιδιακές μεταλλάξεις ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι δυνατόν να μετατρέψουν τα γονίδια αυτά σε ογκογονίδια. Τότε το κύτταρο διαιρείται πολύ γρήγορα με συνέπεια την εμφάνιση καρκίνου. Από την άλλη, το ογκοκατασταλτικά γονίδια καταστέλλουν την ανάπτυξη όγκων ρυθμίζοντας τη

δράση των πρωτοογκογονιδίων.

Όταν τα ογκοκατασταλτικά γονίδια απενεργοποιηθούν ή δε δουλεύουν επαρκώς, τότε τα κύτταρα μπορούν να αναπτυχθούν ανεξέλεγκτα, γεγονός που θα οδηγήσει σε καρκίνο. Συμπληρωματικά, σημαντικό παράγοντα στην εμφάνιση καρκίνου, αποτελεί η απενεργοποίηση των γονιδίων που ελέγχουν την παραγωγή επιδιορθωτικών ενζύμων. Τα επιδιορθωτικά ένζυμα διορθώνουν σφάλματα που προκαλούνται είτε από εξωτερικούς παράγοντες, όπως η ακτινοβολία, είτε από τυχαία σφάλματα κατά την αντιγραφή του DNA (Θ.ΚΡΕΜΙΩΤΗΣ, χ.χ.).

Η εμφάνιση του καρκίνου οφείλεται στη συσσώρευση μεταλλάξεων στα παραπάνω γονίδια κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου. Μια απλή γενετική αλλαγή σπάνια είναι επαρκής για την ανάπτυξη κακοήθους όγκου. Κυριαρχεί η άποψη ότι μία ή δύο μεταλλάξεις είναι αρκετές για την ανάπτυξη ενός καλοήθους όγκου, ενώ για την ανάπτυξη ενός κακοήθους όγκου υπολογίζεται ότι απαιτούνται περισσότερες από 6 μεταλλάξεις.

Οποιοσδήποτε παράγοντας προκαλεί μεταλλάξεις μπορεί δυνητικά να προκαλέσει καρκίνο, είναι δηλαδή **καρκινογόνος παράγων**. Ο ιός Epstein - Barr, ο ιός της ηπατίτιδας Β και οι ιοί των θηλωμάτων έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση καρκίνου στον άνθρωπο
(Ν.ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ&Γ.ΧΑΝΤΗΚΩΝΤΗ&ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΟΥ.ΣΜ&ΓΕΩΡΓΑΤΟΥ.Μ&ΓΙΑΠΙ ΤΖΑΚΗΣ.Χ&ΛΑΚΚΑ.Λ&ΝΟΤΑΡΑΣ.Δ&ΦΛΩΡΕΝΤΙΝ, 2010).

2.5 ΤΥΠΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Οι τύποι του καρκίνου ποικίλλουν και διακρίνονται βάσει της προέλευσης των ιστών ή των κυττάρων που συμβαίνει η μετάλλαξη. Παρακάτω, παραθέτονται οι πιο βασικοί.

- **Καρκίνωμα:** Είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου και συνήθως αναπτύσσεται ως όγκος. Προέρχεται από τα επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία καλύπτουν την επιφάνεια του δέρματος, τα εσωτερικά όργανα και τους αδένες. Οι τύποι καρκινώματος ποικίλλουν, όχι μόνο με βάση τα όργανα που επηρεάζουν, αλλά και με βάση τον ρυθμό που εξελίσσονται.
- **Μελάνωμα:** Εκδηλώνεται από τα μελανοκύτταρα, κύτταρα που παράγουν τη χρωστική στο δέρμα, στα μαλλιά και στα μάτια μας. Το μελάνωμα είναι η πιο επιθετική και απειλητική μορφή καρκίνου του δέρματος, διότι μπορεί να προκαλέσει γρήγορα μεταστάσεις και είναι δυνητικά θανατηφόρο. Η έκθεση στον ήλιο, η κληρονομικότητα, το ασθενές ανοσοποιητικό σύστημα και η εφαρμογή σολάριουμ (solarium) αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο για την εμφάνιση μελανώματος.
- **Σάρκωμα:** Αυτός ο τύπος καρκίνου προέρχεται από ιστούς του ανθρωπίνου σώματος, όπως τα οστά (οστεοσάρκωμα) ή τα <<μαλακά μόρια>>, δηλαδή τους μύες, τα νεύρα, τα αγγεία, τους χόνδρους και τον συνδετικό ή λιπώδη ιστό (σαρκώματα μαλακών μορίων). Τα δεύτερα είναι τα πιο συνηθισμένα.
- **Λέμφωμα:** Προέρχεται από τα λευκοκύτταρα μέσα στο λεμφικό σύστημα, για παράδειγμα, σε ένα λεμφαδένα. Κύριο και συνηθέστερο σύμπτωμα αποτελεί η λεμφαδενική διόγκωση.
- **Λευχαιμία:** Αυτός ο τύπος καρκίνου προέρχεται από τους ιστούς που παράγουν τα κύτταρα του αίματος, όπως είναι ο μυελός των οστών και προκαλεί την παραγωγή ανώμαλων μορφών κυττάρων. Όταν το άτομο νοσήσει από λευχαιμία, στο μυελό των οστών παρατηρείται μία υπερπαραγωγή παθολογικών (στη μορφή και στη λειτουργία) λευκών αιμοσφαιρίων. Είναι η συχνότερη κακοήθης νεοπλασματική νόσος της παιδικής ηλικίας. Υπάρχει θεραπεία με ποσοστό επιτυχίας πάνω από 80%.
- **Όγκοι εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού:** Αυτοί οι όγκοι αναπτύσσονται στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό και συνήθως περιορίζονται εκεί. Συχνά είναι μεταστατικοί όγκοι από καρκίνους σε άλλα σημεία του σώματος. (H.REIS, 2018)



2.6 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Σήμερα, οι βασικές θεραπευτικές μέθοδοι για τον καρκίνο είναι η χειρουργική επέμβαση, η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία και η ανοσοθεραπεία.

Η χειρουργική επέμβαση χρησιμοποιείται, όπου επιτρέπεται, για την αφαίρεση του όγκου, είτε για πλήρη ίαση του καρκίνου, είτε για ανακούφιση των συμπτωμάτων του. Αποτελεί τον παλαιότερο τρόπο θεραπείας του καρκίνου και παραμένει αποτελεσματικός για πολλούς τύπους καρκίνου σήμερα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, συνδυάζεται με χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία.

Στην ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται ακτινοβολία για να μεταφερθούν σωματίδια υψηλής ενέργειας στην περιοχή του καρκίνου, στοχεύει δηλαδή στην συγκεκριμένη περιοχή του σώματος που απειλείται. Τα σωματίδια της ακτινοβολίας καταστρέφουν το DNA των καρκινικών κυττάρων, με αποτέλεσμα να μην μπορούν πλέον να αναπτυχθούν και να διαιρεθούν. Η δόση της ακτινοβολίας καθορίζεται από τον τύπο, το μέγεθος και τη θέση του καρκίνου. Ωστόσο, η διαδικασία αυτή, βλάπτει και υγιή κύτταρα.

Η χημειοθεραπεία από την άλλη, χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων στην περίπτωση που έχει γίνει ήδη μετάσταση και σκοτώνει τα μολυσμένα κύτταρα σε ολόκληρο το σώμα.

Ισχυρά φάρμακα, τοξικά για τα διαιρούμενα κύτταρα, ταξιδεύουν μέσω του αίματος καταστρέφοντας τα καρκινικά κύτταρα. Όμως, με αυτήν την διαδικασία, ενδέχεται να πληγωθούν και υγιή κύτταρα του οργανισμού που βρίσκονται στη φάση της διαίρεσης, όπως τα κύτταρα του επιθηλίου του εντέρου, του αίματος, του δέρματος, κλπ. Εξαιτίας αυτού, η χημειοθεραπεία μπορεί να συνοδεύεται από παρενέργειες, όπως απώλεια τριχών, αίσθημα ναυτίας, εμετό, κόπωση και άλλες, οι οποίες συνήθως υποχωρούν μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Ανοσοθεραπεία είναι οποιαδήποτε θεραπεία χρησιμοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα για την καταπολέμηση των ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου.

(Ν.ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ&Γ.ΧΑΝΤΗΚΩΝΤΗ&ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΟΥ.ΣΜ&ΓΕΩΡΓΑΤΟΥ.Μ&ΓΙΑΠΙ ΤΖΑΚΗΣ.Χ&ΛΑΚΚΑ.Λ&ΝΟΤΑΡΑΣ.Δ&ΦΛΩΡΕΝΤΙΝ, 2010) Εδώ, η προσπάθεια επικεντρώνεται στο να ενεργοποιηθεί το ανοσοβιολογικό σύστημα του οργανισμού και ειδικότερα τα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα που δρουν εναντίον των καρκινικών κυττάρων. Η ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «αναστολείς σημείων ελέγχου» (checkpoint inhibitors), είναι η πιο ευρέως εφαρμοσμένη μορφή ανοσοθεραπείας στον καρκίνο (INSTITUTE, 2022).

Ο καρκίνος είναι μία χρόνια και συχνά ιάσιμη νόσος ιδιαίτερα εάν διαγνωσθεί έγκαιρα. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, εκτιμάται ότι ένα ποσοστό άνω του 30% των καρκίνων μπορεί να προληφθεί ενώ εάν διαγνωστούν έγκαιρα θεραπεύονται σε ποσοστό άνω του 40%. Επιπλέον, έρευνες για τον καρκίνο διεξάγονται και προχωρούν καθημερινά, αφήνοντας ανοιχτή την προοπτική της γονιδιακής θεραπείας, ενώ υπάρχουν και αισιόδοξες προσπάθειες για την ανάπτυξη εμβολίων κατά συγκεκριμένων μορφών καρκίνου.

2.7 ΑΥΤΟΝΟΜΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΡΟΣΗΜΟΥ

Σε αυτό το σημείο του δεύτερου κεφαλαίου θα παραθέσουμε ορισμένες αρχές από την θεωρία των διαφορικών εξισώσεων, που είναι απαραίτητες για την ανάλυση των μοντέλων μας στο επόμενο κεφάλαιο. Ένα από τα βασικά ερωτήματα με τα οποία ασχολείται η Ποιοτική Θεωρία των διαφορικών εξισώσεων και θα μας απασχολήσει, είναι η ασυμπτωτική συμπεριφορά της λύσης και η συνεχής εξάρτηση αυτής από τις αρχικές συνθήκες.

2.7.1 ΑΥΤΟΝΟΜΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Συστήματα της μορφής:

$$x'(t) = f(x(t)), \quad (6)$$

όπου η συνάρτηση f δεν εξαρτάται από την ανεξάρτητη μεταβλητή t , ονομάζονται **αυτόνομα συστήματα διαφορικών εξισώσεων**. Σε αντίθεση, τα μη αυτόνομα συστήματα αποδίδουν την άμεση χρονική εξάρτηση της συνάρτησης f από τον χρόνο και είναι της μορφής

$$x'(t) = f(t, x(t)).$$

Παρακάτω, παραθέτουμε ένα θεώρημα που δείχνει την ανεξαρτησία του αρχικού χρόνου t_0 στα αυτόνομα συστήματα.

Θεώρημα: Για όλα τα $t, t_0 \in \mathbb{R}$ και $x^0 \in D \subseteq \mathbb{R}^n$, για τα οποία υπάρχει η λύση $x(t, t_0, x^0)$ του συστήματος (6), ισχύει:

$$x(t, t_0, x^0) = x(t - t_0, 0, x^0), \text{ για κάθε } t, t_0 \in \mathbb{R}.$$

Συμπεραίνουμε πως ο αρχικός χρόνος t_0 δεν έχει καμία ιδιαίτερη σημασία και μπορούμε να θεωρούμε πάντα χωρίς βλάβη της γενικότητας ότι το $t_0 = 0$.

2.7.2 ΧΩΡΟΣ ΦΑΣΕΩΝ

Θεωρούμε σύστημα της μορφής:

$$x' = f(x, y),$$

$$y' = g(x, y),$$

όπου οι f, g καθώς και οι πρώτες μερικές παραγώγους τους είναι συνεχείς σε κάποιο τόπο Ω του xy -επιπέδου και $x = x(t), y = y(t)$ οι άγνωστες συναρτήσεις. Ας υποθέσουμε ότι συμβαίνει να ξέρουμε μια λύση για το σύστημα για μια συγκεκριμένη αρχική συνθήκη. Αυτή η λύση θα ήταν ένα ζεύγος συναρτήσεων $x(t)$ και $y(t)$. Εάν κατασκευάσουμε ένα χώρο με συντεταγμένες (x, y) τότε η λύση $(x(t), y(t))$ αντιστοιχεί σε ένα σημείο που κινείται κατά μήκος μιας καμπύλης σε αυτό τον χώρο. Αυτή η καμπύλη καλείται **τροχιά**, και ο χώρος που περιέχει το σύνολο των τροχιών του συστήματος καλείται **χώρος φάσεων**. Ο φασικός χώρος γεμίζει εντελώς με τις τροχιές, δεδομένου ότι κάθε σημείο μπορεί να χρησιμεύσει σαν αρχική συνθήκη (Δ.ΣΟΥΡΛΑΣ, ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΔΥΝΑΜΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ, 2010). Επισυνάπτοντας ένα βέλος στην κάθε τροχιά μπορεί να υποδειχθεί η κατεύθυνση προς την οποία κινείται το (x, y) καθώς αυξάνεται το t . Η κλίση της τροχιάς δίνεται από τη σχέση:

$$\frac{dy}{dx} = \frac{g(x, y)}{f(x, y)}.$$

Η τροχιά είναι κάθετη σε οποιοδήποτε (x, y) όπου $g(x, y) \neq 0, f(x, y) = 0$ και οριζόντια όπου $g(x, y) = 0, f(x, y) \neq 0$.

Συμπερασματικά, οι τροχιές του χώρου φάσεων είναι μείζονος σημασίας, καθώς συμβαίνει πολλές φορές να ενδιαφερόμαστε για την σχέση της μιας μεταβλητής με την άλλη, αφήνοντας σε δεύτερη μοίρα την ακριβή εξέλιξη της κάθε μιας με το χρόνο.

2.7.3 ΣΗΜΕΙΑ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ

Σημείο ισορροπίας ή **κρίσιμο σημείο** ή **στάσιμο σημείο** του συστήματος (6) ονομάζεται ένα σημείο $x_0 \in D \subseteq \mathbb{R}^n$ για το οποίο ισχύει $f(x_0) = 0$. Το όνομα εκφράζει την ιδιότητα ότι ένα σύστημα με αρχική συνθήκη στο σημείο ισορροπίας παραμένει σε αυτό το σημείο για κάθε χρόνο.

Η σημασία των κρίσιμων σημείων πέρα του ότι αποτελούν λύση του συστήματος (6), έγκειται στο γεγονός ότι η φύση και η θέση τους καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την συμπεριφορά (γεωμετρική) όλων των άλλων τροχιών στο χώρο φάσεων.

Σχετικά με το αυτόνομο σύστημα (6) μπορούμε να διατυπώσουμε τις ακόλουθες διαπιστώσεις:

- i) Από κάθε σημείο x_0 του χώρου φάσεων περνά μοναδική τροχιά,
- ii) Τροχιά που ξεκινά από σημείο που δεν είναι κρίσιμο, δεν μπορεί να φτάσει σε κρίσιμο σημείο σε πεπερασμένο χρόνο.

- iii) Τροχιά που περνάει από μη-κρίσιμο σημείο μια τουλάχιστον φορά δεν μπορεί να ξαναπεράσει, εκτός και αν η τροχιά είναι κλειστή. Τότε, η τροχιά αντιστοιχεί σε περιοδική λύση.

Συγκεντρωτικά, για μια τροχιά ενός αυτόνομου συστήματος υπάρχουν οι παρακάτω δυνατότητες:

- a) Είναι κρίσιμο σημείο,
- b) Πλησιάζει ένα κρίσιμο σημείο, καθώς το $t \rightarrow \infty$,
- c) Κινείται σε κλειστή καμπύλη (περιοδική λύση),
- d) Πλησιάζει μια κλειστή τροχιά,
- e) Τείνει στο άπειρο καθώς το $t \rightarrow +\infty$ (μη φραγμένη λύση) (Ν.ΣΤΑΥΡΑΚΑΚΗΣ, 2019).

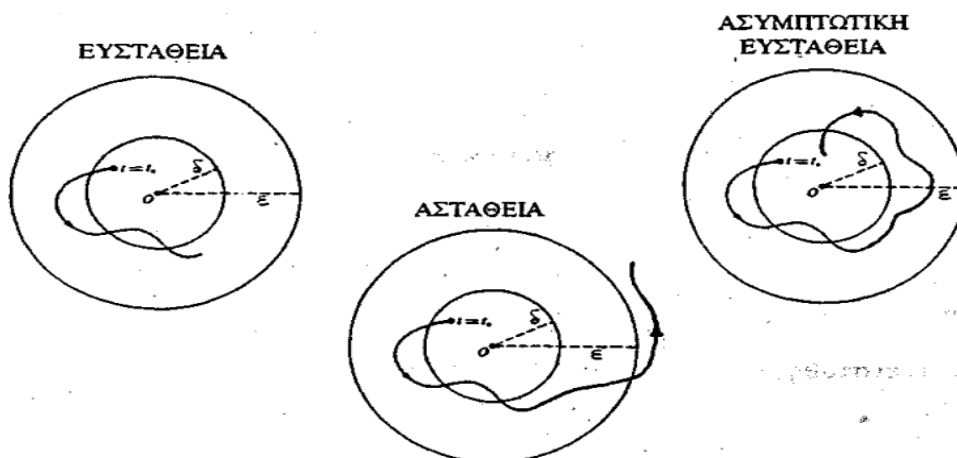
2.7.4 ΕΥΣΤΑΘΕΙΑ ΣΗΜΕΙΩΝ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ

Στα συστήματα διαφορικών εξισώσεων, ένα ερώτημα ιδιαίτερης σημασίας είναι αν η μετατόπιση από το σημείο ισορροπίας προκαλεί επαναφορά, περιφορά ή απομάκρυνση από την αρχική θέση ισορροπίας. Οι τρεις αυτές δυνατότητες περιγράφονται από τις έννοιες της ασυμπτωτικής ευστάθειας, της ευστάθειας και της αστάθειας αντίστοιχα. Παρακάτω παρατίθεται ο ορισμός της ευστάθειας κατά Lyapunov.

Ορισμός: Έστω x_0 ένα κρίσιμο σημείο του αυτόνομου συστήματος $x' = f(x)$. Τότε το x^0 ονομάζεται:

- i. **Ευσταθές**, αν για κάθε $\varepsilon > 0$ υπάρχει $\delta = \delta(\varepsilon) > 0$, έτσι ώστε η σχέση $|x(0) - x^0| < \delta$ να συνεπάγεται ότι $|x(t) - x^0| < \varepsilon$, για κάθε $t \geq 0$,
- ii. **Ασυμπτωτικά ευσταθές**, αν είναι ευσταθές και επιπλέον $\lim_{t \rightarrow \infty} |x(t) - x^0| = 0$,
- iii. **Ασταθές**, αν δεν είναι ευσταθές.

Σχηματικά έχουμε (Ι.Γ.ΣΤΡΑΤΗΣ, 1992):



2.7.5 ΕΥΣΤΑΘΕΙΑ ΓΡΑΜΜΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ

Θεωρούμε το γραμμικό αυτόνομο σύστημα με σταθερούς συντελεστές

$$x'(t) = Ax(t), t \in \mathbb{R}$$

όπου A πίνακας σταθερών $n \times n$ με $\det(A) = |A| \neq 0$. Είναι φανερό ότι η αρχή είναι το μοναδικό στάσιμο σημείο του συστήματος.

Από το θεώρημα ευστάθειας γραμμικών συστημάτων διακρίνουμε τις εξής περιπτώσεις για το κρίσιμο σημείο $x^0 = 0 \in \mathbb{R}^n$:

- Είναι ασυμπτωτικά ευσταθές αν τα πραγματικά μέρη όλων των ιδιοτιμών του πίνακα A είναι αρνητικά,
- Είναι ευσταθές αν ο πίνακας A έχει ένα τουλάχιστον ζεύγος απλών φανταστικών ιδιοτιμών και για τις υπόλοιπες ιδιοτιμές ισχύει ο χαρακτηρισμός της περίπτωσης (a),
- Είναι ασταθές σε όλες τις άλλες περιπτώσεις.

2.7.6 ΕΥΣΤΑΘΕΙΑ ΣΧΕΔΩΝ ΓΡΑΜΜΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΣΤΟ \mathbb{R}^2 -ΓΡΑΜΜΙΚΟΠΟΙΗΣΗ

Θεωρούμε το μη-γραμμικό αυτόνομο σύστημα στο επίπεδο

$$\begin{aligned} x'(t) &= f(x, y), \\ y'(t) &= g(x, y), \end{aligned} \tag{7}$$

όπου $x = x(t), y = y(t)$, του οποίου η αρχή $(0,0)$ αποτελεί ένα κρίσιμο σημείο, δηλαδή, όπως εξηγήσαμε και παραπάνω, $f(0,0) = g(0,0) = 0$. Υποθέτουμε ότι μπορούμε να γράψουμε το σύστημά μας στη μορφή

$$\begin{aligned}x' &= ax + by + f_1(x, y), \quad a, b \in \mathbb{R}, \\y' &= cx + dy + g_1(x, y), \quad c, d \in \mathbb{R},\end{aligned}$$

για το οποίο ισχύουν τα ακόλουθα:

$$\lim_{r \rightarrow \infty} \frac{f_1(x, y)}{r} = \lim_{r \rightarrow \infty} \frac{g_1(x, y)}{r} = 0, \quad \text{όπου } r = \sqrt{x^2 + y^2}.$$

Όταν πληρούνται αυτές οι προϋποθέσεις, το (7) ονομάζεται **σχεδόν γραμμικό σύστημα** γύρω από το σημείο (0,0). Το δε γραμμικό σύστημα:

$$\begin{aligned}x'(t) &= ax(t) + by(t), \\y'(t) &= cx(t) + dy(t),\end{aligned}$$

όπου $a, b, c, d \in \mathbb{R}$ αποτελεί το **γραμμικοποιημένο σύστημα** αντίστοιχο του (7) γύρω από την αρχή (0,0).

Ορισμός: Αν για το στάσιμο σημείο (ξ, η) του συστήματος (7) ισχύει:

$$J[f, g](\xi, \eta) = \begin{vmatrix} f_x(\xi, \eta) & f_y(\xi, \eta) \\ g_x(\xi, \eta) & g_y(\xi, \eta) \end{vmatrix} \neq 0,$$

τότε αυτό ονομάζεται **υπερβολικό ή απλό στάσιμο σημείο** του (7).

Σε αυτό το σημείο θα διατυπώσουμε ένα θεώρημα που αφορά το είδος της ευστάθειας των υπερβολικών στάσιμων σημείων ενός σχεδόν γραμμικού συστήματος.

Θεώρημα Hartman-Grobman: Έστω ότι το (ξ, η) αποτελεί **υπερβολικό στάσιμο σημείο** του σχεδόν γραμμικού συστήματος:

$$\begin{aligned}x' &= f(x, y), \\y' &= g(x, y).\end{aligned}$$

Τότε, σε μια γειτονιά του (ξ, η) , το σχεδόν γραμμικό σύστημα και το αντίστοιχο γραμμικοποιημένο σύστημα:

$$\begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix}' = \begin{pmatrix} f_x(\xi, \eta) & f_y(\xi, \eta) \\ g_x(\xi, \eta) & g_y(\xi, \eta) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix} \quad (8)$$

έχουν τοπολογικά ισοδύναμα επίπεδα φάσεων, δηλαδή το ίδιο είδος ευστάθειας, εκτός της περίπτωσης που το στάσιμο σημείο (ξ, η) αποτελεί κέντρο για το γραμμικοποιημένο σύστημα (8). (Ν.ΣΤΑΥΡΑΚΑΚΗΣ, 2019)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Στο παρόν κεφάλαιο θα αναπτύξουμε μερικά μαθηματικά μοντέλα που αφορούν στην καταπολέμηση του καρκίνου με διαφορετικούς τρόπους αντιμετώπισης καθώς και με συνδυασμό αυτών. Στόχος μας είναι να μελετήσουμε τα μοντέλα σε βάθος χρόνου και να διαπιστώσουμε την αποτελεσματικότητά τους.

3.1.1 ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Ένας από τους κύριους λόγους για την αποτυχία της θεραπείας είναι η ανάπτυξη ανθεκτικότητας στα φάρμακα. Πρόκειται για ένα θεμελιώδες πρόβλημα, καθώς ο καρκίνος που γίνεται ανθεκτικός σε όλα τα διαθέσιμα φάρμακα μπορεί να αφήσει τον ασθενή χωρίς θεραπευτικές εναλλακτικές λύσεις. Η ανθεκτικότητα στα φάρμακα μπορεί να είναι είτε προσωρινή, αν προκύψει από χρωμοσωμικές μεταλλάξεις (γονιδιακές ενισχύσεις), είτε μόνιμη, αν είναι συνέπεια σημειακών μεταλλάξεων δηλαδή τυχαίων γενετικών αλλαγών κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης.

Τα μοντέλα παρακάτω αφορούν απόλυτη αντοχή στα φάρμακα η οποία υποθέτουμε ότι προκαλείται μόνο από τυχαίες γενετικές σημειακές μεταλλάξεις.

3.1.2 ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΩΝ CHRISTIAN TOMASETTI & DORON LEVY

Η ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΕΝΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Ξεκινάμε με την περίπτωση της ανθεκτικότητας σε ένα μόνο φάρμακο. Κατά συνέπεια, ακολουθούμε δύο πληθυσμούς, ο πρώτος αποτελείται από καρκινικά κύτταρα ευαίσθητα στο φάρμακο, ενώ ο δεύτερος από μεταλλαγμένα ανθεκτικά καρκινικά κύτταρα. Υποθέτουμε ότι ο καρκίνος αναπτύσσεται εκθετικά σύμφωνα με το μοντέλο “log kill” καθώς και ότι η φαρμακευτική θεραπεία αρχίζει την χρονική στιγμή t^* . Έτσι, το μοντέλο μας μπορεί να γραφτεί ως εξής:

$$\begin{cases} N'(t) = (L - D)N(t) \\ R'(t) = (L - D)R(t) + uN(t) \end{cases} \text{ για } t \leq t^*,$$

$$\begin{cases} N'(t) = (L - D - H)N(t) \\ R'(t) = (L - D)R(t) + uN(t) \end{cases} \text{ για } t > t^*,$$

όπου:

$N(t)$: καρκινικά κύτταρα που είναι ευαίσθητα στο φάρμακο την χρονική στιγμή t ,

$R(t)$: καρκινικά κύτταρα που έχουν υποστεί μετάλλαξη και είναι ανθεκτικά στο φάρμακο την χρονική στιγμή t ,

L : ποσοστό γέννησης κυττάρων,

D : ποσοστό θανάτου των κυττάρων,

u : ποσοστό μετάλλαξης των κυττάρων,

H : ποσοστό θανάτωσης των κυττάρων που προκαλείται από τα φάρμακα.

