

**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**  
**ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΜΑΘΗΜΑ 705**  
**«ΠΟΛΥΚΛΙΜΑΚΩΤΗ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ**  
***IN SILICO* ΙΑΤΡΙΚΗ»**

Διδάσκων: Γ. Σταματάκος

Επισκέπτης Καθηγητής,

Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών ΕΜΠ

Διευθυντής Ερευνών,

Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Συστημάτων Επικοινωνιών και Υπολογιστών - ΕΜΠ

**ΘΕΜΑΤΑ ΤΕΛΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΧΕΙΜΕΡΙΝΟΥ ΕΞΑΜΗΝΟΥ 2018-2019**

8 Φεβρουαρίου 2019

**ΘΕΜΑ 1 (2 ΜΟΝΑΔΕΣ)**

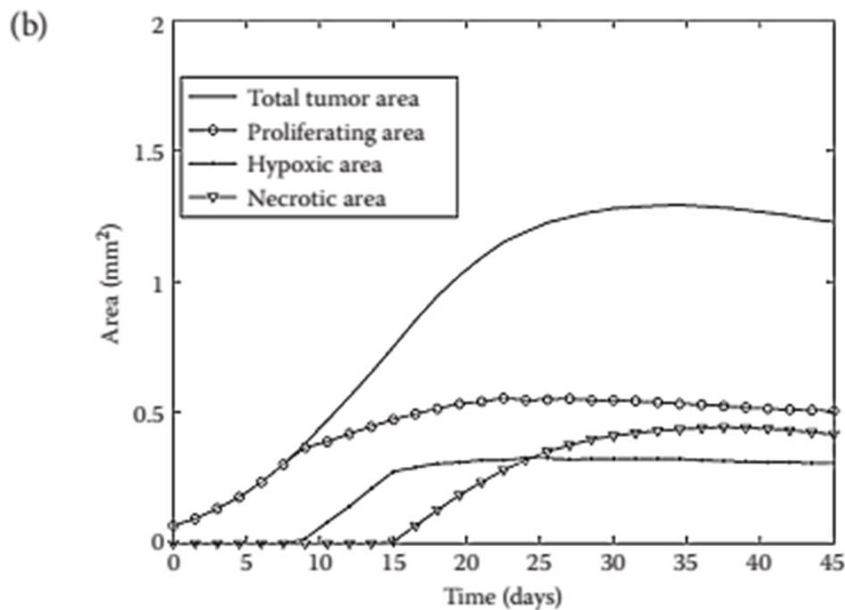


FIGURE 13.4 (Continued) (b) The areas (mm<sup>2</sup>) of the total tumor (solid line), proliferating region ("o"), hypoxic region ("●"), and the necrotic region ("inverted triangle") as a function of time for the simulation in Figure 13.4a.

Το παραπάνω διάγραμμα παρουσιάζει την εξέλιξη ενός υποθετικού δισδιάστατου καρκινικού όγκου κατά την προαγγειογενετική φάση της ανάπτυξής του συναρτήσει του

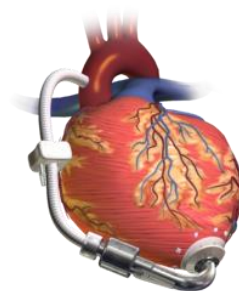
χρόνου. Εκτός από το εμβαδό της συνολικής επιφάνειας του καρκινικού όγκου (total tumor area), παρουσιάζονται το εμβαδό της επιφάνειας του καρκινικού όγκου που περιλαμβάνει κύτταρα υπό πολλαπλασιασμό (proliferating area), το εμβαδό της επιφάνειας του καρκινικού όγκου που περιλαμβάνει υποξικά δηλαδή ανεπαρκώς οξυγονωμένα κύτταρα (hypoxic area) και το εμβαδό της επιφάνειας του καρκινικού όγκου που περιλαμβάνει νεκρωτικά κύτταρα (necrotic area). Σύμφωνα με τα δεδομένα του διαγράμματος ζητούνται τα εξής:

α) Σε πόσες ημέρες από τη συμβατική αρχή του άξονα του χρόνου στο διάγραμμα παύει η εκθετική αύξηση του καρκινικού όγκου και γιατί;

β) Εάν ο σχηματισμός της υποξικής περιοχής ξεκινούσε την 20<sup>η</sup> ημέρα από τη συμβατική αρχή μέτρησης του χρόνου στο διάγραμμα, θα περιμένατε η έναρξη του φαινομένου της νέκρωσης (i) να παραμείνει στο σημείο που εμφανίζεται στο διάγραμμα, (ii) να ολισθήσει προς τα αριστερά στον άξονα των χρόνων ή (iii) να ολισθήσει προς τα δεξιά στον άξονα των χρόνων; Να δικαιολογήσετε την απάντησή σας.

