

Τμήμα Ηλεκτρονικών Μηχανικών και Μηχανικών Ηλεκτρονικών
Υπολογιστών Πολυτεχνείου Κρήτης.



Διπλωματική εργασία με θέμα:

“Μοντελοποίηση δυναμικών οπτικών σημάτων και Ανάλυση
Ευαισθησίας των παραμέτρων του μοντέλου στη διάγνωση
νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας”

11/20/2009

Αναστασοπούλου Αντιγόνη

Εξεταστική επιτροπή

Κώστας Μπάλας, Αναπληρωτής Καθηγητής (επιβλέπων)

Γιώργος Σταυρακάκης, Καθηγητής

Αλέξανδρος Ποταμιάνος, Αναπληρωτής Καθηγητής

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	10
Εισαγωγή	12
Κεφάλαιο 1, Διαμερισματική Μοντελοποίηση	13
Βασικές Αρχές	13
Μαθηματική περιγραφή, συμβολισμοί.....	13
Κεφάλαιο 2, Ανάλυση ευαισθησίας.....	16
Ανάλυση Ευαισθησίας, ορισμός.....	16
Γιατί είναι απαραίτητη η Ανάλυση Ευαισθησίας.....	17
Κατηγορίες Ανάλυσης Ευαισθησίας	17
Κεφάλαιο 3, Το Αντίστροφο Πρόβλημα	21
Εισαγωγή	21
Θεωρία ελέγχου.....	21
Τεχνικές βελτιστοποίησης	23
Σύνθετη Μέθοδος	25
Κεφάλαιο 4, Βιολογία.....	29
Το κύτταρο, Χαρακτηριστικά και λειτουργία του	29
Το Επιθήλιο	31
Ο τράχηλος της μήτρας	33
Νεοπλασία	34
Γενικά.....	34
Τραχηλική Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία (CIN)	35
Μορφολογικά και βιολογικά χαρακτηριστικά των τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών	36
Το φαινόμενο της λεύκανσης	37

Κεφάλαιο 5, Κλινικά δεδομένα.....	40
Το σύστημα δυναμικής φασματικής απεικόνισης.....	40
Κεφάλαιο 6, Το Βιολογικό Μοντέλο.....	44
Γενική Περιγραφή.....	44
Χημικές Διεργασίες.....	46
Μαθηματική Περιγραφή.....	48
Ρυθμός αλλαγής συγκέντρωσης οξικού οξέος λόγω παθητικής διάχυσης.....	48
Ρυθμός αλλαγής συγκέντρωσης των ιόντων λόγω παθητικής διάχυσης.....	51
Ενεργώς ροή πρωτονίων και αγγειακή ροή.....	53
Σύστημα εξισώσεων του μοντέλου.....	54
Κεφάλαιο 7, Εφαρμογές-Αποτελέσματα.....	57
Υλοποίηση Βιολογικού Μοντέλου.....	57
SAAM II.....	57
Λύνοντας διαφορικές εξισώσεις στο Matlab.....	62
Ανάλυση Ευαισθησίας στο μοντέλο.....	64
Επιλογή κατάλληλης μεθόδου.....	64
Γενική Επισκόπηση.....	64
Παράμετροι προς Ανάλυση Ευαισθησίας.....	65
Τιμές των παραμέτρων.....	66
Υπολογισμός Ανάλυσης Ευαισθησίας Παραμέτρων.....	68
Συμπεράσματα.....	98
Υλοποίηση αντίστροφου προβλήματος.....	103
Εφαρμογή, γενική ιδέα.....	103
Λεπτομερής αναφορά στην υλοποίηση του αλγορίθμου.....	104
Πηγές.....	112

Παράρτημα Α.....	114
------------------	-----

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1 Εξωτερικές και εσωτερικές ροές ενός διαμερίσματος με ποσότητα Qi.....	14
Εικόνα 2 Σύστημα ελέγχου	21
Εικόνα 3 Η ιδανική περίπτωση της Αντικειμενικής Συνάρτησης	22
Εικόνα 4 Η Αντικειμενική Συνάρτηση στη πραγματικότητα.....	22
Εικόνα 5 Διάγραμμα ροής αλγορίθμου του M. J. Box.....	28
Εικόνα 6 Εγκάρσια τομή ενός κυττάρου	30
Εικόνα 7 Σφηχτές συνδέσεις μεταξύ κυττάρων	31
Εικόνα 8 Σφηχτοί δεσμοί, κατοπτικά	31
Εικόνα 9 Μορφές επιθηλίου.....	33
Εικόνα 10 Οριζόντια οπτική των θυλικών αναπαραγωγικών οργάνων	34
Εικόνα 11 Τα θυλικά αναπαραγωγικά όργανα από εγκάρσια οπτική και ευδιάκριτα ο τραχήλος της μήτρας	34
Εικόνα 12 Υγιής επιθηλιακός ιστός	37
Εικόνα 13 CIN I Εικόνα 14 CIN II Εικόνα 15 CIN III	37
Εικόνα 16 Εξέλιξη παθολογικών κυττάρων σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας	37
Εικόνα 17 Ένα επιθήλιο σε εξελισσόμενη μορφή νεοπλασίας.....	37
Εικόνα 18 Σύστημα Διαφασματικής Απεικόνισης.....	41
Εικόνα 19 Τμήμα (1) από Σύστημα Διαφασματικής Απεικόνισης	41
Εικόνα 20 Στιγμιότυπα εικόνων από τη κάμερα CCD	42
Εικόνα 21 Ένταση 7 διαφορετικών pixel της εικόνας σε σχέση με το χρόνο	42
Εικόνα 22 Ψευδοχρωματικός χάρτης ύστερα από την εξέταση	43
Εικόνα 23 Μοντελοποιημένη μορφή του επιθηλίου 1	44
Εικόνα 24 Μοντελοποιημένη μορφή του επιθηλίου 2	45

Εικόνα 25 Προσομοίωση πειράματος.....	45
Εικόνα 26 Ιοντισμός οξικού οξέος.....	47
Εικόνα 27 Σχηματική αναπαράστασης του νόμου Fick.....	49
Εικόνα 28 Εφαρμογή μοντέλου στο SAAM II.....	58
Εικόνα 29 Εισαγωγή χρόνου πειράματος στο SAAM II.....	59
Εικόνα 30 Υλοποίηση πειράματος στο SAAM II.....	59
Εικόνα 31 Υλοποίηση συναρτήσεων στο SAAM II.....	60
Εικόνα 32 Εισαγωγή τιμών παραμέτρων στο SAAM II.....	60
Εικόνα 33 Επιλογή ολοκληρωμένης μεθόδου στο SAAM II.....	61
Εικόνα 34 Επίλυση προβλήματος στο SAAM II.....	61
Εικόνα 35 Είσοδοι, έξοδοι μοντέλου.....	66
Εικόνα 36 Συνολική ποσότητα πρωτονίων στον ενδοκυττάριο χώρο.....	68
Εικόνα 37 Έξοδος του μοντέλου για διαταραχή εισόδου n	69
Εικόνα 38 Έξοδος του μοντέλου για διαταραχή εισόδου k_p	70
Εικόνα 39 Έξοδος του μοντέλου για διαταραχή εισόδου k_v	70
Εικόνα 40 Έξοδος του μοντέλου για διαταραχή εισόδου b_e	71
Εικόνα 41 Έξοδος του μοντέλου για διαταραχή εισόδου b_i	71
Εικόνα 42 Έξοδος του μοντέλου για διαταραχή εισόδου A_{tj}	72
Εικόνα 43 Έξοδος του μοντέλου για διαταραχή εισόδου A_{mem}	72
Εικόνα 44 Έξοδος του μοντέλου για διαταραχή εισόδου V_e	73
Εικόνα 45 Έξοδος του μοντέλου για διαταραχή εισόδου V_i	73
Εικόνα 46 Συνάρτηση 'peak' για τη μεταβλητή n	74
Εικόνα 47 Συνάρτηση 'peak' για τη μεταβλητή k_p	75
Εικόνα 48 Συνάρτηση 'peak' για τη μεταβλητή k_v	75
Εικόνα 49 Συνάρτηση 'peak' για τη μεταβλητή b_e	76

Εικόνα 50 Συνάρτηση 'peak' για τη μεταβλητή bi.....	76
Εικόνα 51 Συνάρτηση 'peak' για τη μεταβλητή Atj.....	77
Εικόνα 52 Συνάρτηση 'peak' για τη μεταβλητή Amem	77
Εικόνα 53 Συνάρτηση 'peak' για τη μεταβλητή Ve	78
Εικόνα 54 Συνάρτηση 'peak' για τη μεταβλητή Vi	78
Εικόνα 55 Συνάρτηση 'time to max' για τη μεταβλητή n.....	79
Εικόνα 56 Συνάρτηση 'time to max' για τη μεταβλητή kp.....	79
Εικόνα 57 Συνάρτηση 'time to max' για τη μεταβλητή kv	80
Εικόνα 58 Συνάρτηση 'time to max' για τη μεταβλητή be	81
Εικόνα 59 Συνάρτηση 'time to max' για τη μεταβλητή bi	81
Εικόνα 60 Συνάρτηση 'time to max' για τη μεταβλητή Atj	82
Εικόνα 61 Συνάρτηση 'time to max' για τη μεταβλητή Amem.....	82
Εικόνα 62 Συνάρτηση 'time to max' για τη μεταβλητή Ve.....	83
Εικόνα 63 Συνάρτηση 'time to max' για τη μεταβλητή Vi.....	83
Εικόνα 64 Συνάρτηση 'gradient up' για τη μεταβλητή n	84
Εικόνα 65 Συνάρτηση 'gradient up' για τη μεταβλητή kp.....	84
Εικόνα 66 Συνάρτηση 'gradient up' για τη μεταβλητή kv	85
Εικόνα 67 Συνάρτηση 'gradient up' για τη μεταβλητή be.....	85
Εικόνα 68 Συνάρτηση 'gradient up' για τη μεταβλητή bi.....	86
Εικόνα 69 Συνάρτηση 'gradient up' για τη μεταβλητή Atj.....	86
Εικόνα 70 Συνάρτηση 'gradient up' για τη μεταβλητή Amem	87
Εικόνα 71 Συνάρτηση 'gradient up' για τη μεταβλητή Ve.....	87
Εικόνα 72 Συνάρτηση 'gradient up' για τη μεταβλητή Vi.....	88
Εικόνα 73 Συνάρτηση 'gradient down1' για τη μεταβλητή n	88
Εικόνα 74 Συνάρτηση 'gradient down1' για τη μεταβλητή kp.....	89

Εικόνα 75 Συνάρτηση 'gradient down1' για τη μεταβλητή k_v	89
Εικόνα 76 Συνάρτηση 'gradient down1' για τη μεταβλητή b_e	90
Εικόνα 77 Συνάρτηση 'gradient down1' για τη μεταβλητή b_i	90
Εικόνα 78 Συνάρτηση 'gradient down1' για τη μεταβλητή A_{tj}	91
Εικόνα 79 Συνάρτηση 'gradient down1' για τη μεταβλητή A_{mem}	91
Εικόνα 80 Συνάρτηση 'gradient down1' για τη μεταβλητή V_e	92
Εικόνα 81 Συνάρτηση 'gradient down1' για τη μεταβλητή V_i	92
Εικόνα 82 Συνάρτηση 'gradient down2' για τη μεταβλητή n	93
Εικόνα 83 Συνάρτηση 'gradient down2' για τη μεταβλητή k_p	93
Εικόνα 84 Συνάρτηση 'gradient down2' για τη μεταβλητή k_v	94
Εικόνα 85 Συνάρτηση 'gradient down2' για τη μεταβλητή b_e	94
Εικόνα 86 Συνάρτηση 'gradient down2' για τη μεταβλητή b_i	95
Εικόνα 87 Συνάρτηση 'gradient down2' για τη μεταβλητή A_{tj}	95
Εικόνα 88 Συνάρτηση 'gradient down2' για τη μεταβλητή A_{mem}	96
Εικόνα 89 Συνάρτηση 'gradient down2' για τη μεταβλητή V_e	96
Εικόνα 90 Συνάρτηση 'gradient down2' για τη μεταβλητή V_i	97
Εικόνα 91 Ποσοστιαία αλλαγή του 'peak' για 10% μεταβολή των 9 παραμέτρων.....	99
Εικόνα 92 Ποσοστιαία αλλαγή του 'time to max' για 10% μεταβολή των 9 παραμέτρων	99
Εικόνα 93 Ποσοστιαία αλλαγή του 'time to max' για 10% μεταβολή των 8 παραμέτρων	100
Εικόνα 94 Ποσοστιαία αλλαγή του 'gradient up ' για 10% μεταβολή των 9 παραμέτρων	100
Εικόνα 95 Ποσοστιαία αλλαγή του 'gradient down1' για 10% μεταβολή των 9 παραμέτρων	101

Εικόνα 96 Ποσοστιαία αλλαγή του 'gradient down2' για 10% μεταβολή των 9 παραμέτρων	101
Εικόνα 97 Τρισδιάστατη γραφική αναπαράσταση του εξωκυττάριου και ενδοκυττάριου χώρου	107
Εικόνα 98 Σύγκλιση δεδομένων και μοντέλου.....	114
Εικόνα 99 Αντικειμενική συνάρτηση μετά τη σύγκλιση.....	114

Ευχαριστίες

Η διπλωματική αυτή εργασία είναι αποτέλεσμα πολύ καλής συνεργασία με το κύριο Κώστα Μπάλα, Αναπληρωτή Καθηγητή του τμήματος Ηλεκτρονικών Μηχανικών και Μηχανικών Ηλεκτρονικών Υπολογιστών (ΗΜΜΥ) του Πολυτεχνείου Κρήτης και το κύριο Γιώργο Παπουτσόγλου, διδακτορικό φοιτητή του Πολυτεχνείου Κρήτης. Ευχαριστώ ιδιαιτέρως και τους δυο που μου εμπιστεύτηκαν αυτή την εργασία καθώς και τα μέλη του εργαστηρίου οπτοηλεκτρονικής Θανάση Τσάπρα, Γιώργο Επιτρόπου και Βασίλη Καββαδία που με έκαναν να αισθανθώ από τη πρώτη μέρα μέλος της ομάδας. Ευχαριστώ, επίσης, για τη πολύτιμη βοήθειά του το κύριο Γιώργο Σταυρακάκη, καθηγητή του τμήματος ΗΜΜΥ του Πολυτεχνείου Κρήτης και μέλος της εξεταστικής μου επιτροπής καθώς και το κύριο Αλέξη Ποταμιάνο, Αναπληρωτή καθηγητή του τμήματος ΗΜΜΥ που βρίσκεται στην εξεταστική μου επιτροπή.

Για όλα αυτά τα χρόνια παρουσίας μου στο τμήμα ΗΜΜΥ και με αφορμή την ολοκλήρωση των σπουδών μου θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους εκείνους τους ανθρώπους που ήταν δίπλα μου με το να τους αφιερώσω τη διπλωματική μου εργασία. Πρώτα απ' όλα στους γονείς μου Γιώργο και Μαγλαδηνή για την απεριόριστη αγάπη και συμπαράσταση που μου δείχνουν σε κάθε βήμα της ζωής μου. Στην αδερφή μου Παναγιώτα που αποτελεί όλα τα χρόνια τον άλλον μου εαυτό και με συνοδεύει σε όλες μου τις σκέψεις και τις πράξεις. Στη δεύτερη αδερφή που απέκτησα τα φοιτητικά μου χρόνια και είναι ένα αναντικατάστατο πρόσωπο στη ζωή μου, Άννα. Στη δεύτερη οικογένεια μου που αποτελείται από τους πολύ καλούς μου φίλους οι οποίοι μου έμαθαν να μοιράζομαι να εμπιστεύομαι και ονειρεύομαι χωρίς ανασφάλειες και φόβους και ειδικά στο Σιδέρη και το Κουτσούκο. Στους ανθρώπους που με έκαναν να δω με συλλογικό, αλληλέγγυο και συντροφικό τρόπο το κόσμο. Στο mpe, που περάσαμε πολλά μαζί και στο Τάσο. Τέλος, στους ανθρώπους που είναι χιλιόμετρα μακριά αλλά η επικοινωνία είναι ιδιαίτερη Κατερίνα και Tony V .

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Σύστημα Δυναμικής Φασματικής απεικόνισης (ΔΦΑ) βασίζεται στην *in vivo* μέτρηση της οπισθοσκεδαζόμενης οπτικής ακτινοβολίας ύστερα από έγχυση οξικού οξέος στον ιστό του τραχήλου της μήτρας. Τα νεοπλασματικά κύτταρα λόγω χαμηλότερης τιμής *pH* από τα υγιή, δεν επιτρέπουν τον ιοντισμό του οξικού οξέος σε μεγάλο βαθμό. Αυτό έχει σαν συνέπεια την αλλαγή των λειτουργικών και οπτικών χαρακτηριστικών του κυττάρου και τη δημιουργία του φαινομένου λεύκανσης. Η οπισθοσκεδαζόμενη ακτινοβολία από τον ιστό μετράται ως συνάρτηση της έντασης και του χρόνου σε περισσότερα από δύο εκατομμύρια pixel. Κάθε pixel αντιστοιχεί σε ένα σημείο του ιστού (χωρική ανάλυση ενός κυτταρικού επιπέδου). Από το σύστημα ΔΦΑ συλλέγουμε πειραματικά δεδομένα για κάθε pixel της εικόνας και έτσι δημιουργείται μια κλίμακα ψευδοχρωμάτων, σχηματίζοντας ένα τεχνητό χάρτη ο οποίος υπερτίθεται της εικόνας του τραχήλου της μήτρας. Με αυτό το τρόπο, ανιχνεύεται η ύπαρξη νεοπλασίας, 'τακτοποιείται' ο βαθμός επικινδυνότητας, οριοθετείται η βλάβη και καθοδηγείται η θεραπεία της.

Σκοπός της Διπλωματικής εργασίας είναι η μοντελοποίηση των δυναμικών οπτικών σημάτων και φασματικών χαρακτηριστικών από το σύστημα ΔΦΑ, η ανάλυση ευαισθησίας του μοντέλου και η υλοποίηση του αντίστροφου προβλήματος.

Το βιοφυσικό μοντέλο έχει υλοποιηθεί σύμφωνα με τη διαμερισματική μοντελοποίηση και περιγράφει τις κινητικές που δημιουργούνται στο επιθήλιο του τραχήλου της μήτρας ύστερα από την έγχυση οξικού οξέος σε αυτό. Ένα από τα πιο διαδεδομένα λογισμικά για την διαμερισματική μοντελοποίηση στο εμπόριο είναι το SAAM II. Έγινε προσπάθεια μέσω αυτού για την επικύρωση των αποτελεσμάτων του μοντέλου που έχει αναπτυχθεί. Λόγω πολυπλοκότητας υλοποίησης, το SAAM II δε κατάφερε να προσομοιώσει τη διαδικασία του πειράματος κατάλληλα και έτσι προχωρήσαμε στην περεταίρω μελέτη και βελτίωση του μοντέλου σε περιβάλλον Matlab.

Για τη μελέτη της σωστής λειτουργίας και της συμπεριφοράς του μοντέλου σε διάφορες διαταραχές των παραμέτρων του, είναι απαραίτητη η Ανάλυση Ευαισθησίας. Υλοποιούμε την Ανάλυση Ευαισθησίας με τη μέθοδο του screening και ιεραρχούμε το βάρος με το οποίο επηρεάζει η κάθε παράμετρος τα κρίσιμα σημεία της καμπύλης εξόδου του μοντέλου η οποία εκφράζει τη συνολική ποσότητα των υδρογόνων στο εσωτερικό του κυττάρου.

Λύνοντας το αντίστροφο πρόβλημα μέσω του αλγορίθμου του M. J. Box οδηγούμαστε από τα πειραματικά δεδομένα στο μοντέλο. Προκύπτει η τιμή της κάθε παραμέτρου εισόδου, με μικρή απόκλιση από τη πραγματική (για όλες τις παραμέτρους εκτός από μια), και έτσι έχουμε περισσότερη πληροφορία για το επιθήλιο απ' ό,τι μας παρέχει μια βιοψία. Πραγματική καμπύλη θεωρούμε μια δεδομένη καμπύλη του μοντέλου για την οποία γνωρίζουμε τις παραμέτρους που την παράγουν και έτσι είμαστε σε θέση να ελέγξουμε τη σωστή λειτουργία του αλγορίθμου. Ύστερα από σύγκλιση των δύο καμπυλών οι τιμές των παραμέτρων έχουν μικρή απόκλιση από τη λύση, γεγονός που ενθαρρύνει την άποψη για μονοσήμαντη λύση. Έτσι, καταλήγουμε να έχουμε τις τιμές των λειτουργικών και δομικών παραμέτρων του μοντέλου ώστε να διαγνώσουμε τυχόν δυσλειτουργία του ιστού σε κυτταρικό επίπεδο.

Η Ανάλυση Ευαισθησίας ήταν εξαιρετικά χρήσιμη για την εύρεση της πιο πολύπλοκης μεταβλητής μας (πλήθος κυτταρικών επιπέδων) η οποία ήταν αδύνατη να βρεθεί με τη θεωρία του βέλτιστου ελέγχου. Επίσης, η Ανάλυση Ευαισθησίας έκρινε τη παράμετρο που αποκλίνει ως 'αναίσθητη' και έτσι, θεωρούμε τα αποτελέσματά μας ικανά να χαρακτηριστούν ως μια οπτική βιοψία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στο πρώτο κεφάλαιο περιγράφεται η διαμερισματική μοντελοποίηση και οι αρχές που τη διέπουν. Στο δεύτερο κεφάλαιο εισάγεται ο όρος 'Ανάλυση Ευαισθησίας', οι κατηγορίες στις οποίες χωρίζεται καθώς δίνεται και η μαθηματική περιγραφή της κάθε μιας. Στο τρίτο κεφάλαιο καλύπτεται το θεωρητικό υπόβαθρο του αντίστροφου προβλήματος, της θεωρίας ελέγχου και της βελτιστοποίησης. Στο κεφάλαιο τέσσερα παρουσιάζεται το βιολογικό υπόβαθρο που απαιτείται για τη κατανόηση του μοντέλου που έχει αναπτυχθεί. Αναλύονται οι έννοιες του κυττάρου, του επιθηλίου, του τραχήλου της μήτρας, της νεοπλασίας με αναφορά στα στάδια ανάπτυξής της, καθώς και του φαινομένου λεύκανσης. Στο επόμενο κεφάλαιο, το πέμπτο, παρουσιάζονται τα κλινικά δεδομένα και το σύστημα από το οποίο τα έχουμε συλλέξει. Στο έκτο κεφάλαιο γίνεται εκτενής αναφορά στο βιοφυσικό μοντέλο. Στο έβδομο κεφάλαιο παρουσιάζονται οι εφαρμογές του θεωρητικού τμήματος για τη ταυτοποίηση της σωστής λειτουργίας του μοντέλου, την Ανάλυση Ευαισθησίας του και την εύρεση λύσης από το αντίστροφο πρόβλημα. Τέλος, στο Παράρτημα Α παρουσιάζονται σε φύλλα excel συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα από την επίλυση του αλγορίθμου που ανέπτυξε ο M. J. Box.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1, ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΙΚΗ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Η πιο κοινή περιγραφή των μετακινήσεων χημικών διεργασιών και υλικών στοιχείων στα βιολογικά συστήματα είναι βασισμένη στην έννοια του διαμερίσματος (compartment). Η έννοια αυτή αναφέρεται στο διαμερισματικό διαχωρισμό των διαφόρων υλικών που εντοπίζονται στα βιολογικά συστήματα και στη μοντελοποίηση τους (compartmental modeling) [1].

Για κάποια ουσία, ένα διαμέρισμα είναι θεμελιακά μια ιδανική αποθήκευση. Αν μια ουσία εμφανίζεται σε ένα βιολογικό σύστημα σε διάφορες ευδιάκριτες μορφές ή περιοχές, ύστερα όλες οι ουσίες που βρίσκονται στη συγκεκριμένη μορφή, ή στη συγκεκριμένη περιοχή ή σε μια κατάσταση η οποία είναι συνδυασμός και των δύο παραπάνω, τότε οι ουσίες αυτές συνιστούν ένα διαμέρισμα. Πρέπει να σημειωθεί ότι πολλά διαμερίσματα μπορούν να συνυπάρξουν στην ίδια περιοχή σε ένα βιολογικό οργανισμό [1].

Ένα διαμέρισμα προσδιορίζει καλή μίξη υλικών και ομογενή κινητικότητα ανάμεσα σε αυτό. Ο όρος του διαμερίσματος αναφέρεται σε μια μαθηματική έννοια η οποία δεν είναι απαραίτητο να ανταποκρίνεται σε ένα φυσιολογικό χώρο ή σε ένα καλά οριοθετημένο φυσικό όγκο. Το διαμερισματικό σύστημα είναι ένα σύστημα το οποίο αποτελείται από ένα πεπερασμένο αριθμό διαμερισμάτων τα οποία αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με την ανταλλαγή ουσιών [2].

ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ, ΣΥΜΒΟΛΙΣΜΟΙ

Ένα διαμερισματικό μοντέλο είναι ένα μαθηματικό μοντέλο του οποίου οι μαθηματικές εξισώσεις περιγράφουν τη ροή των ουσιών, ανάμεσα σε ένα πεπερασμένο αριθμό διαμερισμάτων [2].

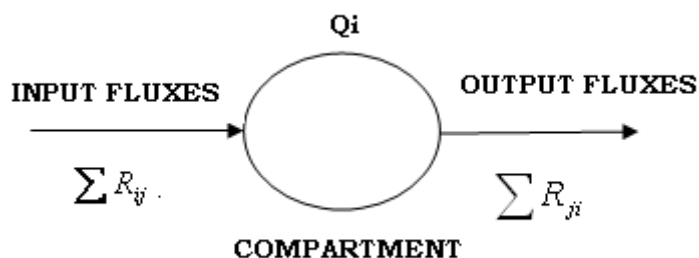
Γενικά, ένα διαμέρισμα αναπαρίσταται με ένα κύκλο ή ένα κουτί και οι μεταφορές των ουσιών από αυτό με βέλη. Έστω ότι έχουμε δύο διαμερίσματα τα οποία συνδέονται με ένα βέλος. Κάθε βέλος χαρακτηρίζεται με το αντίστοιχο συντελεστή μεταφοράς ενός μικρού τμήματος της ουσίας από το ένα διαμέρισμα στο άλλο. Ο συντελεστής μεταφοράς εκφράζεται ως $k(i, j)$ ή $L(i, j)$ και δηλώνει τη μεταφορά ουσίας από το διαμέρισμα i στο διαμέρισμα j τη χρονική στιγμή t . Για παράδειγμα, $k(i, j) = 0.3 \text{ hours}^{-1}$ σημαίνει ότι το 30% της ποσότητας του διαμερίσματος j έχει μεταφερθεί στο

διαμέρισμα i σε χρόνο μιας ώρας. Η ροή μεταφοράς μάζας ανά μονάδα χρόνου από το διαμέρισμα j στο διαμέρισμα i τη χρονική στιγμή t είναι $R(i, j) = k(i, j) * q_j$, όπου το q_j είναι το διαμέρισμα από το οποίο προέρχεται η μάζα j σε χρόνο t [2].

Η συνάρτηση ενός διαμερίσματος, είθισται να περιγράφεται από μια συνάρτηση ισορροπίας μάζας. Έστω, ένα διαμέρισμα i , το οποίο περιέχει μια ουσία ποσότητας Q_i και ανταλλάσει υλικό με άλλα διαμερίσματα που αποτελούν το περιβάλλον του, τότε έχουμε τη παρακάτω σχέση:

$$\frac{dQ_i}{dt} = \sum R_{ij} - \sum R_{ji}$$

Όπου, $\sum R_{ij}$ αντιπροσωπεύει το άθροισμα των ρυθμών μεταφοράς μάζας από όλα τα σχετιζόμενα διαμερίσματα j στο διαμέρισμα i και $\sum R_{ji}$, το άθροισμα των ρυθμών μεταφοράς μάζας από το διαμέρισμα i στα άλλα διαμερίσματα του συστήματος j . Ακολουθεί σχηματική αναπαράσταση.