Υποθέτουμε ότι:

- $0 \leq D < L$ και $0 < u \ll 1$,
- $L - D < H$,
- τα ευαίσθητα κύτταρα έχουν ίδιους ρυθμούς γέννησης και θανάτου με τα ανθεκτικά,
- τα ευαίσθητα κύτταρα μεταλλάσσονται σε ανθεκτικά αλλά όχι το αντίστροφο (λογική υπόθεση καθώς όπως αναφέρθηκε παραπάνω δουλεύουμε σε σημειακές μεταλλάξεις και όχι σε γονιδιακές ενισχύσεις),
- ο χρόνος έναρξης της θεραπείας t^* μπορεί να συσχετιστεί με τον συνολικό αριθμό καρκινικών κυττάρων M ως εξής: $t^* = \frac{1}{L-D} \ln \frac{M}{N_0}$.

Ξεκινώντας, θα μελετήσουμε το μοντέλο μας προτού χορηγηθεί το φάρμακο, δηλαδή για $t \leq t^*$, όπου και υποθέτουμε ότι ένα ευαίσθητο στο φάρμακο κύτταρο διαιρείται σε ένα ευαίσθητο και σε ένα μεταλλαγμένο.

Έχουμε:

$$\begin{cases} N'(t) = (L - D)N(t) \\ R'(t) = (L - D)R(t) + uN(t) \end{cases} \text{ για } t \leq t^*, \quad (8_{1,2})$$

με αρχικές συνθήκες $(N(0), R(0)) = (N_0, 0)$.

Το σημείο ισορροπίας του συστήματός μας είναι το $(N(t), R(t)) = (0, 0)$.

Ορίζουμε $\vec{x}(t) = \begin{pmatrix} N(t) \\ R(t) \end{pmatrix}$ προκειμένου να μετατρέψουμε το σύστημά μας σε μορφή πίνακα. Έτσι παίρνουμε :

$$\vec{x}' = \begin{pmatrix} L - D & 0 \\ u & L - D \end{pmatrix} \vec{x}, \text{ με } \vec{x}(0) = \begin{pmatrix} N_0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Ονομάζουμε τον πίνακα:

$$\begin{pmatrix} L - D & 0 \\ u & L - D \end{pmatrix} = A$$

και τον όρο:

$$L - D = a > 0,$$

αφού $0 \leq D < L$ από υπόθεση.

Προκειμένου να μελετήσουμε την ευστάθεια του σημείου ισορροπίας θα χρειαστεί να υπολογίσουμε τις ιδιοτιμές του πίνακα A, μέσω της εξίσωσης:

$$\det(A - \lambda I) = 0 \Rightarrow \begin{vmatrix} a - \lambda & 0 \\ u & a - \lambda \end{vmatrix} = 0 \Rightarrow (a - \lambda)^2 = 0 \Rightarrow \lambda_1, \lambda_2 = a > 0.$$

Παρατηρώ ότι το σύστημα έχει **μια διπλή ιδιοτιμή, θετική**, επομένως το σημείο ισορροπίας είναι **ασταθές**.

Για να προχωρήσουμε σε περαιτέρω ανάλυση και να κατανοήσουμε καλύτερα τη λειτουργία του μοντέλου, θα χρειαστεί να υπολογίσουμε την αναλυτική λύση του συστήματός μας.

Επομένως, έχουμε την πρώτη μας ομογενή γραμμική διαφορική εξίσωση:

$$N'(t) = (L - D)N(t) \Rightarrow N'(t) - (L - D)N(t) = 0.$$

Θεωρούμε ότι τα ευαίσθητα καρκινικά κύτταρα στο φάρμακο $(N(t))$ είναι της μορφής:

$$N(t) = Ce^{rt}.$$

Τότε, η (δ_1) θα γίνει:

$$rCe^{rt} - (L - D)Ce^{rt} = 0$$

και με απαλοιφή όρων:

$$r - (L - D) = 0 \Rightarrow r = L - D.$$

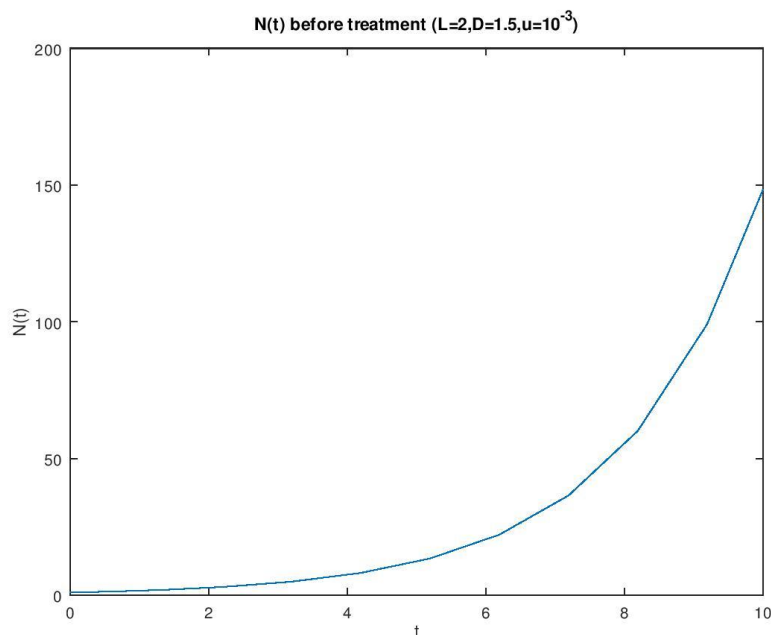
Έτσι, παίρνουμε ότι:

$$N(t) = Ce^{(L-D)t}.$$

Χρησιμοποιώντας την αρχική συνθήκη $N(0) = N_0$ έχουμε τελικά:

$$N(t) = N_0 e^{(L-D)t}.$$

πράγμα που σημαίνει πως τα καρκινικά κύτταρα ευαίσθητου τύπου αυξάνονται εκθετικά σε βάθος χρόνου με σταθερό ρυθμό για $t < t^*$, κάτι που επιβεβαιώνουμε και με το παρακάτω γράφημα, θεωρώντας $N_0 = 1$, $L = 2$, $D = 1.5$, $u = 10^{-3}$, $M = e^5$, $t^* = 10$:



ΓΡΑΦΗΜΑ 1: Η ΧΡΟΝΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΕΥΑΙΣΘΗΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ $N(t)$ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Για να λύσουμε αναλυτικά την (δ_2) αντικαθιστούμε την $N(t)$ που μόλις βρήκαμε στην $R'(t) = (L - D)R(t) + uN(t)$ και έτσι προκύπτει η μη ομογενής γραμμική διαφορική:

$$R'(t) = (L - D)R(t) + uN_0 e^{(L-D)t}.$$

Προχωράμε λύνοντας την αντίστοιχη ομογενή:

$$R'(t) - (L - D)R(t) = 0.$$

Αντίστοιχα με την (δ_1) θα πάρουμε ότι:

$$R(t) = C_1 e^{(L-D)t}.$$

Άρα, η γενική λύση θα είναι το άθροισμα της λύσης της ομογενούς με την μερική λύση $R_p(t)$:

$$R(t) = C_1 e^{(L-D)t} + R_p(t)$$

Υποθέτουμε ότι η μερική λύση είναι:

$$R_p(t) = C_2 t e^{(L-D)t},$$

άρα:

$$R'(t) = (C_1 e^{(L-D)t} + C_2 t e^{(L-D)t})' = (L - D)C_1 e^{(L-D)t} + C_2 e^{(L-D)t} + (L - D)C_2 t e^{(L-D)t}.$$

Αντικαθιστώντας τις $R(t), R'(t)$ στην (δ_2) παίρνουμε ότι:

$$\begin{aligned} & (L - D)C_1 e^{(L-D)t} + C_2 e^{(L-D)t} + (L - D)C_2 t e^{(L-D)t} \\ &= (L - D)C_1 e^{(L-D)t} + (L - D)C_2 t e^{(L-D)t} + uN_0 e^{(L-D)t} \\ &\Rightarrow C_2 e^{(L-D)t} = uN_0 e^{(L-D)t} \Rightarrow C_2 = uN_0. \end{aligned}$$

Έτσι:

$$R(t) = C_1 e^{(L-D)t} + uN_0 t e^{(L-D)t}.$$

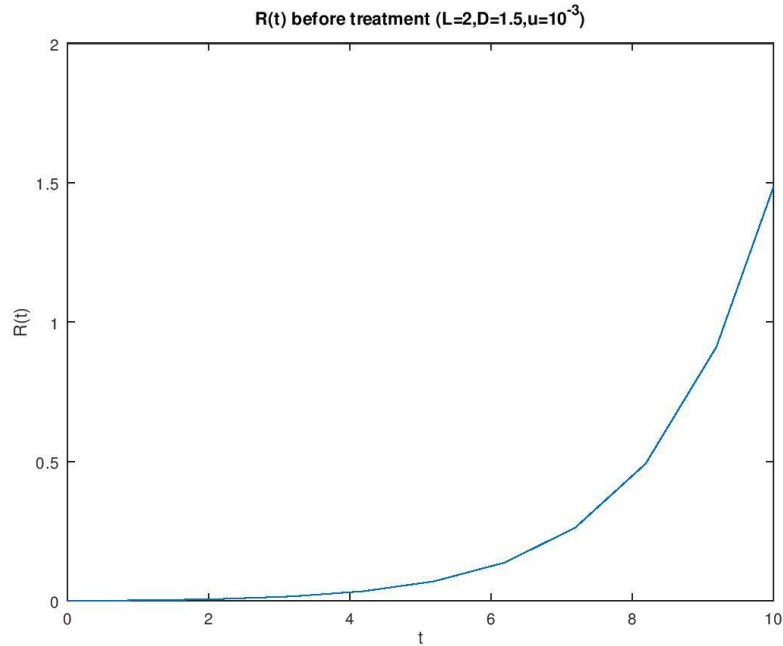
Για να υπολογίσουμε την C_1 χρησιμοποιούμε την αρχική συνθήκη:

$$R(0) = 0 \Rightarrow C_1 = 0.$$

Τελικά, τα ανθεκτικά κύτταρα πριν την θεραπεία, δίνονται από τον τύπο:

$$R(t) = uN_0 t e^{(L-D)t}.$$

Οι σταθερές u, N_0 είναι μη αρνητικές, επομένως τα ανθεκτικά κύτταρα αυξάνονται εκθετικά με την πάροδο του χρόνου όπως φαίνεται στο παρακάτω γράφημα, θεωρώντας $N_0 = 1, R_0 = 0, L = 2, D = 1.5, u = 10^{-3}, M = e^5, t^* = 10$:



ΓΡΑΦΗΜΑ 2: Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ $R(t)$ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΔΟ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
 Συνεχίζουμε την μελέτη του μοντέλου μας για το χρονικό διάστημα μετά την χορήγηση του φαρμάκου, δηλαδή για $t > t^*$.

Έχουμε:

$$\begin{cases} N'(t) = (L - D - H)N(t) \\ R'(t) = (L - D)R(t) + uN(t) \end{cases} \text{ για } t > t^*. \quad (9_{1,2})$$

με αρχικές συνθήκες $(N(t^*), R(t^*)) = (N^*, R^*)$.

Το σημείο ισορροπίας του συστήματός μας είναι πάλι το $(N(t), R(t)) = (0, 0)$.

Ορίζουμε $\vec{x}(t) = \begin{pmatrix} N(t) \\ R(t) \end{pmatrix}$. Έτσι παίρνουμε :

$$\vec{x}' = \begin{pmatrix} L - D - H & 0 \\ u & L - D \end{pmatrix} \vec{x}.$$

Έστω

$$\begin{pmatrix} L - D - H & 0 \\ u & L - D \end{pmatrix} = A^*$$

και

$$L - D = a > 0.$$

Για να μελετήσουμε την ευστάθεια υπολογίζουμε τις ιδιοτιμές του πίνακα A^* , από την εξίσωση:

$$\det(A^* - \lambda I) = 0 \Rightarrow \begin{vmatrix} a - H - \lambda & 0 \\ u & a - \lambda \end{vmatrix} = 0 \Rightarrow (a - H - \lambda)(a - \lambda) = 0$$

$$\Rightarrow \lambda = \alpha > 0 \text{ ή } \lambda = \alpha - H < 0 \text{ (καθώς } L - D - H < 0).$$

Παρατηρώ ότι το σύστημα έχει **μια θετική** ιδιοτιμή, επομένως αυτό αρκεί για να χαρακτηριστεί το σημείο ισορροπίας ως **ασταθές**.

Επιλύουμε το $(\mathcal{G}_{1,2})$ ξεκινώντας από την $(\mathcal{G}_1) \rightarrow N'(t) = (L - D - H)N(t)$.

Θεωρούμε ξανά ότι τα ευαίσθητα καρκινικά κύτταρα στο φάρμακο $(N(t))$ είναι της μορφής:

$$N(t) = Ze^{rt}.$$

Τότε, η (\mathcal{G}_1) θα γίνει:

$$rZe^{rt} - (L - D - H)Ze^{rt} = 0$$

και με απαλοιφή όρων

$$r - (L - D - H) = 0 \Rightarrow r = L - D - H.$$

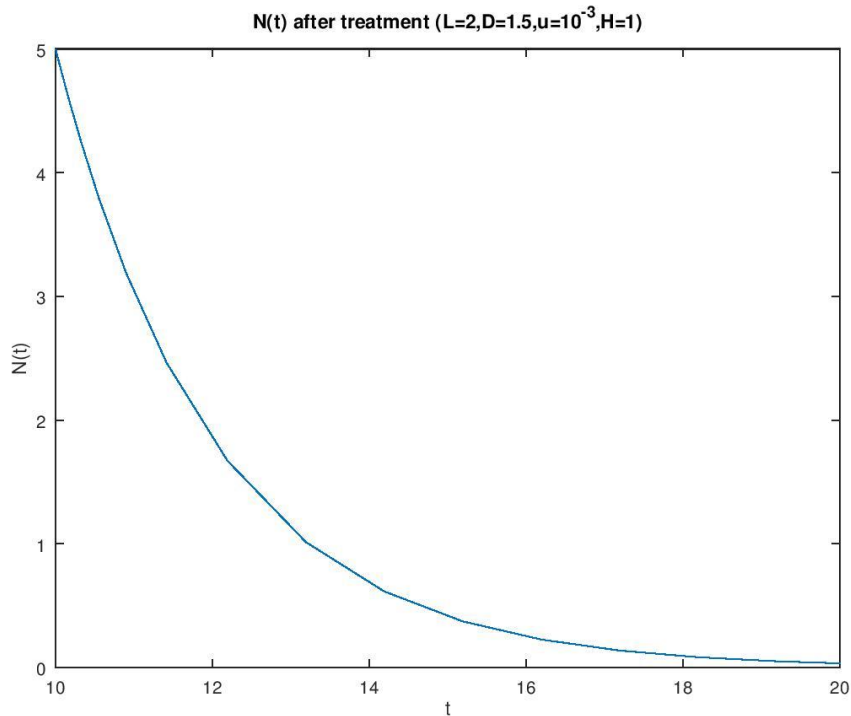
Έτσι, παίρνουμε ότι:

$$N(t) = Ze^{(L-D-H)t}.$$

Χρησιμοποιώντας την αρχική συνθήκη $N(t^*) = N^*$, έχουμε τελικά:

$$Z = \frac{N^*}{e^{(L-D-H)t^*}}.$$

Επειδή ο όρος $L - D - H < 0$ (από υπόθεση), φαίνεται πως τα ευαίσθητα καρκινικά κύτταρα συνεχώς θα μειώνονται, όπως και αναμέναμε λόγω θανάτωσης από το φάρμακο. Τα αποτελέσματα διακρίνονται και στο παρακάτω διάγραμμα, θεωρώντας $N^* = 5$, $L = 2$, $D = 1.5$, $u = 10^{-3}$, $H = 1$, $M = 5e^5$, $t^* = 10$:



ΓΡΑΦΗΜΑ 3: ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΕΥΑΙΣΘΗΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕ ΤΟ ΠΕΡΑΣΜΑ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Ομοίως, για την $(9_2) \rightarrow R'(t) = (L - D)R(t) + uN(t)$ αντικαθιστούμε την $N(t)$ και προκύπτει η μη ομογενής γραμμική διαφορική:

$$R'(t) = (L - D)R(t) + uZe^{(L-D-H)t}.$$

Προχωράμε λύνοντας την αντίστοιχη ομογενή:

$$R'(t) - (L - D)R(t) = 0.$$

Αντίστοιχα με την (8_1) θα πάρουμε ότι:

$$R(t) = Z_1 e^{(L-D)t}.$$

Άρα, η γενική λύση θα είναι το άθροισμα της λύσης της ομογενούς με την μερική λύση:

$$R(t) = Z_1 e^{(L-D)t} + R_{p2}(t).$$

Υποθέτουμε ότι η μερική λύση είναι:

$$R_{p2}(t) = Z_2 e^{(L-D-H)t},$$

Οπότε:

$$R'(t) = (Z_1 e^{(L-D)t} + Z_2 e^{(L-D-H)t})' = (L - D)Z_1 e^{(L-D)t} + (L - D - H)Z_2 e^{(L-D-H)t}.$$

Αντικαθιστώντας τις $R(t), R'(t)$ στην (θ_2) παίρνουμε ότι:

$$\begin{aligned} & (L - D)Z_1 e^{(L-D)t} + (L - D - H)Z_2 e^{(L-D-H)t} \\ &= (L - D)(Z_1 e^{(L-D)t} + Z_2 e^{(L-D-H)t}) + uZ e^{(L-D-H)t} \\ &\Rightarrow -HZ_2 e^{(L-D-H)t} = uZ e^{(L-D-H)t} \Rightarrow Z_2 = -\frac{uZ}{H}. \end{aligned}$$

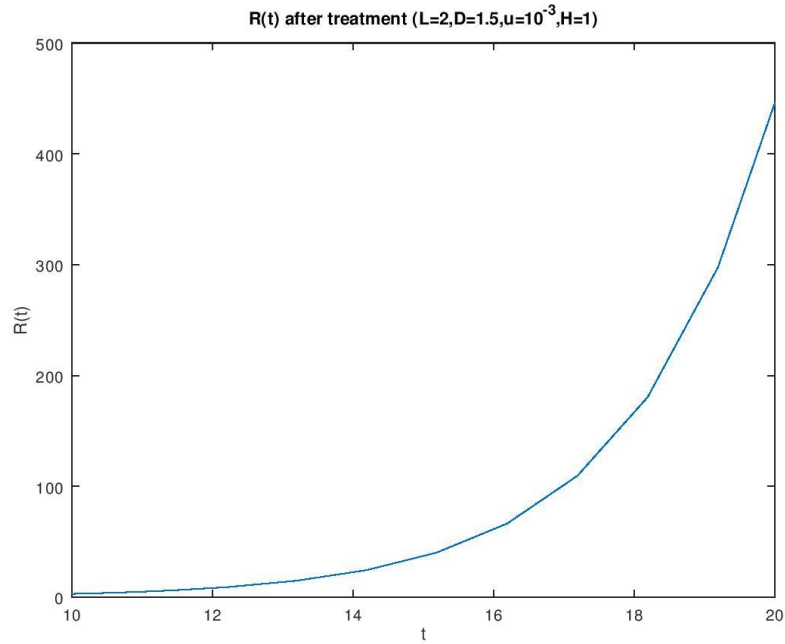
Έτσι καταλήγουμε στην:

$$R(t) = Z_1 e^{(L-D)t} - \frac{uZ}{H} e^{(L-D-H)t}.$$

Για να υπολογίσουμε την σταθερά $Z_1 \geq 0$ χρησιμοποιούμε την αρχική συνθήκη $R(t^*) = R^*$, οπότε:

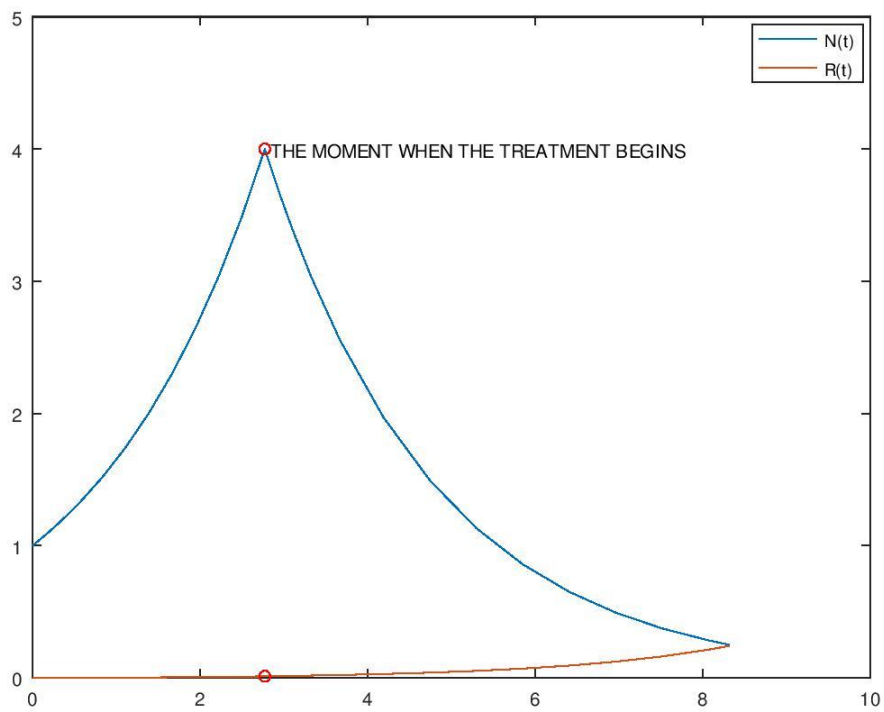
$$\begin{aligned} R^* &= Z_1 e^{(L-D)t^*} - \frac{uZ}{H} e^{(L-D-H)t^*} \\ &\Rightarrow \frac{R^* + \frac{uZ}{H} e^{(L-D-H)t^*}}{e^{(L-D)t^*}} = Z_1 \\ &\Rightarrow Z_1 = \frac{HR^* + uZ e^{(L-D-H)t^*}}{H e^{(L-D)t^*}}. \end{aligned}$$

Παρατηρούμε ότι παρότι τα ευαίσθητα κύτταρα σε βάθος χρόνου θα μηδενιστούν, τα ανθεκτικά κύτταρα θα συνεχίζουν να αυξάνονται και η θεραπεία απλώς θα επιβραδύνει το ρυθμό ανάπτυξής τους. Για $N^* = 5, R^* = 3, L = 2, D = 1.5, u = 10^{-3}, H = 1, M = 5e^5, t^* = 10$ παίρνουμε το διάγραμμα:

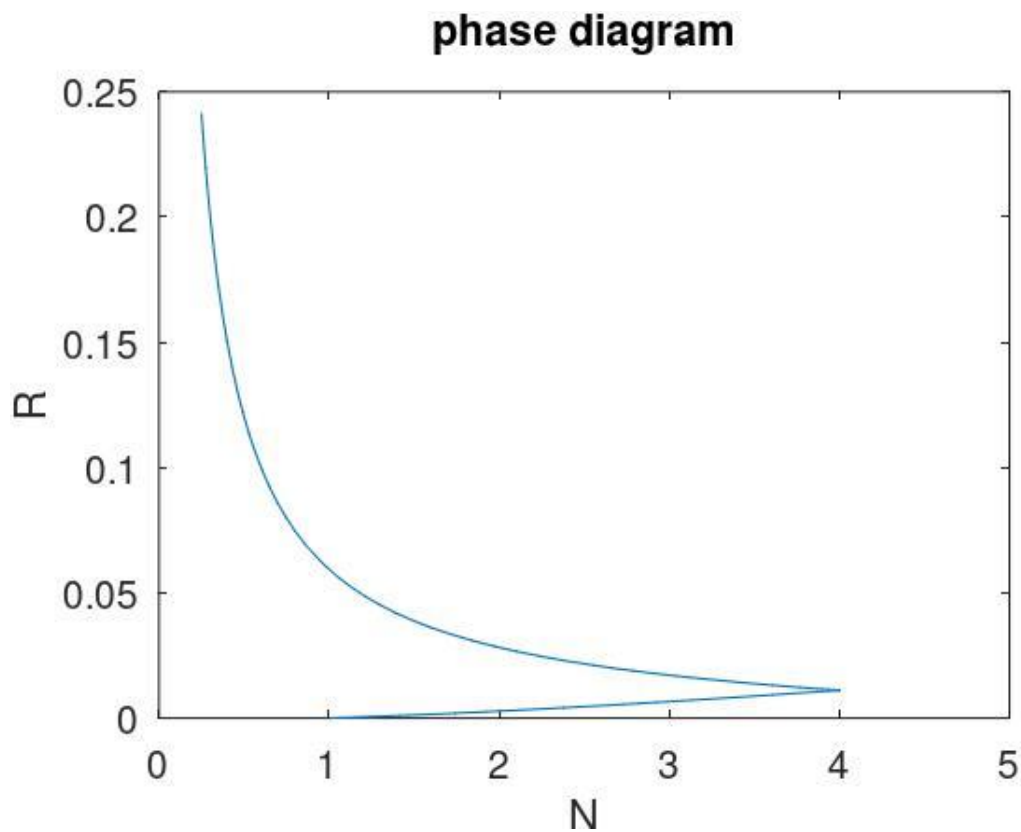


ΓΡΑΦΗΜΑ 4: Η ΧΡΟΝΟΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στη συνέχεια, παρουσιάζονται δύο επιπλέον γραφήματα για το μοντέλο μας. Στο πρώτο, φαίνεται η συνολική εξέλιξη των πληθυσμών μας από την χρονική στιγμή $t = 0$ μέχρι και το πέρας της θεραπείας, συνδυαστικά και για τους δύο πληθυσμούς. Το δεύτερο γράφημα αποτελεί το διάγραμμα φάσεων του μοντέλου μας και μας δείχνει την εξέλιξη της μιας μεταβλητής σε σχέση με την άλλη, χωρίς να φαίνεται η εξέλιξη κάθε μιας με το χρόνο. Για την κατασκευή των γραφημάτων δώσαμε στις παραμέτρους του μοντέλου μας τις εξής τιμές: $N_0 = 1$, $R_0 = 0$, $L = 2$, $D = 1.5$, $u = 10^{-3}$, $H = 1$, $M = 4$, $t^* = 2 \ln 4$.