## ΘΕΜΑ 2. (2 ΜΟΝΑΔΕΣ)

α) Περιγράψετε με τη βοήθεια ενός υπεραπλοποιημένου σχηματικού (block) διαγράμματος υποσυστημάτων σύντομα και περιεκτικά ένα πολυκλιμακωτό μοντέλο του καρδιαγγειακού συστήματος που περιλαμβάνει εκτός από βιολογικούς ιστούς και όργανα και μια συσκευή υποβοήθησης της αριστεράς κοιλίας της καρδιάς συνεχούς ροής [Continuous Flow Left Ventricular Assist Device (CF-LVAD) ]. Ιδιαίτερη έμφαση να δοθεί στη ρύθμιση της λειτουργίας της συσκευής CF-LVAD, θεωρώντας τη ως ένα σύστημα ελέγχου. Αναφέρετε μια καρδιολογική πάθηση στην οποία μπορεί να εισαχθεί μια συσκευή CF-LVAD στον ασθενή.



[Εικόνα από τον ιστότοπο:

[http://en.wikipedia.org/wiki/Ventricular\\_assist\\_device#mediaviewer/File:Blausen\\_0621\\_LVAD.png](http://en.wikipedia.org/wiki/Ventricular_assist_device#mediaviewer/File:Blausen_0621_LVAD.png)]

β) Ποιό από τα ακόλουθα κυκλωματικά στοιχεία είναι το πλέον κατάλληλο για να προσομοιώσει μαθηματικά τη ρευστομηχανική λειτουργία φυσιολογικών βαλβίδων της καρδιάς και γιατί:

- i. αντιστάτης
- ii. δίοδος
- iii. πυκνωτής
- iv. επαγωγέας

### ΘΕΜΑ 3 ( 4 ΜΟΝΑΔΕΣ)

Το φαινόμενο της διήθησης καρκινικών κυττάρων πολυμόρφου γλιοβλαστώματος (glioblastoma multiforme) στον εγκέφαλο μπορεί να περιγραφεί προσεγγιστικά από την ακόλουθη εξίσωση αντίδρασης διάχυσης (reaction – diffusion equation) , την αρχική συνθήκη (initial condition) και την οριακή συνθήκη (boundary condition) Neumann στο εσωτερικό όριο του κρανίου:

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

Η μεταβλητή  $c$  είναι η άγνωστη εξαρτημένη μεταβλητή και υποδηλώνει τη συγκέντρωση των κυττάρων σε οποιοδήποτε χωρικό σημείο ορίζεται από το διάνυσμα θέσης  $\vec{x}$  και το χρόνο  $t$ . Ο παράγοντας  $\rho$  παριστά τον καθαρό ρυθμό αύξησης του όγκου και περιλαμβάνει πολλαπλασιασμό, απόπτωση και νέκρωση που οφείλεται στην έλλειψη οξυγόνου και παροχής θρεπτικών συστατικών. Το  $\hat{n}$  είναι το μοναδιαίο διάνυσμα που είναι κάθετο στο όριο  $\partial\Omega$  του χωρίου  $\Omega$  και  $f$  είναι μία γνωστή συνάρτηση, που ορίζει την αρχική χωρική κατανομή των κακοήθων κυττάρων. Ο παράγοντας  $G(t)$  αντιπροσωπεύει τη θεραπεία (για παράδειγμα χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, συνδυασμός θεραπειών κλπ). Η παράμετρος  $D$  υποδηλώνει το συντελεστή διάχυσης, καθορίζεται από τις λεπτομέρειες του συστήματος που μελετάμε και εκφράζει την ενεργή κινητικότητα των καρκινικών κυττάρων.

Υποθέστε ότι δεν εφαρμόζεται κάποιο θεραπευτικό σχήμα (δηλ.  $G(t)=0$ ) και ότι το όριο  $\partial\Omega$  του χωρίου  $\Omega$  (δηλ. της ενδοκρανιακής κοιλότητας) είναι απολύτως αδιαβατικό. Υποθέσετε επίσης ότι ο συντελεστής διάχυσης  $D$  είναι σταθερός εντός της κρανιακής κοιλότητας και ότι με  $\rho = \rho_0$  και  $D = D_0$ , κατά τη χρονική στιγμή  $t=T$  ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας είναι  $N_T$ .