ΕΙΚΟΝΑ 1 ΕΞΩΤΕΡΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΣ ΡΟΕΣ ΕΝΟΣ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΟΣ ΜΕ ΠΟΣΟΤΗΤΑ Q_i

Η μεταφορά μάζας ανάμεσα σε δύο διαμερίσματα πραγματοποιείται είτε λόγω φυσικής μεταφοράς από μια περιοχή στην άλλη, είτε από μια χημική αντίδραση. Αυτό σημαίνει πως κάθε διαμέρισμα περιέχει διαφορετική ποσότητα από την αρχική, η οποία εξαρτάται άμεσα από τη σύνδεση των ροών μεταξύ των διαμερισμάτων και τις τιμές των σταθερών μεταφοράς. Μια αλλαγή σε ένα τέτοιο σύστημα κατά τη πάροδο του χρόνου, συνήθως εκφράζεται με διαφορικές εξισώσεις. Έτσι, η διαμερισματική ανάλυση είναι ένας τρόπος, ο οποίος έχει και γραφική υπόσταση, για να εκπροσωπηθεί ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων.

Κάθε μοντέλο μπορεί να χαρακτηριστεί ως γραμμικό ή μη. Στη περίπτωση που τουλάχιστον ένας συντελεστής μεταφοράς είναι συνάρτηση μεγέθους ενός τουλάχιστον διαμερίσματος το μοντέλο χαρακτηρίζεται ως μη γραμμικό. Ως γραμμικό χαρακτηρίζεται, όταν όλοι οι συντελεστές μεταφοράς είναι μεταβλητές με σταθερές τιμές, είτε συναρτήσεις αποκλειστικά και μόνο του χρόνου. Η δυνατότητα ενός συστήματος να περιγραφεί με διαμερισματικό τρόπο εξαρτάται από τις ιδιότητες του

συστήματος. Για να προσεγγίσουμε καλά ένα σύστημα με το διαμερισματικό τρόπο μοντελοποίησης θα πρέπει σε αυτό να είναι εύκολα διαχωρίσιμα τα υλικά που λαμβάνουν μέρος, καθώς και οι ανταλλαγές ουσιών μεταξύ των διαμερισμάτων. Οι μεταφορές από το ένα διαμέρισμα στο άλλο θα πρέπει να γίνονται με σταθερό ρυθμό σε μια μονάδα χρόνου. Σε περίπτωση που μέσα σε ένα διαμέρισμα οι ουσίες μεταβάλλονται, τότε η αλλαγή αυτή είναι χρονικά αμελητέα σε σχέση με τη χρονική διάρκεια που απαιτείται για τη μεταφορά μάζας από το ένα διαμέρισμα στο άλλο. [2]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2, ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ, ΟΡΙΣΜΟΣ

Η Ανάλυση Ευαισθησίας χρησιμοποιείται για να καθορίσει πόσο ‘ευαίσθητο’ είναι ένα σύστημα στις αλλαγές των τιμών των παραμέτρων του και στις αλλαγές της δομής του. Η έννοια ‘ευαίσθητο’ αναφέρεται στο πώς οι διαφορετικές τιμές μιας ανεξάρτητης μεταβλητής ενός συστήματος θα επηρεάσουν μια ιδιαίτερη εξαρτώμενη μεταβλητή του συστήματος αυτού κάτω από ένα δεδομένο σύνολο υποθέσεων [3]. Μια μεταβλητή του συστήματος χαρακτηρίζεται ως ανεξάρτητη όταν η τιμή της δεν επηρεάζεται από τιμές άλλων μεταβλητών. Εξαρτημένη μεταβλητή αποκαλούμε τη μεταβλητή εκείνη που αποκτά τιμή σύμφωνα με τις τιμές υπολοίπων παραμέτρων.

Πιο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη στην ευαισθησία παραμέτρου. Η ευαισθησία παραμέτρου ερμηνεύεται συνήθως ως μια σειρά δοκιμών στις οποίες εκείνος ο οποίος διαχειρίζεται το μοντέλο θέτει διαφορετικές τιμές σε μια παράμετρο κάθε φορά ώστε να παρατηρήσει το τρόπο με τον οποίο η αλλαγή αυτή επηρεάζει την δυναμική συμπεριφορά του μοντέλου. Η δυναμική συμπεριφορά χαρακτηρίζει τα δυναμικά συστήματα. Μπορούμε να σκεφτούμε ένα δυναμικό σύστημα ως μια χρονική φυσική εξέλιξη κάποιου φαινομένου [4]. Για παράδειγμα, η μαθηματική μοντελοποίηση μιας αμφίδρομης χημικής αντίδρασης μπορεί να θεωρηθεί ένα δυναμικό σύστημα το οποίο αποτελείται από τα αντιδρώντα και τα προϊόντα. Ανεξάρτητα με το πόσο χρόνο χρειάζονται τα σώματα της χημικής αντίδρασης ώστε να φθάσουν σε κατάσταση χημικής ισορροπίας, κάθε φορά που αλλάζει κάποιος παράγοντας ο οποίος την επηρεάζει, τότε αυτή μετατοπίζεται κατάλληλα ως φυσικό επακόλουθο. Τέτοιου είδους βιοφυσικά μοντέλα που βρίσκονται σε μια συνεχή κίνηση χαρακτηρίζονται ως δυναμικά. Η συμμετοχή μιας αμφίδρομης χημικής αντίδρασης σε ένα σύστημα, προσδίδει δυναμική συμπεριφορά στο σύστημα αυτό. Αντίθετα, μη δυναμικά συστήματα (στατικά) είναι εκείνα τα οποία δεν εμφανίζουν κάποιου είδους εξέλιξη με τη πάροδο του χρόνου.

Ο όρος ‘Ανάλυση Ευαισθησίας’ ερμηνεύεται με διάφορους τρόπους σε διαφορετικές τεχνικές μοντελοποίησης και σε διαφορετικές ρυθμίσεις προβλημάτων που αφορούν τις τιμές των παραμέτρων.

Η Ανάλυση Ευαισθησίας είναι χρήσιμο εργαλείο τόσο στην κατασκευή ενός μοντέλου, στη βαθμονόμηση όσο και στην αξιολόγησή του. Μας επιδεικνύει ποιές παράμετροι καθορίζουν, ανάλογα με τη τιμή που θα λάβουν, την έξοδο ενός συστήματος σε μεγάλο βαθμό ('ευαίσθητες' παράμετροι) και ποιες δε προκαλούν αλλαγές στο σύστημα οποιαδήποτε τιμή και αν λάβουν ('αναίσθητες' παράμετροι). Με την αφαίρεση των 'αναίσθητων' παραμέτρων μπορεί να γίνει απλοποίηση ενός συστήματος [5]. Μας δίνεται η πληροφορία του κατά πόσο (πολύ ή λίγο) και με πιο τρόπο (αρνητικά ή θετικά) οι αλλαγές των παραμέτρων επηρεάζουν την έξοδο του συστήματος. Έτσι, γίνεται μια ιεραρχία των 'ευαίσθητων' παραμέτρων. Η σημαντικότητα αυτής της πληροφορίας είναι εξαιρετικής σημασίας, πόσο μάλλον όταν έχουμε να διαχειριστούμε βιολογικά μοντέλα και οι παράμετροι αυτών έχουν άμεση αντιστοίχιση με δομικές ή λειτουργικές μονάδες του ανθρώπινου οργανισμού.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Η Ανάλυση Ευαισθησίας χωρίζεται σε τρεις κύριες κατηγορίες μεθόδων:

i. Μέθοδος της Παρατήρησης (Screening)

Η μέθοδος παρατήρησης της ευαισθησίας γίνεται κατά προσέγγιση και ο ποσοτικός υπολογισμός της έχει χαμηλή ακρίβεια. Είναι η πιο γενική κατηγορία ανάλυση ευαισθησίας και χρησιμοποιείται εύκολα σε οποιοδήποτε μοντέλο. Κυρίως, εφαρμόζεται στη περίπτωση που η ανάλυση ευαισθησίας του μοντέλου έχει μεγάλο κόστος ή ο αριθμός των παραμέτρων εισόδου είναι τεράστιος και όλες οι υπόλοιποι μέθοδοι είναι απαγορευτικοί. Με απλή παρατήρηση της εξόδου προσδιορίζεται ένα υποσύνολο των παραγόντων εισόδου που είναι πλέον πιθανό να έχει μια ισχυρή επίδραση στην έξοδο[6].

ii. Σφαιρική Ανάλυση Ευαισθησίας (Global Sensitivity Analysis)

Υπάρχουν πολλές διαφορετικές μέθοδοι που ανήκουν στην κατηγορία της σφαιρικής ανάλυσης ευαισθησίας. Όλες μελετούν την αβεβαιότητα στην έξοδο ενός μοντέλου (μαθηματικού ή οτιδήποτε άλλου) και αν είναι εφικτό να κατανεμηθεί σε διαφορετικές πηγές αβεβαιότητας στις εισόδους του μοντέλου. Η Σφαιρική Ανάλυση Ευαισθησίας εξετάζει τη συμπεριφορά του μοντέλου όταν οι τιμές που λαμβάνουν οι παράμετροι ανήκουν σε ένα ευρύ μαθηματικό φάσμα. Αυτό το φάσμα είναι τυπικά βασισμένο στις, κατά προσέγγιση, εκτιμήσεις των τιμών παραμέτρου και υπάρχει περίπτωση να

καθορίζονται από ένα άνω και ένα κάτω όριο ή από τις πυκνότητες πιθανοτήτων. Συχνά, χρησιμοποιούνται στατιστικές μέθοδοι για να καθορίσουν τη δειγματοληψία των τιμών μέσα από τους καθορισμένους τομείς από το σύνολο των παραμέτρων [7]. Μερικές αποτελεσματικές μέθοδοι για την Σφαιρική Ανάλυση Ευαισθησίας είναι τα βασισμένα στη (αριθμητική) διαφορά μέτρα, η μέθοδος Morris το φιλτράρισμα Monte Carlo [8], ο αλγόριθμος RS-HDMR (Random Sampling—High Dimensional Model Representation) [9], κ.α. Σε πολλά οικονομικά μοντέλα εφαρμόζεται η Σφαιρική Ανάλυση Ευαισθησίας καθώς και σε άλλα που αφορούν εφαρμογές πάνω στις οποίες εργάζεται η ομάδα Κοινού Κέντρου Ερευνών για τις εφαρμοσμένες στατιστικές περιλαμβάνουν: Ατμοσφαιρική χημεία (Campolongo et Al, 1999a), διαμόρφωση εκπομπής μεταφορών, δυναμική πληθυσμών ψαριών (Campolongo και λοιποί. 1999b), σύνθετοι δείκτες (Tarantola et Al 2002), χαρτοφυλάκια, μοντέλα λεκανών πετρελαίου (Saltelli, 2002), κύρια διαμόρφωση επάρκειας (για τη Βασιλεία II), μακροοικονομική διαμόρφωση, διαχείριση των ραδιενεργών αποβλήτων (Saltelli και Tarantola, 2002). Η σφαιρική προσέγγιση της ανάλυσης ευαισθησίας δεν είναι απαραίτητο να οριστεί εδώ αναλυτικότερα λόγω του ότι η ανάλυση που συναντάμε στη βιβλιογραφία πιο συχνά για είναι η τοπική προσέγγιση ή η ανάλυση ενός παράγοντα (εισόδου) τη φορά [8].

iii. Τοπική Ανάλυση Ευαισθησίας (Local Sensitivity Analysis)

Η Τοπική Ανάλυση Ευαισθησίας παρέχει ένα συμπλήρωμα στην ευρεία διαδικασία αναζήτησης που επιλέχθηκε στη Σφαιρική Ανάλυση Ευαισθησίας με το να εφιστά τη προσοχή κοντά σε ένα συγκεκριμένο, ιδιαίτερο σημείο στο σύνολο της παραμέτρου. Όταν μελετάμε τη συμπεριφορά του μοντέλου για ένα πολύ μικρό εύρος αλλαγής τιμών των παραμέτρων γύρω από τις ονομαστικές (αρχικές) τιμές τους, βρισκόμαστε πολύ κοντά στη πρότυπη κατάσταση και ακίνδυνα μπορεί να θεωρηθεί η εξάρτηση μεταξύ των παραμέτρων, γραμμική. Αυτή η υπόθεση απλοποιεί πολύ την ανάλυση και την ερμηνεία του αποτελέσματος. Παραδοσιακά στη βιοχημεία και στη μελέτη της Μεταβολικής Ανάλυσης Ελέγχου (Metabolic Control Analysis) καθώς και στη Βιοχημική Θεωρία Συστημάτων (Biochemical System Theory) γίνεται χρήση Τοπική Ανάλυση Ευαισθησίας [3].

Στη Τοπική Ανάλυση Ευαισθησίας εισάγεται ο όρος ‘Συντελεστής Ευαισθησίας’ (Sensitivity Coefficient). Έστω ότι έχουμε να μελετήσουμε την τοπική ευαισθησία μιας παραμέτρου p . Διαταράσσουμε την αρχική τιμή της παραμέτρου, και έτσι έχουμε κάποια αλλαγή στην έξοδο του συστήματος. Ο Συντελεστής Ευαισθησίας, έστω sr έρχεται να ποσοτικοποιήσει αυτή την αλλαγή ώστε τα συμπεράσματα τα οποία θα προκύψουν θα είναι αντικειμενικά. Από μαθηματική άποψη, οι συντελεστές

ευαισθησίας είναι οι πρώτοι παράγωγοι των αποτελεσμάτων όσον αφορά τις παραμέτρους των συστημάτων:

$$S_{ij} = \frac{\partial y_i}{\partial p_j}$$

Όπου y_i είναι η i -οστή έξοδος και p_j είναι η j -οστή παράμετρος. Όταν το μοντέλο περιγράφεται από μια κοινή διαφορική εξίσωση (ordinary differential equation) [10].

$$\frac{dx}{dt} = f(x, t)$$

Το χρονικό διάστημα που υπολογίζουμε το συντελεστή sp είναι πολύ μικρό, λόγω της μικρής διαταραχής της παραμέτρου p . Βάση αυτής της υπόθεσης θεωρούμε ότι το σύστημά μας βρίσκεται σε κατάσταση ισορροπίας (Steady State).

Έχουμε:

$$\lim_{t \rightarrow 0} dt = 0$$

Η διαφορική εξίσωση λαμβάνει τη μορφή :

$$x^{ss} = f^{ss}(x, p)$$

$$sp = \frac{df^{ss}}{dp}$$

Σε βιβλιογραφία, η τοπική ανάλυση ευαισθησίας αναφέρεται και ως “λογαριθμική ευαισθησίας” ή “λογαριθμικό κέρδος” (logarithmic sensitivity or logarithmic gain) [11] γιατί ο συντελεστής ευαισθησίας μπορεί να υπολογιστεί και ως εξής:

$$sp = \frac{d \ln(f^{ss})}{d \ln(p)}$$

Οι μονάδες που μπορεί να λάβει ο sp ποικίλουν, ανάλογα με τις μονάδες που μπορεί να λάβει η παράμετρος p . Αυτό είναι προβληματικό όταν οι παράμετροι ευαισθησίας τίθενται σε σύγκριση μεταξύ τους. Όταν έχουμε πολλές παραμέτρους με διαφορετικές μονάδες η κάθε μια, για να συγκρίνουμε την ταυτόχρονη επίδραση μικρής διαταραχής αυτών σε μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή, υπολογίζουμε τη σχετική ευαισθησία (relative sensitivity). Έτσι, έχουμε τους σχετικούς συντελεστές ευαισθησίας (r_sp) οι οποίοι έχουν το παρακάτω μαθηματικό τύπο:

$$r_{sp} = \frac{df^{ss} / f^{ss}}{dp / p}$$

Όπου:

- f^{ss} , είναι η τιμή της εξίσωσης σε κατάσταση ισορροπίας εκείνη τη χρονική στιγμή.
- p , η αρχική τιμή της παραμέτρου.

Είναι προφανές πως για διαφορετική αρχική τιμή μιας παραμέτρου, έχουμε διαφορετική ανάλυση ευαισθησίας.

Ένα σοβαρό ερώτημα είναι το κατά πόσο μια Τοπική Ανάλυση Ευαισθησίας είναι μια έγκυρη μέθοδος για την εξαγωγή συμπερασμάτων καθ' όλη τη χρονική διάρκεια που το σύστημα παράγει έξοδο. Εφόσον έχουμε μελετήσει το σύστημά μας σε μικρά χρονικά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια που λαμβάνει χώρα το πείραμά μας και έχουμε θεωρήσει κατάσταση ισορροπίας σε καθένα από αυτά, τότε μια φυσική επέκταση είναι να διευρυνθεί η υπόθεση της κατάστασης ισορροπίας στην ονομαστική συμπεριφορά του συστήματος, στη συμπεριφορά που έχει το σύστημα όταν λειτουργεί χωρίς διαταραχή των τιμών εισόδων. Αυτό μας δίνει τη δυνατότητα να έχουμε τη περιγραφή μιας χρονικά εξαρτώμενης ευαισθησίας.

$$\frac{df(t)}{dp}$$

Έτσι μπορούμε να έχουμε μια εικόνα για το πώς μεταβάλλεται η ευαισθησία μιας παραμέτρου του μοντέλου με τη πάροδο του χρόνου [6].

Έχουν γίνει κάποιες προσπάθειες για το 'πάντρεμα' των δύο τελευταίων προσεγγίσεων ανάλυσης ευαισθησίας: Σφαιρικής και Τοπικής Ανάλυσης Ευαισθησίας. Μια από αυτές τις προσεγγίσεις είναι μια 'διαδεδομένη' Τοπική Ανάλυση Ευαισθησίας η οποία συγκρίνει τα αποτελέσματα μεταξύ τους από μια σειρά τοπικών αναλύσεων ευαισθησίας που πραγματοποιούνται σε πεπλεγμένα σημεία από ένα ευρύ χώρο της παραμέτρου [6].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3, ΤΟ ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένα αντίστροφο πρόβλημα είναι η στοιχειώδης εργασία που εμφανίζεται συχνά σε πολλούς κλάδους της επιστήμης και των μαθηματικών όπου οι τιμές μίας ή περισσοτέρων πρότυπων παραμέτρων πρέπει να ληφθούν από τα στοιχεία που μας παρατίθενται από τη πειραματική διαδικασία.

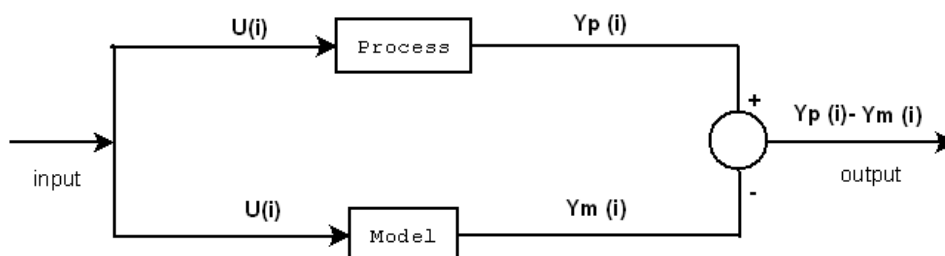
Το αντίστροφο πρόβλημα μπορεί να διατυπωθεί ως εξής:

$$Data \rightarrow MODEL_parameters$$

Το τρόπο με τον οποίο από τα δεδομένα θα εξάγουμε τις παραμέτρους κάποιου μοντέλου μας τον δείχνει η θεωρία ελέγχου.

ΘΕΩΡΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ

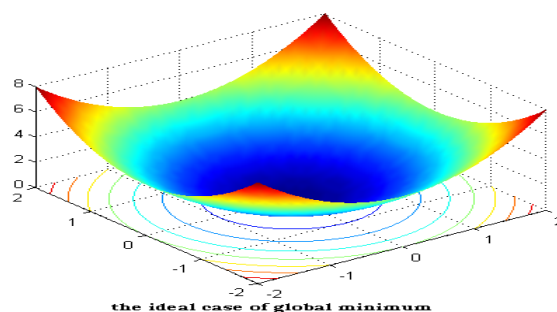
Η θεωρία ελέγχου είναι ένας διεπιστημονικός κλάδος της εφαρμοσμένης μηχανικής και των μαθηματικών, ο οποίος εξετάζει τη συμπεριφορά των δυναμικών συστημάτων. Το σύστημα που εμείς έχουμε να διαχειριστούμε έχει δύο εισόδους και μια έξοδο. Η πρώτη είσοδος είναι η είσοδος για τα δεδομένα και η δεύτερη είναι η είσοδος για το μοντέλο. Η έξοδος του συστήματος ελέγχου είναι τέτοια ώστε να δηλώνει το πόσο κοντά βρίσκονται οι δύο εισοδοί μεταξύ τους. Είναι μια συνάρτηση, η οποία εκφράζει το συνολικό απόλυτο τετραγωνικό σφάλμα μεταξύ των δεδομένων και της εξόδου από το βιοφυσικό μοντέλο. Η συνάρτηση αυτή ονομάζεται αντικειμενική. Το σύστημα ελέγχου μας έχει τη παρακάτω μορφή.



ΕΙΚΟΝΑ 2 ΣΥΣΤΗΜΑ ΕΛΕΓΧΟΥ

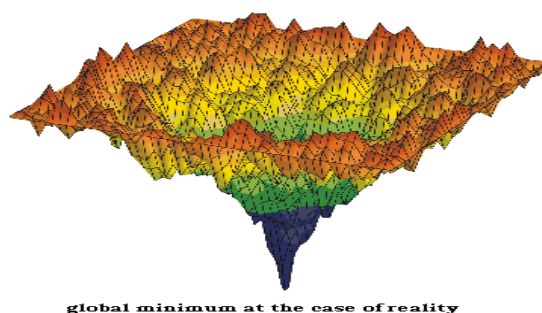
$$output = objective_function = J(c) = \sum_{c=-\infty}^{\infty} \left(Yp_{(i)} - Ym_{(i)} \right)^2$$

Στόχος μας είναι η έξοδος του μοντέλου να πλησιάσει τα πειραματικά μας δεδομένα όσο το δυνατόν περισσότερο. Όταν γίνει αυτό, τότε θα έχουμε το συνδυασμό παραμέτρων οι οποίες παρήγαγαν τη συγκεκριμένη καμπύλη και έτσι θα έχουμε επιτεύξει το στόχο μας. Πότε όμως $Yp_{(i)} \cong Ym_{(i)}$ όπου $0 \leq i \leq 250$, δηλώνει το πλήθος όλων των σημείων της καμπύλης (χρονική διάρκεια που συλλέγουμε πληροφορία και παρατηρούμε την έξοδο του μοντέλου μας); Προφανώς, αυτό επιτυγχάνεται με το να μεταφερθεί πολύ κοντά η έξοδος του μοντέλου στα δεδομένα μας, δηλαδή με τη σύγκλιση των δύο παραπάνω συναρτήσεων. Με άλλα λόγια, θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί η αντικειμενική συνάρτηση του συστήματος. Η αντικειμενική συνάρτηση μας είναι μη γραμμική, δευτέρου βαθμού, δηλαδή παραβολική. Στην ιδανική περίπτωση, η αντικειμενική συνάρτηση του συστήματός μας έχει ένα ολικό (ή σφαιρικό) ελάχιστο (global minimum) και έχει τη παρακάτω μορφή στο τρισδιάστατο χώρο.



ΕΙΚΟΝΑ 3 Η ΙΔΑΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗΣ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗΣ

Επειδή όμως εμείς καλούμαστε να αντιμετωπίσουμε τη ρεαλιστική περίπτωση, έχουμε να διαχειριστούμε μια αντικειμενική συνάρτηση η οποία εμφανίζει πολλά τοπικά ελάχιστα. Εμείς καλούμαστε να εντοπίζουμε το ελάχιστο όλων των ελαχίστων. Η αντικειμενική συνάρτηση πάνω στην οποία θα εργαστούμε έχει τη παρακάτω μορφή.



ΕΙΚΟΝΑ 4 Η ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΣΤΗ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Οι ευρεστικές μέθοδοι για το σφαιρικό ελάχιστο είναι αρκετοί και εμείς καλούμαστε να επιλέξουμε τη κατάλληλη έτσι ώστε να βελτιστοποιήσουμε το σύστημα που υλοποιήσαμε.

Υπάρχουν πολλές τεχνικές βελτιστοποίησης ενός συστήματος οι οποίες ελαχιστοποιούν την αντικειμενική συνάρτηση με περιορισμούς των παραμέτρων του μοντέλου. Οι περιορισμοί αφορούν τις παραμέτρους που εισάγονται το μοντέλο και μπορεί να είναι είτε περιορισμοί που αφορούν το πεδίο ορισμού των παραμέτρων (περιορισμοί ορίων, implicit constraints), είτε περιορισμοί με τη μορφή συναρτήσεων που ορίζουν την επιτρεπτή σχέση μεταξύ των παραμέτρων (explicit constraints). Οι τεχνικές αυτές λύνουν προβλήματα (γραμμικά ή μη) της παρακάτω μορφής:

$$f(x) \rightarrow \text{ελάχιστη}$$

$$g_j(x) \leq 0 \text{ με } j = 1, 2, \dots, m \quad (1)$$

$$x_i^{(l)} \leq x_i \leq x_i^{(u)} \text{ με } i = 1, 2, \dots, n \quad (2)$$

Όλες οι ευρεστικές μέθοδοι μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες [1]:
(1) Στις άμεσες και (2) Στις έμμεσες μεθόδους.

1. Άμεσοι μέθοδοι.

- a. Ευρετική μέθοδος, η σύνθετη μέθοδος. Η ευρετική μέθοδος είναι η διαισθητικότερη μέθοδος και δεν έχει πολύ θεωρητικό υπόβαθρο. Η σύνθετη μέθοδος μπορεί να θεωρηθεί παρόμοια με την απλή μέθοδο, με παραπάνω προεκτάσεις.
- b. Μέθοδοι προσέγγισης περιορισμού. Σε αυτές τις μεθόδους, η μη γραμμική αντικειμενική συνάρτηση και οι περιορισμοί γραμματικοποιούνται σχετικά με μερικά σημεία και η προσέγγιση γραμμικού προβλήματος λύνεται με τη χρήση τεχνικών γραμμικού προγραμματισμού. Η προκύπτουσα βέλτιστη λύση ύστερα, χρησιμοποιείται για τη κατασκευή μιας νέας γραμμικής προσέγγισης η οποία πάλι θα λυθεί από τεχνικές γραμμικού προγραμματισμού. Αυτή η διεργασία συνεχίζεται μέχρι να ικανοποιηθεί το συγκεκριμένο κριτήριο σύγκλησης. Υπάρχουν δύο μέθοδοι οι οποίες λειτουργούν σύμφωνα με αυτή την αρχή: η μέθοδος εξομάλυνσης επιπέδου και η μέθοδος προγραμματισμού κατά προσέγγιση.
- c. Μέθοδοι εφικτών κατευθύνσεων. Οι μέθοδοι των εφικτών κατευθύνσεων είναι εκείνες οι οποίες παράγουν μια βελτιωμένη αλληλουχία από εφικτών συνδυασμών παραμέτρων με το να κινούνται σε μια αλληλουχία σύμφωνα με τις εφικτές κατευθύνσεις που έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί. Μια εφικτή

κατεύθυνση είναι εκείνη η οποία της επιτρέπεται ένας μικρός βηματισμός μετακίνησης παραπλεύρως δίχως να προκαλείται η απομάκρυνσή της από την εφικτή περιοχή. Μια χρησιμοποιήσιμη εφικτή κατεύθυνση είναι μια εφικτή κατεύθυνση κατά μήκος στην οποία η τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης μπορεί να περιοριστεί τουλάχιστον από μια μικρή ποσότητα. Κάθε επανάληψη στις μεθόδους των εφικτών κατευθύνσεων συνίσταται σε δύο σημαντικά βήματα. Το πρώτο βήμα έγκειται στο να βρεθεί μία χρησιμοποιήσιμη εφικτή κατεύθυνση σε ένα συγκεκριμένο σημείο και το δεύτερο βήμα συνίσταται στον να καθορίσει ένα κατάλληλο μήκος βηματισμού παραπλεύρως της χρησιμοποιήσιμης εφικτής κατεύθυνσης, η οποία βρέθηκε στο πρώτο βήμα.