ΓΡΑΦΗΜΑ 5: ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΟ ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΓΙΑ $N(t)$, $R(t)$, ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΓΡΑΦΗΜΑ 6: ΤΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΦΑΣΕΩΝ ΤΩΝ $N(t)$, $R(t)$, ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΔΥΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Συνεχίζοντας, εξετάζουμε την περίπτωση της θεραπείας όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα δύο φάρμακα. Τώρα έχουμε τέσσερις πληθυσμούς, τα καρκινικά κύτταρα που είναι ευαίσθητα και στα δύο φάρμακα, αυτά που είναι μεταλλαγμένα και ανθεκτικά στο φάρμακο 1, τα μεταλλαγμένα ως προς το φάρμακο 2, και τέλος, τα κύτταρα που είναι ανθεκτικά και στα δύο φάρμακα. Αντίστοιχα με πριν, υποθέτουμε ότι η θεραπεία ξεκινάει τη χρονική στιγμή t^* . Το μοντέλο μας γράφεται:

$$\begin{cases} N'(t) = (L - D)N(t) \\ R_1'(t) = (L - D)R_1(t) + uN(t) \\ R_2'(t) = (L - D)R_2(t) + uN(t) \\ R'(t) = (L - D)R(t) + uR_1(t) + uR_2(t) \end{cases}, \text{για } t \leq t^*$$

και

$$\begin{cases} N'(t) = (L - D - H)N(t) \\ R_1'(t) = (L - D - H)R_1(t) + uN(t) \\ R_2'(t) = (L - D - H)R_2(t) + uN(t) \\ R'(t) = (L - D)R(t) + uR_1(t) + uR_2(t) \end{cases}, \text{για } t > t^*,$$

όπου

$N(t)$: καρκινικά κύτταρα που είναι ευαίσθητα στο φάρμακο την χρονική στιγμή t ,

$R_1(t)$: καρκινικά κύτταρα που έχουν υποστεί μετάλλαξη και είναι ανθεκτικά στο φάρμακο 1 την χρονική στιγμή t ,

$R_2(t)$: καρκινικά κύτταρα που έχουν υποστεί μετάλλαξη και είναι ανθεκτικά στο φάρμακο 2 την χρονική στιγμή t ,

$R(t)$: καρκινικά κύτταρα που έχουν υποστεί μετάλλαξη και είναι ανθεκτικά και στα δύο φάρμακα την χρονική στιγμή t ,

L : ποσοστό γέννησης κυττάρων,

D : ποσοστό θανάτου των κυττάρων,

u : ποσοστό μετάλλαξης των κυττάρων,

H : ποσοστό θανάτωσης των κυττάρων που προκαλείται από τα φάρμακα.

Υποθέτουμε ότι:

- $0 \leq D < L$ και $0 < u \ll 1$,
- $L - D < H$,
- τα ευαίσθητα κύτταρα έχουν ίδιους ρυθμούς γέννησης και θανάτου με τα ανθεκτικά,
- τα ευαίσθητα κύτταρα μεταλλάσσονται σε ανθεκτικά αλλά όχι το αντίστροφο (λογική υπόθεση καθώς όπως αναφέρθηκε παραπάνω δουλεύουμε σε σημειακές μεταλλάξεις και όχι σε γονιδιακές ενισχύσεις),
- αν ένα κύτταρο είναι ήδη ανθεκτικό σε ένα φάρμακο δεν το καθιστά λιγότερο ευάλωτο στο συνδυασμό φαρμάκων, δηλαδή το H παραμένει αμετάβλητο,
- η πιθανότητα μιας σημειακής μετάλλαξης και κατά συνέπεια ο ρυθμός μετάλλαξης u είναι ο ίδιος για κάθε μη πλήρως ανθεκτική κατάσταση που μπορεί να βρίσκεται ένα κύτταρο,
- ο χρόνος έναρξης της θεραπείας t^* μπορεί να συσχετιστεί με τον συνολικό αριθμό καρκινικών κυττάρων M ως εξής: $t^* = \frac{1}{L-D} \ln \frac{M}{N_0}$.

Προχωράμε μελετώντας το μοντέλο μας προτού χορηγηθούν τα φάρμακα, δηλαδή για $t \leq t^*$, όπου και υποθέτουμε ότι ένα ευαίσθητο στο φάρμακο κύτταρο διαιρείται σε ένα ευαίσθητο και σε ένα μεταλλαγμένο.

Έχουμε:

$$\begin{cases} N'(t) = (L - D)N(t) \\ R_1'(t) = (L - D)R_1(t) + uN(t) \\ R_2'(t) = (L - D)R_2(t) + uN(t) \\ R'(t) = (L - D)R(t) + uR_1(t) + uR_2(t) \end{cases} \quad (10_{1,2,3,4})$$

με αρχικές συνθήκες $(N(0), R_1(0), R_2(0), R(0)) = (N_{01}, 0, 0, 0)$.

Το σημείο ισορροπίας του συστήματός μας είναι το:

$$(N(t), R_1(t), R_2(t), R(t)) = (0, 0, 0, 0).$$

Ορίζουμε $\vec{x}(t) = \begin{pmatrix} N(t) \\ R_1(t) \\ R_2(t) \\ R(t) \end{pmatrix}$ προκειμένου να μετατρέψουμε το σύστημά μας σε μορφή πίνακα.

Έτσι παίρνουμε :

$$\vec{x}' = \begin{pmatrix} L-D & 0 & 0 & 0 \\ u & L-D & 0 & 0 \\ u & 0 & L-D & 0 \\ 0 & u & u & L-D \end{pmatrix} \vec{x}.$$

Ονομάζουμε τον πίνακα

$$\begin{pmatrix} L-D & 0 & 0 & 0 \\ u & L-D & 0 & 0 \\ u & 0 & L-D & 0 \\ 0 & u & u & L-D \end{pmatrix} = A^{**}$$

και τον όρο:

$$L - D = a > 0,$$

αφού $0 \leq D < L$ (από υπόθεση).

Ακολουθούμε παρόμοια διαδικασία με το προηγούμενο μοντέλο και υπολογίζουμε τις ιδιοτιμές του πίνακα προκειμένου να ελέγξουμε την ευστάθεια του σημείου ισορροπίας:

$$\begin{aligned} \det(A^{**} - \lambda I) = 0 &\Rightarrow \begin{vmatrix} a-\lambda & 0 & 0 & 0 \\ u & a-\lambda & 0 & 0 \\ u & 0 & a-\lambda & 0 \\ 0 & u & u & a-\lambda \end{vmatrix} = 0 \\ &\Rightarrow (a-\lambda) \begin{vmatrix} a-\lambda & 0 & 0 \\ 0 & a-\lambda & 0 \\ u & u & a-\lambda \end{vmatrix} = 0 \\ &\Rightarrow (a-\lambda)^2 \begin{vmatrix} a-\lambda & 0 \\ u & a-\lambda \end{vmatrix} = 0 \\ &\Rightarrow (a-\lambda)^4 = 0 \Rightarrow \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4 = a > 0. \end{aligned}$$

Παρατηρώ ότι το σύστημα έχει **μια τετραπλή ιδιοτιμή, θετική**, επομένως το σημείο ισορροπίας είναι **ασταθές**.

Επιλύουμε το $(10_{1,2,3,4})$ ξεκινώντας από την $(9_1) \rightarrow N'(t) = (L - D)N(t)$.

Θεωρούμε ξανά ότι τα ευαίσθητα καρκινικά κύτταρα στο φάρμακο $(N(t))$ είναι της μορφής:

$$N(t) = Ge^{rt}.$$

Τότε, η 10_1 θα γίνει:

$$\begin{aligned} rGe^{rt} &= (L - D)Ge^{rt} \Rightarrow \\ rGe^{rt} - (L - D)Ge^{rt} &= 0 \end{aligned}$$

και με απαλοιφή όρων:

$$r - (L - D) = 0 \Rightarrow r = L - D.$$

Έτσι, παίρνουμε ότι:

$$N(t) = Ge^{(L-D)t}, G > 0.$$

Για τον υπολογισμό της σταθεράς G χρησιμοποιούμε την αρχική συνθήκη:

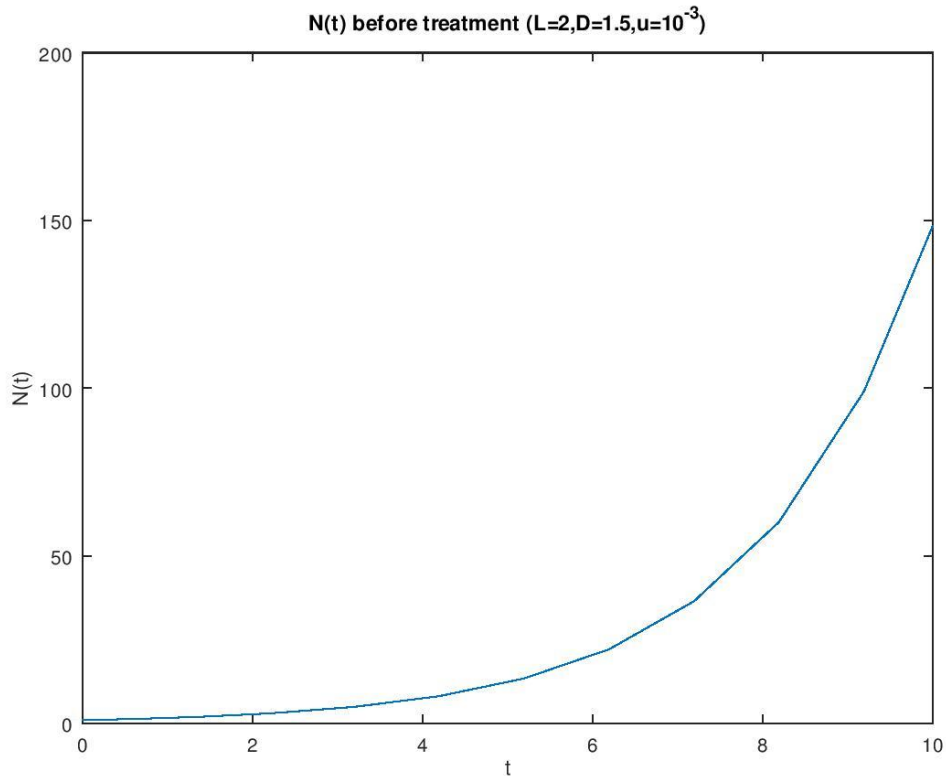
$$N(0) = N_{01} \Rightarrow G = N_{01}.$$

Τελικά:

$$N(t) = N_{01}e^{(L-D)t},$$

κάτι που σημαίνει πως τα καρκινικά κύτταρα ευαίσθητου τύπου αυξάνονται εκθετικά σε βάθος χρόνου με σταθερό ρυθμό για $t < t^*$.

Τα παραπάνω επιβεβαιώνουμε και με το παρακάτω γράφημα για $N_{01} = 1$, $L = 2$, $D = 1.5$, $u = 10^{-3}$, $M = e^5$, $t^* = 10$.



ΓΡΑΦΗΜΑ 7: Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για να λύσουμε αναλυτικά την (10_2) αντικαθιστούμε την $N(t)$ που μόλις βρήκαμε στην $R_1'(t) = (L - D)R_1(t) + uN(t)$ και έτσι προκύπτει η μη ομογενής γραμμική διαφορική:

$$R_1'(t) = (L - D)R_1(t) + uN_{01}e^{(L-D)t}.$$

Προχωράμε λύνοντας την αντίστοιχη ομογενή:

$$R_1'(t) - (L - D)R_1(t) = 0.$$

Αντίστοιχα με την (10_1) θα πάρουμε ότι:

$$R_1(t) = G_1 e^{(L-D)t}.$$

Άρα, η γενική λύση θα είναι το άθροισμα της λύσης της ομογενούς με την μερική λύση $R_{p_3}(t)$:

$$R_1(t) = G_1 e^{(L-D)t} + R_{p_3}(t).$$

Υποθέτουμε ότι η μερική λύση είναι:

$$R_{p_3}(t) = G_2 t e^{(L-D)t},$$

άρα

$$R_1'(t) = (G_1 e^{(L-D)t} + G_2 t e^{(L-D)t})' = (L - D)G_1 e^{(L-D)t} + G_2 e^{(L-D)t} + (L - D)G_2 t e^{(L-D)t}.$$

Αντικαθιστώντας τις $R_1(t), R_1'(t)$ στην (10_2) παίρνουμε ότι:

$$\begin{aligned} & (L - D)G_1 e^{(L-D)t} + G_2 e^{(L-D)t} + (L - D)G_2 t e^{(L-D)t} \\ &= (L - D)G_1 e^{(L-D)t} + (L - D)G_2 t e^{(L-D)t} + uN_{01} e^{(L-D)t} \\ &\Rightarrow G_2 e^{(L-D)t} = uN_{01} e^{(L-D)t} \Rightarrow G_2 = uN_{01}. \end{aligned}$$

Έτσι:

$$R_1(t) = G_1 e^{(L-D)t} + uN_{01} t e^{(L-D)t}.$$

Για τον υπολογισμό του G_1 χρησιμοποιούμε την αρχική συνθήκη:

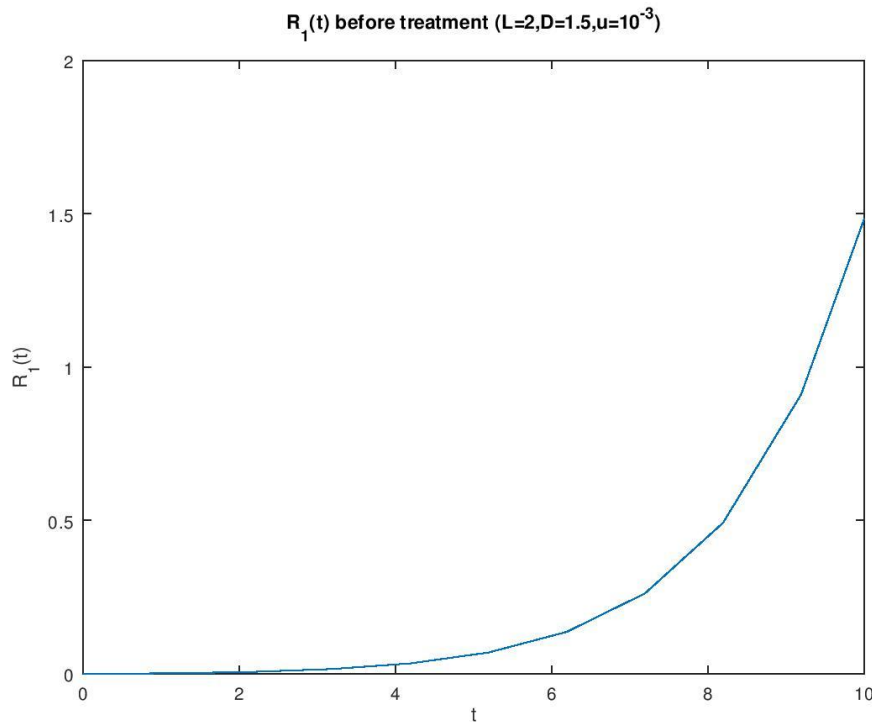
$$R_1(0) = 0 \Rightarrow G_1 = 0.$$

Τελικά:

$$R_1(t) = uN_{01} t e^{(L-D)t}.$$

Οι σταθερές u, N_{01} είναι μη αρνητικές, επομένως τα ανθεκτικά κύτταρα στο φάρμακο 1 αυξάνονται εκθετικά με την πάροδο του χρόνου όπως φαίνεται στο

παρακάτω γράφημα, για $N_{01} = 1$, $R_1(0) = 0$, $L = 2$, $D = 1.5$, $u = 10^{-3}$, $M = e^5$, $t^* = 10$:



ΓΡΑΦΗΜΑ 8: Η ΧΡΟΝΟΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ 1 ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

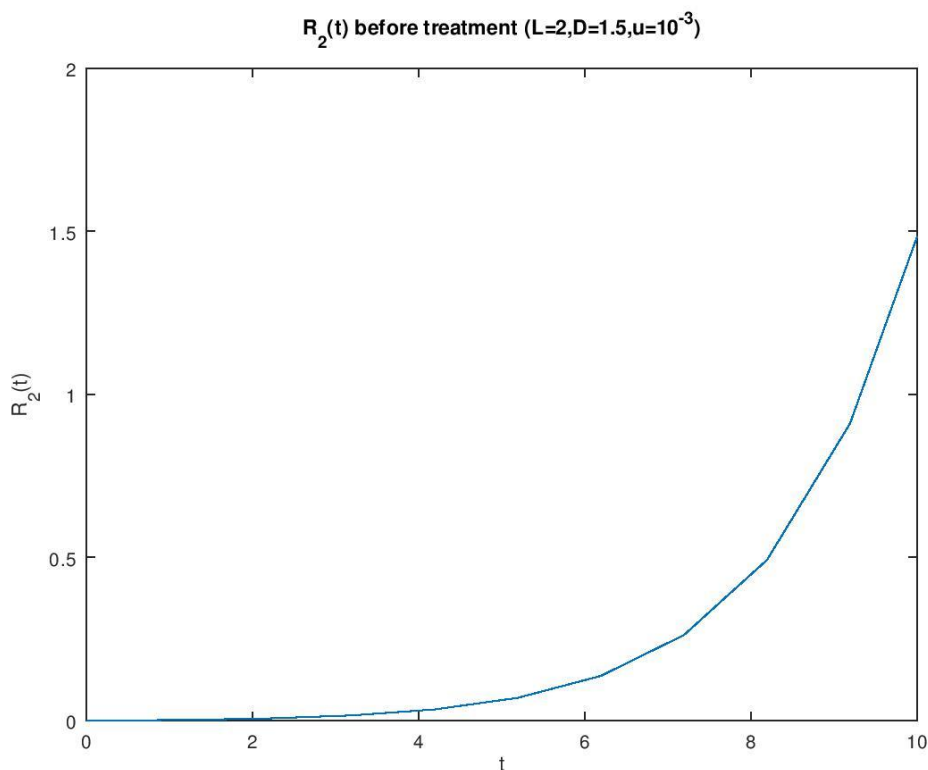
Συνεχίζουμε με την (10_3) , η οποία παρατηρούμε ότι είναι όμοια με την 10_2 απλώς αναφέρεται στην μεταβλητή $R_2(t)$, δηλαδή στα μεταλλαγμένα καρκινικά κύτταρα που είναι ανθεκτικά στο φάρμακο 2. Έτσι, σε αντιστοιχία με τα παραπάνω:

$$R_2(t) = G_3 e^{(L-D)t} + uN_{01} t e^{(L-D)t}.$$

Η σταθερά $G_3 = 0$ από την αρχική συνθήκη $R_2(0) = 0$ και τελικά:

$$R_2(t) = uN_{01} t e^{(L-D)t}.$$

Οι σταθερές N_{01}, u είναι μη αρνητικές, επομένως τα ανθεκτικά κύτταρα στο φάρμακο 2 αυξάνονται εκθετικά με την πάροδο του χρόνου όπως φαίνεται στο παρακάτω γράφημα, για $N_{01} = 1$, $R_2(0) = 0$, $L = 2$, $D = 1.5$, $u = 10^{-3}$, $M = e^5$, $t^* = 10$:



ΓΡΑΦΗΜΑ 9: Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ 2 ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Προχωράμε τώρα στην $(10_4) \rightarrow R'(t) = (L - D)R(t) + uR_1(t) + uR_2(t)$, όπου αντικαθιστούμε τα $R_1(t), R_2(t)$ που υπολογίσαμε. Έτσι, παίρνουμε:

$$R'(t) = (L - D)R(t) + 2u^2 N_{01} t e^{(L-D)t}$$

Λύνουμε την αντίστοιχη ομογενή:

$$R'(t) - (L - D)R(t) = 0.$$

Αντίστοιχα με τα προηγούμενα θα πάρουμε ότι:

$$R(t) = G_4 e^{(L-D)t}.$$

Η γενική λύση θα είναι το άθροισμα της λύσης της ομογενούς με την μερική λύση $R_{p_4}(t)$:

$$R(t) = G_4 e^{(L-D)t} + R_{p_4}(t).$$

Υποθέτουμε ότι η μερική λύση είναι της μορφής:

$$R_{p_4}(t) = t e^{(L-D)t} (A_0 t + B_0) = t^2 e^{(L-D)t} A_0 + t e^{(L-D)t} B_0$$

και

$$\begin{aligned}
R'(t) &= (G_4 e^{(L-D)t} + t^2 e^{(L-D)t} A_0 + t e^{(L-D)t} B_0)' \\
&= (L-D)G_4 e^{(L-D)t} + 2tA_0 e^{(L-D)t} + t^2 A_0(L-D)e^{(L-D)t} + B_0 e^{(L-D)t} \\
&\quad + tB_0(L-D)e^{(L-D)t}.
\end{aligned}$$

Αντικαθιστώντας τις $R(t), R'(t)$ στην (10₄) παίρνουμε ότι:

$$\begin{aligned}
&(L-D)G_4 e^{(L-D)t} + 2tA_0 e^{(L-D)t} + t^2 A_0(L-D)e^{(L-D)t} + B_0 e^{(L-D)t} \\
&\quad + tB_0(L-D)e^{(L-D)t} \\
&= (L-D)G_4 e^{(L-D)t} + t^2 A_0(L-D)e^{(L-D)t} + tB_0(L-D)e^{(L-D)t} \\
&\quad + 2u^2 N_{01} t e^{(L-D)t} \\
&\Rightarrow 2tA_0 e^{(L-D)t} + B_0 e^{(L-D)t} = 2u^2 N_{01} t e^{(L-D)t} \\
&\Rightarrow 2A_0 t + B_0 = 2u^2 N_{01} t \\
&\Rightarrow B_0 = 0, A_0 = u^2 N_{01}.
\end{aligned}$$

Έτσι:

$$R(t) = G_4 e^{(L-D)t} + t^2 e^{(L-D)t} u^2 N_{01}.$$

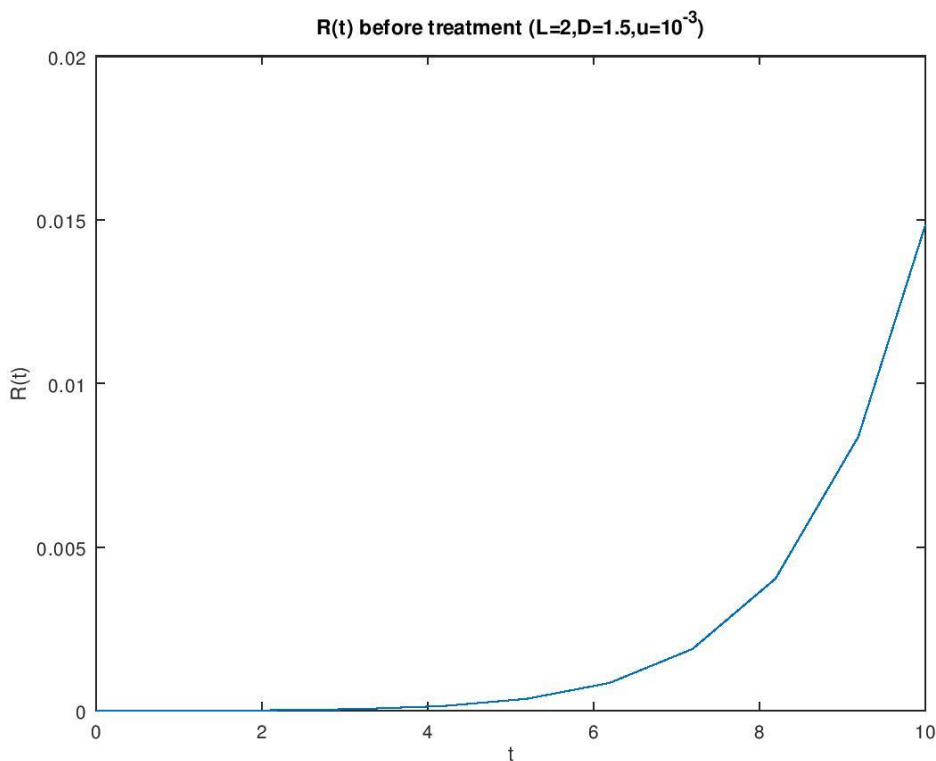
Για τον υπολογισμό του G_4 χρησιμοποιούμε την αρχική συνθήκη:

$$R(0) = 0 \Rightarrow G_4 = 0.$$

Τελικά:

$$R(t) = t^2 e^{(L-D)t} u^2 N_{01}.$$

Ο εκθέτης $L - D > 0$ και έτσι τα ανθεκτικά κύτταρα και στα δύο φάρμακα αυξάνονται εκθετικά με την πάροδο του χρόνου όπως φαίνεται στο παρακάτω γράφημα, για $N_{01} = 1$, $R_1(0) = 0$, $R_2(0) = 0$, $R(0) = 0$, $L = 2$, $D = 1.5$, $u = 10^{-3}$, $M = e^5$, $t^* = 10$:



ΓΡΑΦΗΜΑ 10: Η ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΣΤΑ 2 ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Συνεχίζουμε την μελέτη του μοντέλου μας για το χρονικό διάστημα μετά την χορήγηση των φαρμάκων, δηλαδή για $t > t^*$.

Έχουμε:

$$\begin{cases} N'(t) = (L - D - H)N(t) \\ R_1'(t) = (L - D - H)R_1(t) + uN(t) \\ R_2'(t) = (L - D - H)R_2(t) + uN(t) \\ R'(t) = (L - D)R(t) + uR_1(t) + uR_2(t) \end{cases} \quad \text{για } t > t^*. \quad (11_{1,2,3,4})$$

με αρχικές συνθήκες $(N(t^*), R_1(t^*), R_2(t^*), R(t^*)) = (N^{**}, R_1^*, R_2^*, R^{**})$.