α) Αν  $\rho = \rho_0$  και  $D = 4D_0$  πόσος θα είναι ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας την χρονική στιγμή  $t=T$  σαν συνάρτηση του  $N_T$  ; Να δικαιολογήσετε την απάντησή σας.

β) Αν τώρα  $\rho = \rho_0$  και  $D = 8D_0$  πόσος θα είναι ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας την χρονική στιγμή  $t = T$  σαν συνάρτηση του  $N_T$ ; Να δικαιολογήσετε την απάντησή σας.

γ) Αν  $\rho = \rho_0$  και υποθετικά  $D \rightarrow \infty$ , πόσος θα είναι ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας τη χρονική στιγμή  $t = T$  σαν συνάρτηση του  $N_T$ ; Να δικαιολογήσετε την απάντησή σας.

δ) Αν  $\rho = \rho_0$  και υποθετικά  $D \rightarrow 0$ , πόσος θα είναι ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας τη χρονική στιγμή  $t = T$  σαν συνάρτηση του  $N_T$ ; Να δικαιολογήσετε την απάντησή σας.

ε) Αν  $c(\vec{x}, t = 0) = 0 \frac{\text{cells}}{\text{mm}^3}$ ,  $\rho = \rho_0 = 0 \text{ d}^{-1}$  και  $D = 10 D_0$  πάντοτε πριν, κατά και μετά τη χρονική στιγμή  $t = T$ , πόσος θα είναι ο συνολικός αριθμός των καρκινικών κυττάρων εντός της κρανιακής κοιλότητας τη χρονική στιγμή  $t = T$  σαν απόλυτος αριθμός;

στ) Ποιά θα είναι η κλινική εικόνα του ερωτήματος ε;

ζ) Αναφέρετε μια αριθμητική μέθοδο με την οποία είναι δυνατή η επίλυση της δοθείσης εξίσωσης αντίδρασης-διάχυσης σε συνδυασμό με τις αντίστοιχες οριακές συνθήκες Neumann.

η) Να απλοποιήσετε την αρχική διατύπωση της εξίσωσης αντίδρασης – διάχυσης στην (1-1) εάν ο συντελεστής διάχυσης  $D(\vec{x})$  είναι υποθετικά σταθερός παντού εντός της κρανιακής κοιλότητας

#### ΘΕΜΑ 4. (2 ΜΟΝΑΔΕΣ)

Κατά τη διαδικασία της αύξησης ενός κακοήθους όγκου *in vivo* με αγγειογένεση, το αρχικό εξωκυττάριο πλέγμα (ECM) αποδομείται από το ένζυμο αποδόμησης του εξωκυττάρου πλέγματος (MDE) σύμφωνα με την ακόλουθη προσεγγιστική διαφορική εξίσωση:

$$\frac{\partial E_0}{\partial t} = -\bar{\lambda}_{\text{degradation}}^E M E_0$$

όπου  $E_0$  είναι η πυκνότητα του αρχικού εξωκυττάρου πλέγματος,  $M$  είναι η συγκέντρωση του ενζύμου αποδόμησης του εξωκυττάρου πλέγματος και  $\bar{\lambda}_{\text{degradation}}^E$  είναι ο αδιαστατοποιημένος ρυθμός αποδόμησης. Υποθέτοντας ότι η συγκέντρωση του ενζύμου

αποδόμησης του εξωκυττάριου πλέγματος είναι σταθερή για το χρονικό διάστημα ενδιαφέροντος,

α) Να γράψετε την πυκνότητα του αρχικού εξωκυττάριου πλέγματος σαν συνάρτηση του χρόνου, υποθέτοντας ότι η εν λόγω πυκνότητα τη χρονική στιγμή  $t=0$  είναι  $E_0(t=0) = E_0^{INIT}$

β) Να υπολογίσετε το χρόνο υπο-δεκαεξαπλασιασμού ( $\rightarrow 1/16$ ) της αρχικής πυκνότητας του αρχικού εξωκυττάριου πλέγματος  $T_{1/16}$  συναρτήσει των παραπάνω ποσοτήτων

**ΚΑΛΗ ΕΠΙΤΥΧΙΑ!**