- d. Μέθοδος του Zoutendijk. Είναι παρόμοια με τη προηγούμενη και μπορεί να μελετηθεί ως συγκεκριμένη περίπτωση των γενικών μεθόδων των εφικτών κατευθύνσεων.
- e. Μέθοδος προβολής κλίσης του Rosen. Η μέθοδος προβολής κλίσης του Rosen μπορεί και αυτή να μελετηθεί ως συγκεκριμένη περίπτωση των γενικών μεθόδων των εφικτών κατευθύνσεων.

2. Έμμεσοι μέθοδοι.

- a. Με τη μετατροπή των παραμέτρων. Κάποια από τα προβλήματα βελτιστοποίησης με περιορισμούς έχουν τους περιορισμούς τους εκφρασμένους ως μια απλή συνάρτηση που οριοθέτησης για την απόφαση των τιμών των παραμέτρων. Σε τέτοιου είδους περιπτώσεις είναι πολύ πιθανό να επιλεχθούν παράμετροι οι οποίοι ικανοποιούν αυτόματα τους περιορισμούς. Σε μερικές άλλες περιπτώσεις, μπορεί να είναι δυνατό να γνωρίζουμε εκ των προτέρων τους περιορισμούς οι οποίοι έχουν μικρό εύρος και βρίσκουν τη βέλτιστη λύση. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τη συγκεκριμένη συνάρτηση περιορισμού $g_j(x) = 0$ ώστε να απαλείψουμε κάποιες μεταβλητές από το πρόβλημά μας.
- b. Μέθοδος συνάρτησης ποινής. Και στις δύο παρακάτω προσεγγίσεις της μεθόδους συνάρτησης ποινής, τα περιορισμένα προβλήματα μετατρέπονται σε ακολουθίες μη περιορισμένων προβλημάτων ελαχιστοποίησης. Έτσι, το περιορισμένο ελάχιστο μπορεί να ληφθεί από την επίλυση της ακολουθίας των μη περιορισμένων προβλημάτων.

- i. Εσωτερική. Στην εσωτερική μέθοδο συνάρτησης με ποινή η ακολουθία του μη περιορισμένου ελαχίστου κυμαίνεται στην εφικτή περιοχή, και έτσι η σύγκλιση στο περιορισμένο ελάχιστο εξάγεται από την εφικτή περιοχή.
- ii. Εξωτερική. Στην περίπτωση της εξωτερικής μεθόδου συνάρτησης με ποινή, η ακολουθία του μη περιορισμένου ελαχίστου κυμαίνεται στη μη εφικτή περιοχή και η σύγκλιση στην επιθυμητή λύση βρίσκεται εξωτερικά της εφικτής περιοχής.

Η καταλληλότερη μέθοδος για την επίλυση του δικού μας συστήματος είναι η άμεση σύνθετη μέθοδος, γιατί καλύπτει όλες τις ανάγκες του προβλήματος μας και είναι η πιο αξιόπιστη σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.

ΣΥΝΘΕΤΗ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η σύνθετη μέθοδος είναι μια επέκταση της απλής μεθόδου χωρίς περιορισμούς την οποία υλοποίησε ο M. J. Box το 1965 ώστε να μπορούν να επιλυθούν μέσω αυτής προβλήματα ελαχιστοποίησης. Αυτή η μέθοδος είναι μια σειριακά ευρεστική τεχνική η οποία έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στο να λύνει προβλήματα με μη γραμμικές αντικειμενικές συναρτήσεις η οποίες ορίζονται σε ένα συγκεκριμένο εύρος και ενδέχεται να περιορίζονται μη γραμμικά. Η παραγωγή δε κρίνεται απαραίτητη. Η διαδικασία θα πρέπει να ανιχνεύει το ολικό ελάχιστο. Το αρχικό πακέτο τιμών είναι διάσπαρτα σημεία στο χώρο που αντιστοιχούν σε διαφορετικό συνδυασμών παραμέτρων εισόδου του μοντέλου και είναι τυχαία διασκορπισμένο σε όλη την εφικτή περιοχή. Τα σημεία αυτά ικανοποιούν τους περιορισμούς. Σε περίπτωση που παρουσιάζονται περιορισμοί οι οποίοι εκφράζονται μέσω ισότητας ή αφορούν γραμμικές σχέσεις μεταξύ των παραμέτρων, χρησιμοποιούνται άλλοι μέθοδοι που έχουν αποδειχθεί πιο αποδοτικοί [12].

Η επαναληπτική διαδικασία του αλγορίθμου είναι η παρακάτω:

Βήμα 1^ο

Βρες $k \geq n + 1$ σημεία στο χώρο όπου n , το πλήθος των παραμέτρων, καθένα από τα οποία ικανοποιεί όλους του περιορισμούς. Πρακτικά, ξεκινάμε με ένα εφικτό σημείο X_1 και τα υπόλοιπα $k - 1$ σημεία βρίσκονται κάθε φορά με τυχαίο τρόπο σύμφωνα με το παρακάτω τύπο.

$$x_{i,j} = x_i^{(l)} + r_{i,j} (x_i^{(u)} - x_i^{(l)})$$

$$\text{όπου: } i = 1, 2, \dots, n \text{ και } j = 2, 3, \dots, k \quad (3)$$

Το $x_{i,j}$ είναι το i -οστή αναπαραγωγή του στοιχείου X_j και $r_{i,j}$ είναι ένα τυχαίος αριθμός ο οποίος διακυμαίνεται στο διάστημα $[0,1]$. Τα σημεία που θα προκύψουν, ικανοποιούν το περιορισμό (2), αλλά υπάρχει περίπτωση να μην ικανοποιούν το περιορισμό (1).

Βήμα 2ο

Τα επιλεγμένα σημεία X_j με $j = 2, 3, \dots, k$ θα πρέπει να ικανοποιούν και τους περιορισμούς (1), (2). Αν σε κάποια χρονική στιγμή παραβιάζεται ο περιορισμός (1), το σημείο τον οποίο το παραβιάζει μετακινείται κατά μια μικρή απόσταση 'ρ' μέσα στο παραβιασμένο όριο. Σε περίπτωση που εντοπίζεται σημείο το οποίο παραβιάζει το περιορισμό (2), το σημείο αυτό μετακινείται κατά το μισό της απόστασης του από το κέντρο βάρους που δημιουργούν τα υπόλοιπα σημεία.

$$X_{i,j(new)} = \left(\frac{X_{i,j(old)} + \bar{X}_{i,c}}{2} \right), i = 1, 2, \dots, N$$

Όπου, οι συντεταγμένες του κέντρου βάρους από τα εναπομείναντα σημεία $\bar{X}_{i,c}$ ορίζονται από το παρακάτω τύπο:

$$\bar{X}_{i,c} = \frac{1}{k-1} \left[\sum_{j=1}^k X_{i,j} - X_{i,j(old)} \right], i = 1, 2, \dots, N$$

Αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται έως ότου ικανοποιηθεί και ο περιορισμός (2). Μέχρι, δηλαδή να παραχθεί ένα εφικτό σημείο.

Βήμα 3ο

Η αντικειμενική συνάρτηση υπολογίζεται σε κάθε σημείο, κάθε χρονική στιγμή. Το σημείο το οποίο παράγει την αντικειμενική συνάρτηση η οποία έχει τη μέγιστη τιμή, είναι εκείνο το οποίο θα αντικατασταθεί από ένα νέο σημείο το οποίο εντοπίζεται σε μια απόσταση α φορές μακριά από την απόσταση μεταξύ του κέντρου βάρους που δημιουργούν τα υπόλοιπα σημεία και του απορριφθέντος σημείου και επί προσθέτως από το κέντρο βάρους. Το νέο σημείο έχει τύπο:

$$X_{i,j(new)} = a(\bar{X}_{i,c} - X_{i,j(old)}) + \bar{X}_{i,c}, i = 1, 2, \dots, N$$

Ο Μ. J. Box προτείνει τιμή $\alpha = 1.3$.

Βήμα 4ο

Αν η μέγιστη αντικειμενική συνάρτηση εξακολουθεί να παράγεται από το ίδιο σημείο, σε διαδοχικές δοκιμές, τότε αυτό μετακινείται στο μισό της απόστασης του από το κέντρο βάρους που δημιουργούν τα υπόλοιπα.

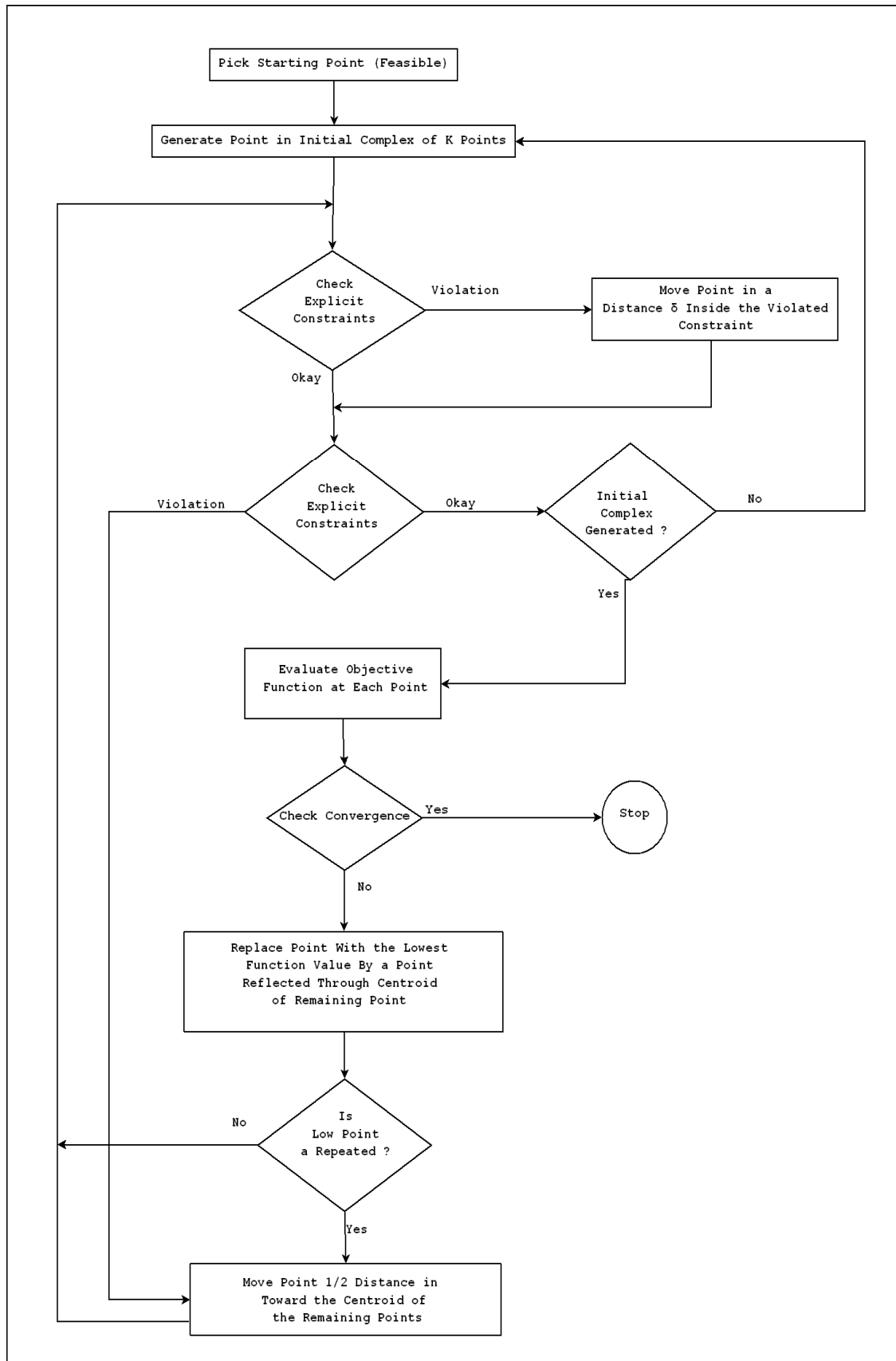
Βήμα 5ο

Το νέο σημείο δοκιμάζεται σε σχέση με τους περιορισμούς και σε περίπτωση που παραβιάζονται, τότε ακολουθείται η ίδια διαδικασία με πριν (Βήμα 2ο).

Βήμα 6ο

Ο αλγόριθμος θεωρείται ότι έχει συγκλίνει όταν η αντικειμενική συνάρτηση έχει σε κάθε σημείο μια συγκεκριμένη τιμή β , την οποία την επιλέγουμε εμείς για γ (πάλι της δική μας εκτίμησης) αλληπάλληλες επαναλήψεις. Μια επανάληψη ορίζεται ως ο υπολογισμός που απαιτείται για τη συλλογή ενός νέου σημείου το οποίο ικανοποιεί τους περιορισμούς και δεν επαναλαμβάνεται στο να παράγει την αντικειμενική συνάρτηση με τη μέγιστη τιμή.

Ακολουθεί διάγραμμα ροής του αλγορίθμου [13].



ΕΙΚΟΝΑ 5 ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΤΟΥ Μ. J. BOX

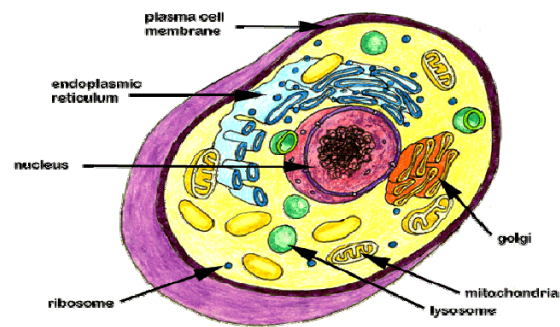
ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ, ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ

Το κύτταρο είναι μια από τις πιο βασικές μονάδες της ζωής. Συναντάμε εκατομμύρια διαφορετικούς τύπους κυττάρων. Κύτταρα τα οποία είναι οργανισμοί από μόνοι τους, όπως τα μικροσκοπικά *amoeba* ή βακτήρια κύτταρα και κύτταρα όπου λειτουργούν μόνο όταν είναι μέρος ενός μεγαλύτερου οργανισμού, όπως τα κύτταρα που αποτελούν τα όργανα του ανθρωπίνου σώματος [14].

Το κύτταρο είναι η μικρότερη μονάδα ζωής στον οργανισμό μας. Στο σώμα μας υπάρχουν διάφορα είδη κυττάρων: τα εγκεφαλικά κύτταρα, τα κύτταρα του δέρματος, του συκωτιού, του στομαχιού κ.ο.κ. Όλα αυτά τα κύτταρα έχουν μοναδικές λειτουργίες και χαρακτηριστικά γνωρίσματα, αλλά και μερικές αναγνωρίσιμες ομοιότητες. Κάθε κύτταρο, ανεξάρτητα σε πιο όργανο του σώματος βρίσκεται, έχει ένα «δέρμα», αποκαλούμενο πλάσματική μεμβράνη (*plasma cell membrane*) που το προστατεύει από το εξωτερικό περιβάλλον. Η κυτταρική μεμβράνη ρυθμίζει τη μετακίνηση του ύδατος, των θρεπτικών ουσιών και των αποβλήτων από και προς το κύτταρο. Στο εσωτερικό της μεμβράνης πλάσματος βρίσκονται τα λειτουργικά μέρη του κυττάρου. Όταν αναφερόμαστε σε ευκαρυωτικά κύτταρα (εκείνα που στο εσωτερικό τους έχουν σχηματισμένο πυρήνα) και όχι σε πρωκαρυωτικά (εκείνα που δεν έχουν στο εσωτερικό τους σχηματισμένο πυρήνα), το κυριότερο λειτουργικό χαρακτηριστικό είναι ο πυρήνας (*nucleus*), ο οποίος βρίσκεται στο κέντρο του κυττάρου. Στο πυρήνα βρίσκεται το DNA του κυττάρου και ο γενετικός κώδικας που συντονίζει τη πρωτεϊνική σύνθεση. Εκτός από το πυρήνα μέσα στο κύτταρο υπάρχουν πολλά οργανίδια τα οποία συμβάλουν και διενεργούν στις καθημερινές διαδικασίες του κυττάρου και αποτελούν το λεγόμενο κυτταρόπλασμα [14].

Ένα σημαντικό κυψελοειδές οργανίδιο που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα είναι το ριβόσωμα (*ribosome*), το οποίο συμμετέχει στη πρωτεϊνική σύνθεση. Η φάση της πρωτεϊνικής σύνθεσης λαμβάνει χώρα στο πυρήνα του κυττάρου. Όταν αυτό το βήμα ολοκληρωθεί, το mRNA αφήνει τον πυρήνα και ταξιδεύει στα ριβοσώματα των κυττάρου μέσω του ενδοπλασματικού δικτύου (*endoplasmic reticulum*), όπου συνεχίζεται η μετάφραση [14].

Ένα ακόμα σημαντικό κυτταρικό οργανίδιο με κυψελωτή μορφή είναι το μιτοχόνδριο (*mitochondria*). Το μιτοχόνδριο χρησιμοποιείται από το κύτταρο για τη παραγωγή ενέργειας μέσω του μεταβολισμού των μακρομορίων [14].

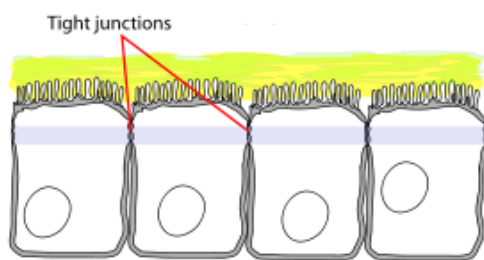


ΕΙΚΟΝΑ 6 ΕΓΚΑΡΣΙΑ ΤΟΜΗ ΕΝΟΣ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

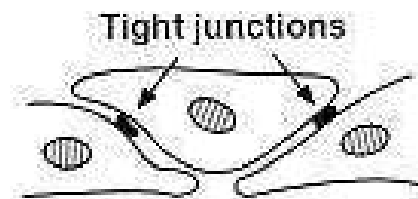
Επίσης, για τη ζωή ενός κυττάρου σημαντικό είναι τα λυσοσώματα (lysosome). Τα λυσοσώματα είναι τα οργανίδια που περιέχουν τα ένζυμα που βοηθούν στη πέψη των θρεπτικών μορίων και άλλων υλικών. Τέλος, έχουμε το σωματίδιο golgi, το οποίο επεξεργάζεται και πακετάρει μακρομόρια που συντίθεται στο κύτταρο και ιδιαιτέρως πρωτεΐνες και λιπίδια [15].

ΤΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ

Το επιθήλιο διαμορφώνεται από κυτταρικά στρώματα τα οποία καλύπτουν τις επιφάνειες των οργάνων. Τα κύτταρα που απαρτίζουν ένα επιθηλιακό στρώμα συνδέονται με συνδέσμους που ονομάζονται 'σφιχτοί δεσμοί' ή 'σφιχτές συνδέσεις' (tight junction). Οι σφιχτές συνδέσεις ελέγχουν τη παρακυτταρική διαπερατότητα και χρησιμεύουν στο να εμποδίζουν την ενδοκυτταρική διάχυση των συστατικών μεταξύ δικτυακών γειτονικών μεμβρανών ενός κυττάρου [4]. Έτσι, ο επιθηλιακός ιστός παρέχει μια προστασία του οργάνου που καλύπτει από το εξωτερικό περιβάλλον. Εκτός από αυτήν την προστατευτική λειτουργία, το επιθήλιο μπορεί επίσης να ειδικευτεί στην έκκριση και την απορρόφηση ουσιών.



ΕΙΚΟΝΑ 7 ΣΦΗΧΤΕΣ ΣΥΝΔΕΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΚΥΤΤΑΡΩΝ



ΕΙΚΟΝΑ 8 ΣΦΗΧΤΟΙ ΔΕΣΜΟΙ, ΚΑΤΟΠΤΙΚΑ

Το επιθήλιο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο κύριες κατηγορίες, οι οποίες εξαρτώνται από το πλήθος των κυτταρικών επιπέδων που το απαρτίζουν. Ο επιθηλιακός ιστός ο οποίος αποτελείται από ένα και μόνο παχύ κύτταρο ονομάζεται 'απλός' (simple epithelium). Σε περίπτωση που υπάρχουν δύο ή περισσότερα παχιά κύτταρα, τότε το επιθήλιο είναι γνωστό ως στρωματοποιημένο επιθήλιο. Εντούτοις, όταν εμφανίζονται κύτταρα τα οποία είναι ψηλότερα από το απλό επιθήλιο (όπως τα κιονοειδή), μπορεί να συσχεθούν με το στρωματοποιημένο επιθήλιο. Αυτό το είδος του επιθηλίου επομένως, αναφέρεται ως 'ψευδοστρωματοποιημένο'. Οι δύο παραπάνω κατηγορίες μπορούν να διαιρεθούν σε υποκατηγορίες, ανάλογα με το σχήμα και τη λειτουργία του κάθε κυττάρου.

1. Απλό επιθήλιο

- a. Λεπιδώδης (squamous). Τα λεπιδώδη κύτταρα μοιάζουν με λεπτά επίπεδα πιάτα. Ταιριάζει πολύ το ένα με το άλλο και έτσι παρέχουν μια ομαλή επιφάνεια με χαμηλή τριβή πέρα από την οποία τα ρευστά μπορούν να κινηθούν εύκολα. Τα κύτταρα τείνουν να έχουν τους ελλειπτικούς πυρήνες τους οριζόντια ισιωμένους λόγω της λεπτής ισιωμένης μορφής που έχει το κύτταρο. Γενικά καλύπτουν επιφάνειες ευθύγραμμες που χρησιμοποιούν την απλή παθητική διάχυση όπως το φατνιακό επιθήλιο στους πνεύμονες και ο τράχηλος της μήτρας. Τα πιο εξεικευμένα λεπιδώδη κύτταρα διαμορφώνουν την επένδυση των κοιλοτήτων όπως τα αγγεία αίματος και η καρδιά.
- b. Κυβοειδή (cuboidal). Τα κυβοειδή κύτταρα είναι κατά προσέγγιση κυβοειδή στην μορφή, η οποία εμφανίζεται τετράγωνη σε μια διαγώνια οπτική. Κάθε κύτταρο έχει σφαιρικό πυρήνα στο κέντρο. Το κυβοειδές επιθήλιο βρίσκεται συνήθως στο απορροφητικό ιστό. Τα κυβοειδή κύτταρα αποτελούν το σπερματικό επιθήλιο το οποίο παράγει τα τα κύτταρα ωαρίου στη θυλυκή ωοθήκη και τα αντίστοιχα κύτταρα σπέρματος στα αρσενικά.
- c. Κιονοειδή (columnar). Τα κιονοειδή κύτταρα έχουν τη μορφή στήλης. Οι πυρήνες τους βρίσκονται συνήθως κοντά στην βάση των κυττάρων. Το κιονοειδή επιθήλιο διαμορφώνει την επένδυση του στομαχίου και των εντέρων. Μερικά κιονοειδή κύτταρα είναι ειδικευμένα στο καλύπτουν αισθητήρια όργανα όπως: μύτη, αυτιά, οφθαλμούς, γλώσσα λόγω τριχιδίων που αναπτύσσουν.
- d. Ψευδοστρωματοποιημένο (pseudostratified). Το ψευδομαστρωποιημένο επιθήλιο αποτελείται από απλά κιονοειδή κύτταρα των οποίων πυρήνες εμφανίζονται σε διαφορετικά ύψη, που δίνουν την παραπλανητική εντύπωση ότι το επιθήλιο είναι στρωματοποιημένο όταν παρατηρούμε το κύτταρο από διαγώνια οπτική.

2. Στρωματοποιημένο

- a. Κερατινοειδές (keratinised). Τα κερατινοειδή κύτταρα περιέχουν ανθεκτική πρωτεΐνη αποκαλούμενη κερατίνη. Σε αυτήν την περίπτωση, τα πιο εξωτερικά στρώματα των κυττάρων είναι νεκρά και χάνουν τον πυρήνα τους και το κυτταρόπλασμα. Αυτή η ιδιαιτερότητα καθιστά το επιθήλιο αδιάβροχο, έτσι ώστε να βρίσκεται στο δέρμα ή στον εσωτερικό του οργανισμού όπου εντοπίζονται πολλά υγρά από το εξωτερικό περιβάλλον, στον οισοφάγο.

b. Μεταβατικός (transitional)

Τα μεταβατικά κύτταρα βρίσκονται στους ιστούς που τεντώνουν. Εμφανίζονται επίσης και ως στρωματοποιημένα κυβοειδή όταν δεν τεντώνεται ο ιστός ή ως στρωματοποιημένα λεπιδώδεις όταν διαστέλλεται το όργανο και τεντώνεται ο ιστός. Τα μεταβατικά κύτταρα ονομάζονται και ουροθήλικά δεδομένου ότι βρίσκονται αποκλειστικά στην κύστη, τους ουρητήρες και την ουρήθρα.

A. Απλό κιονοειδές επιθήλιο.

B. Απλό κιονοειδές επιθήλιο με τριχίδια.

C. Στρωματοποιημένο λεπιδώδες επιθήλιο.

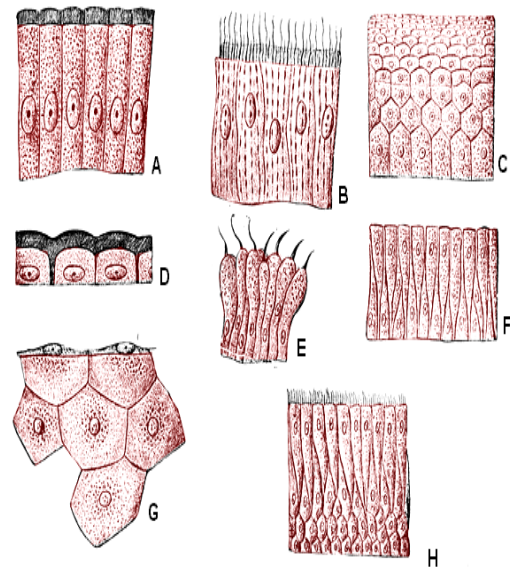
D. Απλό λεπιδώδες επιθήλιο.

E. Μεταβατικό επιθήλιο.

F. Ψευδοστρωματικό επιθήλιο.

G. Κυβωειδές επιθήλιο.

H. Στρωματοποιημένο κιονοειδές επιθήλιο με τριχίδια.



ΕΙΚΟΝΑ 9 ΜΟΡΦΕΣ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ

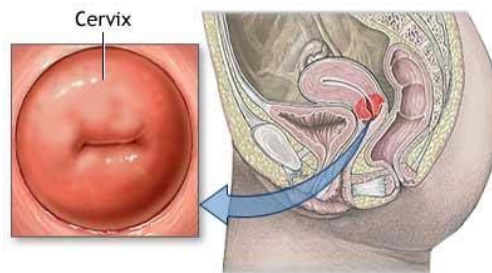
Το επιθήλιο που μας ενδιαφέρει είναι εκείνο που καλύπτει το τράχηλο της μήτρας και ανοίκει στη κατηγορία του απλού κιονοειδούς επιθηλίου (A) ή του στρωματοποιημένου λεπιδώδεις (C).

Ο ΤΡΑΧΗΛΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Η μήτρα (uterus) αποτελεί όργανο γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, μαζί με τις σάλπιγγες (fallopian tubes) και τις ωοθήκες (ovaries). Ο αυχένas της μήτρας (το όργανο στο οποίο 'στηρίζεται' η μήτρα) ονομάζεται τράχηλος (cervix). Ο τράχηλος, μέσω του τραχηλικού καναλιού, συνδέεται με το κόλπο (vagina), ο οποίος είναι το κανάλι επικοινωνίας με το εξωτερικό περιβάλλον. Ακολουθεί απεικόνιση των γυναικείων αναπαραγωγικών οργάνων.



ΕΙΚΟΝΑ 10 ΟΡΙΖΟΝΤΙΑ ΟΠΤΙΚΗ ΤΩΝ ΘΥΛΙΚΩΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ



ΕΙΚΟΝΑ 11 ΤΑ ΘΥΛΙΚΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ ΑΠΟ ΕΓΚΑΡΣΙΑ ΟΠΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΥΔΙΑΚΡΙΤΑ Ο ΤΡΑΧΗΛΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Σε περίπτωση που μια γυναίκα ασθενήσει, μέσω επαφής με το εξωτερικό περιβάλλον, το όργανο που θα προσβληθεί πρώτο στο θηλυκό σύστημα αναπαραγωγής είναι ο τράχηλος και ύστερα η μήτρα. Μια έγκαιρη διάγνωση ασθένειας νεοπλασίας του τραχήλου σταματά την επέκταση της ασθένειας και χαρακτηρίζεται σωτήρια για την υγεία της μήτρας και κατ' επέκταση για την υγεία μιας γυναίκας.

ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ

ΓΕΝΙΚΑ

Τα κύτταρα θεωρούνται νεοπλαστικά ή νεοπλασματικά (και κατ'επέκταση και το επιθήλιο που απαρτίζεται από αυτά), όταν σταματούν να λειτουργούν φυσιολογικά. Δεν αναπτύσσονται σωστά, αλλάζουν μορφή και λειτουργία. Η ανάπτυξη νεοπλασματικών κυττάρων συνεπάγεται τη δημιουργία νεοπλασίας σε ένα ανθρώπινο οργανισμό. Όταν δεν υπάρχει έγκαιρη διάγνωση της νεοπλασίας, τότε τα κύτταρα οδηγούνται σε καρκινική μορφή και ο οργανισμός ο οποίος τα φιλοξενεί

χαρακτηρίζεται ως πάσχον από την νόσο του καρκίνου. Για την ίδια ακριβώς νόσο χρησιμοποιείται και ο όρος 'όγκος'.

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος καρκίνος παγκοσμίως στις γυναίκες μεταξύ 15 και 44 ετών και η τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου μετά το καρκίνο του μαστού και του πνεύμονα. Στην ευρώπη περισσότερες από 50.000 γυναίκες αναπτύσσουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κάθε χρόνο και 25.000 περίπου πεθαίνουν από τη νόσο [28].

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας προκαλείται, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, από τη μόλυνση του επιθηλίου από τον ιό HPV (Human papilloma virus). Αυτό όμως δε σημαίνει ότι οποιαδήποτε μορφή του ιού μπορεί να προκαλέσει καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Πάνω από 100 τύποι των HPV έχουν προσδιοριστεί. Περίπου δωδεκάδα από αυτούς τους τύπους εμφανίζονται να προκαλούν την τραχηλική ανωμαλία, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη του καρκίνου στον τραχηλο της μήτρας. Άλλοι τύποι προκαλούν τους ακροχορδώνες.

ΤΡΑΧΗΛΙΚΗ ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ (CIN)

Το πρόωρο στάδιο της νόσου του καρκίνου στο τράχηλο της μήτρας ονομάζεται τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN), γνωστή και ως τραχηλική δυσπλασία. Στη περίπτωση αυτή, φυσιολογικά κύτταρα, στο εξωτερικό μέρος του επιθηλίου, αντικαθίστανται νεοπλασματικά. Αυτού του τύπου ο μετασχηματισμός και η ανώμαλη αύξηση (δυσπλασία) των λεπιδωειδών κυττάρων στην επιφάνεια του τραχήλου της περισσότερες φορές παραμένει σε σταθερή μορφή, ή αποβάλλεται από το ανοσοποιητικό σύστημα χωρίς επέμβαση. Εάν δε διαγνωσθεί και δε θεραπευτεί, πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η τραχηλική δυσπλασία θα εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνο. Διηθητικό καρκίνο έχουμε στη περίπτωση που καρκινικά κύτταρα μεταφέρονται από το εξωτερικό τμήμα του επιθηλίου στο εσωτερικό του. Το χρονικό διάστημα για την εξέλιξη της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας σε διηθητικό λεπιδώδες καρκίνωμα ποικίλλει από 15 έως 20 χρόνια. Υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι ο διηθητικός καρκίνος μπορεί να προληφθεί με την διάγνωση και την θεραπεία του προδιηθητικού καρκίνου.

Ιστολογικές μελέτες του τραχηλικού επιθηλίου στις γυναίκες με λεπιδώδες καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας έχουν δείξει ότι περιστασιακά ένα ενδιάμεσο στάδιο στην ανάπτυξη του διηθητικού καρκίνου μπορεί να αναγνωριστεί. Αυτό ονομάζεται μικροδιηθητικό στάδιο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Σε αυτό το στάδιο απομονωμένα νεοπλασματικά κύτταρα ή μικρές ομάδες νεοπλασματικών κυττάρων μπορεί να εντοπιστούν βαθιά στην βασική μεμβράνη, η οποία είναι το όριο της

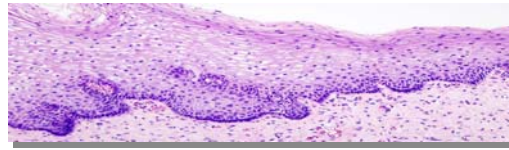
ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας. Αυτά τα κύτταρα θεωρούνται η πιο πρόωρη απόδειξη της διήθησης. Καθώς ο όγκος οδεύει προς το διηθητικό στάδιο, 'γλώσσες' καρκινικών κυττάρων προεκβάλλουν από το επιθήλιο του τραχήλου, βαθιά στο υπόστρωμα. Σε περίπτωση που το επιθήλιο το απεικονίσουμε ως ένα σύνολο κυτταρικών επιπέδων όπου το καθένα από αυτά βρίσκεται κάτω από το άλλο, η βάση όλων των κυτταρικών επιπέδων είναι το υπόστρωμα (ή κυτταρικό στρώμα). Ο όγκος μπορεί να διηθεί τοπικά και να επεκτείνεται, αλλά ενίοτε διηθεί αιμοφόρα αγγεία και λεμφαγγεία οδηγώντας σε μεταστάσεις.

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΤΡΑΧΗΛΙΚΩΝ ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ

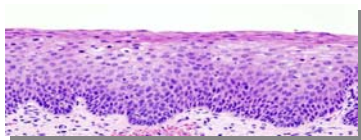
Σε όλες τις περιπτώσεις CIN, το φυσιολογικό επιθήλιο του τραχήλου αντικαθίσταται από τα άτυπα επιθηλιακά κύτταρα, που παρουσιάζουν ποικίλους βαθμούς διαφοροποίησης. Τα αδιαφοροποίητα νεοπλασματικά κύτταρα βασικού ή παραβασικού τύπου μπορεί να καταλαμβάνουν ολόκληρο το πάχος του επιθηλίου (CIN III) ή μπορεί να διαφοροποιούνται καθώς πλησιάζουν την επιφάνεια (CIN II, CIN I). Οι πυρήνες των αδιαφοροποίητων κυττάρων είναι μεγάλοι, ανώμαλοι και ποικίλλουν στο μέγεθος και τη μορφή. Η περιεκτικότητα σε χρωματίνη αυξάνεται και παρουσιάζει δομικές ανωμαλίες, ενώ η πυρηνο-πλασματική αναλογία είναι υψηλή. Καθώς τα νεοπλασματικά κύτταρα διαφοροποιούνται η ποσότητα του κυτταροπλάσματος αυξάνεται. Η πυρηνική ατυπία, η πλειομορφία και η ανισοπυρήνωση παραμένουν, αν και συνήθως υπάρχει μια μείωση του μεγέθους του πυρήνα. Η μιτωτική δραστηριότητα, η οποία αναπαράγει τα κύτταρα του επιθηλίου, δεν περιορίζεται πλέον στη βασική στιβάδα, τη στιβάδα του επιθηλίου που βρίσκεται κοντά στο κυτταρικό στρώμα, και οι άτυπες μιτώσεις μπορούν να βρεθούν σε οποιοδήποτε κυτταρικό επίπεδο. Δεν είναι σπάνιο να βρεθούν εστίες CIN I, CIN II, και CIN III στον ίδιο τράχηλο. Τα νεοπλασματικά κύτταρα της τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας και στις τρεις διαφορετικές μορφές μπορούν να διακριθούν από τα φυσιολογικά κύτταρα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- Δυσανάλογη πυρηνική μεγέθυνση που έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της φυσιολογικής αναλογίας πυρήνα και κυτταροπλάσματος.
- Ποικιλία στο μέγεθος και το σχήμα του πυρήνα.
- Ανώμαλο πυρηνικό περίγραμμα.
- Υπερχρωμασία του πυρήνα και ανώμαλο δίκτυο χρωματίνης.
- Υπερμεγέθης, ανώμαλος και μερικές φορές πολλαπλός πυρήνας (όχι στο CIN1).

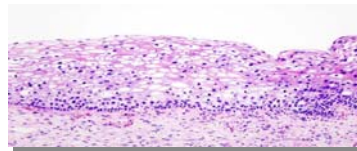
- Ο βαθμός του CIN (CINI, II ή III) μπορεί να καθοριστεί από τον βαθμό της πυρηνικής μεγέθυνσης και της αλλαγής της πυρηνο/πλασματικής αναλογίας [16].



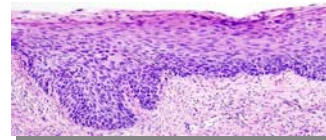
ΕΙΚΟΝΑ 12 ΥΓΙΗΣ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΣ ΙΣΤΟΣ



ΕΙΚΟΝΑ 13 CIN I

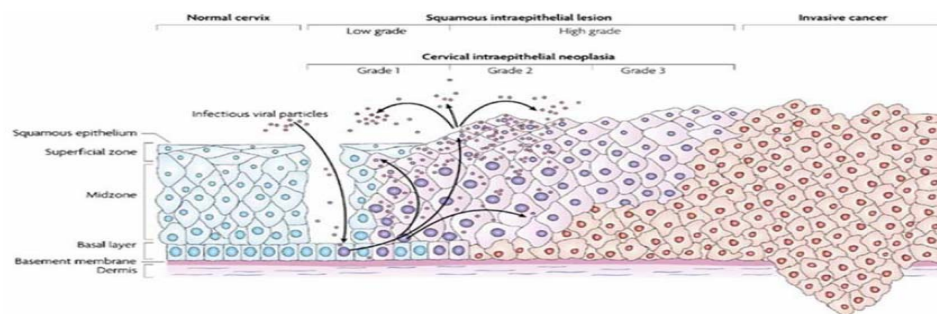


ΕΙΚΟΝΑ 14 CIN II



ΕΙΚΟΝΑ 15 CIN III

ΕΙΚΟΝΑ 16 ΕΞΕΛΙΞΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ



ΕΙΚΟΝΑ 17 ΈΝΑ ΕΠΙΘΗΛΙΟ ΣΕ ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΗ ΜΟΡΦΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ

ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΛΕΥΚΑΝΣΗΣ

Το φαινόμενο λεύκανσης παρουσιάζεται σε μη φυσιολογικά κύτταρα όταν γίνει σε αυτά έγχυση οξικού οξέος. Πιο αναλυτικά, τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι τα δυναμικά οπτικά χαρακτηριστικά της λεύκανσης σχετίζονται άμεσα με τη πυκνότητα κατάληψης του επιθηλίου από νεοπλαστικά κύτταρα, καθώς και από τις διαταραχές στον μεταβολισμό των κυττάρων αυτών.

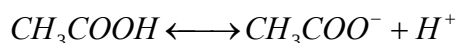
Είναι γνωστό ότι τα νεοπλαστικά κύτταρα έχουν μεγαλύτερο ρυθμό πολλαπλασιασμού απ' ό,τι τα φυσιολογικά και για το λόγο αυτό έχουν μεγαλύτερη ανάγκη για οξυγόνο. Για να καλύψει το νεοπλαστικό κύτταρο αυτή του την ανάγκη ενεργοποιεί τη διαδικασία δημιουργίας νέων αγγείων και παράλληλα τα κύτταρα μεταπίπτουν στη φάση της

αναερόβιας γλυκόλυσης. Με τον όρο γλυκόλυση εννοούμε τη διάσπαση της γλυκόζης σε δύο μόρια προσταφυλικού οξέος. Στην αναερόβια γλυκόλυση το προσταφυλικό οξύ ανάγεται σε γαλακτικό οξύ. Το γαλακτικό οξύ αποβάλλεται από το κύτταρο στον εξωκυττάριο χώρο, μειώνοντας το pH του. Το pH εκφράζει τη ποσότητα πρωτονίων σε ένα περιβάλλον σύμφωνα με το τύπο:

$$pH = -\log[H^+]$$

Το pH είναι ένας αριθμός που λαμβάνει τιμές στο διάστημα [0-14]. Στην ουσία είναι μια κλίμακα που ορίζει την οξύτητα ενός διαλύματος. Για $pH \in [0-7]$ το διάλυμα χαρακτηρίζεται όξινο, όταν $pH = 7$ το διάλυμα θεωρείται ουδέτερο ενώ όταν έχουμε $pH \in [7-14]$ αναφερόμαστε σε βασικό διάλυμα.

Το οξικό οξύ διαχέεται στον επιθηλιακό ιστό και ιοντίζεται σε μικρή ποσότητα (ασθενές οξύ) σχεδόν ακαριαία. Ο ιοντισμός του οξικού οξέος είναι μια αμφίδρομη χημική αντίδραση, που παράγει άλας και σε κατιόν υδρογόνου (πρωτόνιο), έχει το παρακάτω χημικό τύπο.



Όπως κάθε αμφίδρομη χημική αντίδραση, έτσι και η διάσπαση του οξικού οξέως, διέπεται από την αρχή του Le Châtelier, η οποία καθορίζει το τρόπο με τον οποίο οι παράγοντες που επιδρούν στη μετατόπιση της χημικής ισορροπίας, επιδρούν σε αυτή και ορίζεται ως εξής: "Όταν ένα σύστημα βρίσκεται σε κατάσταση χημικής ισορροπίας και επηρεαστεί ένας τουλάχιστον παράγοντας ισορροπίας: συγκέντρωση, πίεση, θερμοκρασία, τότε η ισορροπία μετατοπίζεται προς την κατεύθυνση εκείνη που τείνει να αναιρέσει τον παράγοντα που την επηρέασε".

Σύμφωνα με την αρχή του Le Châtelier, όταν ο ιοντισμός του οξικού οξέως επηρεάζεται από τη παρουσία πρωτονίων και μετατοπίζεται προς τα αντιδρώντα, όταν η ποσότητα αυτών είναι μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή που παράγεται από την χημική αντίδραση, με άλλα λόγια το pH είναι μικρό, δηλαδή το περιβάλλον όξινο.

Το οξικό οξύ, λοιπόν, στα νεοπλαστικά κύτταρα λόγω χαμηλής τιμής του pH παραμένει σε μεγαλύτερο βαθμό αδιάστατο απ' ότι στο περιβάλλον των φυσιολογικών κυττάρων και έτσι μπορεί επιλεκτικά να περάσει, με παθητική διάχυση την κυτταρική μεμβράνη των παθολογικών κυττάρων.

Στον εσωτερικό χώρο αυτών των κυττάρων εμφανίζεται παραπάνω ποσότητα κατιόντων υδρογόνων απ' ότι σε ένα φυσιολογικό κύτταρο. Τα κατιόντα υδρογόνου προκαλούν μετουσίωση των πρωτεϊνών του πυρήνα. Με τον όρο μετουσίωση, χαρακτηρίζεται το φαινόμενο της διάσπασης των δεσμών, που αποτελούν τις τετραδικές, τις τριαδικές και τις δευτερεύουσες δομές των πρωτεϊνών και των νουκλεϊκών οξέων. Κατά τη μετουσίωση, οι δεσμοί που έχουν αναπτυχθεί μεταξύ των πλευρικών ομάδων των αμινοξέων αποκόπτονται, με συνέπεια τη καταστροφή της τρισδιάστατης δομής κάθε πρωτεΐνης. Η δομή της πρωτεΐνης είναι άμεσα συνδεδεμένη με τη λειτουργικότητά της. Έτσι, η λειτουργικότητα της κάθε πρωτεΐνης καταστρέφεται, εφόσον δεν υπάρχει πλέον η τρισδιάστατη δομή της. Η μετουσίωση αυτή προκαλεί τοπικές αλλαγές στο δείκτη διάθλασης του πυρήνα των παθολογικών κυττάρων, ο οποίος επηρεάζει της ιδιότητες σκέδασης (ανακλαστικότητας) του ιστού οδηγώντας στην ανάπτυξη του φαινομένου λεύκανσης (το διαφανές γίνεται αδιαφανές). Η μετουσίωση των πρωτεϊνών είναι ένα αντιστρεπτό φαινόμενο, με αποτέλεσμα να χαρακτηρίζεται και το φαινόμενο της λεύκανσης με τον ίδιο όρο. Αυτό σημαίνει πως με τη πάροδο λίγων λεπτών ο ιστός επανακτά το αρχικό του χρώμα. Για αυτή τη διαδικασία υπεύθυνες είναι οι αντλίες του κυττάρου που επαναφέρουν το pH στα φυσιολογικά του επίπεδα.

Στην συνέχεια το οξικό οξύ κινείται προς τα κατώτερα κυτταρικά στρώματα του επιθηλίου όπου η προαναφερθείσα διαδικασία επαναλαμβάνεται, μέχρι την κατανάλωση του οξικού οξέως ή την διαρροή του στο στρώμα (το κατώτερο επίπεδο του επιθηλίου). Με βάση τα προαναφερθέντα, η ένταση της λεύκανσης (μέγιστο των δυναμικών καμπυλών) εξαρτάται από τον βαθμό κάλυψης του επιθηλίου από παθολογικά κύτταρα, χαρακτηριστικό το οποίο μέχρι τώρα εκτιμάται μόνο ιστολογικά. Επίσης, οι ταχύτητες ανάπτυξης και απόσβεσης του φαινομένου της λεύκανσης (κλίσεις των δυναμικών καμπυλών) εξαρτώνται από το pH στον εξωκυττάριο χώρο και από την λειτουργικότητα των μηχανισμών ρύθμισης του ενδοκυττάριου pH , τα οποία δεν μπορούν να εκτιμηθούν ιστολογικά.

Είναι λοιπόν φανερό ότι η μέτρηση και η μοντελοποίηση των δυναμικών οπτικών χαρακτηριστικών της λεύκανσης μπορεί να προσφέρει πληροφορίες για την δομή και την λειτουργικότητα του επιθηλίου σε μία μόνο εξέταση η οποία γίνεται μη παρεμβατικά. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η ιστολογία δεν μπορεί να δώσει πληροφορίες για τις λειτουργικές διαταραχές αλλά ούτε και για τις μορφολογικές σε ένα τόσο μεγάλο αριθμό σημείων του επιθηλίου αντικειμενικά επιλεγμένων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5, ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΦΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Το σύστημα δυναμικής φασματικής απεικόνισης, ΔΦΑ (Dynamic spectral imaging, Dysis) βασίζεται σε μια καινούργια μέθοδο Μοριακής απεικόνισης *in vivo* ανίχνευσης προκαρκινικών αλλοιώσεων επιθηλιακών ιστών. Με τον όρο '*in vivo*' χαρακτηρίζουμε πειράματα που γίνονται πάνω σε ιστούς, οι οποίοι βρίσκονται 'εν ζωή' χωρίς να έχουν αφαιρεθεί από τον οργανισμό στον οποίο ανήκουν. Πειράματα που πραγματοποιούνται σε ιστούς οι οποίοι διατηρούνται ζωντανοί τεχνητά, σε βιολογικά εργαστήρια ονομάζονται '*ex vivo*', ενώ όσες διαδικασίες έχουν να κάνουν με νεκρούς ιστούς οι οποίοι βρίσκονται σε γυάλινα πλακίδια ή δοκιμαστικούς σωλήνες ονομάζονται '*in vitro*'.

Η τεχνολογία ΔΦΑ βασίζεται στην *in vivo* μέτρηση και μοντελοποίηση των δυναμικών και φασματικών χαρακτηριστικών της οπισθοσκεδαζόμενης από τον ιστό οπτικής ακτινοβολίας. Οπισθοσκεδαζόμενη ακτινοβολία είναι εκείνη η οποία όταν συναντήσει κάποιον σκεδαστή, επιστρέφει προς τη κατεύθυνση από την οποία προήλθε. Η σκεδαζόμενη ακτινοβολία μετράται ως συνάρτηση της έντασης και του χρόνου σε περισσότερα από δύο εκατομμύρια σημεία του pixel. Κάθε pixel αντιστοιχεί σε κάθε σημείο του ιστού (χωρική ανάλυση μονο-κυτταρικού επιπέδου).[26]

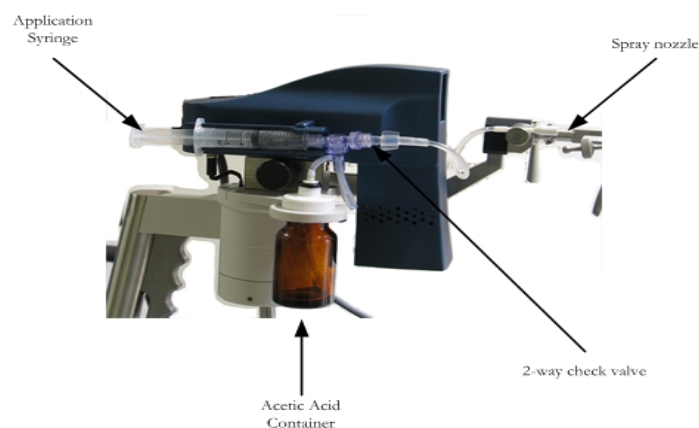
ΤΑ ΥΛΙΚΑ ΜΕΡΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ, ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Το Σύστημα Δυναμικής Φασματικής Απεικόνισης αποτελείται από τα παρακάτω παρουσιάζεται στη παρακάτω εικόνα.



ΕΙΚΟΝΑ 18 ΣΥΣΤΗΜΑ ΔΙΑΦΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

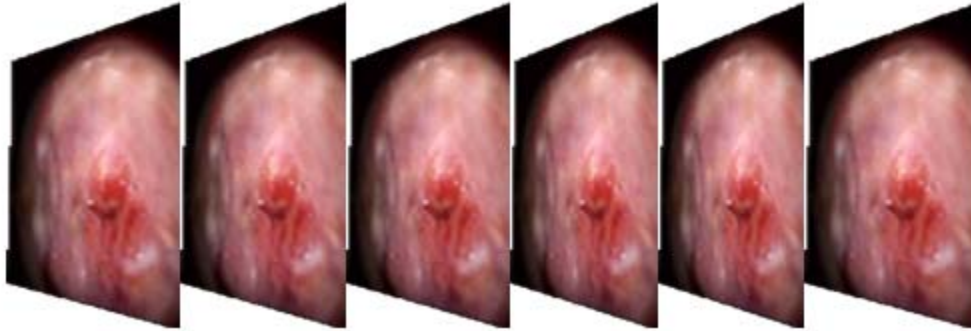
Αποτελείται από (1) μια υπερφασματική κάμερα (CCD) η οποία έχει ανάλυση 1024x68, 8bit ανά κανάλι. Η κάμερα αρχίζει τη καταγραφή των εικόνων, όταν ενεργοποιείται ο αισθητήρας ο οποίος βρίσκεται στο έμβολο που μεταφέρει το οξικό οξύ από το φυαλίδιο στο σωληνάκι. Το οξικό οξύ είναι 0.5 M συγκέντρωσης (3-5%). Η καταγραφή των στιγμιότυπων σταματά στα 250 δευτερόλεπτα.



ΕΙΚΟΝΑ 19 ΤΜΗΜΑ (1) ΑΠΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΔΙΑΦΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

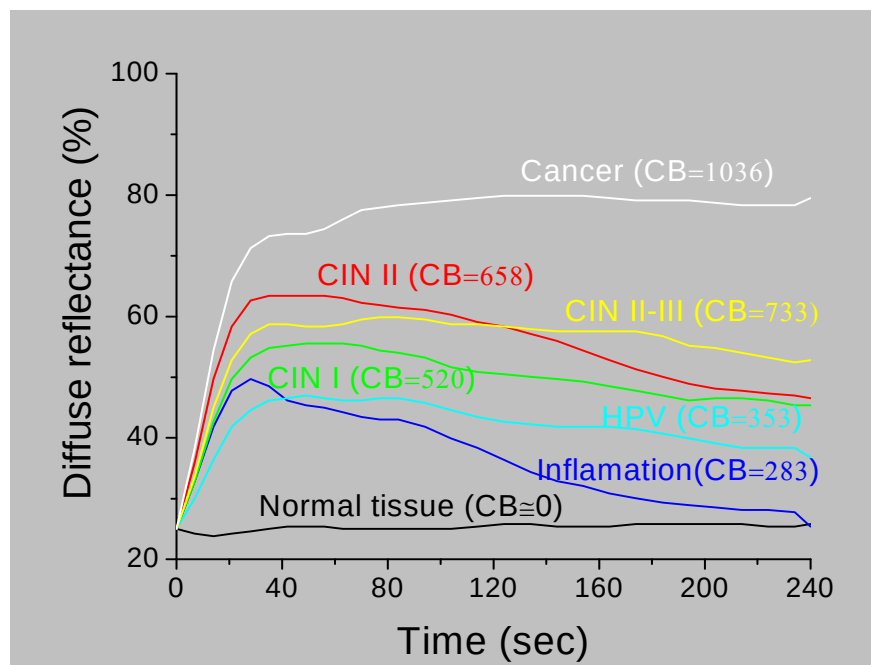
Όλο αυτό το σύστημα είναι τοποθετημένο σε μια βάση η οποία περιέχει την μονάδα ελέγχου του συστήματος cru (2).

Η έξοδος του συστήματος προβάλεται σε μια οθόνη (3) μέσω ενός ψευδοχρωματικού χάρτη. Το σύστημα ΔΦΑ φτιάχνει το ψευδοχρωματικό χάρτη σύμφωνα με τις πληροφορίες που έχει συλλέξει από τα στιγμιότυπα εικόνων, τα οποία έχουν τη παρακάτω μορφή.