Το σημείο ισορροπίας του συστήματός μας είναι πάλι το:

$$(N(t), R_1(t), R_2(t), R(t)) = (0, 0, 0, 0).$$

Ορίζουμε $\vec{x}(t) = \begin{pmatrix} N(t) \\ R_1(t) \\ R_2(t) \\ R(t) \end{pmatrix}$ και παίρνουμε:

$$\vec{x}' = \begin{pmatrix} L - D - H & 0 & 0 & 0 \\ u & L - D - H & 0 & 0 \\ u & 0 & L - D - H & 0 \\ 0 & u & u & L - D \end{pmatrix} \vec{x}$$

Έστω ο πίνακας:

$$\begin{pmatrix} L-D-H & 0 & 0 & 0 \\ u & L-D-H & 0 & 0 \\ u & 0 & L-D-H & 0 \\ 0 & u & u & L-D \end{pmatrix} = A^{***}$$

και ο όρος:

$$L - D = a > 0$$

αφού $0 \leq D < L$ (από υπόθεση).

Υπολογίζουμε τις ιδιοτιμές του πίνακα για να ελέγξουμε την ευστάθεια του σημείου ισορροπίας:

$$\det(A^{**} - \lambda I) = 0 \Rightarrow \begin{vmatrix} a-H-\lambda & 0 & 0 & 0 \\ u & a-H-\lambda & 0 & 0 \\ u & 0 & a-H-\lambda & 0 \\ 0 & u & u & a-\lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$\Rightarrow a-H-\lambda \begin{vmatrix} a-H-\lambda & 0 & 0 \\ 0 & a-H-\lambda & 0 \\ u & u & a-\lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$\Rightarrow (a-H-\lambda)^2 \begin{vmatrix} a-H-\lambda & 0 \\ u & a-\lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$\Rightarrow (a-H-\lambda)^3(a-\lambda) = 0 \Rightarrow \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 = a-H < 0 \text{ ή } \lambda_4 = a > 0.$$

Παρατηρώ ότι το σύστημα έχει **μια τριπλή ιδιοτιμή, αρνητική**, καθώς και μια τέταρτη ιδιοτιμή, **θετική**, η οποία αρκεί για να χαρακτηριστεί το σημείο ισορροπίας ως ασταθές.

Επιλύουμε το $(11_{1,2,3,4})$ ξεκινώντας από την $(11_1) \rightarrow N'(t) = (L-D-H)N(t)$
Θεωρούμε ότι τα ευαίσθητα καρκινικά κύτταρα στο φάρμακο $(N(t))$ είναι της μορφής:

$$N(t) = Ie^{rt}.$$

Τότε, η (11_1) θα γίνει:

$$rIe^{rt} - (L-D-H)Ie^{rt} = 0$$

και με απαλοιφή όρων:

$$r - (L-D-H) = 0 \Rightarrow r = L-D-H.$$

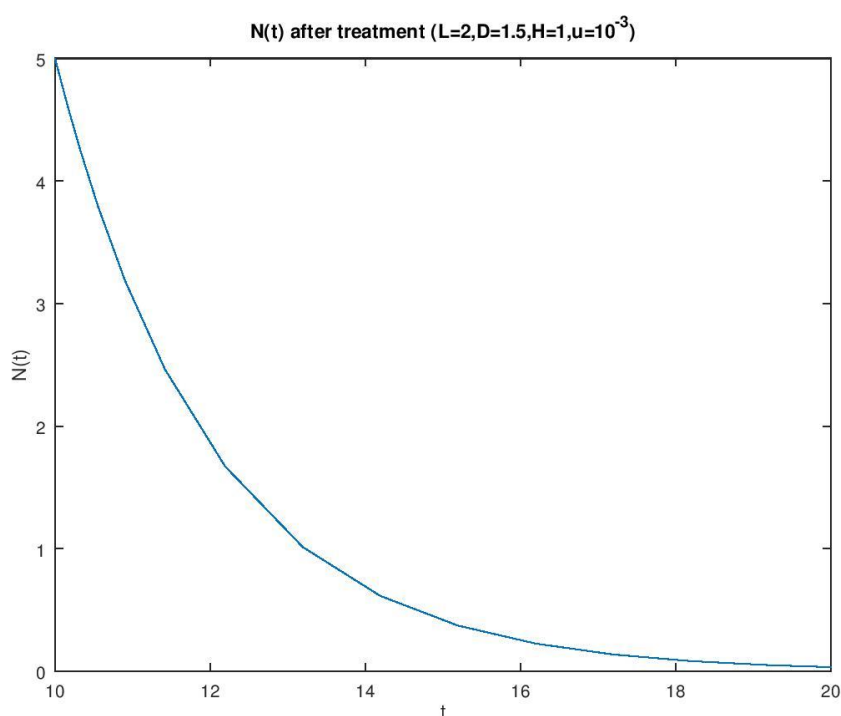
Έτσι, παίρνουμε ότι:

$$N(t) = Ie^{(L-D-H)t}.$$

Χρησιμοποιώντας την αρχική συνθήκη $N(t^*) = N^{**}$, έχουμε τελικά:

$$I = \frac{N^{**}}{e^{(L-D-H)t^*}}.$$

Επειδή ο όρος $L - D - H < 0$ (από υπόθεση), φαίνεται πως τα ευαίσθητα καρκινικά κύτταρα συνεχώς θα μειώνονται, όπως και αναμέναμε λόγω θανάτωσης από το συνδυασμό φαρμάκων. Τα αποτελέσματα διακρίνονται και στο παρακάτω διάγραμμα, για $N^{**} = 5$, $L = 2$, $D = 1.5$, $u = 10^{-3}$, $H = 1$, $M = 5e^5$, $t^* = 10$:



ΓΡΑΦΗΜΑ 11: ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΑ ΕΥΑΙΣΘΗΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ $N(t)$

Για την (11₂) $\rightarrow R_1'(t) = (L - D - H)R_1(t) + uN(t)$ αντικαθιστούμε την $N(t)$ και προκύπτει η μη ομογενής γραμμική διαφορική:

$$R_1'(t) = (L - D - H)R_1(t) + uIe^{(L-D-H)t}.$$

Προχωράμε λύνοντας την αντίστοιχη ομογενή:

$$R_1'(t) - (L - D - H)R_1(t) = 0.$$

Αντίστοιχα με την (11₁) θα πάρουμε ότι:

$$R_1(t) = I_1 e^{(L-D-H)t}.$$

Άρα, η γενική λύση θα είναι το άθροισμα της λύσης της ομογενούς με την μερική

λύση:

$$R_1(t) = I_1 e^{(L-D-H)t} + R_{p5}(t).$$

Υποθέτουμε ότι η μερική λύση είναι:

$$R_{p5}(t) = I_2 t e^{(L-D-H)t},$$

άρα

$$R_1'(t) = (I_1 e^{(L-D-H)t} + I_2 t e^{(L-D-H)t})' = (L-D-H)I_1 e^{(L-D-H)t} + I_2 e^{(L-D-H)t} + (L-D-H)I_2 t e^{(L-D-H)t}.$$

Αντικαθιστώντας τις $R_1(t), R_1'(t)$ στην (11₂) παίρνουμε ότι:

$$\begin{aligned} (L-D-H)I_1 e^{(L-D-H)t} + I_2 e^{(L-D-H)t} + (L-D-H)I_2 t e^{(L-D-H)t} \\ = (L-D-H)I_1 e^{(L-D-H)t} + (L-D-H)I_2 t e^{(L-D-H)t} \\ + uI e^{(L-D-H)t} \\ \Rightarrow I_2 e^{(L-D-H)t} = uI e^{(L-D-H)t} \Rightarrow I_2 = uI. \end{aligned}$$

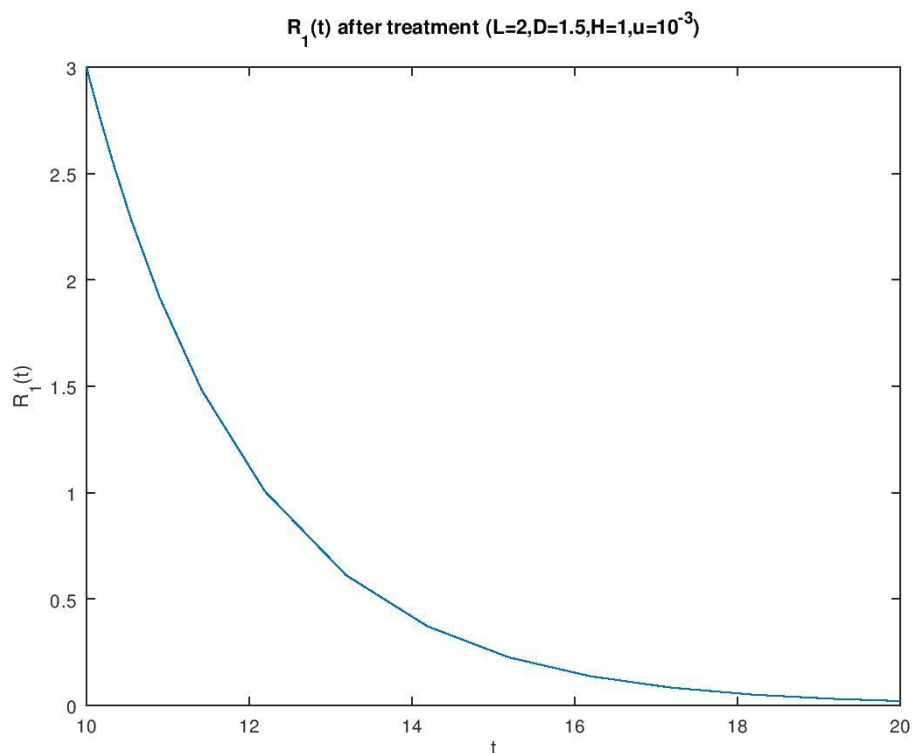
Έτσι:

$$R_1(t) = I_1 e^{(L-D-H)t} + uI t e^{(L-D-H)t}.$$

Για τον υπολογισμό της σταθεράς I_1 χρησιμοποιούμε την αρχική συνθήκη:

$$\begin{aligned} R_1(t^*) &= R_1^* \\ \Rightarrow R_1^* &= I_1 e^{(L-D-H)t^*} + uI t^* e^{(L-D-H)t^*} \\ \Rightarrow \frac{R_1^* - uI t^* e^{(L-D-H)t^*}}{e^{(L-D-H)t^*}} &= I_1 \\ \Rightarrow I_1 &= \frac{R_1^*}{e^{(L-D-H)t^*}} - uI t^*. \end{aligned}$$

Στον τύπο της μεταβλητής $R_1(t)$ όρος $L - D - H$ είναι αρνητικός καθώς $L - D < H$ από υπόθεση, και έτσι τα εκθετικά $e^{(L-D-H)t}$ θα μειώνονται συνεχώς σε βάθος χρόνου. Τα εκθετικά υπερिशύουν του όρου $+uI t$ που δηλώνει αύξηση με το πέρασμα του χρόνου, και έτσι τελικά τα κύτταρα $R_1(t)$ συνεχώς θα μειώνονται. Τα αποτελέσματα φαίνονται στο παρακάτω διάγραμμα, για $N^{**} = 5$, $R_1^* = 3$, $L = 2$, $D = 1.5$, $u = 10^{-3}$, $H = 1$, $M = 5e^5$, $t^* = 10$:



ΓΡΑΦΗΜΑ 12: Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ 1 ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

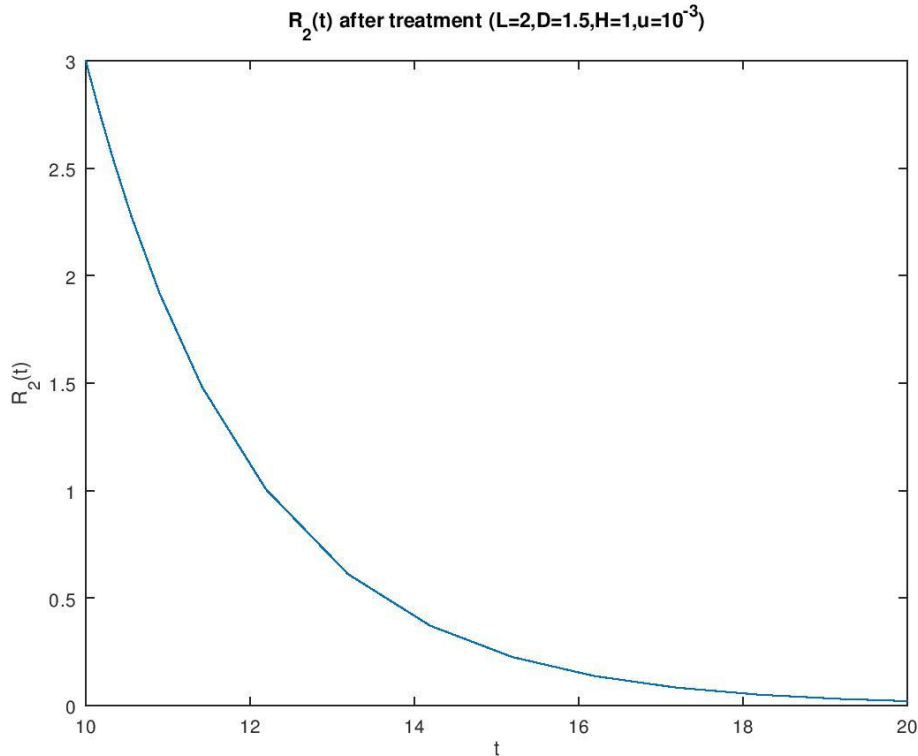
Σε απόλυτη αντιστοιχία με την (11₂) , η (11₃) λύνεται και θα μας δώσει μια εξίσωση της μορφής:

$$R_2(t) = I_3 e^{(L-D-H)t} + ulte^{(L-D-H)t},$$

και μέσω της αρχικής συνθήκης $R_2(t^*) = R_2^*$ υπολογίζουμε την σταθερά I_3 , η οποία, αντίστοιχα με την I_1 παραπάνω δίνεται από τον τύπο:

$$I_3 = \frac{R_2^*}{e^{(L-D-H)t^*}} - ult^*.$$

Από τον τύπο της μεταβλητής $R_2(t)$ συμπεραίνουμε πως τα ανθεκτικά κύτταρα στο φάρμακο 2 θα μειώνονται συνεχώς, κλείνοντας προς το 0, καθώς $L - D - H < 0$. Σχηματικά, για $N^{**} = 5$, $R_2^* = 3$, $L = 2$, $D = 1.5$, $u = 10^{-3}$, $H = 1$, $M = 5e^5$, $t^* = 10$ έχουμε:



ΓΡΑΦΗΜΑ 13: Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ 2 ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ολοκληρώνοντας το μοντέλο, θα υπολογίσουμε την αναλυτική λύση της $11_4 \rightarrow R'(t) = (L - D)R(t) + uR_1(t) + uR_2(t)$. Αντικαθιστούμε τα $R_1(t), R_2(t)$ που υπολογίσαμε. Έτσι, παίρνουμε :

$$\begin{aligned}
 R'(t) &= (L - D)R(t) + u(I_1 e^{(L-D-H)t} + ulte^{(L-D-H)t}) \\
 &\quad + u(I_3 e^{(L-D-H)t} + ulte^{(L-D-H)t}) \Rightarrow \\
 R'(t) &= (L - D)R(t) + ue^{(L-D-H)t}(I_1 + 2ult + I_3).
 \end{aligned}$$

Λύνουμε την αντίστοιχη ομογενή:

$$R'(t) - (L - D)R(t) = 0.$$

Αντίστοιχα με τα προηγούμενα θα πάρουμε ότι:

$$R(t) = I_4 e^{(L-D)t}.$$

Η γενική λύση θα είναι το άθροισμα της λύσης της ομογενούς με την μερική λύση $R_{p_6}(t)$:

$$R(t) = I_4 e^{(L-D)t} + R_{p_6}(t)$$

Υποθέτουμε ότι η μερική λύση είναι:

$$R_{p_6}(t) = e^{(L-D-H)t}(A_1 t + B_1) = e^{(L-D-H)t} A_1 t + e^{(L-D-H)t} B_1$$

και

$$\begin{aligned} R'(t) &= (I_4 e^{(L-D)t} + e^{(L-D-H)t} A_1 t + e^{(L-D-H)t} B_1)' \\ &= (L-D)I_4 e^{(L-D)t} + (L-D-H)A_1 t e^{(L-D-H)t} + e^{(L-D-H)t} A_1 \\ &\quad + (L-D-H)B_1 e^{(L-D-H)t}. \end{aligned}$$

Αντικαθιστώντας τις $R(t), R'(t)$ στην (11₄) παίρνουμε ότι:

$$\begin{aligned} &(L-D)I_4 e^{(L-D)t} + (L-D-H)A_1 t e^{(L-D-H)t} + e^{(L-D-H)t} A_1 \\ &\quad + (L-D-H)B_1 e^{(L-D-H)t} \\ &= (L-D)I_4 e^{(L-D)t} + (L-D)e^{(L-D-H)t} A_1 t \\ &\quad + (L-D)e^{(L-D-H)t} B_1 + u e^{(L-D-H)t} (I_1 + 2uIt + I_3) \\ &\Rightarrow -HA_1 t e^{(L-D-H)t} + e^{(L-D-H)t} A_1 - HB_1 e^{(L-D-H)t} \\ &= u e^{(L-D-H)t} (I_1 + 2uIt + I_3) \\ &\Rightarrow -HA_1 t + A_1 - HB_1 = u(I_1 + 2uIt + I_3) \\ &\Rightarrow -HA_1 t + A_1 - HB_1 = 2u^2 I t + u(I_1 + I_3) \\ &\Rightarrow -HA_1 = 2u^2 I, A_1 - HB_1 = u(I_1 + I_3) \\ &\Rightarrow A_1 = \frac{-2u^2 I}{H}, B_1 = \frac{-Hu(I_1 + I_3) - 2u^2 I}{H^2}. \end{aligned}$$

Έτσι τελικά:

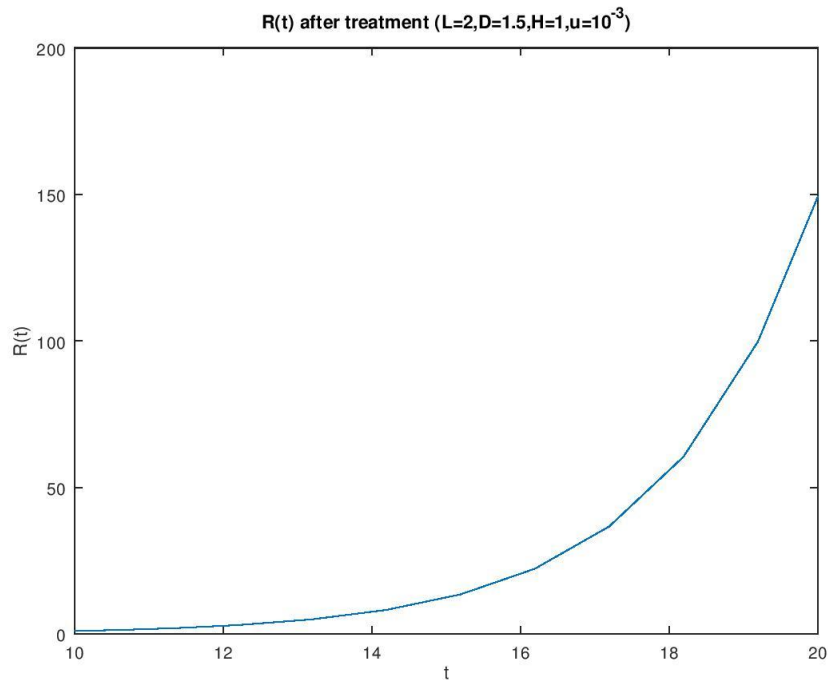
$$\begin{aligned} R(t) &= I_4 e^{(L-D)t} - \frac{2u^2 I}{H} e^{(L-D-H)t} t \\ &\quad + e^{(L-D-H)t} \left(\frac{-Hu(I_1 + I_3) - 2u^2 I}{H^2} \right) \\ \Rightarrow R(t) &= I_4 e^{(L-D)t} + e^{(L-D-H)t} u \left[\frac{-2HuIt - H(I_1 + I_3) - 2uI}{H^2} \right]. \end{aligned}$$

Για τον υπολογισμό του I_4 (τα I, I_1, I_3 υπολογίστηκαν παραπάνω) χρησιμοποιούμε την αρχική συνθήκη:

$$\begin{aligned} R(t^*) &= R^{**} \\ \Rightarrow \frac{R^{**} - e^{(L-D-H)t^*} u \left[\frac{-2HuIt - H(I_1 + I_3) - 2uI}{H^2} \right]}{e^{(L-D)t^*}} &= I_4. \end{aligned}$$

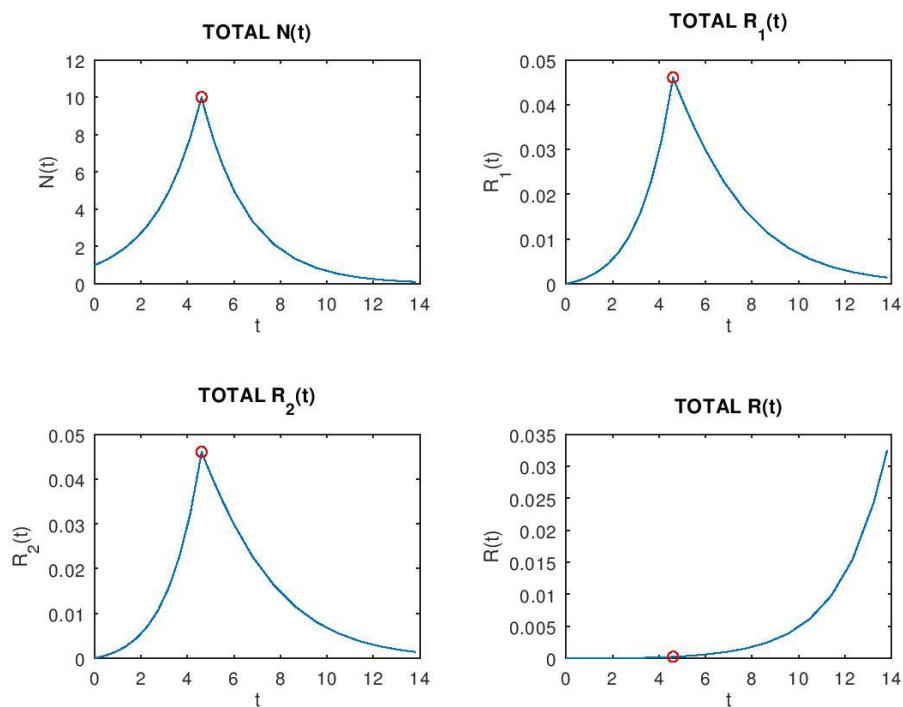
Στον τύπο για τα ανθεκτικά κύτταρα $R(t)$ οι σταθερές $I_4, I_1, I, I_3, u, H \geq 0$ και $L-D > 0$ ενώ $L-D-H < 0$ επομένως τα ανθεκτικά κύτταρα και στα δύο φάρμακα θα συνεχίζουν να αυξάνονται και η θεραπεία απλώς θα επιβραδύνει το ρυθμό ανάπτυξής τους. Επιβεβαιώνουμε με το γράφημα για $N^{**} = 5, R_1^* = 3,$

$R_2^* = 3, R^{**} = 1, L = 2, D = 1.5, u = 10^{-3}, H = 1, M = 5e^5, t^* = 10:$



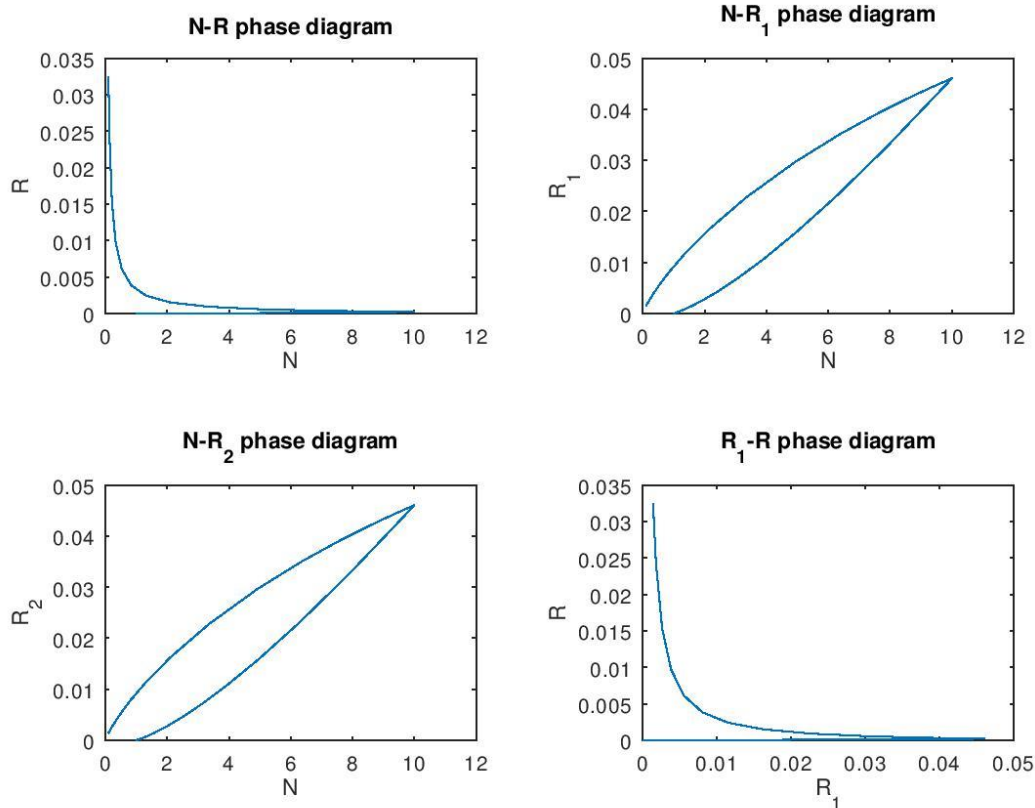
ΓΡΑΦΗΜΑ 14: Η ΧΡΟΝΟΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΣΤΑ 2 ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Παρακάτω, θα παραθέσουμε μερικά ακόμη διαγράμματα. Η πρώτη ομάδα γραφημάτων δείχνει την συνολική πορεία κάθε μεταβλητής, τόσο πριν, όσο και μετά την έναρξη της θεραπείας για $t^* = 2 \ln 10, N_{01} = 1, R_1(0) = 0, R_2(0) = 0, L = 2, D = 1.5, u = 10^{-3}, H = 1, M = 10:$



ΟΜΑΔΑ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ 1: Η ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΚΑΘΕ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗΣ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ. Ο ΚΟΚΚΙΝΟΣ ΚΥΚΛΟΣ ΜΑΣ ΔΕΙΧΝΕΙ ΤΗ ΣΤΙΓΜΗ ΠΟΥ ΞΕΚΙΝΑΕΙ Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η επόμενη ομάδα γραφημάτων αποτελείται από τα διαγράμματα φάσεων του μοντέλου μας και μας δείχνει την εξέλιξη κάθε μεταβλητής σε σχέση με την άλλη, χωρίς να φαίνεται η εξέλιξη κάθε μιας με το χρόνο. Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν για τα γραφήματα έχουν ίδιες τιμές με την πρώτη ομάδα γραφημάτων.