ΕΙΚΟΝΑ 20 ΣΤΙΓΜΙΟΤΥΠΑ ΕΙΚΟΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΚΑΜΕΡΑ CCD

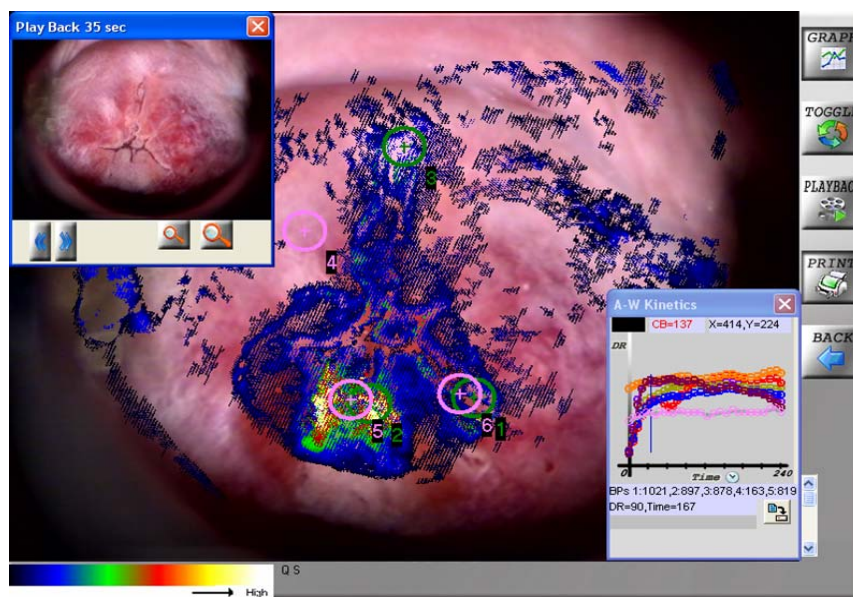
Κάθε pixel της εικόνας, έχει μια διαφορετική ένταση κάθε χρονική στιγμή. Έτσι, έχουμε συνδυασμούς έντασης και χρόνου οι οποίοι μας δίνουν της παρακάτω γραφικές για τα pixel.



ΕΙΚΟΝΑ 21 Ένταση 7 διαφορετικών pixel της εικόνας σε σχέση με το χρόνο

Υπολογίζοντας τη περιοχή κάτω από τη καμπύλη (Area Under Curve) για κάθε pixel, έχουμε τη πληροφορία που χρειαζόμαστε έτσι ώστε να δημιουργήσουμε μια κλίμακα

ψευδοχρωμάτων, σχηματίζοντας έτσι ένα τεχνητό χάρτη ο οποίος υπερτίθεται της εικόνας του τραχήλου της μήτρας. Έτσι, ανιχνεύεται η ύπαρξη νεοπλασίας, 'τακτοποιείται' ο βαθμός επικινδυνότητας, οριοθετείται η βλάβη και καθοδηγείται η θεραπεία της. Ακολουθεί εικόνα του ψευδοχρωματικού μας χάρτη. [27]



ΕΙΚΟΝΑ 22 ΨΕΥΔΟΧΡΩΜΑΤΙΚΟΣ ΧΑΡΤΗΣ ΥΣΤΕΡΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΞΕΤΑΣΗ

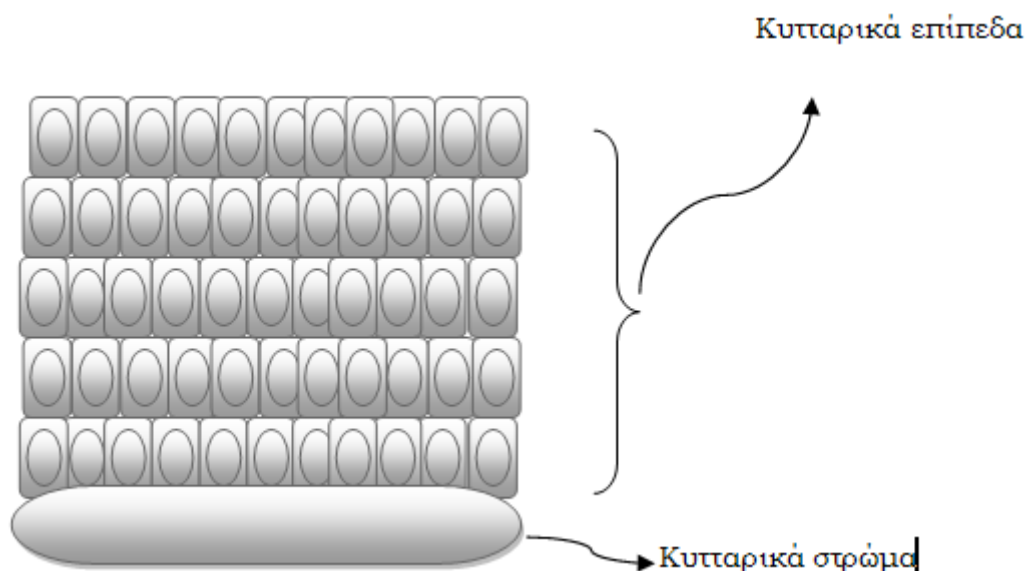
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6, ΤΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Ένα βιολογικό μοντέλο είναι μια προσομοίωση των φυσικών λειτουργιών των βιολογικών μονάδων μέσω μαθηματικών εξισώσεων. Έχουμε υλοποιήσει ένα βιολογικό μοντέλο που υποστηρίζει πλήρως το πείραμα το οποίο πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια έγχυσης οξικού οξέως στο επιθήλιο του τραχήλου της μήτρας, και τις διεργασίες που πραγματοποιούνται ύστερα από αυτή. Το μοντέλο είναι βασισμένο στη διαμερισματική μοντελοποίηση που αναπτύχθηκε στο κεφάλαιο 1^ο.

Κάθε κυτταρικό επίπεδο αποτελείται από ένα κύτταρο. Το κάθε κύτταρο θεωρείται ένας ξεχωριστός χώρος και επικοινωνεί με το περιβάλλον του μέσω μιας ημιπερατής μεμβράνης (κυτταρική μεμβράνη). Ο χώρος γύρω από το κύτταρο αποτελεί ένα διαφορετικό διαμέρισμα. Το ποσό των κυτταρικών επιπέδων που αποτελούν το επιθήλιο ποικίλει ανάλογα με το επίπεδο υγείας του ιστού. Σε περίπτωση της δυσπλασίας πρώτου βαθμού (CIN I) έχουμε μικρό αριθμό κυτταρικών επιπέδων, ενώ σε περίπτωση δυσπλασίας δεύτερου ή τρίτου βαθμού δυσπλασίας (CIN II, CIN III) το πλήθος των κυτταρικών επιπέδων αυξάνεται.

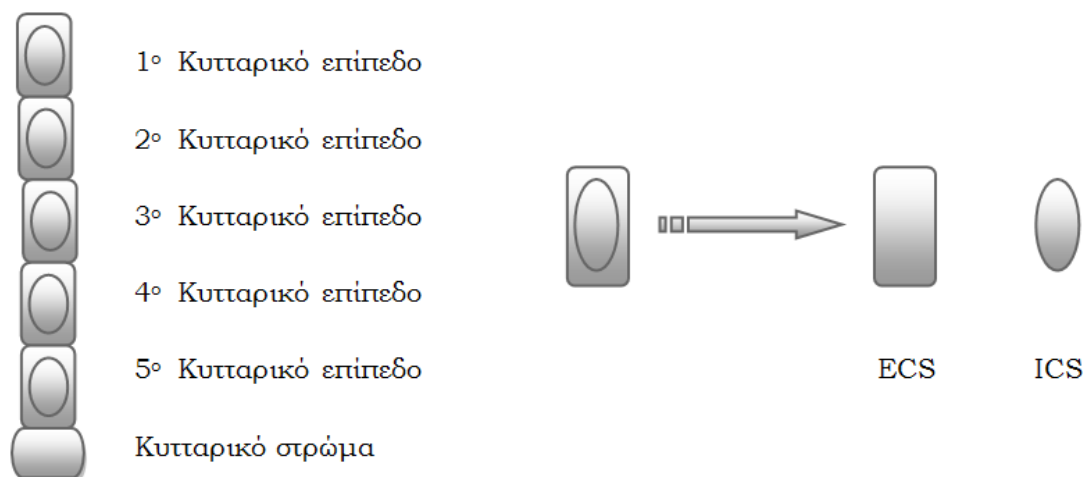
Έστω, ότι έχουμε ένα επιθήλιο με πέντε κυτταρικά επίπεδα.



ΕΙΚΟΝΑ 23 ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΟΡΦΗ ΤΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ 1

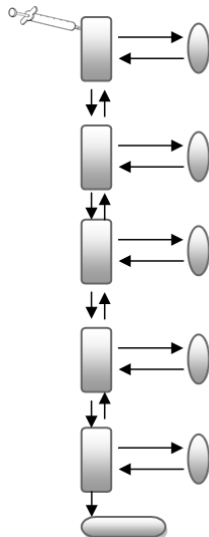
Το μοντέλο μας αναγνωρίζει το νεοπλαστικό επιθήλιο σαν μια κατακόρυφη τομή του παραπάνω σήματος (εικόνα 17). Και σε κάθε κυτταρικό επίπεδο αναγνωρίζει τον χώρο

του κυττάρου, τον εσωκυττάριο χώρο (Intra-Cellular Space) και το περιβάλλοντα χώρο του, τον εξωκυττάριο (Extra-Cellular Space) (εικόνα 18).



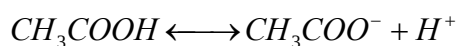
ΕΙΚΟΝΑ 24 ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΟΡΦΗ ΤΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ 2

Στο επιθήλιο γίνεται έγχυση οξικού οξέως (Acetic Acid). Το μοντέλο μας προσωμοιώνει τη κίνηση του οξικού οξέως από το 1ο κυτταρικό δυσπλαστικό επίπεδο, στον εξωκυττάριο χώρο, στο χώρο μέσα στο κύτταρο, στο επόμενο κυτταρικό επίπεδο κ.ο.κ. έως ότου το οξικό οξύ καταλήξει στο στρώμα ή καταναλωθεί.

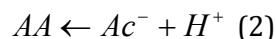
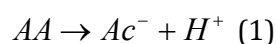


ΕΙΚΟΝΑ 25 ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

Θεωρούμε ότι το περιβάλλον στο οποίο διαχέεται το οξικό οξύ είναι υδατικό, δηλαδή αποτελείται μόνο από μόρια νερού. Έτσι έχουμε ένα υδατικό διάλυμα, το οποίο έχει ως δραστική ουσία το οξικό οξύ, το οποίο διαχέεται στον ιστό. Διάχυση είναι η καθαρή κίνηση διαλυτών από μια περιοχή με υψηλή συγκέντρωση διαλύματος σε μια περιοχή με χαμηλή συγκέντρωση. Με τον όρο συγκέντρωση αναφερόμαστε στην αναλογία ποσότητα δραστικής ουσίας και ποσότητα διαλύματος. Το ασθενές οξύ σχεδόν ιοντίζεται σχεδόν ακαριαία έτσι έχουμε το φαινόμενο της διάστασης. Δηλαδή, πραγματοποιείται μια αμφίδρομη χημική αντίδραση η οποία έρχεται πολύ γρήγορα σε χημική ισορροπία, σε σχέση με το χρόνο που λαμβάνει χώρα όλη η διαδικασία του πειράματος.



Στην ουσία, έχουμε τη πραγματοποίηση δύο χημικών αντιδράσεων με δύο διαφορετικές ταχύτητες, που καταλήγουν να γίνουν ίδιες.



Η ταχύτητα κάθε αντίδρασης (1), (2) σε περιβάλλον νερού, εξαρτάται από τους παράγοντες που επηρεάζουν τη χημική ισορροπία. Σύμφωνα με την αρχή Le Châtelier η χημική ισορροπία επηρεάζεται όταν μεταβληθεί τουλάχιστον ένας από τους παρακάτω παράγοντες: θερμοκρασία, πίεση, ποσότητα σωμάτων που λαμβάνουν μέρος στη χημική αντίδραση. Στο πείραμά μας, προϋποθέτει η θερμοκρασία και η πίεση περιβάλλοντος παραμένουν σταθερές και το μόνο που μπορεί να μεταφέρει την ισορροπία είναι η αλλαγή στη συγκέντρωση των προϊόντων ή των αντιδρώντων λόγω μεταφορά των σωμάτων από τον εξωκυττάριο στον εσωκυττάριο χώρο και αντίστροφα. Η κάθε μια από τις παραπάνω χημικές αντιδράσεις έχει τη δική της σταθερά ρυθμού παραγωγής. Έστω, k_1 για την (1) και k_2 (2). Τότε, ισχύουν οι παρακάτω μαθηματικές εξισώσεις:

$$[AA] \cdot k_1 = [Ac^-] \cdot [H^+]$$

$$[Ac^-] \cdot [H^+] \cdot k_2 = [AA]$$

Την ακριβή τιμή των k_1 και k_2 δε τις γνωρίζουμε και διαφέρουν από πείραμα σε πείραμα γιατί εξαρτώνται από όλους τους παράγοντες που εξαρτώνται και οι ταχύτητες της αντίδρασης. Η μαθηματική εξίσωση που μας πληροφορεί για τη συγκέντρωση των αντιδρώντων στη κατάσταση ισορροπίας είναι η σταθερά της χημικής ισορροπίας, K_a η οποία εξαρτάται μόνο από τη θερμοκρασία.

$$K_a = \frac{k_1}{k_2} = \frac{[Ac^-] \cdot [H^+]}{[AA]}$$

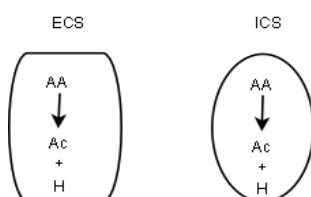
Κάθε χρονική στιγμή, όχι μόνο στη κατάσταση ισορροπίας, η ποσότητα των σωμάτων που λαμβάνουν μέρος στη χημική αντίδραση μπορεί να υπολογιστεί μέσω του βαθμού ιοντισμού. Ο βαθμός ιοντισμού (a) δηλώνει το ποσοστό του αντιδρώντος, σε εμάς οξικού οξέως (AA) το οποίο παρέμεινε αδιάστατο. Όταν επέλθει χημική ισορροπία, τότε το ποσοστό του μη διστώμενου οξικού οξέως έχει το μαθηματικό τύπο [5]:

$$a = \frac{[H]}{[H] + K_a}$$

Επειδή αναφερόμαστε σε ποσοστό, το εύρος τιμών του a είναι $[0,1]$. Προφανώς, το ποσοστό της διστώμενης ποσότητας υπολογίζεται από το $1 - a$. Όταν το οξύ είναι ασθενές, τότε το a λαμβάνει μεγάλες τιμές, ενώ όταν το a έχει μικρή τιμή, αντιλαμβανόμαστε ότι έχουμε να διαχειριστούμε ένα ισχυρό οξύ.

Σημειώνουμε, ότι η αρχική συγκέντρωση των υδρογόνων εξαρτάται άμεσα από το ph , όπως έχει ήδη αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο.

Προφανώς, η διάσταση του οξικού οξέως πραγματοποιείται και στον εξωκυττάριο και στον ενδοκυττάριο χώρο.



ΕΙΚΟΝΑ 26 ΙΟΝΤΙΣΜΟΣ ΟΞΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Ο τρόπος με τον οποίο αυτά τα δύο διαφορετικά διαμερίσματα επικοινωνούν μεταξύ τους διέπεται από το νόμο της όσμωσης. Το φαινόμενο της όσμωσης πραγματοποιείται όταν έχουμε δυο χώρους, οι οποίοι περιέχουν υγρά με διαφορετικές συγκεντρώσεις μεταξύ τους και επικοινωνούν με μια ημιπερατή μεμβράνη. Όσμωση είναι η καθαρή κίνηση των κατιόντων υδρογόνου (H^+) από μία περιοχή με χαμηλή συγκέντρωση

διαλυτών σε μία περιοχή με ψηλότερη συγκέντρωση διαλυτών διαμέσου μιας ημιπερατής μεμβράνης. Ο εξωκυττάριος χώρος, έχει υψηλότερη συγκέντρωση διαλύματος απ' ό,τι ο εσωκυττάριος την ίδια χρονική στιγμή γιατί η έγχυση γίνεται πρώτα στον εξωκυττάριο και μετά στον εσωκυττάριο χώρο. Οξικό οξύ όταν διαχέεται στον ιστό διαταράσσει την ισορροπία του κυττάρου και εκείνο με τη σειρά του ξεκινά τη διαδικασία της όσμωσης για να ξεπεράσει τη διαταραχή.

Από τη βιβλιογραφία [24] γνωρίζουμε ότι στη κυτταρική μεμβράνη εμφανίζεται διαφορά δυναμικού, λόγω περίσσειας θετικού φορτίου στο εσωτερικό του κυττάρου. Έτσι, η διέλευση μη φορτισμένων ή αρνητικά φορτισμένων σωματιδίων μέσα στο κύτταρο επιτρέπεται, ενώ θετικά φορτισμένα σωματίδια δε μπορούν να εισέλθουν σε αυτό. Τα μόρια του οξικού οξέος και τα ανιόντα οξικού άλατος μεταφέρονται από τον εξωκυττάριο χώρο στον εσωκυττάριο, ενώ τα κατιόντα υδρογόνου, όχι. Η ποσότητα πρωτονίων που υπάρχει στο εσωτερικό του κυττάρου είναι αποκλειστικά λόγω διάστασης του οξικού οξέος, και προφανώς η διαφορά δυναμικού τα ευνοεί να εξέλθουν στον περιβάλλοντα χώρο.

ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

ΡΥΘΜΟΣ ΑΛΛΑΓΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΟΞΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΛΟΓΩ ΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΔΙΑΧΥΣΗΣ.

Σύμφωνα με το βιοφυσικό μοντέλο μας, έχουμε ένα μόριο οξικού οξέως το οποίο παράγει οξικό άλατος και ιόντα υδρογόνου. Αν υποθέσουμε ότι οι κινητικές του οξικού οξέως είναι πάντα σε ισορροπία (steady state, ss), τότε η παθητική διάχυση μεταξύ δύο διαμερισμάτων με διαφορετικούς όγκους, έξω και μέσα στο κύτταρο (V_{out} , V_{in}), τα οποία είναι χωρισμένα με πορώδης μεμβράνη (pm) επιφάνειας A_{pm} , διέπεται από το πρώτο νόμο του Fick [17]. Ο πρώτος νόμος του Fick εκφράζει το ρυθμό μεταφοράς μάζας (τη ροή) ανάμεσα σε δύο διαμερίσματα που έχουν διαφορετικές συγκεντρώσεις, τα οποία επικοινωνούν μεταξύ τους με πορώδη μεμβράνη και ορίζεται μαθηματικά, ως εξής:

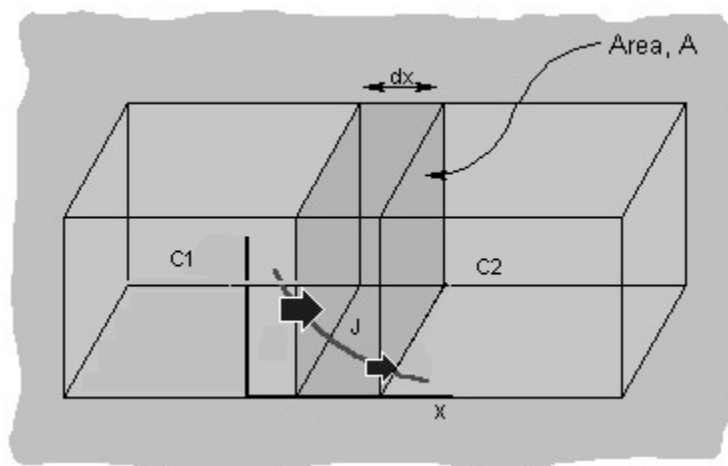
$$J_x = -D \frac{dC}{dx}$$

Όπου:

- J_x , η ροή από τον ένα χώρο διάχυσης στον άλλον.

- ο Με μονάδες μέτρησης $\frac{mol}{m^2 \cdot s}$
- D , σταθερά διάχυσης, ή σταθερά αναλογικότητας.
 - ο Με μονάδες μέτρησης $\frac{m^2}{s}$
- $\frac{dC}{dx}$, η αλλαγή στη συγκέντρωση ($C_1 - C_2$) σε ένα διάστημα dx .
 - ο Με μονάδες μέτρησης $\frac{mol}{m^3}$

Ακολουθεί σχηματική αναπαράσταση της ροής από ένα διαμέρισμα με συγκέντρωση C_1 σε ένα άλλο με συγκέντρωση C_2 για μια απόσταση dx .



ΕΙΚΟΝΑ 27 ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΠΑΡΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΝΟΜΟΥ FICK

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η ροή που δημιουργείται από τον εξωκυττάριο στον εσωκυττάριο χώρο, λόγω διαφορετικής συγκέντρωσης οξικού οξέος (AA) είναι:

$$J_{pm,AA}^{out \rightarrow in} = -Dk_s/d \cdot \dot{C}_{AA,in}^{ss} = P_{pm,AA} (C_{AA,out} - C_{AA,in}) \quad (1)$$

Όπου:

- D , είναι ο συντελεστής διάχυσης του οξικού οξέος.
- k_s , είναι ο συντελεστής διαμερισμάτων του οξικού οξέος σε υδάτινο περιβάλλον.
- d , το μήκος της πορώδους μεμβράνης.

- $\dot{C}_{AA,in}$, είναι ο ρυθμός της αλλαγής (πρώτη παράγωγος) της συγκέντρωσης του οξικού οξέος στο εσωτερικό του κυττάρου.
- $P_{pm,AA}$, είναι η διαπερατότητα του οξικού οξέος μέσω της προόδους μεμβράνης.

Το ποσοστό της αλλαγής της συγκέντρωσης σε κατάσταση ισορροπίας μπορεί να υπολογιστεί απο τη εξίσωση (1) πολλαπλασιάζοντας με το πηλίκο επιφάνειας/ όγκου ($\rho_{pm} = \frac{A_{pm}}{V}$). Στη δική μας περίπτωση ο ρυθμός αλλαγής συγκέντρωσης του οξικού οξέος στον εσωκυττάριο χώρο ($\dot{C}_{AA,ICS}$) και στον εξωκυττάριο χώρο ($\dot{C}_{AA,ECS}$) λόγω ενδομεμβρανικής παθητικής διάχυσης δίνεται από τους παρακάτω τύπους.

$$\dot{C}_{AA,ICS}^i = \rho_{m,ICS} J_{m,AA}^{ECS \rightarrow ICS} = \rho_{m,ICS} P_{m,AA} (C_{AA,ECS}^i - C_{AA,ICS}^i) \quad (2)$$

$$\dot{C}_{AA,ECS}^i = \rho_{m,ECS} J_{m,AA}^{ICS \rightarrow ECS} = \rho_{m,ECS} P_{m,AA} (C_{AA,ICS}^i - C_{AA,ECS}^i) \quad (3)$$

Όπου:

- $\rho_{m,ECS}$ και $\rho_{m,ICS}$ είναι η επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης (A_m) στα διαμερίσματα με όγκους V_{ECS} (εξωτερικά του κυττάρου) και V_{ICS} (εσωτερικά του κυττάρου) αντίστοιχα.
- $P_{m,AA}$ είναι η διαπερατότητα του οξικού οξέος στη μεμβράνη του κυττάρου.
- i , είναι ο αριθμός του κυτταρικού επιπέδου.

Η διάχυση μεταξύ των κυτταρικών επιπέδων, όπως έχουμε αναφέρει, γίνεται μέσω σφιχτών δεσμών και υπολογίζεται πάλι από την εξίσωση (1). Εντούτοις, υπο τη προϋπόθεση ότι οι διαστάσεις ενός πόρου σφιχτού δεσμού κυμαίνεται σε τιμές (4.9-7 Å) και ότι οι διαστάσεις του μορίου του οξικού οξέος έχουν παρόμοιο μέγεθος (3 Å), είναι φανερό ότι ο συντελεστής διάχυσης είναι πολύ μικρότερος απ'ότι σε μια μαζική μια λύση (bulk solution). Χρησιμοποιώντας την εξίσωση Renkin [18] μπορούμε να περιγράψουμε τη διαπερατότητα μιας τέτοιας διαδικασίας διάχυσης με εμπόδια, όπως του οξικού οξέως (P_{AA}^H) ως ακολούθως:

$$P_{AA}^H = N\pi r^2 D_{AA}^{bulk} F(\alpha / r) / d \cdot (1 - \alpha / r^2) / (1 - \alpha_w / r^2) \quad (4)$$

Όπου:

- N , το πλήθος των πόρων.
- r , η διάμετρος του πόρου.
- D_{AA}^{bulk} , ο συντελεστής διάχυσης του οξικού οξέος σε bulk solution .
- d , το μήκος του πόρου.
- a , η μοριακή διάμετρος του οξικού οξέος.
- a_w , η μοριακή διάμετρος του νερού.
- $F(a/r)$, είναι ο εμποδισμένος συντελεστής μεταξύ οξικού οξέος και σφιχτής και έχει μαθηματικό τύπο: $F(a/r) \approx 1 - 2,104(a/r) + 2,089(a/r)^3 - 0,948(a/r)^5$.

Κατά συνέπεια, για το i -ιοστό κυτταρικό επίπεδο, ο ρυθμός μεταβολής της συγκέντρωσης οξικού οξέως στον εξωκυττάριο χώρο ($\dot{C}_{AA,ECS}^i$) λόγω διάχυσης από το προηγούμενο κυτταρικό επίπεδο ($i-1$) και προς το επόμενο ($i+1$) είναι:

$$\begin{aligned}\dot{C}_{AA,ECS}^i &= \rho_{ij,ECS} \left(J_{ij,AA}^{i-1 \rightarrow i} + J_{ij,AA}^{i+1 \rightarrow i} \right) = \\ &= \rho_{ij,ECS} \left(P_{ij,AA} \left(C_{AA,ECS}^{i-1} - C_{AA,ECS}^i \right) + P_{ij,AA} \left(C_{AA,ECS}^{i+1} - C_{AA,ECS}^i \right) \right) \quad (5)\end{aligned}$$

Όπου:

- $\rho_{ij,ECS}$, το πηλίκο της επιφάνειας που καλύπτει ο σφιχτός δεσμός (A_{ij}) προς τον όγκο του εξωκυττάριου διαμερίσματος (V_{ECS}). $\rho_{ij,ECS} = \frac{A_{ij}}{V_{ECS}}$
- $P_{ij,AA}$, είναι η διαπερατότητα του οξικού οξέος από τον εμποδισμένο σφιχτό δεσμό.

ΡΥΘΜΟΣ ΑΛΛΑΓΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΙΟΝΤΩΝ ΛΟΓΩ ΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΔΙΑΧΥΣΗΣ.

Είναι προφανές ότι η διάχυση των ιόντων (Ac^- , H^+) οφείλεται στο βαθμό του χημικού ιοντισμού (χημική διάσταση) και στη διαφορά δυναμικού. Θεωρώντας ότι το ηλεκτρικό πεδίο ανάμεσα στις δύο πλευρές τις κυτταρικής μεμβράνης είναι σταθερό (ΔV), υπολογίζουμε τη ροή της ηλεκτρικής διάχυσης διαμέσου πορόδους μεμβράνης ($J_{pm,s}$ με

$s = H^+$ ή $s = Ac^-$, ανάλογα σε ποιό ιόν αναφερόμαστε) σύμφωνα με το τύπο των Goldman-Hodgkin-Katz [19].

$$J_{pm,s} = \frac{z_s^2 F \Delta V_{pm}}{RT} \frac{1}{1 - e^{\frac{z_s^2 F \Delta V}{RT}}} P_{pm,s} \left(C_{s,out} - C_{s,in} e^{\frac{z_s^2 F \Delta V}{RT}} \right) \quad (6)$$

Όπου:

- $\rho_{pm,s}$, η διαπερατότητα μέσω της κυτταρικής μεμβράνης για κάθε ιόν, ανάλογα τη περίπτωση.
- $C_{s,out}$, η συγκέντρωση του αντίστοιχου ιόντος στον εξωκυττάριο χώρο.
- $C_{s,in}$, η συγκέντρωση του αντίστοιχου ιόντος στον εσωκυττάριο χώρο.
- z_s , το χημικό σθένος του ιόντος.
- F , η σταθερά του Faraday.
- ΔV_{pm} , η τάση διαμέσου της μεμβράνης.
- R , η σταθερά του αντίστοιχου αερίου.
- T , η θερμοκρασία.

Ακόμα και αν υπάρχει διάκριση των κατιόντων (των θετικά φορτισμένων ιόντων, στη παρούσα κατάσταση αναφερόμαστε σε πρωτόνια H^+) και των ανιόντων (των αρνητικά φορτισμένων ιόντων, στη δική μας περίπτωση Ac^-) στους σφιχτούς δεσμούς, θεωρούμε ότι και τα δύο ιόντα διέρχονται από το ίδιο κανάλι αντίστασης. Σε αντίθεση, το ανιόν άλατος (Ac^-) στη διάχυσή του θεωρείται εμποδισμένο στο κανάλι (από την εξίσωση (6) $P_{ij,Ac^-} = P_{Ac^-}^H$) λόγω της μοριακής του διάστασης [4]. Κατα συνέπεια, από την εξίσωση (6) μπορούμε να συνάγουμε ότι το ποσοστό αλλαγής της συγκέντρωσης των ιόντων (s) στον εξωκυττάριο χώρο και για κάθε κυτταρικό επίπεδο, λόγω της διαδρομής τους από τους σφιχτούς δεσμούς, το οποίο έχει τη παρακάτω μαθηματική εξίσωση:

$$\begin{aligned}
\dot{C}_{s,ECS}^i &= \rho_{tj,ECS} \left(J_{tj,s}^{i-1 \rightarrow i} + J_{tj,s}^{i+1 \rightarrow i} \right) = \\
&= \rho_{tj,ECS} \frac{z_s^2 F \Delta V_{tj}}{RT} \frac{1}{1 - e^{\frac{z_s^2 F \Delta V_{tj}}{RT}}} \cdot \\
&\cdot \left(P_{tj,s} \left(C_{s,ECS}^{i-1} - C_{s,ECS}^i e^{\frac{z_s^2 F \Delta V_{tj}}{RT}} \right) + P_{tj,s} \left(C_{s,ECS}^{i+1} - C_{s,ECS}^i e^{\frac{z_s^2 F \Delta V_{tj}}{RT}} \right) \right) \quad (7)
\end{aligned}$$

Μπορούμε εύστοχα να υποθέσουμε ότι η παρόμοια διατύπωση ισχύει και για τη παθητική διάχυση των ιόντων στο εσωτερικό του κυττάρου. Σε αυτή τη περίπτωση μόνο το ανιόν Ac^- μπορεί να διαχυθεί ηλεκτρικά, λόγω της υπάρχουσας διαφοράς δυναμικού στη κυτταρική μεμβράνη. Ο ρυθμός μεταβολής της συγκέντρωσής του οξικού άλατος στο εσωτερικό και στο εξωτερικό του κυττάρου δίνεται από τους παρακάτω τύπους αντίστοιχα:

$$\begin{aligned}
\dot{C}_{Ac^-,ICS}^i &= \rho_{m,ICS} J_{m,Ac^-}^{ECS \rightarrow ICS} = \\
&= \rho_{m,ICS} \frac{z_{Ac^-}^2 F \Delta V_m}{RT} \frac{P_{m,Ac^-}}{1 - e^{\frac{z_{Ac^-}^2 F \Delta V_m}{RT}}} \left(C_{Ac^-,ECS}^i - C_{Ac^-,ICS}^i e^{\frac{z_{Ac^-}^2 F \Delta V_m}{RT}} \right) \quad (8)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\dot{C}_{Ac^-,ECS}^i &= \rho_{m,ECS} J_{m,Ac^-}^{ICS \rightarrow ECS} = \\
&= \rho_{m,ECS} \frac{z_{Ac^-}^2 F \Delta V_m}{RT} \frac{P_{m,Ac^-}}{1 - e^{\frac{z_{Ac^-}^2 F \Delta V_m}{RT}}} \left(C_{Ac^-,ICS}^i - C_{Ac^-,ECS}^i e^{\frac{z_{Ac^-}^2 F \Delta V_m}{RT}} \right) \quad (9)
\end{aligned}$$

ΕΝΕΡΓΩΣ ΡΟΗ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΡΟΗ

Η εξώθηση του οξικού οξέος από στη κυτταρική διάχυση και στο κυτταρικό στρώμα ρέουν ομοκατευθυντικά. Και οι δύο είναι ανάλογες προς τη συγκέντρωση της εγγενούς διαχεόμενης διαλυμένης ουσίας και του ποσοστού που περνά διαμέσω της μεμβράνης [17]. Στην απλή πιθανή περίπτωση και οι δύο ροές μπορούν να περιγραφούν από την απλή εξίσωση:

$$J = k_{pm} \cdot C_s$$

Όπου:

- k_{pm} , σταθερά αναλογικότητας που έχει τις μονάδες διαπερατότητας ($\frac{cm}{s}$).
- C_s , η συγκέντρωση της μεταφερόμενης διαλυμένης ουσίας.

Επομένως, ο ρυθμός αλλαγής συγκέντρωσης που περιλαμβάνει αντλίες ($\dot{C}_{H^+,p}$) και διάχυση στο κυτταρικό στρώμα ($\dot{C}_{s,v}$, με 's' να αντιπροσωπεύει τις ουσίες AA, Ac^-, H^+) θα περιγράφονται αντίστοιχα από τις παρακάτω εξισώσεις.

$$\dot{C}_{H^+,p} = \rho_p J_{p,H^+} = k_p C_{H^+,ICS} \quad (10)$$

$$\dot{C}_{s,v}^{ECS} = \rho_v J_{s,v} = k_v C_{s,ECS} \quad (11)$$

Όπου:

- J_{p,H^+} , είναι η ροή εξώθησης των πρωτονίων.
- k_p , σταθερά αναλογικότητας για τα πρωτόνια.
- k_v , σταθερά αναλογικότητας για το κυτταρικό στρώμα.
- ρ_p , είναι η αναλογία $\frac{\text{επιφάνεια}}{\text{όγκος}}$ για την αντλία πρωτονίου.
- ρ_v , είναι η αναλογία $\frac{\text{επιφάνεια}}{\text{όγκος}}$ για το κυτταρικό στρώμα.

ΣΥΣΤΗΜΑ ΕΞΙΣΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ

Σύμφωνα με τους Boron και De Weer [5], η συγκέντρωση του ολικού (δυστάμενου και μή) οξικού οξέος στον εσωκυττάριο χώρο καθ'όλη τη χρονική διάρκεια, είναι το άθροισμα των συγκεντρώσεων της ενδοκυτταρικής διάχυσης μορίων οξικού οξέος και ανιόντων οξικού άλατος το οποίο ενώνεται με ελεύθερα κατιόντα υδρογόνου στο κυτταρόπλασμα έτσι ώστε να παραχθεί οξικό οξύ. Έτσι, από τις εξισώσεις (2) και (8) μπορούμε να εξάγουμε το ρυθμό αλλαγής της συγκέντρωσης του ολικού οξικού οξέος εσωτερικά του κυττάρου σε κάθε κυτταρικό επίπεδο ($\dot{C}_{TA,ICS}^i$) με το να πολλαπλασιάσουμε με την αναλογία $\frac{\text{επιφάνεια}}{\text{όγκος}}$ του εσωκυττάρου χώρου

$$(\rho_{m,ICS} = \frac{A_m}{V_{ICS}}).$$

$$\dot{C}_{TA,ICS}^i = \rho_{m,ICS} \left(J_{m,AA}^{ECS \rightarrow ICS_i} + J_{m,Ac^-}^{ECS \rightarrow ICS_i} \right) \quad (12)$$

Η μαθηματική εξίσωση που μας ενημερώνει για το ρυθμό αλλαγής της συγκέντρωσης των πρωτονίων στο εσωτερικό του κυττάρου, για κάθε κυτταρικό επίπεδο ($\dot{C}_{H^+,ICS}^i$) εξάγεται από τις εξισώσεις (2), (8), (10), και (13).

$$\dot{C}_{H^+,ICS}^i = -\frac{\ln 10^{C_{H^+,ICS}^i}}{\beta_{ICS}} \rho_{m,ICS} \left((1 - \alpha_{ICS}^i) J_{m,AA}^{ECS \rightarrow ICS_i} - \alpha_{ICS}^i J_{m,Ac^-}^{ECS \rightarrow ICS_i} - J_{p,H^+}^i \right) \quad (14)$$

Όπου:

- $-\ln 10^{C_{H^+,ICS}^i}$, είναι το ph του διαλύματος.
- β_{ICS} , είναι η δύναμη της ενδοκυτταρικής κατανάλωσης των πρωτονίων, η οποία ορίζεται μαθηματικώς ως εξής: $\beta_{ICS} = -\frac{dC_{H^+,ICS}^i}{dpH_{ICS}^i}$.
- a_{ICS}^i , το ποσοστό του μη διεσπασμένου οξικού οξέος στον εσωκυττάριο χώρο.

Εργαζόμενοι όπως και στον εσωκυττάριο χώρο, υπολογίζουμε και το ρυθμό αλλαγής συγκέντρωσης του συνολικού οξικού οξέος στον εξωκυττάριο χώρο για κάθε κυτταρικό επίπεδο ($\dot{C}_{TA,ECS}^i$). Υπάρχουν έξι ροές οι οποίες συμβάλλουν. Αυτές οι ροές είναι του οξικού οξέος και του οξικού άλατος μεταξύ εσωκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου διαμέσω της κυτταρικής μεμβράνης λόγω του δυναμικού που δημιουργείται, μεταξύ προηγούμενου με τρέχοντος κυτταρικού επιπέδου, μεταξύ τρέχοντος και επόμενου κυτταρικού επιπέδου μέσω σφιχτών δεσμών. Έτσι, από τις εξισώσεις (3), (5), (7), (9) έχουμε το μαθηματικό τύπο:

$$\dot{C}_{TA,ECS}^i = \rho_{m,ECS} \left(J_{m,AA}^{ICS \rightarrow ECS_i} + J_{m,Ac^-}^{ICS \rightarrow ECS_i} \right) + \rho_{tj} \left(J_{tj,AA}^{i-1 \rightarrow i} + J_{tj,Ac^-}^{i-1 \rightarrow i} + J_{tj,AA}^{i+1 \rightarrow i} + J_{tj,Ac^-}^{i+1 \rightarrow i} \right) \quad (15)$$

Επαναλαμβάνουμε, χρησιμοποιώντας τώρα την εξίσωση (6), αλλά τώρα για την εξωκυττάρια συγκέντρωση και ομοίως με την εξίσωση (14) μπορούμε να γράψουμε τη μαθηματική έκφραση του ρυθμού μεταβολής της συγκέντρωσης των κατιόντων υδρογόνων στον εξωκυττάριο χώρο για κάθε κυτταρικό επίπεδο ($\dot{C}_{H^+,ECS}^i$)

$$C_{H^+, ECS}^i = -\frac{\ln 10^{C_{H^+, ECS}^i}}{\beta_{ECS}} \left[\rho_{m, ECS} \left((1 - \alpha_{ICS}^i) J_{m, AA}^{ICS \rightarrow ECS_i} - \alpha_{ICS}^i J_{m, Ac^-}^{ICS \rightarrow ECS_i} + J_{p, H^+}^i \right) + \right. \\ \left. + \rho_{tj} \left((1 - \alpha_{ECS}^i) J_{tj, AA}^{i-1 \rightarrow i} - \alpha_{ECS}^i J_{tj, Ac^-}^{i-1 \rightarrow i} + J_{tj, H^+}^{i-1 \rightarrow i} + \right. \right. \\ \left. \left. + (1 - \alpha_{ECS}^i) J_{tj, AA}^{i+1 \rightarrow i} - \alpha_{ECS}^i J_{tj, Ac^-}^{i+1 \rightarrow i} + J_{tj, H^+}^{i+1 \rightarrow i} \right) \right] \quad (16)$$

Στο τελευταίο κυτταρικό επίπεδο (λίγο πριν το κυτταρικό στρώμα) στις εξισώσεις (15) και (16) ότι έχει σχέση με το επόμενο κυτταρικό επίπεδο (ότι έχει συντελεστή $i+1$) αντικαθίστανται από τη διάχυση που εκφράζει την απορροή των διαλυμένων ουσιών στο κυτταρικό στρώμα από την εξίσωση (11). Η σύνοψη των εξισώσεων (12), (14), (15), (16) περιγράφουν το διαφορικό σύστημα του βιοφυσικού μοντέλου που έχουμε αναπτύξει.

Τιμές παραμέτρων [24]

Parameter	Value	Unit
pH _{ECS}	7.2	-
pH _{ICS}	6.8	-
ICS volume (V _{ICS})	3375	μm ³
ECS volume (V _{ECS})	90	μm ³
Cell area (A _{cell})	225	μm ²
TJ area (A _{tj})	0.45	μm ²
P _{AA} ^m	70	μm/s
P _{Ac} ^m	67	pm/s
P _{AA} ^{tj}	0.97	μm/s
P _{Ac} ^{tj}	1.1	μm/s
P _H ^{tj}	25	μm/s
Intracellular buffering (β)	-10 – -50	mM
Pumping rate (k _p)	50 – 150	μM/s
ΔV _m , ΔV _{tj}	-50	mV
AA ionization constant at 37°C (K _a)	10 ^{-5.1}	-
F	9.648 x 10 ⁴	C.mol ⁻¹
R	8.314	J.mol ⁻¹ K ⁻¹
T	310	K
Z _{Ac}	-1	-
Z _H	1	-

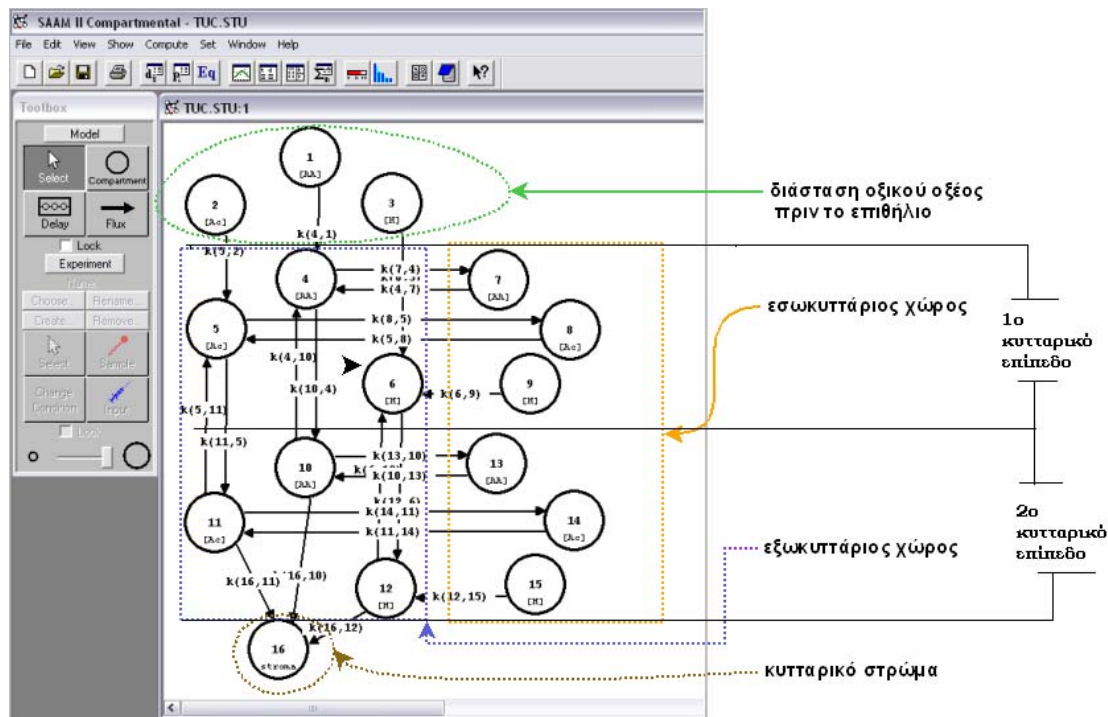
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7, ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ

SAAM II

Το πιο διαδεδομένο λογισμικό εφαρμογής διαμερισματικών μοντέλων στο εμπόριο είναι το το SAAM II (Simulation Analysis and Modeling Software for Kinetic Analysis). Εμείς δουλέψαμε με την έκδοση v1.2, η οποία παρέχει δύο διαφορετικούς τρόπους υλοποίησης μαθηματικών εξισώσεων: τον αριθμητικό (numerical) και το διαμερισματικό (compartmental). Το ενδιαφέρον το δικό μας είναι στο δεύτερη εκδοχή του λογισμικού. Σε αυτή την εκδοχή του SAAM II, έχουμε να εργαστούμε σε ένα λευκό καμβά στον οποίο μπορούμε να τοποθετήσουμε διαμερίσματα και καθυστερήσεις. Με το τρόπο που εμείς επιθυμούμε τα διαμερίσματα και οι καθυστερήσεις ενώνονται με ροές. Το δικό μας μοντέλο δεν έχει να κάνει με κάποια καθυστέρηση, έτσι δε χρησιμοποιήθηκε αυτή η επιλογή. Ύστερα από τη τοποθέτηση και ένωση των διαμερισμάτων με ροές (επιλογή model στο SAAM II), για να παραχθούν αποτελέσματα θα πρέπει να περάσουμε στη διαδικασία του πειράματος (επιλογή experiment SAAM II). Εδώ, θέτονται τιμές στις παραμέτρους του μοντέλου, αρχικοποιούνται οι αρχικές τιμές των διαμερισμάτων (μέσω αλλαγής κατάστασης ή εξωτερικής έγχυσης), υλοποιούνται συναρτήσεις οι οποίες λαμβάνουν μέρος στο μοντέλο ως ροές, κυρίως, και λαμβάνονται δείγματα (samples) από τα διαμερίσματα όπου αυτό κρίνεται χρήσιμο.

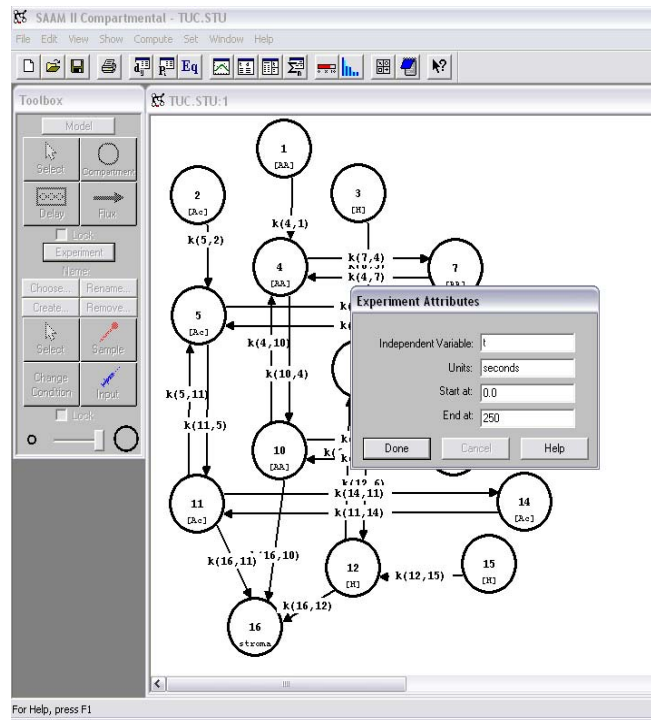
Θεωρούμε ότι έχουμε ένα επιθήλιο με δύο κυτταρικά επίπεδα. Γίνεται έγχυση οξικού οξέως, η οποία πραγματοποιείται σχεδόν ακαριαία. Έτσι, αρχικά έχουμε τρία διαφορετικά διαμερίσματα: ένα για το μή διυστάμενο οξικό οξύ (AA), ένα για το οξικό άλας (Ac^-) και ένα για τα υδρογόνα (H^+). Η ποσότητα κάθε διαμερίσματος εκφράζει τη συγκέντρωση των σωμάτων. Μέσω ροών, μεταφέρονται στον εξωκυττάριο χώρο (ECS), και ύστερα στον εσωκυττάριο (ICS) του πρώτου κυτταρικού επιπέδου. Κάθε χώρος από αυτούς αποτελείται επίσης από τρία διαφορετικά διαμερίσματα τα οποία φιλοξενούν ακριβώς τις αντίστοιχες ουσίες. Ύστερα, η μεταφορά των ουσιών γίνεται στο δεύτερο κυτταρικό επίπεδο (μέσω ροών) στον εξωκυττάριο χώρο και ύστερα στον εσωκυττάριο χώρο. Από το εξωκυττάριο χώρο του δεύτερου επιπέδου οι ουσίες ρέουν στο κυτταρικό στρώμα. Ακολουθεί εικόνα που παρουσιάζει την υλοποίηση του μοντέλου [20] [21].



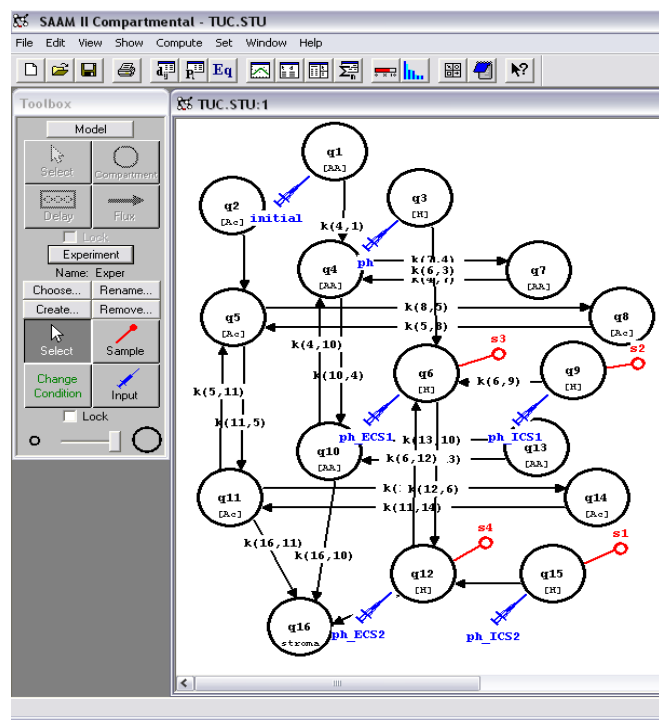
ΕΙΚΟΝΑ 28 ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΣΤΟ SAAM II

Περνάμε στη διαδικασία του πειράματος, επιλέγοντας τη χρονική του διάρκεια. Το φαινόμενο το οποίο μελετάμε διαρκεί 250 δευτερόλεπτα (Εικόνα 2). Δίνουμε αρχική συγκέντρωση οξικού οξέως 5,0 M μέσω εργαλείου έγχυσης που μας παρέχει το SAAM II. Αρχικοποιούμε τα διαμερίσματα που εκφράζουν τη συγκέντρωση των υδρογόνων σύμφωνα με το αρχικό pH και επίσης, λαμβάνουμε δείγματα από αυτά έτσι ώστε να γνωρίζουμε το ποσοστό του μή διυστάμενου οξικού οξέως σύμφωνα με το τύπο

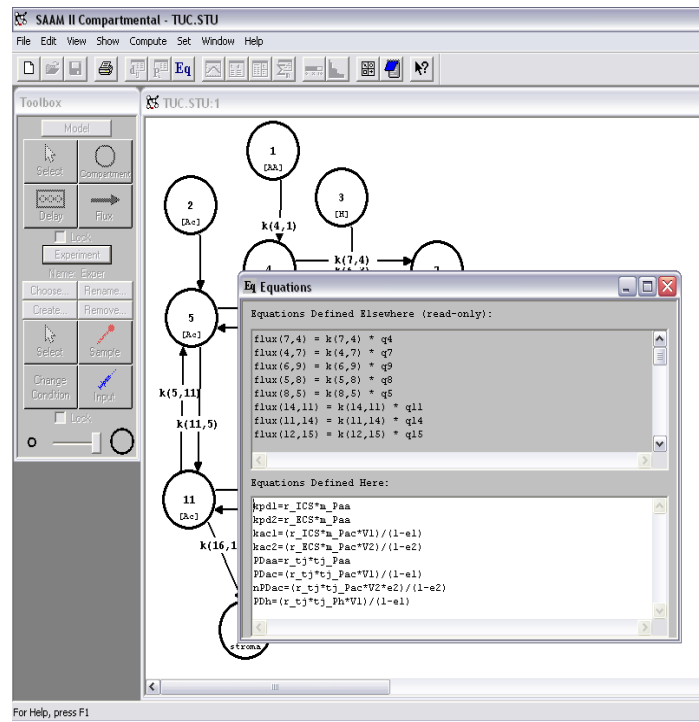
$$a = \frac{[H]}{[H] + Ka} \text{ που αναλύθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο (Εικόνα 2).}$$



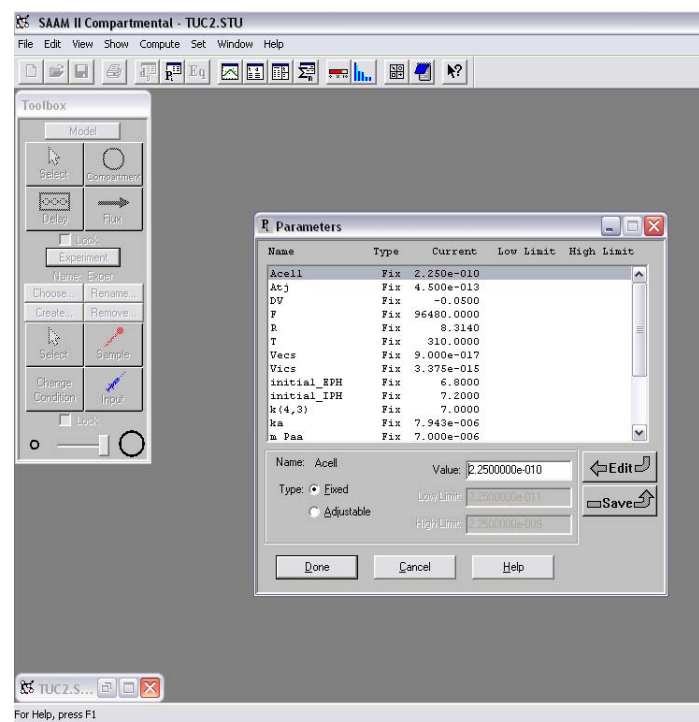
ΕΙΚΟΝΑ 29 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΧΡΟΝΟΥ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ ΣΤΟ SAAM II



ΕΙΚΟΝΑ 30 ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ ΣΤΟ SAAM II



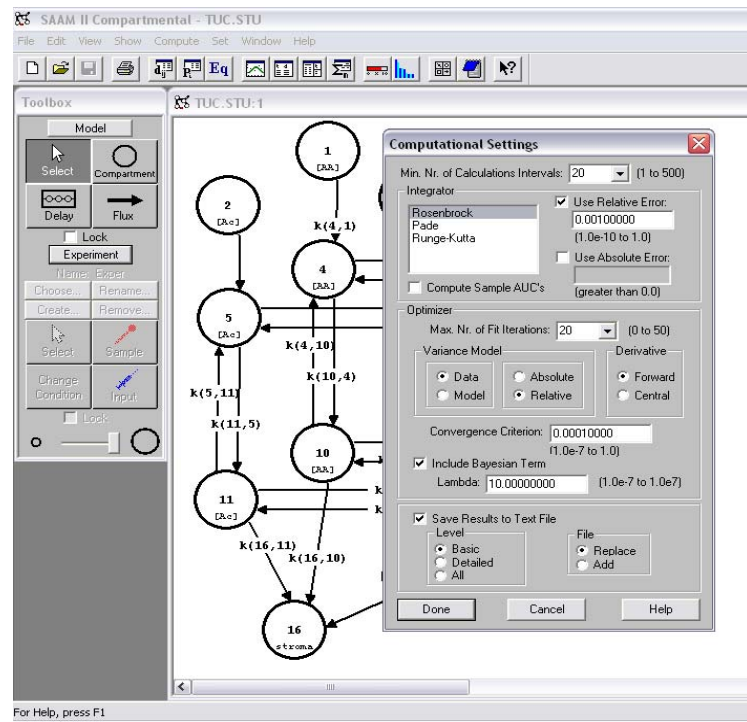
ΕΙΚΟΝΑ 31 ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΝΑΡΤΗΣΕΩΝ ΣΤΟ SAAM II



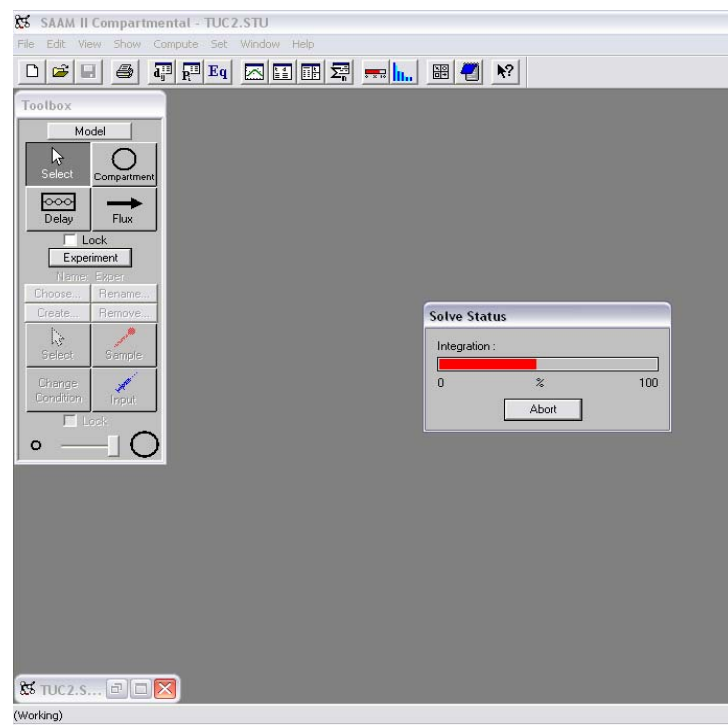
ΕΙΚΟΝΑ 32 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΤΙΜΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΟ SAAM II

Θέτουμε τιμές στις ροές, είτε σταθερές είτε συναρτήσεις, όπου χρειάζονται. Για την υλοποίηση των συναρτήσεων, ανοίγουμε το παράθυρο διαλόγου 'Eq' (Εικόνα 31). Τέλος, τοποθετούμε τιμές στις παραμέτρους (Εικόνα 32) και πριν προχωρήσουμε στην προσομοίωση του πειράματος, επιλέγουμε την ολοκληρωμένη μέθοδο 'Rosenbrock' του SAAM II, γιατί είναι κατάλληλη για δύσκαμπτα μοντέλα (stiff models) όπως το δικό μας

(Εικόνα 6). Έπειτα, προχωράμε στη προσομοίωση του πειράματος μέσω του 'solve' (Εικόνα 7).