ΟΜΑΔΑ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ 2: Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΚΑΘΕ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΑΛΛΕΣ-ΤΑ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ ΦΑΣΕΩΝ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ

3.1.3 ΣΥΝΟΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΩΝ CHRISTIAN TOMASETTI & DORON LEVY

Το συμπέρασμα που λαμβάνουμε από το μοντέλο μας, τόσο για την περίπτωση του ενός φαρμάκου, όσο και για την περίπτωση των δύο φαρμάκων είναι πως η ταχύτητα της ανάπτυξης του καρκίνου καθορίζεται από το λόγο $\frac{D}{L}$, που επηρεάζει τον εκθέτη των εκθετικών μας. Όσο πιο αργή είναι η ανάπτυξη του καρκίνου, δηλαδή το $\frac{D}{L}$ να είναι κοντά στο 1, τόσο μεγαλύτερη είναι η αντίσταση που αναπτύσσεται πριν την έναρξη της θεραπείας. Αντίθετα, όσο ταχύτερα αναπτύσσεται ο όγκος, δηλαδή $\frac{D}{L}$ κοντά στο 0, τόσο μικρότερη είναι η προ της θεραπείας αντίσταση στα φάρμακα. Αυτό το συμπέρασμα είναι ανεξάρτητο από τον αριθμό των φαρμάκων που χορηγούνται.

3.2 ΜΟΝΤΕΛΟ CICV

Ο καρκίνος είναι μια αρκετά πολύπλοκη ασθένεια που περιλαμβάνει διάφορους τρόπους με τους οποίους τα ανώμαλα κύτταρα μπορούν να αλληλεπιδρούν με το περιβάλλον γύρω τους. Αναπτύσσεται όταν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος δεν μπορούν να σταματήσουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων.

Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι οι βιταμίνες και η ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος έχουν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην προστασία των ιστών από βλάβες και στην αναστολή της εξέλιξης των ανώμαλων κυττάρων.

Στις προηγούμενες παραγράφους εξετάσαμε μοντέλα, ενός και δύο φαρμάκων αντίστοιχα, εστιάζοντας στην ανθεκτικότητα που φέρουν τα κύτταρα τόσο πριν όσο και μετά την θεραπεία. Στο μοντέλο που θα αναλύσουμε τώρα, δεν μας ενδιαφέρει ο διαχωρισμός των καρκινικών κυττάρων σε ανθεκτικά και μη αλλά ούτε και η εξέλιξη των πληθυσμών πριν την έναρξη της θεραπείας.

3.2.1 ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ

Το παρόν μοντέλο ονομάζεται Cancer-Immune-Chemotherapy-Vitamins (CICV) δηλαδή μοντέλο καρκίνου-ανοσο-χημειοθεραπείας-βιταμινών και αποτελείται από δύο πληθυσμούς, τα καρκινικά κύτταρα και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Μοντελοποιείται από το παρακάτω σύστημα διαφορικών εξισώσεων:

$$\begin{cases} C'(t) = r_1 C(t)(1 - r_2 C(t)) - \frac{a_1 C(t)I(t)}{k_1 + C(t)} - b_1 C(t) = f_1(C(t), I(t)) \\ I'(t) = d - a_2 C(t)I(t) + \frac{a_3 C^2(t)I(t)}{C^2(t) + k_2} - b_2 I(t) + g = f_2(C(t), I(t)) \end{cases} \quad (12_{1,2})$$

όπου,

$C(t)$: τα καρκινικά κύτταρα,

$I(t)$: τα κύτταρα του ανοσοποιητικού,

r_1 : ο ρυθμός ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων,

r_2 : η φέρουσα ικανότητα-χωρητικότητα των καρκινικών κυττάρων,

a_1 : το ποσοστό κάθαρσης του όγκου,

k_1 : ο χρόνος ημιζωής των καρκινικών κυττάρων,

b_1 : ο ρυθμός θανάτωσης των καρκινικών κυττάρων λόγω χημειοθεραπείας,

d : ο αριθμός των ανοσοκυττάρων που παράγονται στο σώμα,

g : ο ρυθμός αύξησης των κυττάρων του ανοσοποιητικού λόγω της τακτικής λήψης βιταμινών,

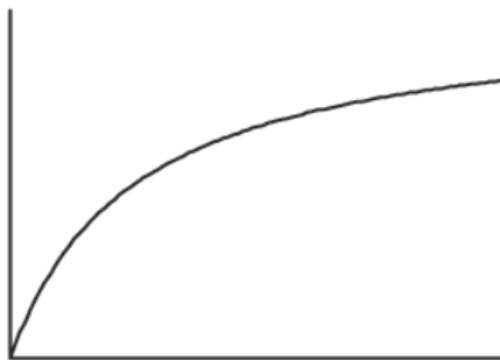
b_2 : ο φυσικός ρυθμός θανάτωσης των ανοσοκυττάρων συν τον ρυθμό θανάτωσης τους από τη χημειοθεραπεία,

a_2 : το ποσοστό καταστολής των ανοσοκυττάρων λόγω των καρκινικών κυττάρων,

a_3 : ο ρυθμός αντίδρασης και η ικανότητα των κυττάρων του ανοσοποιητικού να εξαλείψουν τα καρκινικά,

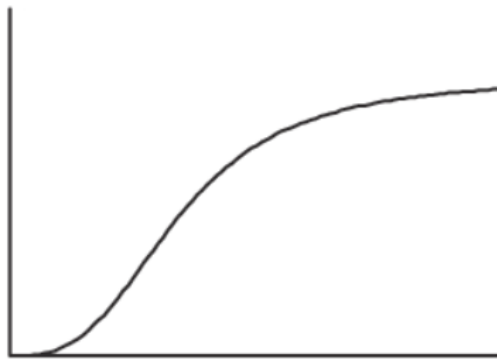
k_2 : ο χρόνος ημιζωής των ανοσοκυττάρων.

Προτού προχωρήσουμε στην ανάλυση του μοντέλου, αξίζει να αναφέρουμε ότι στην εξίσωση (12₁), ο όρος $\frac{a_1 C(t)I(t)}{k_1 + C(t)}$ αντιπροσωπεύει την θανάτωση των καρκινικών κυττάρων από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Ακολουθεί την λειτουργική απόκριση τύπου Holling II για να συμπεριληφθεί το ενδεχόμενο ότι το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να είναι αδύναμο. Έτσι, τα καρκινικά κύτταρα “εξολοθρεύονται” από τα ανοσοκύτταρα με αυξανόμενο ρυθμό μέχρι που σταθεροποιείται. Παρακάτω είναι ένα ποιοτικό διάγραμμα για την λειτουργική απόκριση τύπου Holling II:



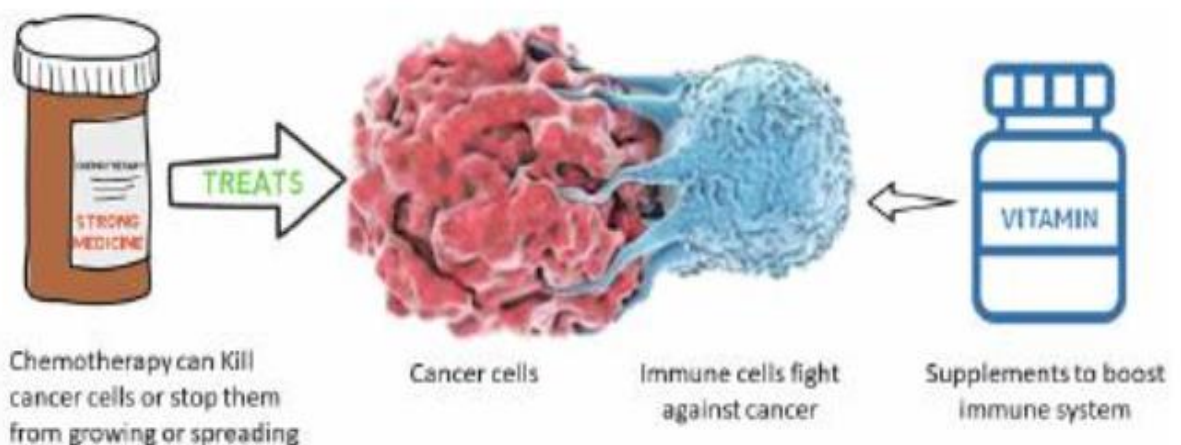
ΓΡΑΦΗΜΑ 15: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΥΠΟΥ HOLLING II. ΣΤΟΝ ΟΡΙΖΟΝΤΙΟ ΑΞΟΝΑ ΕΧΟΥΜΕ ΤΗΝ ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΘΗΡΑΜΑΤΟΣ (ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ) ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΚΑΤΑΚΟΡΥΦΟ ΑΞΟΝΑ ΤΟΝ ΡΥΘΜΟ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΟΥ ΘΗΡΑΜΑΤΟΣ.

Παράλληλα, στην εξίσωση (12₂), ο όρος $\frac{a_3 C^2(t)I(t)}{C^2(t)+k_2}$ αναφέρεται στην παρουσία των καρκινικών κυττάρων που διεγείρουν την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ακολουθεί την λειτουργική απόκριση τύπου Holling III για να οριστεί η ικανότητα των ανοσοκυττάρων να εξαλείφουν τους όγκους. Ακολουθεί ποιοτικό γράφημα:



ΓΡΑΦΗΜΑ 16: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΥΠΟΥ HOLLING III. ΣΤΟΝ ΟΡΙΖΟΝΤΙΟ ΑΞΟΝΑ ΕΧΟΥΜΕ ΤΗΝ ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΘΗΡΑΜΑΤΟΣ (ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ), ΕΝΩ ΣΤΟΝ ΚΑΤΑΚΟΡΥΦΟ ΑΞΟΝΑ ΕΧΟΥΜΕ ΤΗΝ ΡΥΘΜΟ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΟΥ ΑΠΟ ΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.

Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται σχηματικά το μοντέλο μας. Τα καρκινικά κύτταρα “μάχονται” με τα ανοσοκύτταρα όσο εμείς αποδυναμώνουμε τα πρώτα με την βοήθεια της χημειοθεραπείας και αντίστοιχα ενδυναμώνουμε τα δεύτερα με την τακτική λήψη βιταμινών.



ΕΙΚΟΝΑ 1: ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ CICV.

Συνεχίζοντας, θα υπολογίσουμε τα σημεία ισορροπίας του μοντέλου μας, θέτοντας

$$C'(t) = 0 \text{ και } I'(t) = 0.$$

Το πρώτο κρίσιμο σημείο θα βρεθεί αν θέσουμε $C(t) = 0$, δηλαδή μια κατάσταση χωρίς καρκινικά κύτταρα και άρα χωρίς όγκο. Τότε, η (12₁) θα γίνει $C'(t) = 0$. Αντικαθιστώντας στη (12₂) θα πάρουμε:

$$\begin{aligned} \Rightarrow d - b_2 I^\# + g &= 0 \\ \Rightarrow I^\# &= \frac{d + g}{b_2}. \end{aligned}$$

Έτσι, έχουμε το σημείο $S_1 = (0, \frac{d+g}{b_2})$ που δηλώνει απουσία όγκου.

Για το δεύτερο σημείο ισορροπίας μας S_2 λύνουμε την σχέση (12₁) ως προς I , θέτοντας $C'(t) = 0$. Έτσι, παίρνουμε:

$$\begin{aligned} 0 &= r_1 C(1 - r_2 C) - \frac{a_1 C I}{k_1 + C} - b_1 C \Rightarrow \frac{a_1 C I}{k_1 + C} = r_1 C(1 - r_2 C) - b_1 C \\ \Rightarrow I &= \frac{(k_1 + C)r_1 C(1 - r_2 C) - (k_1 + C)b_1 C}{a_1 C} \\ \Rightarrow I &= \frac{(k_1 + C)[r_1(1 - r_2 C) - b_1]}{a_1}. \end{aligned}$$

Στη συνέχεια υπολογίζουμε το C , αντικαθιστώντας το I που μόλις βρήκαμε στην σχέση (12₂) θέτοντας $I'(t) = 0$. Έχουμε:

$$\begin{aligned} d - a_2 C I + \frac{a_3 C^2 I}{C^2 + k_2} - b_2 I + g &= 0 \\ \Rightarrow d - a_2 C \left\{ \frac{(k_1 + C)[r_1(1 - r_2 C) - b_1]}{a_1} \right\} + \frac{a_3 C^2 \frac{(k_1 + C)[r_1(1 - r_2 C) - b_1]}{a_1}}{C^2 + k_2} \\ - b_2 \frac{(k_1 + C)[r_1(1 - r_2 C) - b_1]}{a_1} + g &= 0. \end{aligned}$$

Πολλαπλασιάζουμε με τον όρο $(C^2 + k_2)a_1$ για να απαλείψουμε τους παρονομαστές:

$$\begin{aligned} (C^2 + k_2)a_1 d - (C^2 + k_2)a_2 C \{(k_1 + C)[r_1(1 - r_2 C) - b_1]\} \\ + a_3 C^2 (k_1 + C)[r_1(1 - r_2 C) - b_1] - (C^2 + k_2)b_2 (k_1 + C)[r_1(1 - r_2 C) - b_1] \\ + (C^2 + k_2)a_1 g = 0. \end{aligned}$$

Συνεχίζουμε με τις πράξεις:

$$\begin{aligned} a_1 d C^2 + a_1 d k_2 - (C^2 + k_2)a_2 C(k_1 + C)(r_1 - r_1 r_2 C - b_1) \\ + a_3 C^2 (k_1 + C)(r_1 - r_1 r_2 C - b_1) - (C^2 + k_2)b_2 (k_1 + C)(r_1 - r_1 r_2 C - b_1) \end{aligned}$$

$$+a_1gC^2 + a_1gk_2 = 0$$

$$\begin{aligned} \Rightarrow a_1dC^2 + a_1dk_2 + (-a_2C^3 - k_2a_2C)(k_1r_1 - k_1r_1r_2C - k_1b_1 \\ + r_1C - r_1r_2C^2 - b_1C) + (k_1a_3C^2 + a_3C^3)(r_1 - r_1r_2C - b_1) \\ + (-C^2b_2 - k_2b_2)(k_1r_1 - k_1r_1r_2C - k_1b_1 + r_1C - r_1r_2C^2 - b_1C) \\ + a_1gC^2 + a_1gk_2 = 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Rightarrow a_1dC^2 + a_1dk_2 - a_2C^3k_1r_1 + a_2k_1r_1r_2C^4 + a_2C^3k_1b_1 - a_2r_1C^4 + \\ a_2C^5r_1r_2 + a_2b_1C^4 - k_2a_2Ck_1r_1 + k_2a_2k_1r_1r_2C^2 + k_2a_2Ck_1b_1 - k_2a_2r_1C^2 + \\ k_2a_2r_1r_2C^3 + k_2a_2b_1C^2 + k_1a_3C^2r_1 - k_1a_3r_1r_2C^3 - k_1a_3C^2b_1 + a_3C^3r_1 - \\ a_3r_1r_2C^4 - a_3C^3b_1 - C^2b_2k_1r_1 + b_2k_1r_1r_2C^3 + C^2b_2k_1b_1 - b_2r_1C^3 + \\ b_2r_1r_2C^4 + b_2b_1C^3 - k_2b_2k_1r_1 + k_2b_2k_1r_1r_2C + k_2b_2k_1b_1 - k_2b_2r_1C + \\ k_2b_2r_1r_2C^2 + k_2b_2b_1C + a_1gC^2 + a_1gk_2 = 0. \end{aligned} \quad (13)$$

Σε αυτό το σημείο θα χωρίσουμε τους όρους ανάλογα με τον εκθέτη του C .

$$C^5 \rightarrow a_2r_1r_2 = P_1,$$

$$\begin{aligned} C^4 \rightarrow a_2k_1r_1r_2 - a_2r_1 + a_2b_1 - a_3r_1r_2 + b_2r_1r_2 \\ = a_2(k_1r_1r_2 - r_1 + b_1) + r_1r_2(b_2 - a_3) = P_2, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} C^3 \rightarrow -a_2k_1r_1 + a_2k_1b_1 + k_2a_2r_1r_2 - k_1a_3r_1r_2 + a_3r_1 - a_3b_1 + b_2k_1r_1r_2 - b_2r_1 \\ + b_2b_1 \\ = k_1a_2(b_1 - r_1) + k_2a_2r_1r_2 - a_3(k_1r_1r_2 - r_1 + b_1) + b_2(k_1r_1r_2 - r_1 + b_1) \\ = k_1a_2(b_1 - r_1) + k_2a_2r_1r_2 + (k_1r_1r_2 - r_1 + b_1)(b_2 - a_3) = P_3, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} C^2 \rightarrow a_1d + k_2a_2k_1r_1r_2 - k_2a_2r_1 + k_2a_2b_1 + k_1a_3r_1 - k_1a_3b_1 - b_2k_1r_1 \\ + b_2k_1b_1 + k_2b_2r_1r_2 + a_1g \\ = a_2k_2(k_1r_1r_2 - r_1 + b_1) - a_3(k_1b_1 - k_1r_1) + b_2(k_1b_1 - k_1r_1) + k_2b_2r_1r_2 \\ + a_1(d + g) \\ = (b_2 - a_3)(k_1b_1 - k_1r_1) + a_2k_2(k_1r_1r_2 - r_1 + b_1) + k_2b_2r_1r_2 + a_1(d + g) \\ = P_4, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} C \rightarrow -k_2a_2k_1r_1 + k_2a_2k_1b_1 + k_2b_2k_1r_1r_2 - k_2b_2r_1 + k_2b_2b_1 \\ = k_1k_2a_2(b_1 - r_1) + b_2k_2(k_1r_1r_2 - r_1 + b_1) = P_5, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} C^0 \rightarrow a_1dk_2 - k_2b_2k_1r_1 + k_2b_2k_1b_1 + a_1gk_2 \\ = a_1k_2(d + g) + k_1k_2b_2(b_1 - r_1) = P_6. \end{aligned}$$

Το δεύτερο σημείο ισορροπίας μας θα είναι το $S_2(C^*, I^*)$ όπου:

$$I^* = \frac{(k_1 + C^*)[r_1(1 - r_2C^*) - b_1]}{a_1}$$

και C^* είναι η θετική ρίζα του πολυωνύμου:

$$P_1 C^5 + P_2 C^4 + P_3 C^3 + P_4 C^2 + P_5 C + P_6 = 0.$$

Θέλουμε $C^* > 0, I^* > 0$ καθώς αναφέρονται σε πληθυσμούς κυττάρων.

Η συνθήκη $r_1(1 - r_2 C^*) > b_1$ μας εξασφαλίζει το θετικό πρόσημο για το I^* .

Όσον αφορά το πρόσημο του C^* ακολουθούμε τον κανόνα του Descartes:

Αν οι όροι ενός πολυωνύμου μιας μεταβλητής με πραγματικούς συντελεστές διατεταχθούν κατά φθίνουσα σειρά με βάση τον εκθέτη, τότε ο αριθμός των θετικών ριζών του πολυωνύμου είναι είτε ίσος με τον αριθμό των εναλλαγών προσήμου μεταξύ των διαδοχικών μη μηδενικών συντελεστών, είτε μικρότερος κατά έναν άρτιο αριθμό. Οι πολλαπλές ρίζες με την ίδια τιμή μετρώνται ξεχωριστά.

Για να προχωρήσουμε στην ευστάθεια του συστήματος θα χρειαστεί να υπολογίσουμε το αντίστοιχο γραμμικοποιημένο σύστημα σε μια περιοχή κοντά στα σημεία ισορροπίας μας. Όπως αναφέραμε στην παράγραφο 2.7.6, για να το πετύχουμε αυτό, θα υπολογίσουμε τον πίνακα:

$$J[C, I] = \begin{bmatrix} f_{1C} & f_{1I} \\ f_{2C} & f_{2I} \end{bmatrix}$$

όπου:

$$f_{1C} = r_1 - 2r_1 r_2 C - \frac{a_1 I k_1 + a_1 I C - a_1 C I}{(k_1 + C)^2} - b_1$$

$$\Rightarrow \boxed{f_{1C} = r_1 - 2r_1 r_2 C - \frac{a_1 I k_1}{(k_1 + C)^2} - b_1,}$$

$$\boxed{f_{1I} = \frac{-a_1 C}{k_1 + C},}$$

$$f_{2C} = -a_2 I + \frac{2C I a_3 (C^2 + k_2) - 2C^3 a_3 I}{(C^2 + k_2)^2}$$

$$= -a_2 I + \frac{2I a_3 C^3 + 2C I a_3 k_2 - 2C^3 a_3 I}{(C^2 + k_2)^2}$$

$$\Rightarrow \boxed{f_{2C} = -a_2 I + \frac{2C I a_3 k_2}{(C^2 + k_2)^2},}$$

$$f_{2I} = -a_2 C + \frac{a_3 C^2}{C^2 + k_2} - b_2.$$

Έτσι τελικά, ο πίνακάς μας γίνεται:

$$J[C, I] = \begin{bmatrix} r_1 - 2r_1 r_2 C - \frac{a_1 I k_1}{(k_1 + C)^2} - b_1 & \frac{-a_1 C}{k_1 + C} \\ -a_2 I + \frac{2CI a_3 k_2}{(C^2 + k_2)^2} & -a_2 C + \frac{a_3 C^2}{C^2 + k_2} - b_2 \end{bmatrix}$$

Για να μελετήσουμε την ευστάθεια του S_1 θα πρέπει να υπολογίσουμε τον ιακωβιανό πίνακα στο $S_1 = (0, \frac{d+g}{b_2})$:

$$J[S_1] = \begin{bmatrix} r_1 - \frac{a_1(d+g)}{k_1 b_2} - b_1 & 0 \\ \frac{-a_2(d+g)}{b_2} & -b_2 \end{bmatrix}.$$

Συνεχίζουμε υπολογίζοντας τις ιδιοτιμές του πίνακα $J[S_1]$:

$$\begin{aligned} \det(J[S_1] - \lambda I) = 0 &\Rightarrow \begin{vmatrix} r_1 - \frac{a_1(d+g)}{k_1 b_2} - b_1 - \lambda & 0 \\ \frac{-a_2(d+g)}{b_2} & -b_2 - \lambda \end{vmatrix} = 0 \\ &\Rightarrow \left(r_1 - \frac{a_1(d+g)}{k_1 b_2} - b_1 - \lambda \right) (-b_2 - \lambda) = 0 \\ &\Rightarrow \lambda_1 = r_1 - \frac{a_1(d+g)}{k_1 b_2} - b_1 \text{ ή } \lambda_2 = -b_2. \end{aligned}$$

Προφανώς $\lambda_2 < 0$ καθώς $b_2 > 0$.

Υποθέτουμε ότι $r_1 < \frac{a_1(d+g)}{k_1 b_2} + b_1$, που ποιοτικά σημαίνει πως ο ρυθμός καταστολής των καρκινικών κυττάρων από τα ανοσοκύτταρα συν τον ρυθμό θανάτωσης των καρκινικών κυττάρων λόγω χημειοθεραπείας είναι μεγαλύτερος από τον ρυθμό ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων.

Έτσι, έχουμε δύο ιδιοτιμές, αρνητικές, και επομένως το σύστημα μας είναι ασυμπτωτικά τοπικά ευσταθές σε μια περιοχή κοντά στο S_1 .

Αντίστοιχα, μελετάμε την ευστάθεια του $S_2(C^*, I^*)$ υπολογίζοντας τις ιδιοτιμές του πίνακα:

$$J[S_2] = \begin{bmatrix} r_1 - 2r_1r_2C^* - \frac{a_1I^*k_1}{(k_1 + C^*)^2} - b_1 & \frac{-a_1C^*}{k_1 + C^*} \\ -a_2I^* + \frac{2C^*I^*a_3k_2}{(C^{*2} + k_2)^2} & -a_2C^* + \frac{a_3C^{*2}}{C^{*2} + k_2} - b_2 \end{bmatrix}.$$

Η τιμή της (12₂) στο S_2 θα είναι:

$$\begin{aligned} 0 &= d - a_2C^*I^* + \frac{a_3C^{*2}I^*}{C^{*2} + k_2} - b_2I^* + g \\ \Rightarrow -\frac{(d + g)}{I^*} &= -a_2C^* + \frac{a_3C^{*2}}{C^{*2} + k_2} - b_2. \end{aligned}$$

Βάσει αυτού, ο πίνακάς μας τελικά θα γίνει:

$$J[S_2] = \begin{bmatrix} r_1 - 2r_1r_2C^* - \frac{a_1I^*k_1}{(k_1 + C^*)^2} - b_1 & \frac{-a_1C^*}{k_1 + C^*} \\ -a_2I^* + \frac{2C^*I^*a_3k_2}{(C^{*2} + k_2)^2} & -\frac{(d + g)}{I^*} \end{bmatrix}.$$

Συνεχίζουμε υπολογίζοντας τις ιδιοτιμές του πίνακα $J[S_2]$:

$$\begin{aligned} \det(J[S_2] - \lambda I) &= 0 \\ \Rightarrow \begin{vmatrix} r_1 - 2r_1r_2C^* - \frac{a_1I^*k_1}{(k_1 + C^*)^2} - b_1 - \lambda & \frac{-a_1C^*}{k_1 + C^*} \\ -a_2I^* + \frac{2C^*I^*a_3k_2}{(C^{*2} + k_2)^2} & -\frac{(d + g)}{I^*} - \lambda \end{vmatrix} &= 0 \\ \Rightarrow \lambda^2 - \text{Tr}(J[S_2])\lambda + \det(J[S_2]) &= 0, \end{aligned} \tag{13}$$

όπου:

$$\begin{aligned} \text{Tr}(J[S_2]) &= r_1 - 2r_1r_2C^* - \frac{a_1I^*k_1}{(k_1 + C^*)^2} - b_1 - \frac{(d + g)}{I^*}, \\ \det(J[S_2]) &= \left(r_1 - 2r_1r_2C^* - \frac{a_1I^*k_1}{(k_1 + C^*)^2} - b_1 \right) \left[-\frac{(d + g)}{I^*} \right] + \end{aligned}$$

$$\left(\frac{a_1 C^*}{k_1 + C^*} \right) \left[-a_2 I^* + \frac{2C^* I^* a_3 k_2}{(C^{*2} + k_2)^2} \right].$$

Η σχέση (13) αποτελεί την χαρακτηριστική εξίσωση του πίνακα $J[S_2]$ και οι λύσεις αυτής αποτελούν τις ιδιοτιμές του πίνακα.