ΕΙΚΟΝΑ 33 ΕΠΙΛΟΓΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΣΤΟ SAAM II



ΕΙΚΟΝΑ 34 ΕΠΙΛΥΣΗ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ ΣΤΟ SAAM II

Με το SAAM II προσπαθήσαμε να ταυτοποιήσουμε τα αποτελέσματα του βιολογικού μοντέλου που έχει αναπτυχθεί σε περιβάλλον Matlab. Αρχικά έγινε εφαρμογή της

ακαριαίας διάστασης του οξικού οξέος. Ύστερα, έγινε προσπάθεια για την υλοποίηση των διαχύσεων μεταξύ εξωκυττάριου και εσωκυττάριου χώρου, καθώς και στα ενδιάμεσα κυτταρικά επίπεδα. Το SAAM II υποστηρίζει διαχύσεις ανάμεσα σε διαμερίσματα τα οποία περιέχουν ποσότητες ανεξάρτητες από συναρτήσεις που διαχειρίζονται τις ποσότητες άλλων διαμερισμάτων. Στη δική μας περίπτωση, οι ποσότητες των διαμερισμάτων υπολογίζονται από τον ακαριαίο ιοντισμό του οξικού οξέος καθώς και από τις μετακινήσεις που εμφανίζονται ανάμεσα στο κύτταρο και του περιβάλλοντα χώρο του. Το SAAM II δεν έχει τη δυνατότητα να υποστηρίξει μια τέτοια περίπτωση.

Επικοινωνήσαμε μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου με την εταιρεία η οποία ανέπτυξε το SAAM II και μας ενημέρωσε πως η πολυπλοκότητα των συναρτήσεων του μοντέλου μας, οι οποίες παράγουν ταυτόχρονα τη διάσταση του οξικού οξέος και τις διαχύσεις σε οριζόντιο και σε κατακόρυφο επίπεδο, είναι αρκετά υψηλή και ώστε να υλοποιηθεί με αυτό το λογισμικό. Έτσι, προχωρήσαμε στην βελτίωση και περαιτέρω ανάπτυξη των συναρτήσεων που περιγράφουν το μοντέλο μας με τη βοήθεια του Matlab.

ΛΥΝΟΝΤΑΣ ΔΙΑΦΟΡΙΚΕΣ ΕΞΙΣΩΣΕΙΣ ΣΤΟ MATLAB

Matlab, είναι ένα λογισμικό το οποίο υποστηρίζει προγράμματα γραμμένα σε γλώσσα προγραμματισμού Matlab η οποία είναι μια γλώσσα για τεχνικούς υπολογισμούς η οποία παρέχει διάφορους λύτες προς αριθμητικές λύσεις διαφορικών εξισώσεων κάθε είδους. Κατά βάση, αυτοί οι λύτες διαφοροποιούνται σε κατηγορίες, σύμφωνα με το συγκεκριμένο τους σκοπό. Μια από αυτές τις κατηγορίες απαρτίζουν οι λύτες για προβλήματα αρχικών τιμών (IVPs), για συνήθης διαφορικές εξισώσεις (ODEs) και για διαφορικές αλγεβρικές εξισώσεις (DAEs) [22].

Αυτοί οι λύτες, των συνήθων διαφορικών εξισώσεων και των διαφορικών αλγεβρικών εξισώσεων, εφαρμόζουν αριθμητικές μεθόδους ολοκλήρωσης για να λύσουν συνήθη διαφορικά προβλήματα με αρχικές τιμές. Ξεκινώντας με δεδομένους αρχικούς όρους, και με βηματισμό ένα χρονικό διάστημα, έχουμε τη παραγωγή λύσης σε κάθε χρονικό βήμα. Αν η λύση για ένα χρονικό βήμα ικανοποιεί το κριτήριο ανοχής σφάλματος του λύτη, τότε γίνεται καταχώρηση επιτυχημένου βήματος. Αλλιώς, είναι μια αποτυχημένη απόπειρα. Ο λύτης σε αυτή τη περίπτωση ελαττώνει το χρονικό βήμα και επαναλαμβάνει τη διαδικασία.

Βασικά, οι λύτες των συνήθων διαφορικών εξισώσεων και των διαφορικών αλγεβρικών εξισώσεων διαχωρίζονται σε δύο είδη. Στη μια υπάρχουν οι λύτες 'ode45', 'ode23', 'ode115', που είναι σχεδιασμένοι να λύνουν μη δύσκαμπτα (non stiff) προβλήματα, και

στην άλλη βρίσκονται οι 'ode15s', 'ode23s', 'ode23t', 'ode23tb', οι οποίοι προτίθενται για τη λύση δύσκαμπτων (stiff) προβλημάτων. Μη δύσκαμπτοι λύτες μπορούν να λύσουν δύσκαμπτα προβλήματα, μόνο που χρειάζονται πολύ ώρα να το κάνουν. Σε περίπτωση που εμφανίζεται υπερβολική καθυστέρηση, προτείνεται η χρήση ενός από τους δύσκαμπτους λύτες. Δεν είναι όλα τα δύσκολα προβλήματα δύσκαμπτα, αλλά όλα τα δύσκαμπτα προβλήματα είναι δύσκολα για τους λύτες που δεν είναι σχεδιασμένοι για αυτούς. Για όλα τα δύσκαμπτα προβλήματα, οι λύσεις μπορούν να αλλάξουν ανάλογα με τη χρονική διαβάθμιση, γεγονός άμεσα σχετιζόμενο με τα όρια ολοκλήρωσης, αλλά η λύση που μας ενδιαφέρει αλλάζει σε ένα πολύ μεγαλύτερο διάστημα. Μέθοδοι που δεν είναι σχεδιασμένοι για δύσκαμπτα προβλήματα είναι ατελέσφοροι στο διάστημα που η λύση αλλάζει αργά επειδή χρησιμοποιούν αρκετά μικρά χρονικά (χωρίς να είναι αναγκαίο) τα χρονικά βήματα είναι αρκετά μικρά να επιλύσουν τη γρήγορη πιθανή αλλαγή η οποία δεν υποστηρίζεται από αυτό [23].

Το βιολογικό μοντέλο που μελετάμε, αντιπροσωπεύεται από δύσκαμπτες μη γραμμικές, συνήθως διαφορικές εξισώσεις με δεδομένες αρχικές συνθήκες. Η γενική μορφή ενός συστήματος με συνήθως διαφορικές εξισώσεις είναι η εξής:

$$\begin{aligned} F(t, y, y') &= 0 \\ y(t_0) &= y_0 \end{aligned}$$

Από τη κατηγορία λυτών που είναι κατάλληλη για τη σωστή επίλυση τους επιλέχθηκε ο λύτης 'ode15s'. Αυτός ο λύτης υλοποιήθηκε από τους Mark W. Reichelt, Lawrence F. Shampine και Jacek Kierzenka και μπορεί να λύσει ένα ευρύ πακέτο αυτού του είδους τα προβλήματα, τα οποία έχουν τη παρακάτω μορφή [6].

$$\begin{aligned} M(t)y' &= f(t, y) \\ y(t_0) &= y_0 \end{aligned}$$

Όταν σε ένα τέτοιο σύστημα εμφανίζονται παράμετροι και συνήθως επιδιώκεται να μελετηθεί η εξάρτηση της λύσης σε σχέση με αυτές έχει τη παρακάτω μορφή:

$$\begin{aligned} M(t)y' &= f(t, y, u) \\ y(t_0) &= y_0 \end{aligned}$$

ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΤΑΛΛΗΛΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ

Σκοπός μας είναι να εισάγουμε μικρές διαταραχές στις εισόδους του συστήματος ώστε να έχουμε μια ακριβή και αναλυτική εικόνα για την έξοδο. Άλλωστε, οι τιμές των βιολογικών παραμέτρων που διαπραγματευόμαστε δεν έχει νόημα να αποκτήσουν τιμή η οποία θα έχει μεγάλη απόκλιση από την ονομαστική, γιατί ώστε να έχουν φυσική σημασία. Για παράδειγμα, η τιμή του όγκου στον εξωκυττάριο χώρο δε μπορεί να έχει μεγάλο εύρος πεδίου ορισμού για να έχει φυσική υπόσταση.

Η πολυπλοκότητα του πολυπαραμετρικού μας συστήματος, όχι τόσο λόγω μεγάλου αριθμού εισόδου, αλλά λόγω υλοποίησης, μας οδηγεί στην Ανάλυση Ευαισθησίας μέσω της παρατήρησης. Η δυσκολία στο να χρησιμοποιήσουμε εργαλεία που υπολογίζουν την Τοπική Ανάλυση Ευαισθησίας, την οποία αρχικά είχαμε ως στόχο και συγκεκριμένα την Σχετική Ανάλυση Ευαισθησίας, έγκειται στο ότι ήταν αδύνατος ο υπολογισμός της μερικής παραγώγου για τη μεταβλητή η οποία εκφράζει το πλήθος των κυτταρικών επιπέδων. Αυτό είναι επόμενο, γιατί η παράμετρος αυτή δεν συμμετέχει σαν προσθετικός ή πολλαπλασιαστικός παράγοντας στις διαφορικές εξισώσεις του μοντέλου μας. Εμφανίζεται ως όριο βρόγχου ο οποίος υπολογίζει το πλήθος των συναρτήσεων κάθε φορά που πραγματοποιούμε μια εξομοίωση. Είναι λογικό να μην γίνεται υπολογισμός του ρυθμού αλλαγής ενός ακέραιου αριθμού, με βάση της αλλαγή της εξόδου του μοντέλου, ο οποίος δεν εμπεριέχεται στον εσωτερικό υπολογισμό της εξόδου.

Η μελέτη μας αφορά τη Ανάλυση Ευαισθησίας όλων των Παραμέτρων εισόδου του μοντέλου και αυτό θα υλοποιηθεί με τη μέθοδο της παρατήρησης.

ΓΕΝΙΚΗ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ

Από το βιοφυσικό μας μοντέλο έχουμε εξάγει μια καμπύλη που εκφράζει τη συνολική συγκέντρωση των υδρογόνων στο εσωτερικό του κυττάρου, τη οποία έχουμε επιλέξει να έχει ίδια μορφή με μια καμπύλη συνολικής συγκέντρωσης υδρογόνων στο εσωτερικό κυττάρου όταν το επιθήλιο είναι σε με ενδιάμεση κατάσταση δυσπλασίας: πρώτου ή δεύτερου βαθμού (CIN I ή CIN II, αντίστοιχα). Η μορφή των καμπυλών της συνολικής συγκέντρωσης των υδρογόνων στον εσωκυττάριο χώρο στις διάφορες μορφές νεοπλασίας είναι γνωστές σε εμάς από τη βιοψία.

Έχοντας αυτή τη καμπύλη ως καμπύλη αναφοράς, θέλουμε να δούμε πως επηρεάζεται η μορφή της στις αλλαγές των τιμών των παραμέτρων. Ενδεικτικά, παίρνουμε 15 διαφορετικές τιμές για κάθε παράμετρο, τέτοιες ώστε οι τιμές αναφοράς να βρίσκονταν περίπου στο μέσω του διαστήματος αυτών των τιμών. Σημειώνουμε πως κάθε φορά διαταράσσουμε μόνο μια παράμετρο εισόδου και οι υπόλοιπες παραμένουν σταθερές.

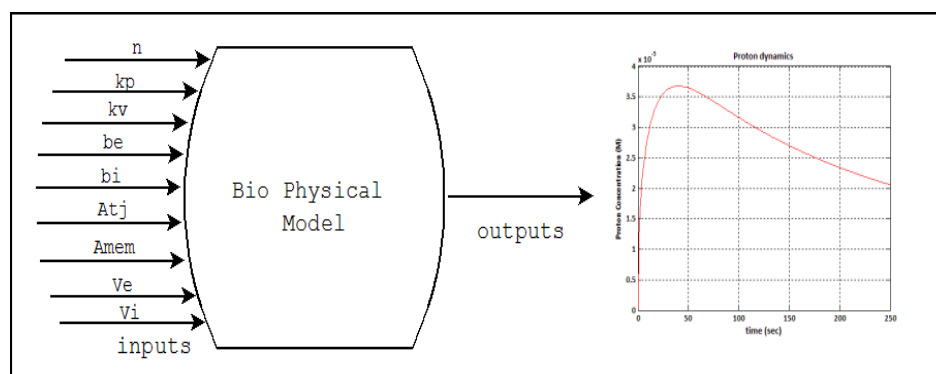
Στόχος μας, είναι να εξάγουμε μια ιεραρχία επιρροής των παραμέτρων αυτών στα κρίσιμα σημεία της καμπύλης. Για μας, κρίσιμα σημεία της καμπύλης είναι εκείνα τα οποία μπορούν να μας προσφέρουν γνώση για τη βιολογική κατάσταση του ιστού και αυτά είναι: Το μέγιστο ύψος που φθάνει η καμπύλη (peak), τη χρονική στιγμή που αυτή εμφανίζεται (time to max), η κλίση ανόδου (gradient up) και η κλίση καθόδου (gradient down). Σημειώνουμε ότι η κλίση της καθόδου αλλάζει σε κάποια χρονική στιγμή και έτσι τη διαχωρίζουμε σε πρώτη (gradient down1) και δεύτερη κλίση καθόδου (gradient down2) με κριτήριο την ελάχιστη τιμή της. Εργαζόμαστε με κλίση σημείων και έτσι, η κλίση ανόδου υπολογίζεται από τη μέση τιμή των παραγώγων των σημείων της καμπύλης από την αρχική χρονική στιγμή ως τη στιγμή που εμφανίζεται η μέγιστη τιμή της. Ύστερα, αρχίζει η κάθοδος της καμπύλης. Η καμπυλότητα της καθόδου αλλάζει εκεί όπου ελαχιστοποιείται η πρώτη παράγωγος της καμπύλης, ύστερα από τη χρονική στιγμή που εμφανίζει το μέγιστο ύψος. Έτσι διαχωρίζουμε τη πρώτη και τη δεύτερη κλίση καθόδου. Αυτές προκύπτουν από τη μέση τιμή των κλίσεων των σημείων από τη χρονική στιγμή που αρχίζει η κάθοδος ως τη στιγμή που αλλάζει η κλίση και από τη χρονική στιγμή που αλλάζει η κλίση ως τη τελική χρονική στιγμή, αντίστοιχα.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΡΟΣ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Οι παράμετροι που συντελούν στην ανάπτυξη του μοντέλου διαχωρίζονται σε λειτουργικές και δομικές. Λειτουργικές παράμετροι είναι εκείνες που ευθύνονται για τη λειτουργία του ιστού, όπως σταθερές κατανάλωσης πρωτονίων, σταθερά αποβολής πρωτονίων από τον εσωτερικό στον εξωτερικό χώρο ή σταθερά απορροής προϊόντων και αντιδρώντων του ιοντισμού του οξικού οξέως από το επιθήλιο στο κυτταρικό στρώμα. Δομικές είναι οι παράμετροι που αφορούν τη δομή του ιστού, όπως μέγεθος κυττάρου (όγκος και επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης), μέγεθος εξωκυττάρου χώρου (όγκος) και μέγεθος σφιχτού δεσμού αυτών (επιφάνεια).

Εμείς θέλουμε να μελετήσουμε την Ευαισθησία των Παραμέτρων εισόδου του μοντέλου (οι οποίες είναι εννιά σε αριθμό) σε σχέση με την συνολική συγκέντρωση των υδρογόνων στο εσωτερικό του κυττάρου που είναι η έξοδος του μοντέλου η οποία μελετάμε. Παρουσιάζονται με τη σειρά εισαγωγής τους στο μοντέλο.

1. Αριθμός κυτταρικών επιπέδων (n).
2. Σταθερά αποβολής πρωτονίων από το εσωτερικό του κυττάρου (kp).
3. Σταθερά απορροής ουσιών χημικής αντίδρασης από το επιθήλιο στο κυτταρικό στρώμα (kv).
4. Σταθερά κατανάλωσης πρωτονίων στον εξωκυττάριο χώρο (be).
5. Σταθερά κατανάλωσης πρωτονίων στον εσκυττάριο χώρο (bi).
6. Επιφάνεια σφηχτού δεσμού (Atj).
7. Επιφάνεια κυτταρικής μεμβράνης ($Amem$).
8. Όγκος εξωκυττάριου χώρου (Ve).
9. Όγκος εσωκυττάριου χώρου (Vi).



ΕΙΚΟΝΑ 35 ΕΙΣΟΔΟΙ, ΕΞΟΔΟΙ ΜΟΝΤΕΛΟΥ

ΤΙΜΕΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

Η τιμή του πλήθους των κυτταρικών επιπέδων είναι ένας ακέραιος αδιάστατος αριθμός. Η ελάχιστη τιμή που μπορεί να λάβει είναι το 2 (ακαριαία διάσταση οξικού οξέος στο εξωτερικό του επιθηλίου και ένα κυτταρικό επίπεδο) και η μέγιστη, θεωρητικά όσο μεγάλη εμείς επιθυμούμε. Η βιβλιογραφία αναφέρει πως ένας καρκινικός ιστός μπορεί να έχει ως και 25 κυτταρικά επίπεδα ως μέγιστο αριθμό, λόγω διόγκωσης [24].

Η σταθερά αποβολής κατιόντων υδρογόνου από το εσωτερικό περιβάλλον του κυττάρου στο εξωτερικό στην ουσία είναι ένας αριθμός που πολλαπλασιάζεται με τη

συγκέντρωση των υδρογόνων στον εσωκυττάριο χώρο σε κάθε κυτταρικό επίπεδο, όπως έχουμε δει και στο μαθηματική παρουσίαση του μοντέλου. Έτσι, εκφράζει ποσοστό λαμβάνοντας θετικές τιμές στο διάστημα $[0,1]$ [25]. Η μονάδες της k_p είναι σε $\mu M / s$. Όπου $M = \frac{mole}{lit}$, η μονάδα μέτρησης των συγκεντρώσεων στο μοντέλο μας.

Οι τιμές που λαμβάνει παράμετρος k_n μας είναι άγνωστη. Η βιβλιογραφία δεν αναφέρει κάποια πληροφορία, αλλά με το μαθηματικό τρόπο που την έχουμε εισάγει στο μοντέλο μας εκφράζει και αυτή ποσοστό απώλειας των ουσιών που παίρνουν μέρος στη διάσταση του οξικού οξέος. Έτσι, δίνουμε τιμές θετικές στο διάστημα $[0,1]$ με μονάδες μέτρησης $\mu M / s$.

Η παράμετρος b_e λαμβάνει αρνητικές τιμές, ώστε όταν πολλαπλασιασθή με τον αρνητικό σε τιμή παράγοντά της (βλέπε μαθηματικό μοντέλο) να μας δίνει μια θετική τιμή στη ροή κατανάλωσης. Προφανώς η κατανάλωση με αρνητική τιμή δεν εκφράζει κατανάλωση, αλλά προσθήκη. Επειδή η παράμετρος b_e βρίσκεται στο παρανομαστή, όσο μικρότερη είναι, τόσο μεγαλύτερη είναι η ροή κατανάλωσης. Οι τιμές του κυμαίνονται από -0.1 ως $-100 mV$, σύμφωνα με κάποιες πειραματικές μετρήσεις. Ακριβώς η ίδια λογική εφαρμόζεται και στη διαχείριση της παραμέτρου b_i .

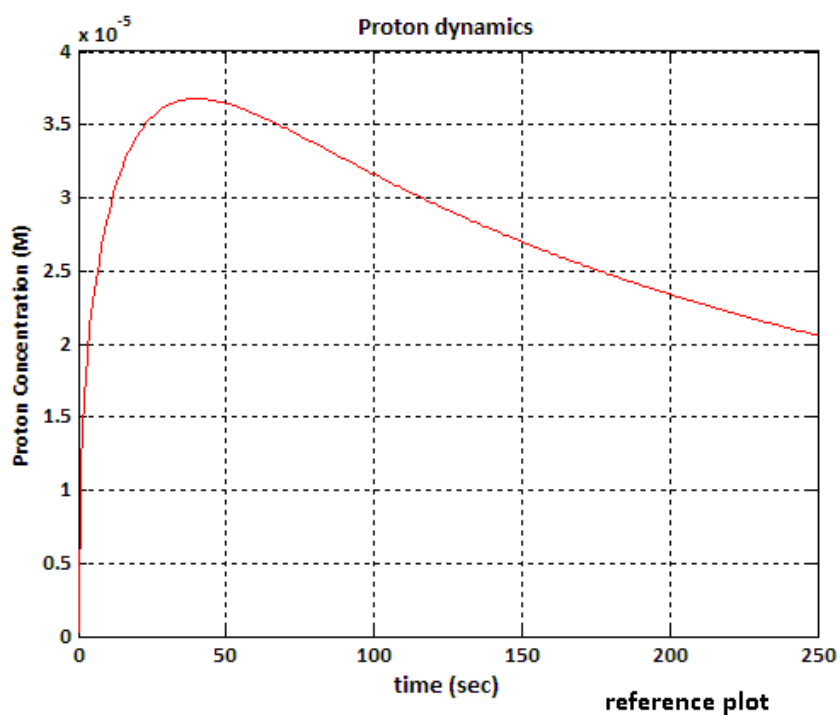
Η επιφάνεια του σφιχτού δεσμού σύμφωνα με τη βιβλιογραφία έχει τιμή $A_{tj} = 800 * 0.45 \mu m^2$ [24]. Σύμφωνα με της πληροφορίες από τη βιβλιογραφία [24], οι υπόλοιπες παράμετροι έχουν τις παρακάτω τιμές: $A_{mem} = 225 \mu m^2$, $V_e = 90 \mu m^3$, $V_i = 3375 \mu m^3$.

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

Η καμπύλη που έχουμε ως καμπύλη αναφοράς, για 7 κυτταρικά επίπεδα, παράγεται για από τον παρακάτω συνδυασμό τιμών.

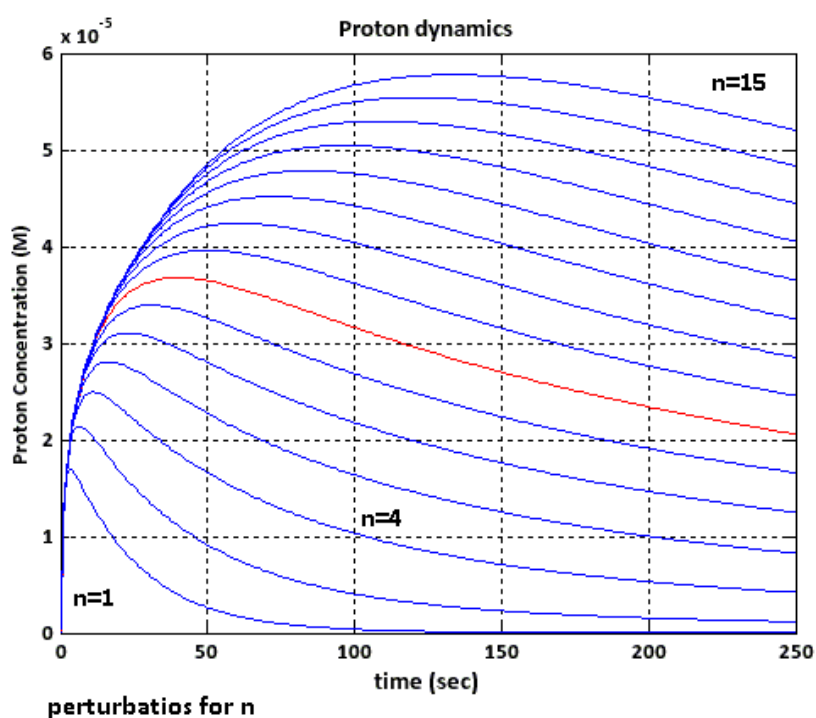
παράμετροι	n	kp	kv	be	bi	Atj	Amem	Ve	Vi
τιμές	7	0.090	0.06	-9e-2	-9e-4	8.1e-11	2.25e-10	9e-17	3.375e-15

Για το παραπάνω συνδυασμό τιμών παραμέτρων έχουμε την ακόλουθη γραφική παράσταση.