Υποθέτουμε ότι:

$$r_1 < 2r_1 r_2 C^* + \frac{a_1 I^* k_1}{(k_1 + C^*)^2} + b_1 + \frac{(d + g)}{I^*} \Rightarrow Tr(J[S_2]) < 0, \quad (14)$$

καθώς επίσης ότι:

$$\left(\frac{a_1 C^*}{k_1 + C^*} \right) \left[-a_2 I^* + \frac{2C^* I^* a_3 k_2}{(C^{*2} + k_2)^2} \right] > \left(r_1 - 2r_1 r_2 C^* - \frac{a_1 I^* k_1}{(k_1 + C^*)^2} - b_1 \right) \left[\frac{(d + g)}{I^*} \right] \\ \Rightarrow \det(J[S_2]) > 0. \quad (15)$$

Από την γραμμική άλγεβρα γνωρίζουμε πως το ίχνος ενός πίνακα ισούται με το άθροισμα των ιδιοτιμών του, καθώς και ότι η ορίζουσα του πίνακα ισούται με το γινόμενο των ιδιοτιμών του. Λαμβάνοντας υπόψιν αυτό και θεωρώντας ότι ισχύουν οι σχέσεις (14), (15) συμπεραίνουμε ότι ο πίνακας $J[S_2]$ έχει δύο ιδιοτιμές αρνητικές και επομένως το σύστημα μας είναι ασυμπτωτικά τοπικά ευσταθές σε μια περιοχή κοντά στο S_2 .

Η παραπάνω ανάλυση δείχνει ότι η τοπική ευστάθεια του S_2 ισχύει μόνο στην περίπτωση που το ανοσοποιητικό σύστημα είναι δυνατό. Στην περίπτωση που το ανοσοποιητικό είναι αδύναμο, τα καρκινικά κύτταρα έχουν την δυνατότητα να διαιρούνται και να πολλαπλασιάζονται με γρήγορο ρυθμό.

Συνεχίζουμε με την απόδειξη της ολικής ευστάθειας του S_1 . Για να το πετύχουμε αυτό χρειάζεται να υποθέσουμε δύο συνθήκες για τις παραμέτρους μας:

$$\left\{ \begin{array}{l} r_1 < b_1 \\ \left(\frac{a_3 C}{C^2 + k_2} - a_2 \right)^2 \leq \frac{4r_1 r_2 b_2}{I} \end{array} \right. \quad (16_{1,2})$$

Θεωρούμε:

$$Y(C, I) = C + [I - I^\# - I^\# \ln \left(\frac{I}{I^\#} \right)].$$

Θα μελετήσουμε το πρόσημο της Y . Γνωρίζουμε ότι ο πρώτος της όρος (C) είναι μη αρνητικός εξ ορισμού.

Όσον αφορά τον δεύτερο όρο:

$$I - I^\# - I^\# \ln \left(\frac{I}{I^\#} \right) = I^\# \left[\frac{I}{I^\#} - 1 - \ln \left(\frac{I}{I^\#} \right) \right], I^\# > 0$$

Θέτουμε $\frac{I}{I^\#} = x$ και έτσι με αντικατάσταση παίρνουμε την:

$$x - 1 - \ln x = f(x)$$

Για $x = 1 \Rightarrow f(x) = 0$ και επίσης ισχύει ότι η $f(x)$ διατηρεί θετικό πρόσημο στο $D = \{(C, I) \in \mathbb{R}_+^2 : C \geq 0, I > 0\}$. Έτσι, $Y(C, I)$ θετικά ορισμένη. Ακόμη:

$$\frac{dY}{dt} = \frac{dC}{dt} + \frac{dI}{dt} - \frac{I^\#}{I} \frac{dI}{dt} \Rightarrow \frac{dY}{dt} = \frac{dC}{dt} + \left(\frac{I - I^\#}{I} \right) \frac{dI}{dt}.$$

Αντικαθιστώντας τις διαφορικές μας και θέτοντας $I^\# = \frac{d+g}{b_2}$, προκύπτει:

$$\frac{dY}{dt} = (r_1 - b_1)C - \frac{a_1 C I}{k_1 + C} - \frac{b_2 (I - I^\#)^2}{I} + \left[\frac{a_3 C}{C^2 + k_2} - a_2 \right] C (I - I^\#) - r_1 r_2 C^2.$$

Μέσω της σχέσης (16₂):

$$\begin{aligned} \frac{dY}{dt} &\leq (r_1 - b_1)C - \frac{a_1 C I}{k_1 + C} - \frac{b_2 (I - I^\#)^2}{I} + \frac{2\sqrt{r_1 r_2 b_2}}{\sqrt{I}} C (I - I^\#) - r_1 r_2 C^2 \\ &\Rightarrow \frac{dY}{dt} \leq (r_1 - b_1)C - \frac{a_1 C I}{k_1 + C} - \left[\sqrt{\frac{b_2}{I}} (I - I^\#) - \sqrt{r_1 r_2} C \right]^2. \end{aligned}$$

Τότε, σύμφωνα με την (16₁) όλοι οι όροι της παραπάνω ανισότητας είναι αρνητικοί και έτσι τελικά $\frac{dY}{dt} < 0$. Συνεπώς, η Y είναι μια συνάρτηση Lyapunov και αν ισχύουν οι σχέσεις (16_{1,2}) το S_1 είναι ολικά ασυμπτωτικά ευσταθές στο D .

Για να μελετήσουμε την ολική ευστάθεια του S_2 , υποθέτουμε δύο ακόμη συνθήκες:

$$\begin{cases} \frac{a_1}{(k_1 + C)^2} < \frac{d+g}{CI^2} + \frac{r_1 r_2}{I} \\ \frac{a_1}{(k_1 + C)^2} > \frac{d+g}{CI^2} + \frac{r_1 r_2}{I} \end{cases} \quad (17_{1,2})$$

Για κάθε ζευγάρι τιμών στο εσωτερικό του \mathbb{R}_+^2 , θεωρούμε $\varphi(C, I) = \frac{1}{CI} > 0$, η οποία είναι C^1 συνάρτηση.

Επίσης:

$$\varphi_1(C, I) = C' = r_1 C(1 - r_2 C) - \frac{a_1 C I}{k_1 + C} - b_1 C,$$

$$\varphi_2(C, I) = I' = d - a_2 C I + \frac{a_3 C^2 I}{C^2 + k_2} - b_2 I + g.$$

Διαιρούμε τις δύο παραπάνω με την $\varphi(C, I)$:

$$\varphi_3 = \frac{\varphi_1(C, I)}{\varphi(C, I)} = \frac{r_1(1 - r_2 C)}{I} - \frac{a_1}{k_1 + C} - \frac{b_1}{I},$$

$$\varphi_4 = \frac{\varphi_2(C, I)}{\varphi(C, I)} = \frac{d + g}{C I} - a_2 + \frac{a_3 C}{C^2 + k_2} - \frac{b_2}{C}.$$

Υπολογίζουμε την μερική παράγωγο της φ_3 ως προς C και της φ_4 ως προς I :

$$\frac{\partial \varphi_3}{\partial C} = -\frac{r_1 r_2}{I} + \frac{a_1}{k_1 + C^2},$$

$$\frac{\partial \varphi_4}{\partial I} = \frac{-(d + g)}{C I^2}.$$

Αθροίζοντας τις δύο τελευταίες, λαμβάνουμε:

$$\frac{\partial \varphi_3}{\partial C} + \frac{\partial \varphi_4}{\partial I} = -\frac{r_1 r_2}{I} + \frac{a_1}{k_1 + C^2} - \frac{(d + g)}{C I^2}.$$

Αν ισχύει έστω μια από τις συνθήκες (17_{1,2}), τότε $\frac{\partial \varphi_3}{\partial C} + \frac{\partial \varphi_4}{\partial I} \neq 0$ και διατηρεί σταθερό πρόσημο. Έτσι, σύμφωνα με το θεώρημα Bendixson-Dulac το σύστημα μας δεν έχει περιοδικές λύσεις στο \mathbb{R}_+^2 . Τέλος, σύμφωνα με το θεώρημα Poincare-Bendixson (και αφού δεν υπάρχει περιοδική λύση), η λύση κινείται σπειροειδώς, δηλαδή το S_2 θα είναι ολικά ασυμπτωτικά ευσταθές.

Σε αυτό το σημείο θα μελετήσουμε τους πληθυσμούς του μοντέλου μας σε τέσσερις καταστάσεις. Αρχικά θα δούμε την εξέλιξη των καρκινικών και ανοσοποιητικών κυττάρων χωρίς θεραπεία. Στη συνέχεια, θα εξετάσουμε πως καθεμία από τις αγωγές μας (ανοσοθεραπεία και χημειοθεραπεία) επηρεάζουν τους πληθυσμούς των κυττάρων και τέλος, θα δείξουμε πως λειτουργεί ο συνδυασμός φαρμάκων στην ανάπτυξη του όγκου.

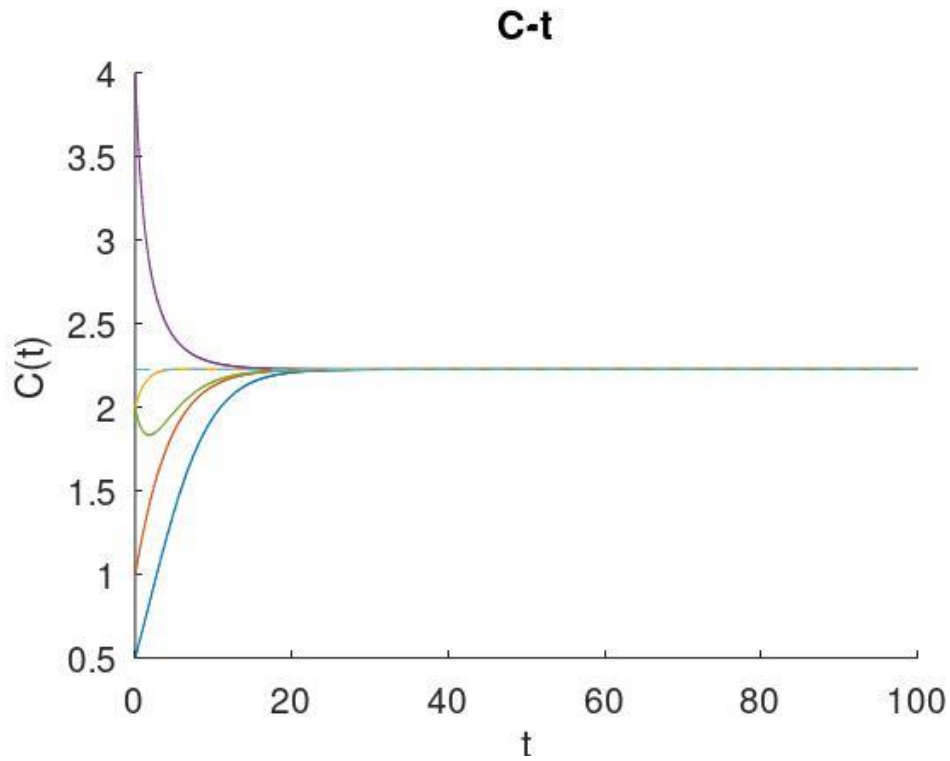
Για όλα τα γραφήματα που θα ακολουθήσουν, οι τιμές των παραμέτρων βασίζονται στον παρακάτω πίνακα, οι οποίες δίνονται στο άρθρο των αναλυτών του μοντέλου CICV:

Parameter	Explanation	Values
r_1	Tumor cell growth rate	0.4426 (day ⁻¹)
r_2	Tumor cell capacity	0.4 (cell ⁻¹)
a_1	Tumor clearance rate	0.1469 (cell ⁻¹)
k_1	The half-life of tumor cells	0.76 (day ⁻¹)
β_1	The decay rate of the tumor cells due to taking chemotherapy	0.2 (cell ⁻¹ day ⁻¹)
δ	The number of immune cells that are regularly produced in the body	0.7 (cell ⁻¹)
β_2	The natural death rate of immune cells and decay rate of the immune cells killed by chemotherapy	0.57 (cell ⁻¹ day ⁻¹)
a_2	Rate of suppression of immune cells due to the activity and rapid division of the tumor cells	0.3634 (cell ⁻¹)
a_3	Immune cells' rate of reaction and capacity to obliterate tumor cells	0.7829 (cell ⁻¹)
k_2	The half-life of immune cells	0.8620 (day ⁻¹)
γ	The rate of effectiveness of vitamins on immune cells	0.5463 (dose)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΟΙ ΤΙΜΕΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ CICV

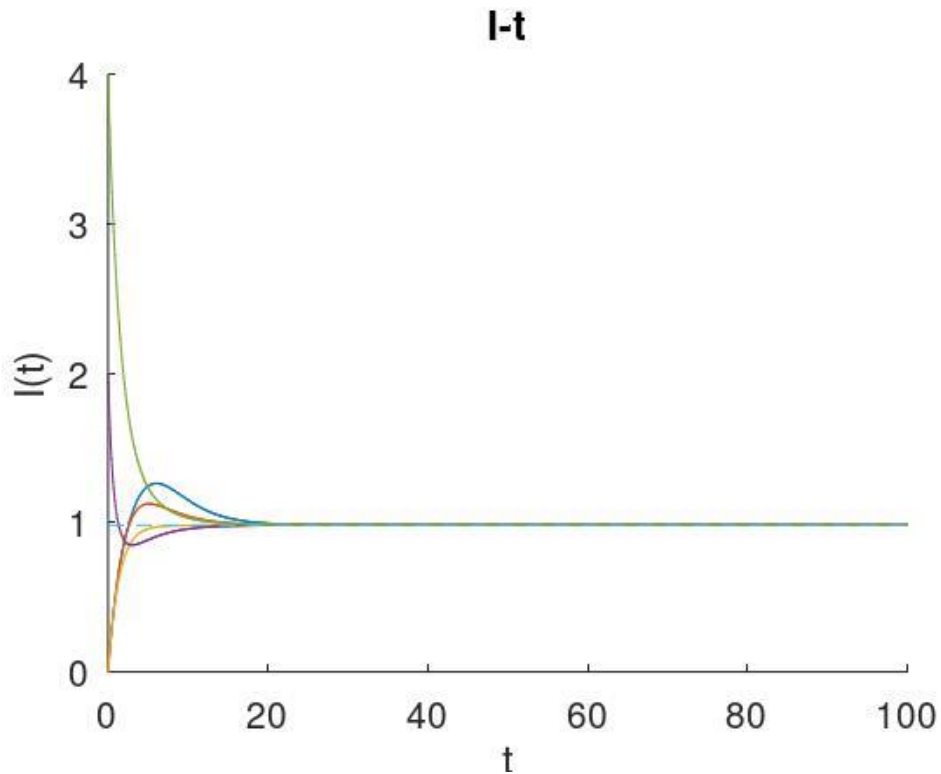
ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 1-ΧΩΡΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟ

Στην περίπτωση αυτή, μελετάμε την δυναμική της αλληλεπίδρασης μεταξύ των καρκινικών κυττάρων $C(t)$ και των ανοσοκυττάρων $I(t)$ όταν δεν εφαρμόζεται εξωτερική θεραπεία. Έτσι, τόσο η παράμετρος b_1 που αναφέρεται στον ρυθμό θανάτωσης των καρκινικών κυττάρων λόγω χημειοθεραπείας, όσο και η παράμετρος g που αφορά στην αποτελεσματικότητα των βιταμινών στα ανοσοκύτταρα μηδενίζονται ($b_1 = g = 0$). Ακολουθούν τα γραφήματα χρονοεξέλιξης των $C(t), I(t)$ καθώς και ένα διάγραμμα φάσεων για διάφορες αρχικές τιμές των C_0, I_0 :



ΓΡΑΦΗΜΑ 17: Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΔΟ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

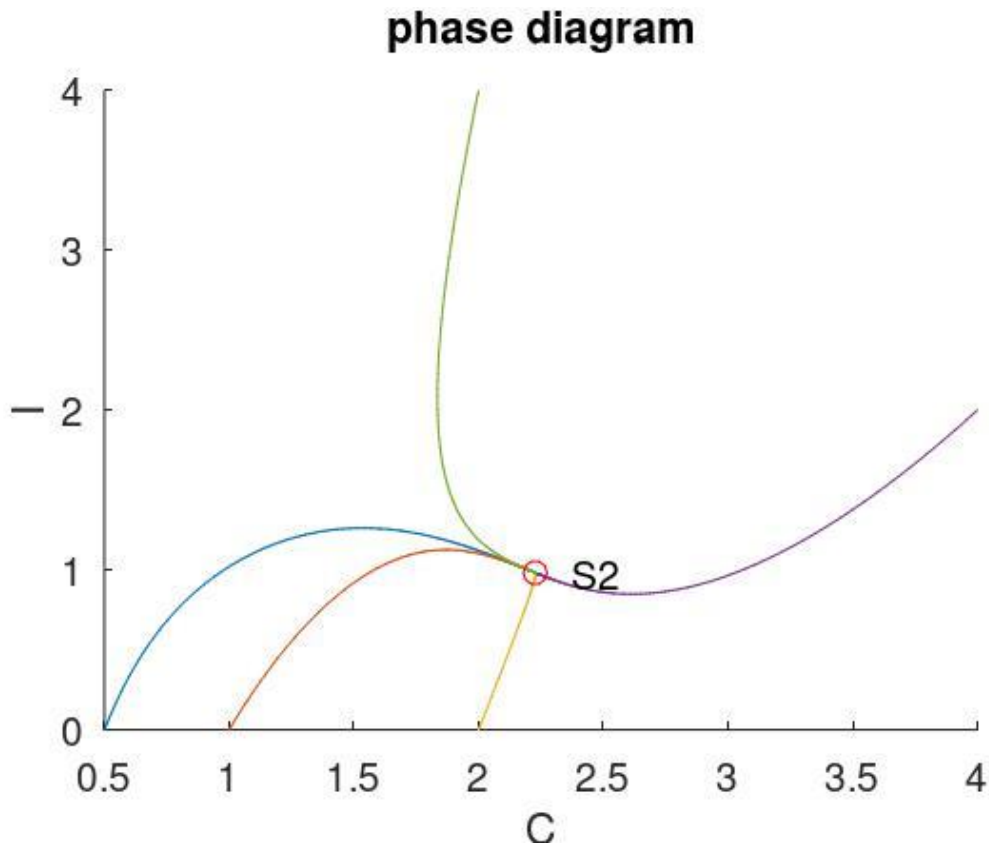
Στο γράφημα 17 βλέπουμε πως για μια ποικιλία αρχικών τιμών C_0 , ο πληθυσμός των καρκινικών κυττάρων αρχίζει πρώτα να αυξάνεται ή να μειώνεται για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα μέχρι να σταθεροποιηθεί ασυμπτωτικά στο 2,24 (η τιμή του C^*) μετά από περίπου 30 ημέρες.



ΓΡΑΦΗΜΑ 18: Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΔΟ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Στο γράφημα 18 βλέπουμε πως για μια ποικιλία αρχικών τιμών I_0 , ο πληθυσμός των ανοσοκυττάρων αρχίζει πρώτα να αυξάνεται ή να μειώνεται για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα μέχρι να σταθεροποιηθεί ασυμπτωτικά στο 0,97 (η τιμή του I^*) μετά από περίπου 30 ημέρες.

Παρακάτω παρουσιάζουμε το διάγραμμα φάσεων των μεταβλητών C και I :



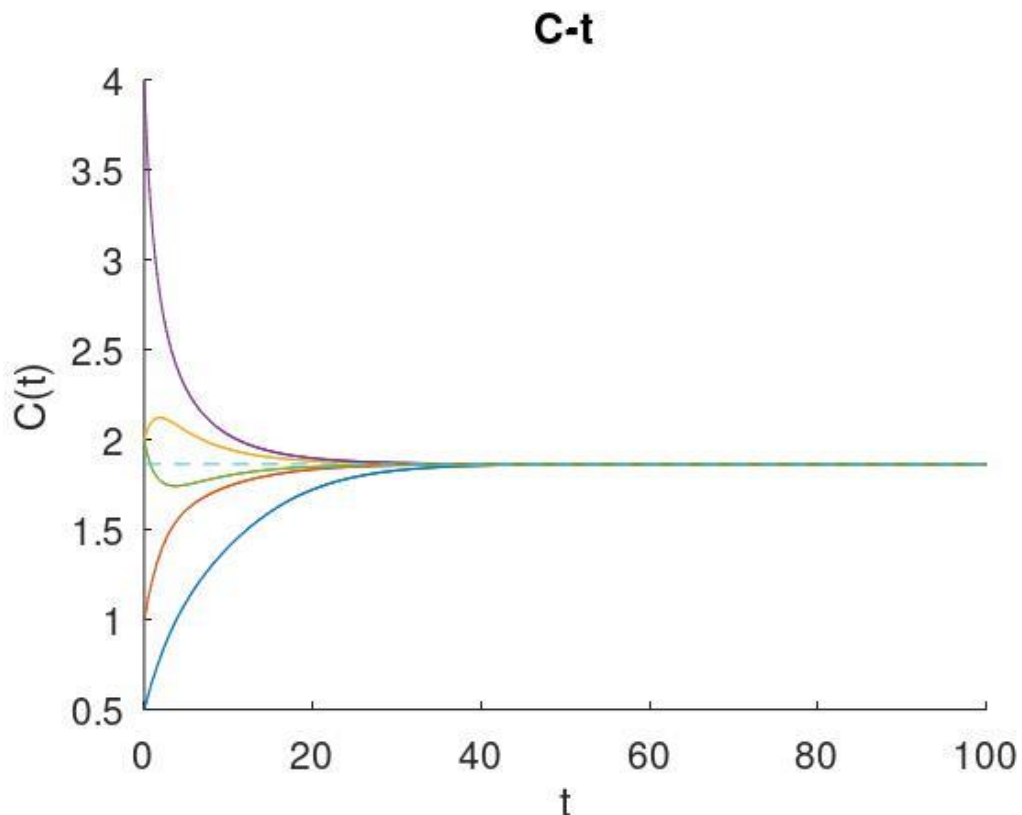
ΓΡΑΦΗΜΑ 19: ΤΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΦΑΣΕΩΝ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ CICV ΧΩΡΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Από το διάγραμμα φάσεων του μοντέλου μας συμπεραίνουμε πως για διαφορετικά ζευγάρια τιμών $[C, I]$ το μοντέλο μας καταλήγει τελικά στο σημείο ισορροπίας που είναι και σημείο συνύπαρξης των καρκινικών και ανοσοποιητικών κυττάρων, το $S_2(2.24, 0.97)$.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, τα καρκινικά κύτταρα θα παραμείνουν σε υψηλότερα επίπεδα από τα ανοσοκύτταρα και έτσι η εξάλειψη του όγκου είναι αδύνατη χωρίς σχέδιο θεραπείας.

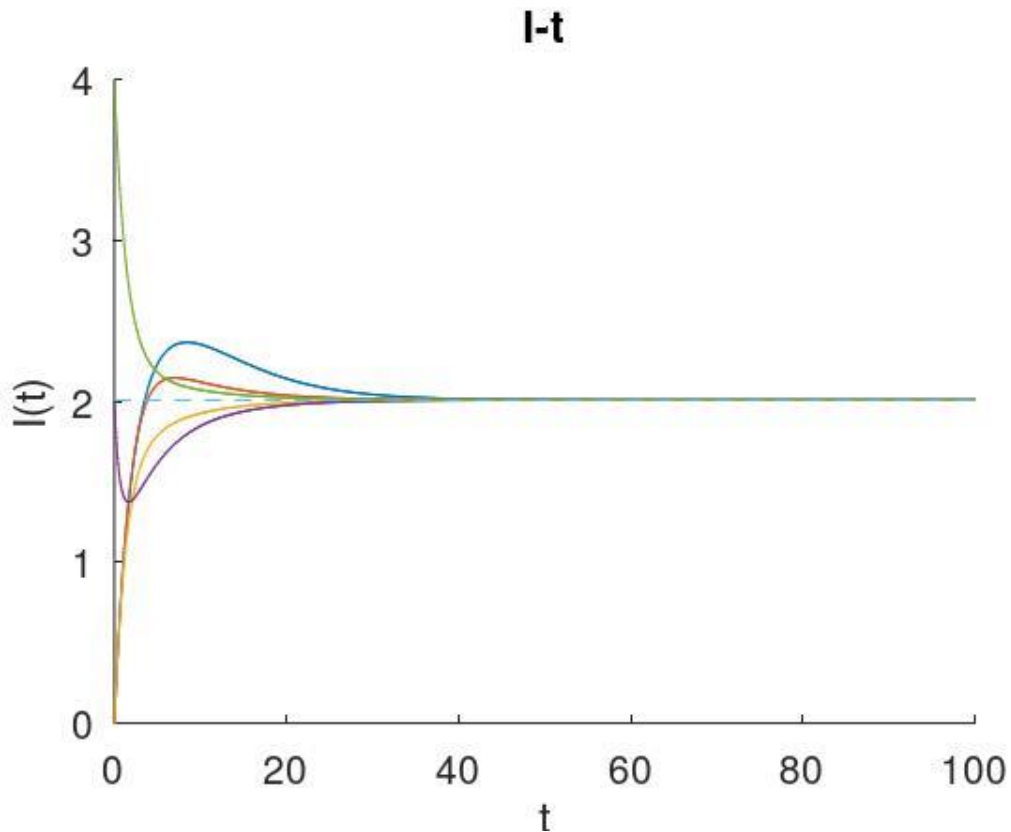
ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 2-ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ(ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ)

Σε αυτήν την περίπτωση μελετάμε το μοντέλο μας όταν εφαρμόζεται τακτική κατανάλωση βιταμινών για τη ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος. Έτσι, η παράμετρος b_1 που αναφέρεται στον ρυθμό θανάτωσης των καρκινικών κυττάρων λόγω χημειοθεραπείας μηδενίζεται ($b_1 = 0$). Ακολουθούν τα γραφήματα χρονοεξέλιξης των $C(t), I(t)$ καθώς και ένα διάγραμμα φάσεων για διάφορες αρχικές τιμές των C_0, I_0 :



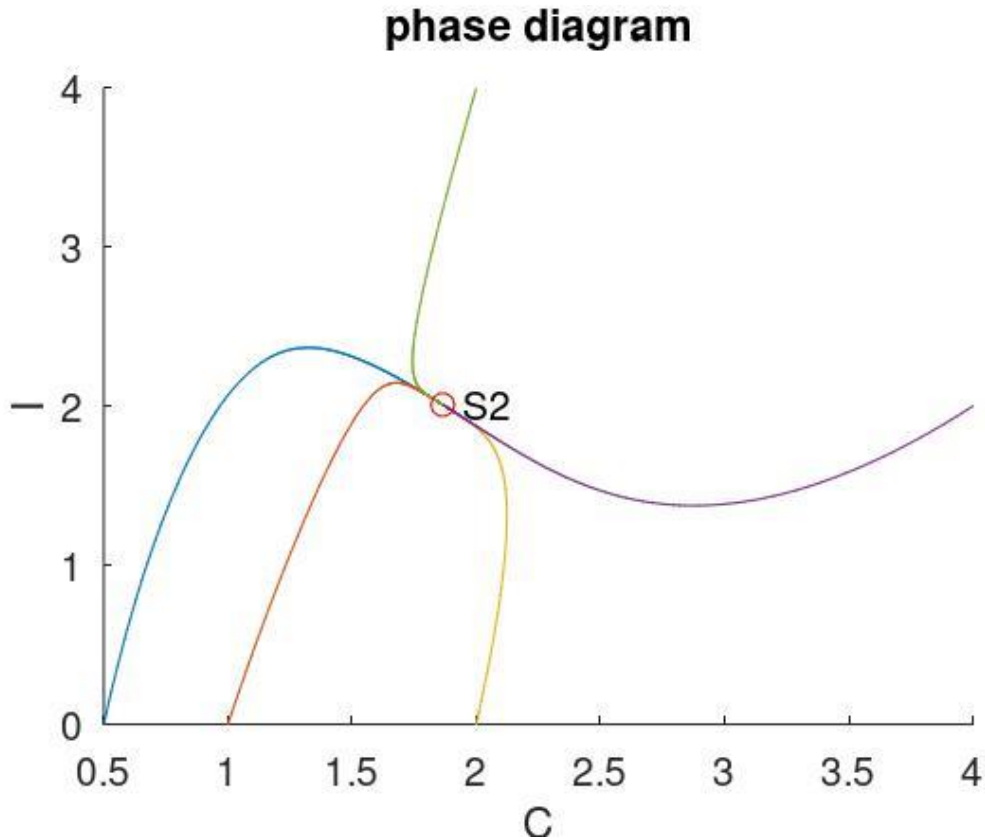
ΓΡΑΦΗΜΑ 20: Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΔΟ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΜΕ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε αυτήν την περίπτωση, για διάφορες αρχικές συνθήκες C_0 , ο πληθυσμός των καρκινικών κυττάρων καταλήγει τελικά στην τιμή 1,88 (η τιμή του C^* για $b_1 = 0$ και $g = 0.5463$) μετά από περίπου 40 ημέρες.



ΓΡΑΦΗΜΑ 21: Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΔΟ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΜΕ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στο γράφημα 21 για διάφορες αρχικές συνθήκες I_0 , ο πληθυσμός των ανοσοκυττάρων καταλήγει τελικά στην τιμή 1,97 (η τιμή του I^* για $b_1 = 0$ και $g = 0.5463$) μετά από περίπου 40 ημέρες.



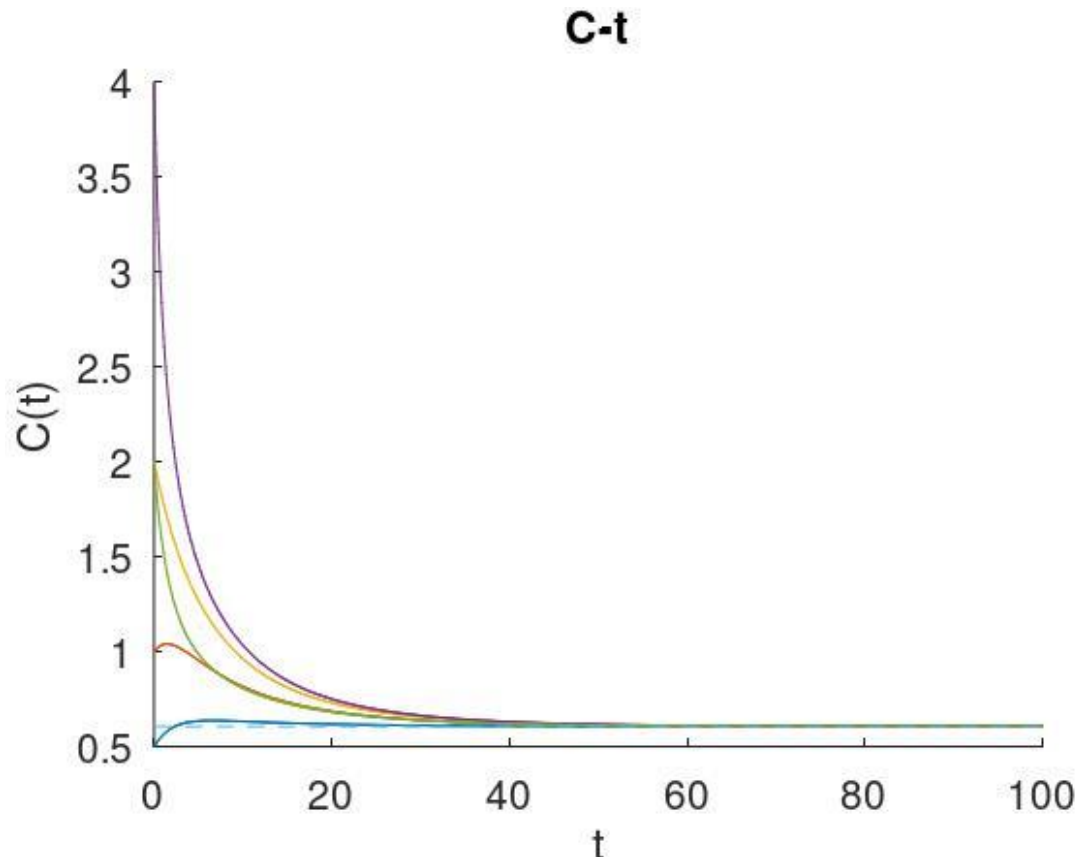
ΓΡΑΦΗΜΑ 22: ΤΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΦΑΣΕΩΝ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ CICV ΜΕ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Από το διάγραμμα φάσεων του μοντέλου μας συμπεραίνουμε πως για διαφορετικά ζευγάρια τιμών $[C, I]$ το μοντέλο μας καταλήγει τελικά στο σημείο συνύπαρξης των καρκινικών και ανοσοποιητικών κυττάρων για $b_1 = 0$ και $g = 0.5463$, το $S_2(1.88, 1.97)$.

Παρόλο που υπάρχει σημαντική μείωση των καρκινικών κυττάρων σε σχέση με την περίπτωση 1, το ανοσοποιητικό σύστημα εξακολουθεί να μην μπορεί να εξαλείψει ολοκληρωτικά τον όγκο.

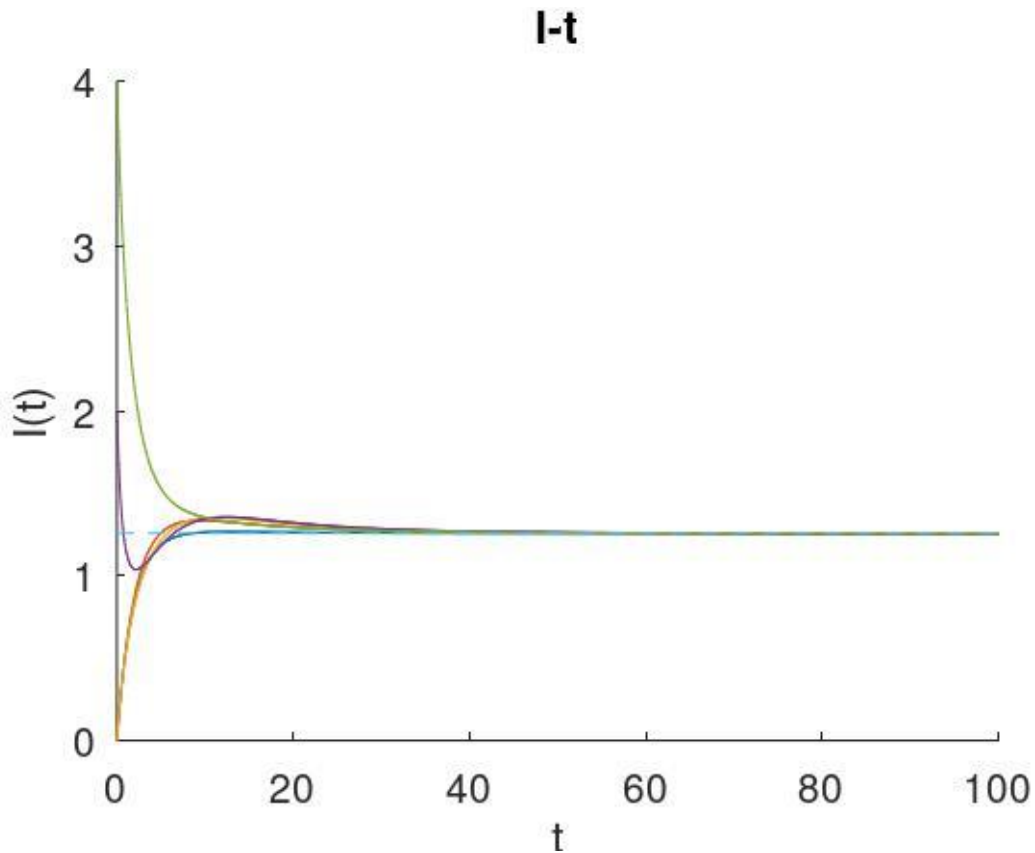
ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 3-ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε αυτήν την περίπτωση μελετάμε την δυναμική του μοντέλου μας όταν εφαρμόζεται χημειοθεραπεία χωρίς κατανάλωση βιταμινών ($g = 0$).



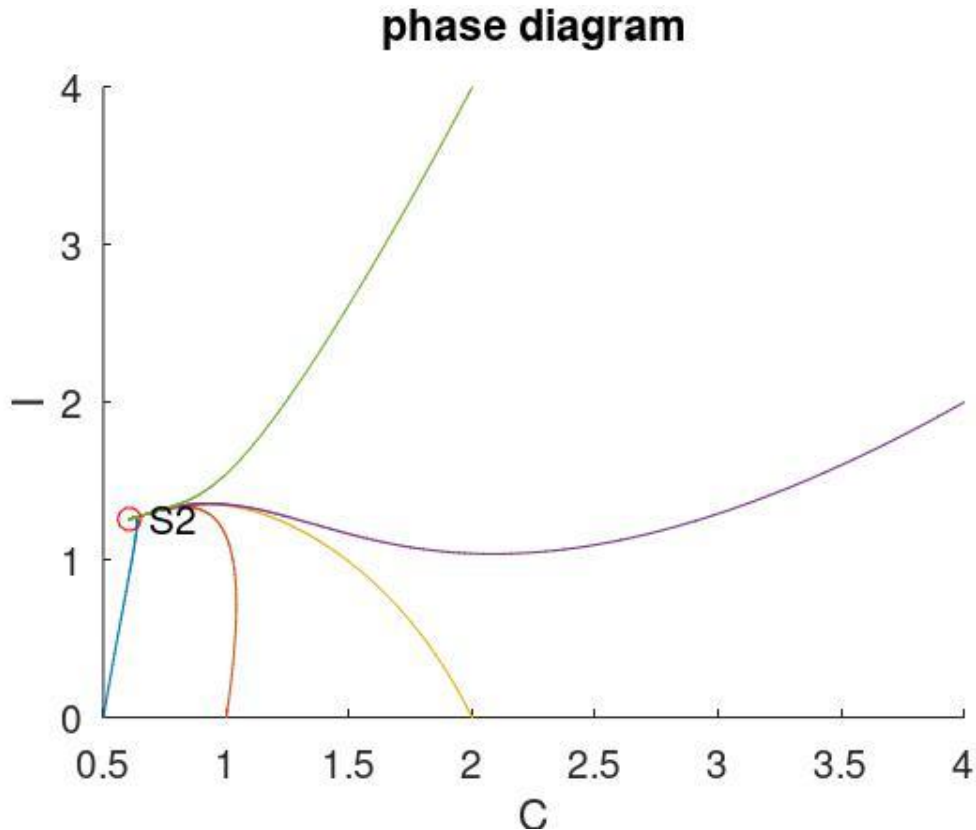
ΓΡΑΦΗΜΑ 23: Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΔΟ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στο γράφημα 23 φαίνεται πως με την βοήθεια της χημειοθεραπείας τα καρκινικά κύτταρα περιορίζονται σημαντικά και για διάφορες αρχικές συνθήκες η τιμή τους σταθεροποιείται στο 0.62 (η τιμή του C^* για $b_1 = 0.2$ και $g = 0$) μετά από περίπου 45 ημέρες.



ΓΡΑΦΗΜΑ 24: Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΔΟ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Από το γράφημα 24 συμπεραίνουμε πως με την χημειοθεραπεία, εκτός από τα καρκινικά κύτταρα παρατηρείται μείωση και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Τα τελευταία, σταθεροποιούνται στην τιμή 1.24 (η τιμή του I^* για $b_1 = 0.2$ και $g = 0$) μετά από περίπου 45 μέρες θεραπείας.

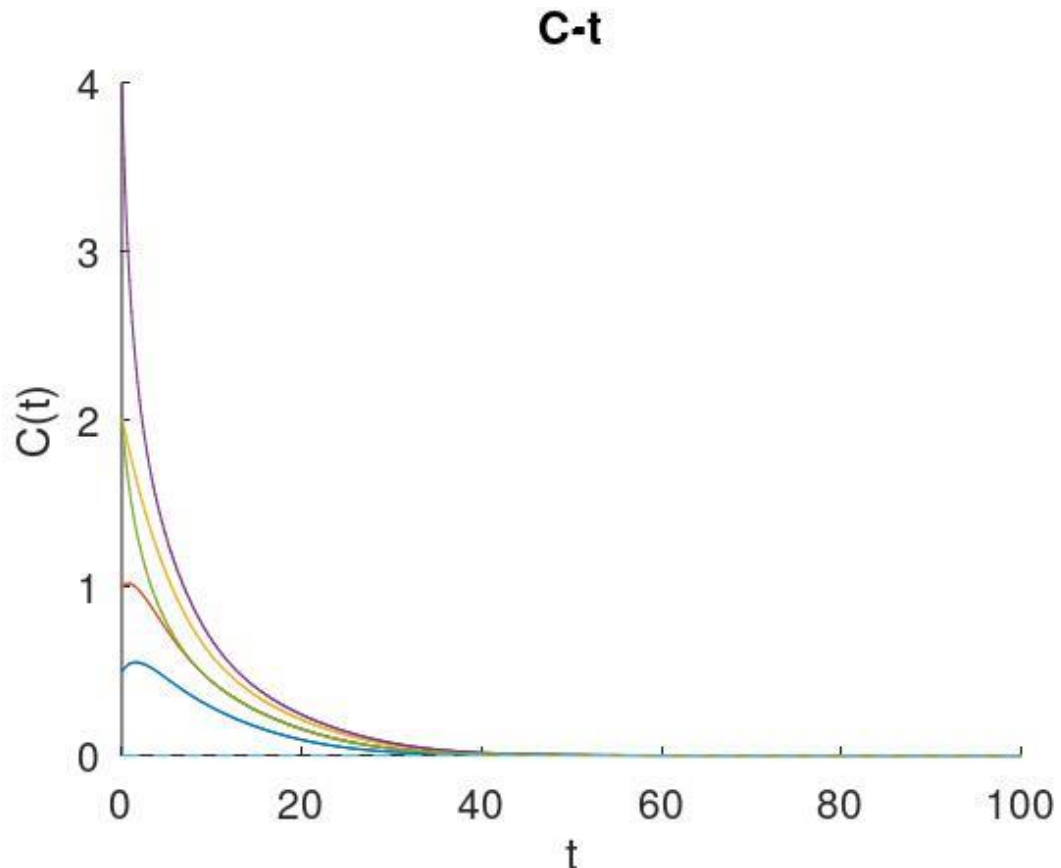


ΓΡΑΦΗΜΑ 25: ΤΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΦΑΣΕΩΝ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ CICV ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το γράφημα 25 δείχνει με σαφήνεια την θετική σταθερή κατάσταση S_2 (0.62,1.24) του μοντέλου CICV όταν εφαρμόζεται χημειοθεραπευτικό φάρμακο. Ενώ ο πληθυσμός των καρκινικών κυττάρων έχει ελαττωθεί σημαντικά, χρειάζονται μερικές ακόμη δόσεις για να φτάσουμε στην κατάσταση χωρίς όγκο ($C = 0$), με τις οποίες όμως θα κάνουμε επιπλέον ζημιά και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού.

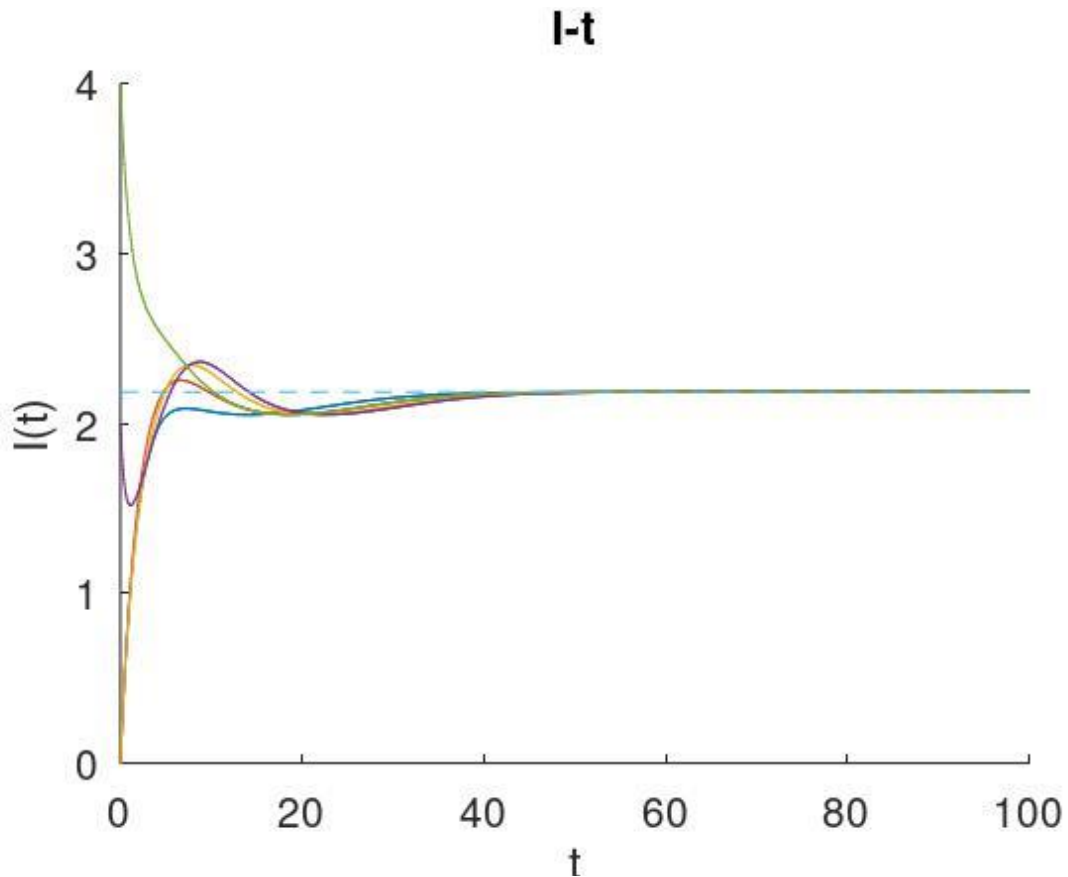
ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 4-ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ

Στην τελευταία μας περίπτωση παρουσιάζουμε την δυναμική του μοντέλου μας όταν εφαρμόζεται συνδυαστική αγωγή με χημειοθεραπεία και ενίσχυση του ανοσοποιητικού ($b_1 = 0.2$ και $g = 0.5463$).



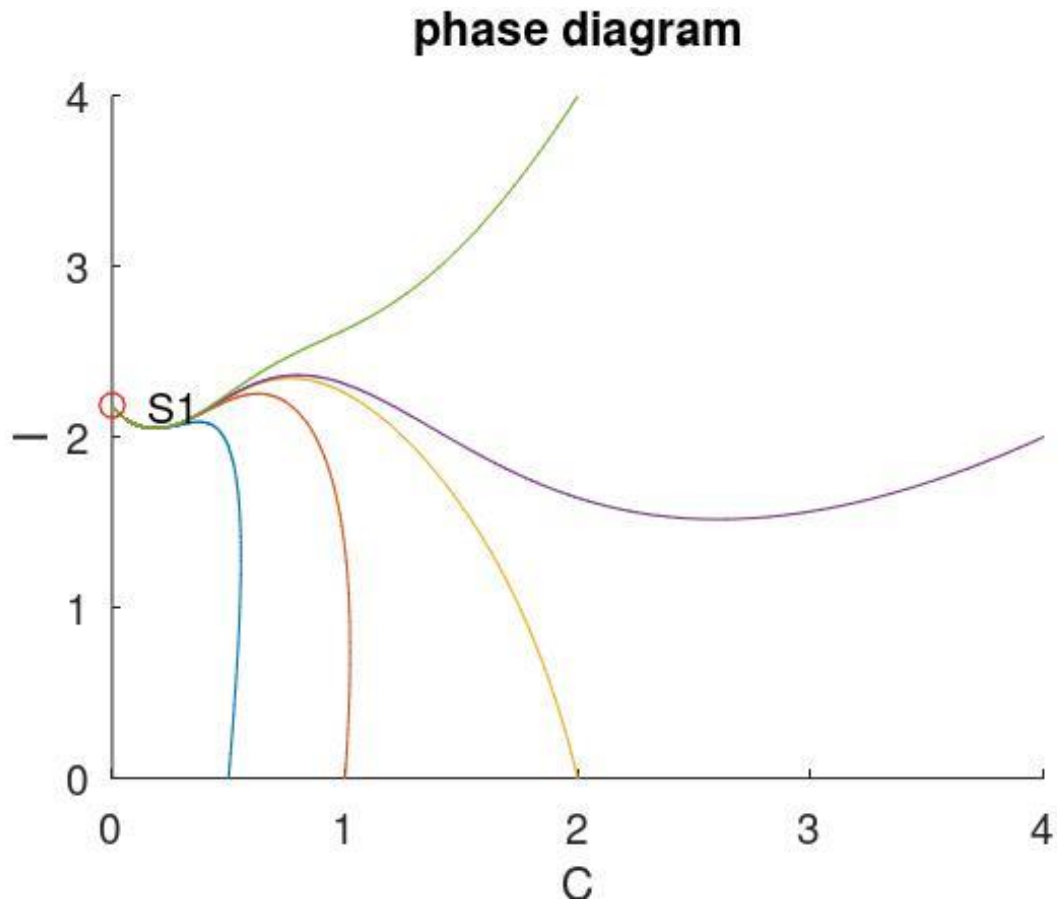
ΓΡΑΦΗΜΑ 26: Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΔΟ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στο γράφημα 26 φαίνεται πως με την βοήθεια της χημειοθεραπείας και της ανοσοθεραπείας τα καρκινικά κύτταρα μειώνονται συνεχώς, μέχρι που τελικά μηδενίζονται μετά από περίπου πενήντα ημέρες.



ΓΡΑΦΗΜΑ 27: Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΔΟ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ενώ λοιπόν τα καρκινικά κύτταρα μηδενίζονται, τα ανοσοκύτταρα παρουσιάζουν αύξηση με την βοήθεια των βιταμινών, όπως φαίνεται και στο παραπάνω διάγραμμα. Σταθεροποιούνται μετά από περίπου 50 ημέρες στην τιμή $I = 2,15$.



ΓΡΑΦΗΜΑ 28: ΤΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΦΑΣΕΩΝ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ CICV ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το γράφημα 28 δείχνει την μοναδική θετική σταθερή κατάσταση $S_1(0,2.15)$ του μοντέλου CICV όταν εφαρμόζεται χημειοθεραπευτικό φάρμακο σε συνδυασμό με βιταμίνες. Στην κατάσταση αυτή έχει εξαλειφθεί ο όγκος χωρίς να έχουμε καταστρέψει τα ανοσοκύτταρα. Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω, ο ασθενής μπορεί να φτάσει σε μια υγιή κατάσταση όταν εφαρμοστεί αυτός ο συνδυασμός θεραπευτικών φαρμάκων.

3.2.2 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ CICV

Μέσω της ανάλυσης του μοντέλου CICV, προσδιορίστηκε η ύπαρξη των σημείων ισορροπίας και των αντίστοιχων συνθηκών σταθερότητάς τους. Στη μελέτη του μοντέλου εξετάσαμε τη λήψη βιταμινών και χημειοθεραπείας τόσο μεμονωμένα όσο και σε συνδυασμό. Συμπεραίνουμε πως η εφαρμογή τακτικών δόσεων χημειοθεραπευτικού φαρμάκου και η χορήγηση ανοσοθεραπείας μπορούν να ενισχύσουν το ανοσοποιητικό σύστημα ενός ασθενή και να καθυστερήσουν την ανάπτυξη και τη διαίρεση των καρκινικών κυττάρων αντίστοιχα. Τέλος, καθορίστηκαν τα κατώτερα όρια των παραμέτρων (οι τιμές του πίνακα 1), ώστε να επιτύχουμε μια υγιή κατάσταση χωρίς όγκο.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α (ΚΩΔΙΚΕΣ ΟΣΤΑΒΕ)

Α.1. ΚΩΔΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΩΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ

- Για τα γραφήματα 1,2 χρησιμοποιήσαμε τον κώδικα:

```
clear
clc
close all

u=10^(-3);
L=2;
D=1.5;
N_0=1;
R_0=0;
M=exp(5);
t_star=1/(L-D)*log(M/N_0);

[t1,x1]=ode45(@(t1,x1)odefun(t1,x1,L,D,u),[0,t_star], [N_0,R_0]);
N=x1(1:end,1);
R=x1(1:end,2);

figure()
plot(t1,N)
title("N(t) before treatment (L=2,D=1.5,u=10^{-3})")
xlabel("t")
ylabel("N(t)")

figure()
plot(t1,R)
title("R(t) before treatment (L=2,D=1.5,u=10^{-3})")
xlabel("t")
ylabel("R(t)")

KAI

function [dx]=odefun(t,x,L,D,u)
dx=zeros(2,1);
dx(1)=(L-D)*x(1);
dx(2)=(L-D)*x(2)+u*x(1);
```

```
endfunction
```

- Για τα γραφήματα 3,4 χρησιμοποιήσαμε τον κώδικα:

```
clear
```

```
clc
```

```
close all
```

```
u=10(-3);
```

```
L=2;
```

```
D=1.5;
```

```
N_0=5;
```

```
R_0=3;
```

```
H=1;
```

```
M=5*exp(5);
```

```
t_star=1/(L-D)*log(M/N_0);
```

```
[t1,x1]=ode45(@(t1,x1)odefun2(t1,x1,L,D,H,u),[t_star,2*t_star], [N_0,R_0]);
```

```
N=x1(1:end,1);
```

```
R=x1(1:end,2);
```

```
figure()
```

```
plot(t1,N)
```

```
title("N(t) after treatment (L=2,D=1.5,u=10{-3},H=1)")
```

```
xlabel("t")
```

```
ylabel("N(t)")
```

```
figure()
```

```
plot(t1,R)
```

```
title("R(t) after treatment (L=2,D=1.5,u=10{-3},H=1)")
```

```
xlabel("t")
```

```
ylabel("R(t)")
```

```
KAI
```

```
function [dx] = odefun2 (t,x,L,D,H,u)
```

```
dx=zeros(2,1);
```

```
dx(1)=(L-D-H)*x(1);
```

```
dx(2)=(L-D)*x(2)+u*x(1);
```

```
endfunction
```

- Για τα γραφήματα 5,6 χρησιμοποίησαμε τον κώδικα:

```
clear
```

```
clc
```

```
close all
```

```
u=10^(-3);
```

```
L=2;
```

```
D=1.5;
```

```
H=1;
```

```
M=4;
```

```
N_0=1;
```

```
R_0=0;
```

```
t_star=1/(L-D)*log(M/N_0)
```

```
[t1,x1]=ode45(@(t1,x1)odefun(t1,x1,L,D,u),[0,t_star], [N_0,R_0]);
```

```
N=x1(1:end,1);
```

```
R=x1(1:end,2);
```

```
N_star=N(end);
```

```
R_star=R(end);
```

```
[t2,x2]=ode45(@(t2,x2)odefun2(t2,x2,L,D,H,u),[t_star,3*t_star], [N_star,R_star]);
```

```
N=[N;x2(:,1)];
```

```
R=[R;x2(:,2)];
```

```
t=[t1;t2];
```

```
figure()
```

```
plot(t,N,t,R,t_star,N_star,"or",t_star,R_star,"or")
```

```
text(t_star,N_star," THE MOMENT WHEN THE TREATMENT BEGINS ")
```

```
legend('N(t)','R(t)')
```

```
figure()
```

```
plot(N,R)
```

```
title('phase diagram')
```

```
xlabel('N')
```

```
ylabel('R')
```

A.2. ΚΩΔΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΟΝΤΕΛΟ(2 ΦΑΡΜΑΚΩΝ)

- Για τα γραφήματα 7,8,9,10 χρησιμοποιήσαμε τον κώδικα:

```
clear
clc
close all

u=10-3;
L=2;
D=1.5;
N_0=1;
R_0=0;
R_1_0=0;
R_2_0=0;
M=exp(5);
t_star=1/(L-D)*log(M/N_0);

[t,x]=ode45(@(t,x)odefun(t,x,L,D,u),[0,t_star], [N_0,R_1_0,R_2_0,R_0]);
N=x(1:end,1);
R_1=x(1:end,2);
R_2=x(1:end,3);
R=x(1:end,4);

figure()
plot(t,N)
title("N(t) before treatment (L=2,D=1.5,u=10-3)")
xlabel("t")
ylabel("N(t)")

figure()
plot(t,R_1)
title("R_1(t) before treatment (L=2,D=1.5,u=10-3)")
xlabel("t")
ylabel("R_1(t)")
```

```

figure()
plot(t,R_2)
title("R_2(t) before treatment (L=2,D=1.5,u=10^{-3})")
xlabel("t")
ylabel("R_2(t)")

```

```

figure()
plot(t,R)
title("R(t) before treatment (L=2,D=1.5,u=10^{-3})")
xlabel("t")
ylabel("R(t)")

```

KAI

```

function [dx]=odefun(t,x,L,D,u)
dx=zeros(4,1);
dx(1)=(L-D)*x(1);
dx(2)=(L-D)*x(2)+u*x(1);
dx(3)=(L-D)*x(3)+u*x(1);
dx(4)=(L-D)*x(4)+u*x(2)+u*x(3);
endfunction

```

- Για τα γραφήματα 11,12,13,14 χρησιμοποιήσαμε τον κώδικα του OCTAVE:

```

clear
clc
close all

```

```

u=10^(-3);
L=2;
D=1.5;
H=1;
N_0=5;
R_0=1;
R_1_0=3;
R_2_0=3;
M=5*exp(5);
t_star=1/(L-D)*log(M/N_0);

```



```
[t,x]=ode45(@(t,x)odefun2(t,x,L,D,H,u),[t_star,2*t_star],[N_0,R_1_0,R_2_0,R_0]);
N=x(1:end,1);
R_1=x(1:end,2);
R_2=x(1:end,3);
R=x(1:end,4);
```

```
figure()
plot(t,N)
title("N(t) after treatment (L=2,D=1.5,H=1,u=10^{-3})")
xlabel("t")
ylabel("N(t)")
```

```
figure()
plot(t,R_1)
title("R_1(t) after treatment (L=2,D=1.5,H=1,u=10^{-3})")
xlabel("t")
ylabel("R_1(t)")
```

```
figure()
plot(t,R_2)
title("R_2(t) after treatment (L=2,D=1.5,H=1,u=10^{-3})")
xlabel("t")
ylabel("R_2(t)")
```

```
figure()
plot(t,R)
title("R(t) after treatment (L=2,D=1.5,H=1,u=10^{-3})")
xlabel("t")
ylabel("R(t)")
```

KAI

```
function [dx]=odefun(t,x,L,D,H,u)
dx=zeros(4,1);
dx(1)=(L-D-H)*x(1);
dx(2)=(L-D-H)*x(2)+u*x(1);
dx(3)=(L-D-H)*x(3)+u*x(1);
dx(4)=(L-D)*x(4)+u*x(2)+u*x(3);
```

Endfunction

- Για την πρώτη και την δεύτερη ομάδα γραφημάτων ο κώδικας ήταν:

```

clear
clc
close all

u=10^(-3);
L=2;
D=1.5;
H=1;
M=10;
N_0=1;
R_0=0;
R_1_0=0;
R_2_0=0;
t_star=1/(L-D)*log(M/N_0)

[t1,x1]=ode45(@(t1,x1)odefun(t1,x1,L,D,u),[0,t_star], [N_0,R_1_0,R_2_0,R_0]);
N=x1(1:end,1);
R_1=x1(1:end,2);
R_2=x1(1:end,3);
R=x1(1:end,4);
N_star=N(end);
R_1_star=R_1(end);
R_2_star=R_2(end);
R_star=R(end);

[t2,x2]=ode45(@(t2,x2)odefun2(t2,x2,L,D,H,u),[t_star,3*t_star],x1(end,:));

N=[N;x2(:,1)];
R_1=[R_1;x2(:,2)];
R_2=[R_2;x2(:,3)];
R=[R;x2(:,4)];
t=[t1;t2];

figure()
subplot(2,2,1)
plot(t,N,t_star,N_star,"ro")
title('TOTAL N(t)')

```

```

xlabel('t')
ylabel('N(t)')

subplot(2,2,2)
plot(t,R_1,t_star,R_1_star,"ro")
title('TOTAL R_1(t)')
xlabel('t')
ylabel('R_1(t)')

subplot(2,2,3)
plot(t,R_2,t_star,R_2_star,"ro")
title('TOTAL R_2(t)')
xlabel('t')
ylabel('R_2(t)')

subplot(2,2,4)
plot(t,R,t_star,R_star,"ro")
title('TOTAL R(t)')
xlabel('t')
ylabel('R(t)')

figure()
subplot(2,2,1)
plot(N,R)
title('N-R phase diagram')
xlabel('N')
ylabel('R')

subplot(2,2,2)
plot(N,R_1)
title('N-R_1 phase diagram')
xlabel('N')
ylabel('R_1')

subplot(2,2,3)
plot(N,R_2)
title('N-R_2 phase diagram')
xlabel('N')
ylabel('R_2')

```

```

subplot(2,2,4)
plot(R_1,R)
title('R_1-R phase diagram')
xlabel('R_1')
ylabel('R')

```

A.3. ΚΩΔΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ CICV

- Για τα γραφήματα 17,18,19 χρησιμοποίησαμε τον κώδικα:

```

clear
clc
close all

r1=0.4426;
r2=0.4;
a1=0.1469;
a2=0.3634;
a3=0.7829
k1=0.76;
k2=0.8620;
b1=0;
b2=0.57;
g=0;
d=0.7;
C_0=[0.5,1,2,4,2];
I_0=[0,0,0,2,4];

syms y
assume(y,"positive")

P_1=r1*r2*a2
P_2=a2*(r1*r2*k1+b1-r1)+r1*r2*(b2-a3)
P_3=(b2-a3)*(r1*r2*k1+b1-r1)+k1*a2*(b1-r1)+r1*r2*a2*k2
P_4=k1*(b1-r1)*(b2-a3)+a2*k2*(r1*r2*k1+b1-r1)+a1*(d+g)+r1*r2*b2*k2
P_5=k1*k2*a2*(b1-r1)+b2*k2*(r1*r2*k1+b1-r1)
P_6=(b1-r1)*k1*k2*b2+a1*k2*(d+g)

```

```

y_star=vpasolve(P_1*y^5+P_2*y^4+P_3*y^3+P_4*y^2+P_5*y+P_6==0,y,2)
C_star=double(y_star)
I_star=((r1-b1-r1*r2*C_star)*(k1+C_star))/a1

```

```

options=odeset("MaxStep",0.3)
figure()
hold on
for i=1:5

```

```

[t,x]=ode45(@(t,x)odefun(t,x,r1,r2,a1,a2,a3,k1,k2,b1,b2,g,d),[0,100],
[C_0(i),I_0(i)],options);
C=x(1:end,1);
I=x(1:end,2);

```

```

plot(t,C)
title("C-t")
xlabel("t")
ylabel("C(t)")
end
plot([0,100],[C_star,C_star],"--")
hold off

```

```

figure()
hold on
for i=1:5

```

```

[t,x]=ode45(@(t,x)odefun(t,x,r1,r2,a1,a2,a3,k1,k2,b1,b2,g,d),[0,100],
[C_0(i),I_0(i)],options);
C=x(1:end,1);
I=x(1:end,2);

```

```

plot(t,I)
title("I-t")
xlabel("t")
ylabel("I(t)")

```

```

end
plot([0,100],[I_star,I_star],"--")
hold off

```

```

figure()
hold on
for i=1:5

[t,x]=ode45(@(t,x)odefun(t,x,r1,r2,a1,a2,a3,k1,k2,b1,b2,g,d),[0,100],
[C_0(i),I_0(i)],options);
C=x(1:end,1);
I=x(1:end,2);

plot(C,I)
title("phase diagram")
xlabel("C")
ylabel("I")

end
plot(C_star,I_star,"ro")
text(C_star+0.15,I_star,"S2")
hold off

```

ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ

```

function [dx]=odefun(t,x,r1,r2,a1,a2,a3,k1,k2,b1,b2,g,d)
dx=zeros(2,1);
dx(1)=r1*x(1)*(1-r2*x(1))-(a1*x(1)*x(2))/(k1+x(1))-b1*x(1);
dx(2)=d-a2*x(1)*x(2)+(a3*x(1)^2*x(2))/(x(1)^2+k2)-b2*x(2)+g;

```

Endfunction

- Για τα γραφήματα 20,21,22 ο κώδικας ήταν ο:

```

clear
clc
close all

r1=0.4426;
r2=0.4;
a1=0.1469;

```

```

a2=0.3634;
a3=0.7829
k1=0.76;
k2=0.8620;
b1=0;
b2=0.57;
g=0.5463;
d=0.7;
C_0=[0.5,1,2,4,2];
I_0=[0,0,0,2,4];

syms y
assume(y,"positive")

P_1=r1*r2*a2
P_2=a2*(r1*r2*k1+b1-r1)+r1*r2*(b2-a3)
P_3=(b2-a3)*(r1*r2*k1+b1-r1)+k1*a2*(b1-r1)+r1*r2*a2*k2
P_4=k1*(b1-r1)*(b2-a3)+a2*k2*(r1*r2*k1+b1-r1)+a1*(d+g)+r1*r2*b2*k2
P_5=k1*k2*a2*(b1-r1)+b2*k2*(r1*r2*k1+b1-r1)
P_6=(b1-r1)*k1*k2*b2+a1*k2*(d+g)

y_star=vpasolve(P_1*y^5+P_2*y^4+P_3*y^3+P_4*y^2+P_5*y+P_6==0,y,2)
C_star=double(y_star)
I_star=((r1-b1-r1*r2*C_star)*(k1+C_star))/a1

options=odeset("MaxStep",0.3)
figure()
hold on
for i=1:5

[t,x]=ode45(@(t,x)odefun(t,x,r1,r2,a1,a2,a3,k1,k2,b1,b2,g,d),[0,100],
[C_0(i),I_0(i)],options);
C=x(1:end,1);
I=x(1:end,2);

plot(t,C)
title("C-t")
xlabel("t")
ylabel("C(t)")
end

```

```

plot([0,100],[C_star,C_star],"--")
hold off

figure()
hold on
for i=1:5

[t,x]=ode45(@(t,x)odefun(t,x,r1,r2,a1,a2,a3,k1,k2,b1,b2,g,d),[0,100],
[C_0(i),I_0(i)],options);
C=x(1:end,1);
I=x(1:end,2);

plot(t,I)
title("I-t")
xlabel("t")
ylabel("I(t)")

end
plot([0,100],[I_star,I_star],"--")
hold off

figure()
hold on
for i=1:5

[t,x]=ode45(@(t,x)odefun(t,x,r1,r2,a1,a2,a3,k1,k2,b1,b2,g,d),[0,100],
[C_0(i),I_0(i)],options);
C=x(1:end,1);
I=x(1:end,2);

plot(C,I)
title("phase diagram")
xlabel("C")
ylabel("I")

end
plot(C_star,I_star,"ro")
text(C_star+0.08,I_star,"S2")
hold off

```


KAI

```
function [dx]=odefun(t,x,r1,r2,a1,a2,a3,k1,k2,b1,b2,g,d)
dx=zeros(2,1);
dx(1)=r1*x(1)*(1-r2*x(1))-(a1*x(1)*x(2))/(k1+x(1))-b1*x(1);
dx(2)=d-a2*x(1)*x(2)+(a3*x(1)^2*x(2))/(x(1)^2+k2)-b2*x(2)+g;
```

Endfunction

- Για τα γραφήματα 23,24,25 χρησιμοποιήσαμε τον κώδικα:

```
clear
clc
close all

r1=0.4426;
r2=0.4;
a1=0.1469;
a2=0.3634;
a3=0.7829
k1=0.76;
k2=0.8620;
b1=0.2;
b2=0.57;
g=0;
d=0.7;
C_0=[0.5,1,2,4,2];
I_0=[0,0,0,2,4];

syms y
assume(y,"positive")

P_1=r1*r2*a2
P_2=a2*(r1*r2*k1+b1-r1)+r1*r2*(b2-a3)
P_3=(b2-a3)*(r1*r2*k1+b1-r1)+k1*a2*(b1-r1)+r1*r2*a2*k2
P_4=k1*(b1-r1)*(b2-a3)+a2*k2*(r1*r2*k1+b1-r1)+a1*(d+g)+r1*r2*b2*k2
P_5=k1*k2*a2*(b1-r1)+b2*k2*(r1*r2*k1+b1-r1)
P_6=(b1-r1)*k1*k2*b2+a1*k2*(d+g)
```

```

y_star=vpasolve(P_1*y^5+P_2*y^4+P_3*y^3+P_4*y^2+P_5*y+P_6==0,y,2)
C_star=double(y_star)
I_star=((r1-b1-r1*r2*C_star)*(k1+C_star))/a1

```

```

options=odeset("MaxStep",0.3)
figure()
hold on
for i=1:5

```

```

[t,x]=ode45(@(t,x)odefun(t,x,r1,r2,a1,a2,a3,k1,k2,b1,b2,g,d),[0,100],
[C_0(i),I_0(i)],options);
C=x(1:end,1);
I=x(1:end,2);

```

```

plot(t,C)
title("C-t")
xlabel("t")
ylabel("C(t)")
end
plot([0,100],[C_star,C_star],"--")
hold off

```

```

figure()
hold on
for i=1:5

```

```

[t,x]=ode45(@(t,x)odefun(t,x,r1,r2,a1,a2,a3,k1,k2,b1,b2,g,d),[0,100],
[C_0(i),I_0(i)],options);
C=x(1:end,1);
I=x(1:end,2);

```

```

plot(t,I)
title("I-t")
xlabel("t")
ylabel("I(t)")

```

```

end
plot([0,100],[I_star,I_star],"--")
hold off

```

```

figure()
hold on
for i=1:5

[t,x]=ode45(@(t,x)odefun(t,x,r1,r2,a1,a2,a3,k1,k2,b1,b2,g,d),[0,100],
[C_0(i),I_0(i)],options);
C=x(1:end,1);
I=x(1:end,2);

plot(C,I)
title("phase diagram")
xlabel("C")
ylabel("I")

end
plot(C_star,I_star,"ro")
text(C_star+0.08,I_star,"S2")
hold off

```

ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ

```

function [dx]=odefun(t,x,r1,r2,a1,a2,a3,k1,k2,b1,b2,g,d)
dx=zeros(2,1);
dx(1)=r1*x(1)*(1-r2*x(1))-(a1*x(1)*x(2))/(k1+x(1))-b1*x(1);
dx(2)=d-a2*x(1)*x(2)+(a3*x(1)^2*x(2))/(x(1)^2+k2)-b2*x(2)+g;

```

Endfunction

- Τέλος, για τα γραφήματα 26,27,28 ο κώδικας ήταν ο:

```

clear
clc
close all

r1=0.4426;
r2=0.4;
a1=0.1469;

```

```

a2=0.3634;
a3=0.7829
k1=0.76;
k2=0.8620;
b1=0.2;
b2=0.57;
g=0.5463;
d=0.7;
C_0=[0.5,1,2,4,2];
I_0=[0,0,0,2,4];
I_h=(d+g)/b2;
C_h=0;

options=odeset("MaxStep",0.3)
figure()
hold on
for i=1:5

[t,x]=ode45(@(t,x)odefun(t,x,r1,r2,a1,a2,a3,k1,k2,b1,b2,g,d),[0,100],
[C_0(i),I_0(i)],options);
C=x(1:end,1);
I=x(1:end,2);

plot(t,C)
title("C-t")
xlabel("t")
ylabel("C(t)")
end
plot([0,100],[C_h,C_h],"--")
hold off

figure()
hold on
for i=1:5

[t,x]=ode45(@(t,x)odefun(t,x,r1,r2,a1,a2,a3,k1,k2,b1,b2,g,d),[0,100],
[C_0(i),I_0(i)],options);
C=x(1:end,1);
I=x(1:end,2);

```

```

plot(t,I)
title("I-t")
xlabel("t")
ylabel("I(t)")

end
plot([0,100],[I_h,I_h],"--")
hold off

figure()
hold on
for i=1:5

[t,x]=ode45(@(t,x)odefun(t,x,r1,r2,a1,a2,a3,k1,k2,b1,b2,g,d),[0,100],
[C_0(i),I_0(i)],options);
C=x(1:end,1);
I=x(1:end,2);

plot(C,I)
title("phase diagram")
xlabel("C")
ylabel("I")

end
plot(C_h,I_h,"ro")
text(C_h+0.15,I_h,"S1")
hold off

ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ

function [dx]=odefun(t,x,r1,r2,a1,a2,a3,k1,k2,b1,b2,g,d)
dx=zeros(2,1);
dx(1)=r1*x(1)*(1-r2*x(1))-(a1*x(1)*x(2))/(k1+x(1))-b1*x(1);
dx(2)=d-a2*x(1)*x(2)+(a3*x(1)^2*x(2))/(x(1)^2+k2)-b2*x(2)+g;

endfunction

```

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. C.DIPRIMA&WILLIAM.E.BOYCE/RICHARD. (2015). *ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΔΙΑΦΟΡΙΚΕΣ ΕΞΙΣΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΥΝΟΡΙΑΚΩΝ ΤΙΜΩΝ*. ΠΑΝΕΠΗΣΤΙΜΙΑΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ Ε.Μ.Π.
2. C.TOMASSETI&D.LEVY. (2010, OCTOBER). *AN ELEMENTARY APPROACH TO MODELING DRUGRESISTANCE IN CANCER*. Ανάκτηση από NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
3. E.PROTOPAPAS&G.KAMVYSSAS&M.HADJINICOLAOU. (2018, JULY). *Deriving "eigenflows" in ellipsoidal coordinate systems of revolution and in their inverted ones. A comparative study*. Ανάκτηση από <https://pubs.aip.org/aip/acp/article-abstract/1978/1/470097/720050/Deriving-eigenflows-in-ellipsoidal-coordinate?redirectedFrom=fulltext>
4. EUROSTAR. (2012). *EUROPEAN SHORTLIST FOR CAUSES OF DEATH*.
5. H.REIS. (2018, ΜΑΡΤΙΟΣ). *ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ*. Ανάκτηση από <https://patients.uroweb.org/gr/%CE%B3%CE%B5%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%AC-%CF%83%CF%84%CE%BF%CE%B9%CF%87%CE%B5%CE%AF%CE%B1-%CE%B3%CE%B9%CE%B1-%CF%84%CE%BF%CE%BD-%CE%BA%CE%B1%CF%81%CE%BA%CE%AF%CE%BD%CE%BF/>
6. INSTITUTE, N. C. (2022, 4 7). *CHECKPOINT INHIBITORS*. Ανάκτηση από <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/checkpoint-inhibitors>
7. S.JAWAD&M.WINTER&Z.S.A.Rahman&Y.I.A.AL-YASIR&A.ZEB. (2023, JANUARY). *Dynamical Behavior of a Cancer Growth Model with Chemotherapy and Boosting of the Immune System*. Ανάκτηση από MDPI.
8. WIKIPEDIA. (2022, JULY). *BENDIXSON–DULAC THEOREM*. Ανάκτηση από https://en.wikipedia.org/wiki/Bendixson%E2%80%93Dulac_theorem
9. WIKIPEDIA. (2023, FEBRUARY). *ΚΑΝΟΝΑΣ ΠΡΟΣΗΜΩΝ ΤΟΥ ΝΤΕΚΑΡΤ*. Ανάκτηση από https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9A%CE%B1%CE%BD%CF%8C%CE%BD%CE%B1%CF%82_%CF%80%CF%81%CE%BF%CF%83%CE%AE%CE%BC%CF%89%CE%BD_%CF%84%CE%BF%CF%85_%CE%9D%CF%84%CE%B5%CE%BA%CE%AC%CF%81%CF%84
10. WIKIPEDIA. (2024, FEBRUARY). *FUNCTIONAL RESPONSE*. Ανάκτηση από https://en.wikipedia.org/wiki/Functional_response
11. WIKIPEDIA. (2024, FEBRUARY). *POINCARÉ-BENDIXSON THEOREM*. Ανάκτηση από https://en.wikipedia.org/wiki/Poincar%C3%A9%E2%80%93Bendixson_theorem
12. Γ.ΑΝΘΙΜΙΔΗΣ. (χ.χ.). *ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ*. Ανάκτηση από <https://anthimidis.gr/ypiresies/ogkologia/>
13. Δ.ΣΟΥΡΛΑΣ. (2010). *ΔΥΝΑΜΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ*. ΠΑΤΡΑ.
14. Δ.ΣΟΥΡΛΑΣ. (2010). *ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΔΥΝΑΜΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ*. ΠΑΤΡΑ.
15. ΕΟΔΥ. (2021). *ΚΑΡΚΙΝΟΣ*. Ανάκτηση από ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ: <https://eody.gov.gr/disease/karkinos/>
16. Θ.ΚΡΕΜΙΩΤΗΣ. (χ.χ.). *ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΟΓΚΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ*. Ανάκτηση από <https://kremiotis.mysch.gr/Ogkogonidia.pdf>
17. Ι.Γ.ΣΤΡΑΤΗΣ. (1992). *ΜΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΘΕΩΡΙΑ ΤΩΝ ΣΥΝΗΘΩΝ ΔΙΑΦΟΡΙΚΩΝ ΕΞΙΣΩΣΕΩΝ*. ΑΘΗΝΑ.
18. Ν.ΣΤΑΥΡΑΚΑΚΗΣ. (2019). *ΔΙΑΦΟΡΙΚΕΣ ΕΞΙΣΩΣΕΙΣ: ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΡΙΚΕΣ-θεωρία και εφαρμογές από τη φύση και τη ζωή*. ΑΘΗΝΑ: ΤΣΟΤΡΑΣ.
19. Ν.ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ&Γ.ΧΑΝΤΗΚΩΝΤΗ&ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΟΥ.ΣΜ&ΓΕΩΡΓΑΤΟΥ.Μ&ΓΙΑΠΙΤΖΑΚΗΣ.Χ&ΛΑΚ ΚΑ.Λ&ΝΟΤΑΡΑΣ.Δ&ΦΛΩΡΕΝΤΙΝ. (2010). *ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΓΕΝΙΚΗΣ ΠΑΙΔΕΙΑΣ Β' ΓΕΝΙΚΟΥ ΛΥΚΕΙΟΥ*.
20. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ.ΠΑΤΡΑΣ. (χ.χ.). Ανάκτηση από http://old.physics.upatras.gr/UploadedFiles/course_16_4956.pdf
21. Σ.Κομνηνάς&Ε.Χαρμανδάρης. (2015). *ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ*.