ΕΙΚΟΝΑ 36 ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ ΣΤΟΝ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΟ ΧΩΡΟ

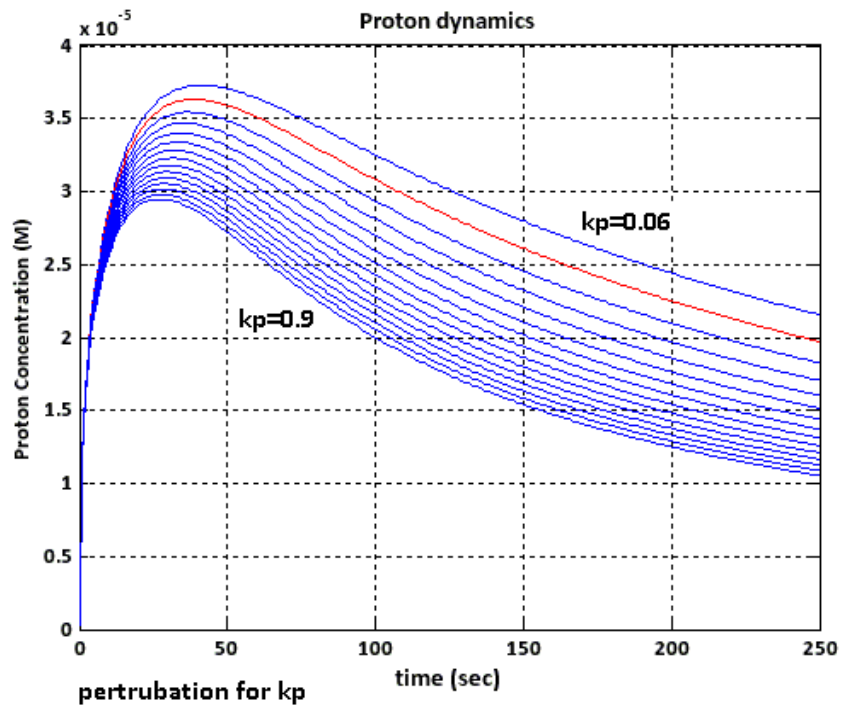
1. Πρώτη παράμετρος (n).Εργαζόμαστε με τη πρώτη παράμετρο εισόδου του μοντέλου n . Ακολουθεί πίνακας που αντιστοιχεί στις τιμές των κυτταρικών επιπέδων και γραφική παράσταση με όλες τις καμπύλες εξόδου που παράγονται για τις αντίστοιχες τιμές. Σημειώνουμε ότι η καμπύλη αναφοράς εμφανίζεται με κόκκινο χρώμα. Ομοίως εργαζόμαστε και για τις υπόλοιπες παραμέτρους.



value n
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

ΕΙΚΟΝΑ 37 ΈΞΟΔΟΣ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΓΙΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΕΙΣΟΔΟΥ Ν

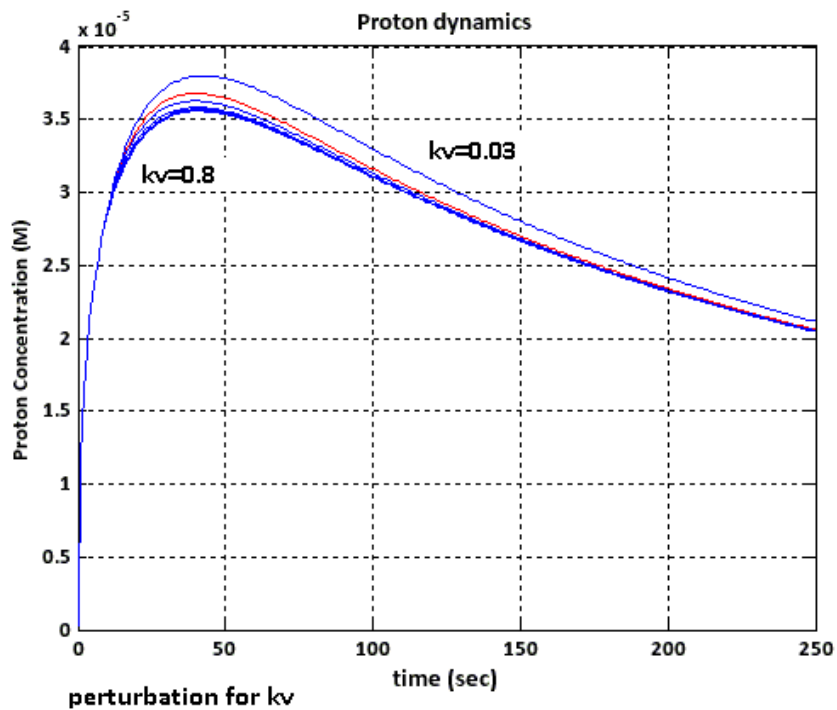
2. K_p



value k_p
0,06
0,12
0,18
0,24
0,3
0,36
0,42
0,48
0,54
0,6
0,66
0,72
0,78
0,84

ΕΙΚΟΝΑ 38 ΈΞΟΔΟΣ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΓΙΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΕΙΣΟΔΟΥ K_p

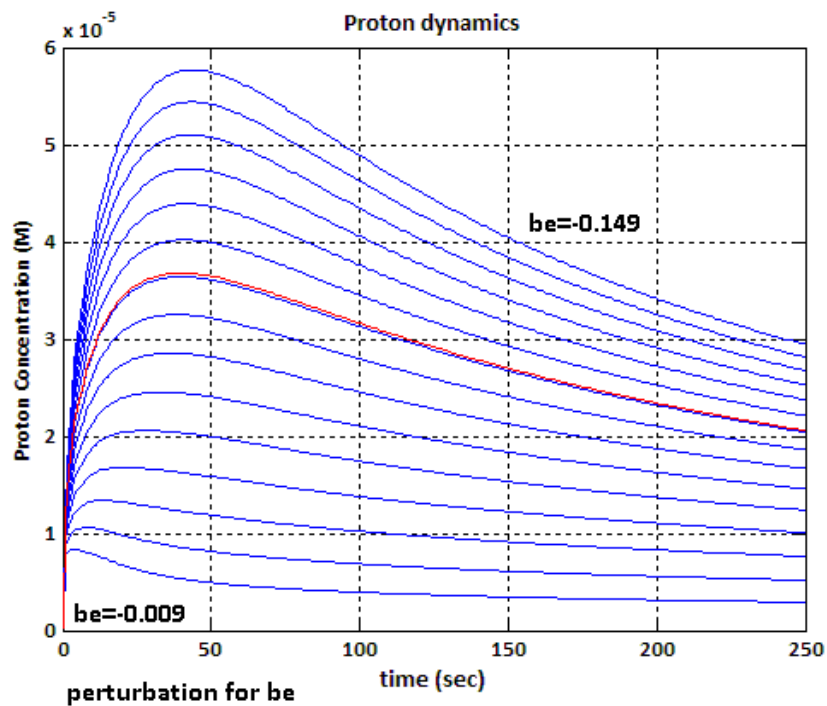
3. K_v



value k_v
0,03
0,085
0,14
0,195
0,25
0,305
0,36
0,415
0,47
0,525
0,58
0,635
0,69
0,745
0,8

ΕΙΚΟΝΑ 39 ΈΞΟΔΟΣ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΓΙΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΕΙΣΟΔΟΥ K_v

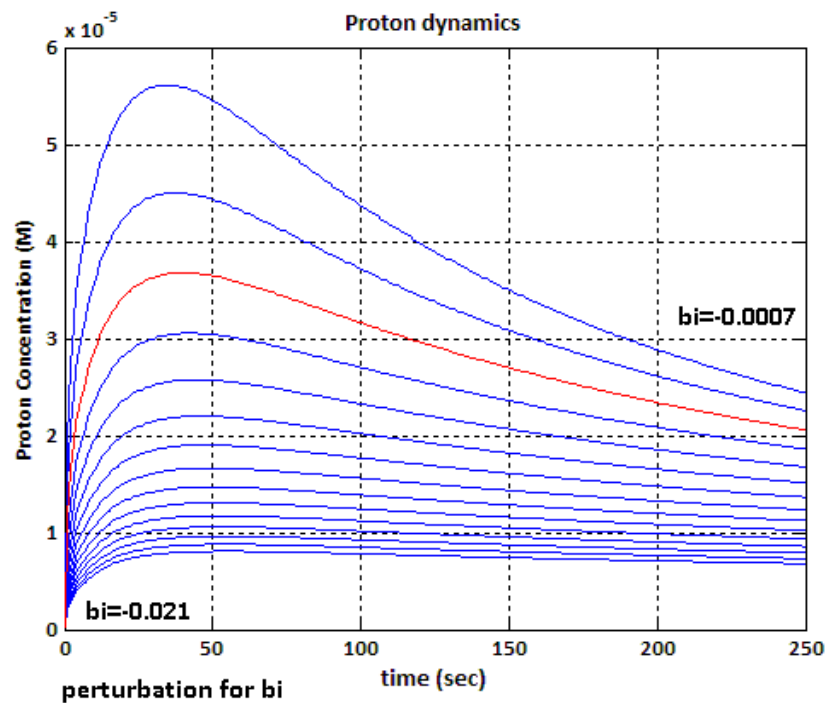
4. be



value be
-0,149
-0,139
-0,129
-0,119
-0,109
-0,099
-0,089
-0,079
-0,069
-0,059
-0,049
-0,039
-0,029
-0,019
-0,009

ΕΙΚΟΝΑ 40 ΈΞΟΔΟΣ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΓΙΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΕΙΣΟΔΟΥ BE

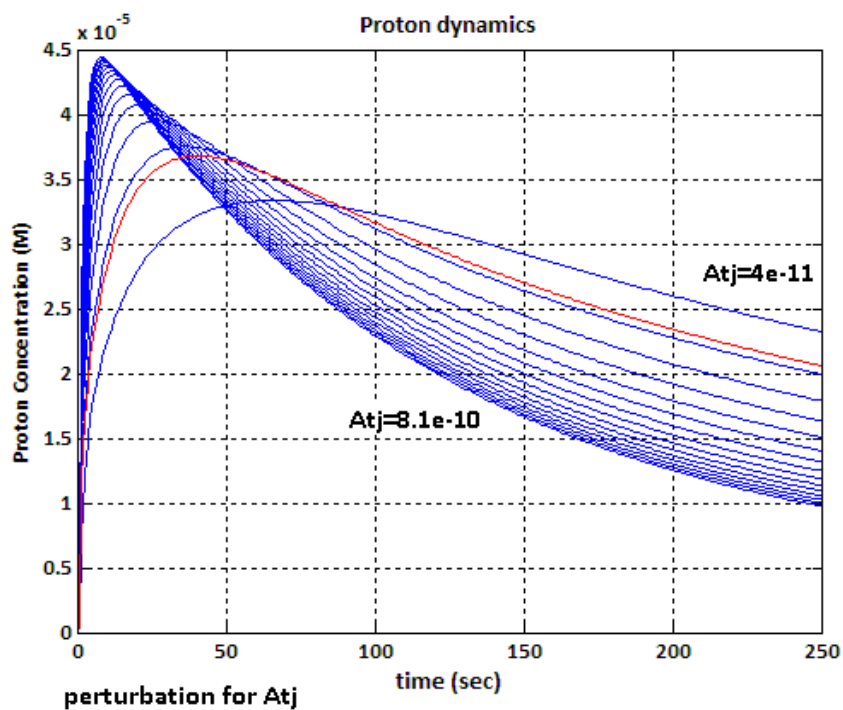
5. bi



value bi
-0,0021
-0,002
-0,0019
-0,0018
-0,0017
-0,0016
-0,0015
-0,0014
-0,0013
-0,0012
-0,0011
-0,001
-0,0009
-0,0008
-0,0007

ΕΙΚΟΝΑ 41 ΈΞΟΔΟΣ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΓΙΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΕΙΣΟΔΟΥ BI

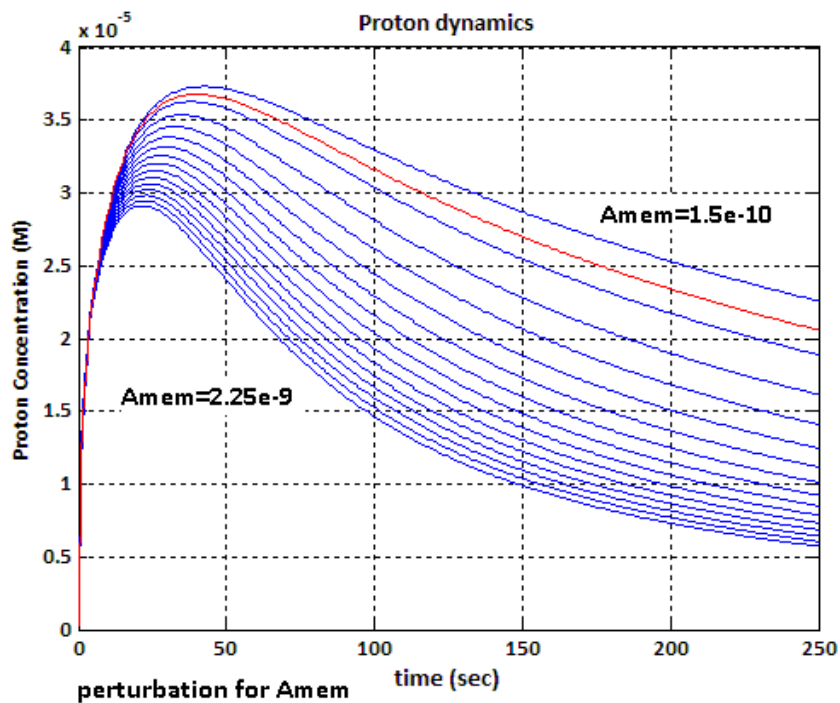
6. At_j



value At_j
4,00E-11
9,50E-11
1,50E-10
2,05E-10
2,60E-10
3,15E-10
3,70E-10
4,25E-10
4,80E-10
5,35E-10
5,90E-10
6,45E-10
7,00E-10
7,55E-10
8,10E-10

ΕΙΚΟΝΑ 42 ΈΞΟΔΟΣ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΓΙΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΕΙΣΟΔΟΥ AT_j

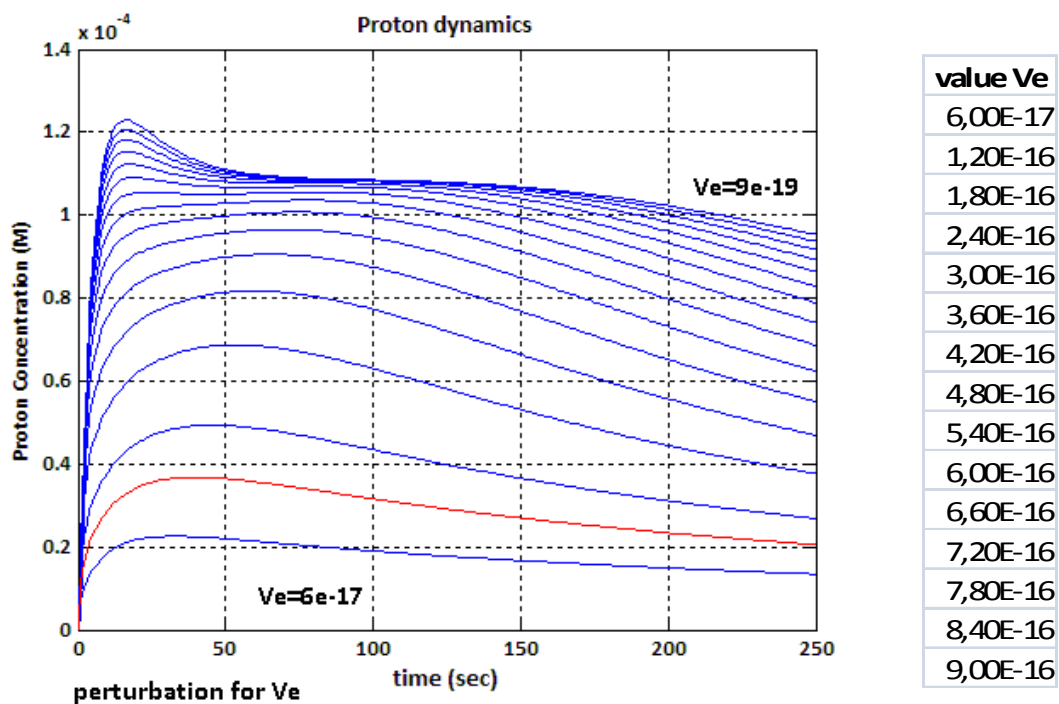
7. $Amem$



value $Amem$
1,50E-10
3,00E-10
4,50E-10
6,00E-10
7,50E-10
9,00E-10
1,05E-09
1,20E-09
1,35E-09
1,50E-09
1,65E-09
1,80E-09
1,95E-09
2,10E-09
2,25E-09

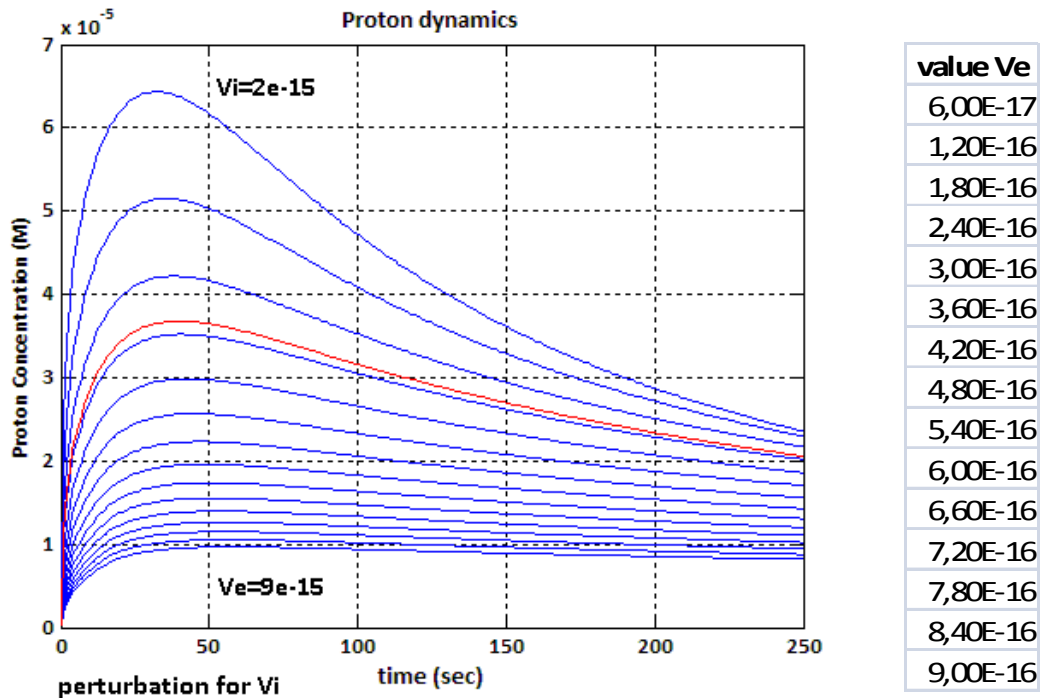
ΕΙΚΟΝΑ 43 ΈΞΟΔΟΣ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΓΙΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΕΙΣΟΔΟΥ $AMEM$

8. V_e



ΕΙΚΟΝΑ 44 ΈΞΟΔΟΣ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΓΙΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΕΙΣΟΔΟΥ V_e

9. V_i



ΕΙΚΟΝΑ 45 ΈΞΟΔΟΣ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΓΙΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΕΙΣΟΔΟΥ V_i

Έχοντας 15 διαφορετικές τιμές για κάθε παράμετρο, έχουμε 15 διαφορετικές καμπύλες εξόδου. Επομένως, έχουμε 15 διαφορετικά μέγιστα της καμπύλης, 15 διαφορετικές

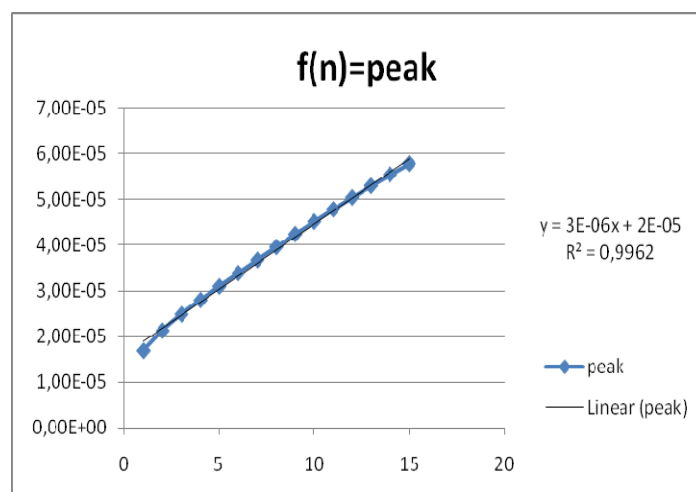
κλίσεις ανόδου, 15 διαφορετικές κλίσεις πρώτης και 15 διαφορετικές κλίσης δεύτερης καθόδου. Με όλες αυτές τις πληροφορίες έχουμε τη δυνατότητα να υλοποιήσουμε συναρτήσεις οι οποίες θα εκφράζουν τη σχέση κάθε κρίσιμου σημείου της καμπύλης για κάθε παράμετρο.

Μεταφέρουμε τα δεδομένα που χρειαζόμαστε από τους πίνακες του Matlab στο excel έτσι ώστε να μπορούμε να έχουμε γραφήματα των διακριτών τιμών και εύκολα να εξάγουμε την ακριβή συνάρτηση που τα ενώνει (fitting).

Αρχικά, υπολογίζουμε τις συναρτήσεις που σχετίζουν τις αλλαγές των παραμέτρων με τη μέγιστη τιμή της καμπύλης.

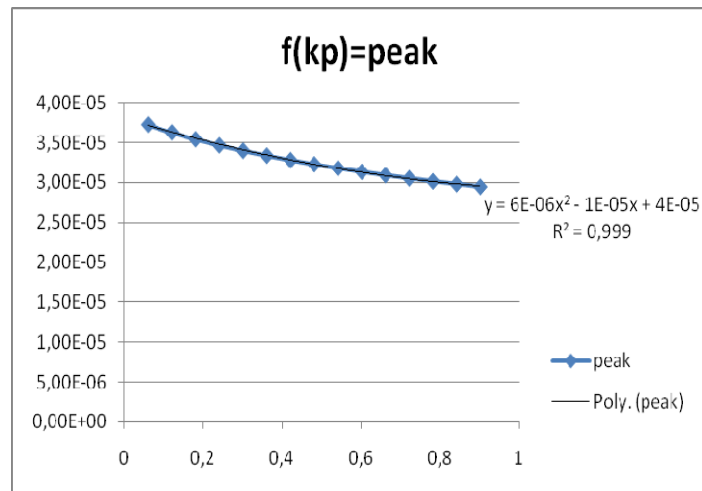
1. Υπολογισμός συνάρτησης 'peak' για κάθε παράμετρο.

- Για την παράμετρο n



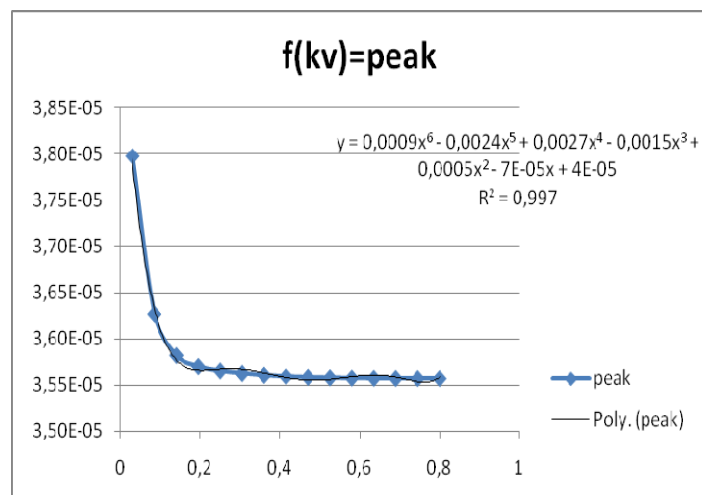
ΕΙΚΟΝΑ 46 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'PEAK' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ n

- Για τη παράμετρο k_p



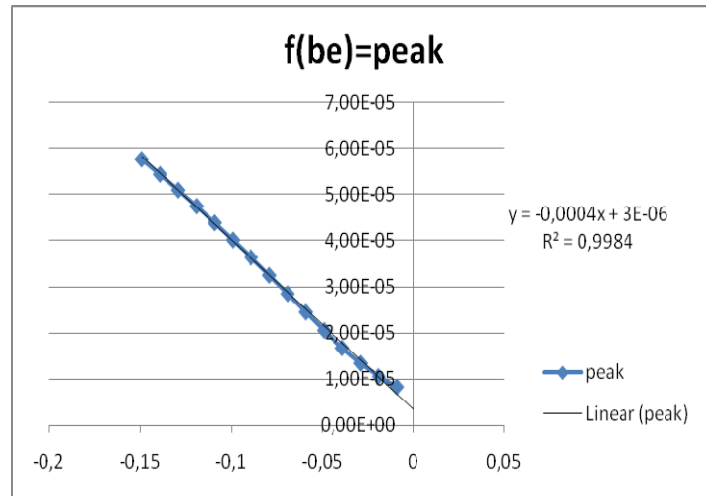
ΕΙΚΟΝΑ 47 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'PEAK' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ k_p

- Για τη παράμετρο k_v .



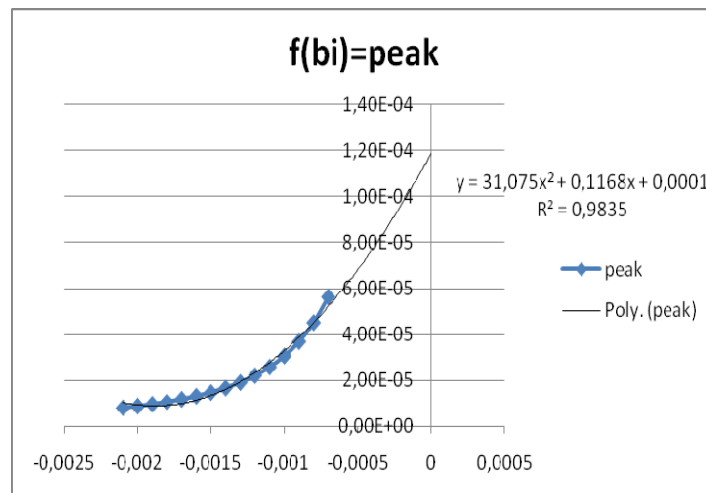
ΕΙΚΟΝΑ 48 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'PEAK' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ k_v

- Για τη παράμετρο be



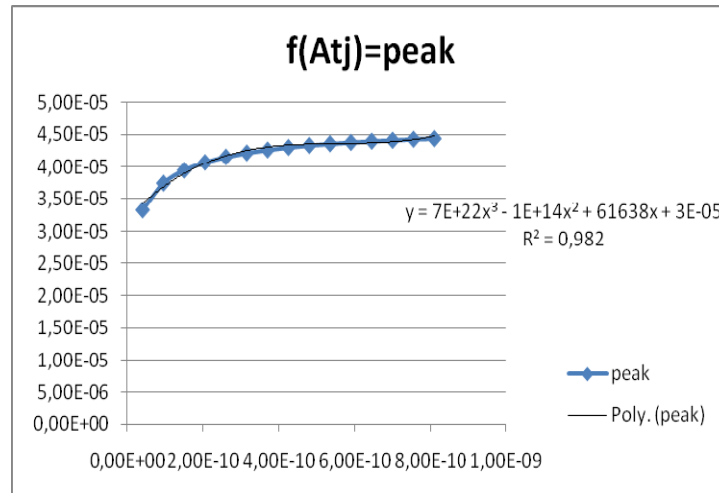
ΕΙΚΟΝΑ 49 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'PEAK' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ BE

- Για τη παράμετρο bi



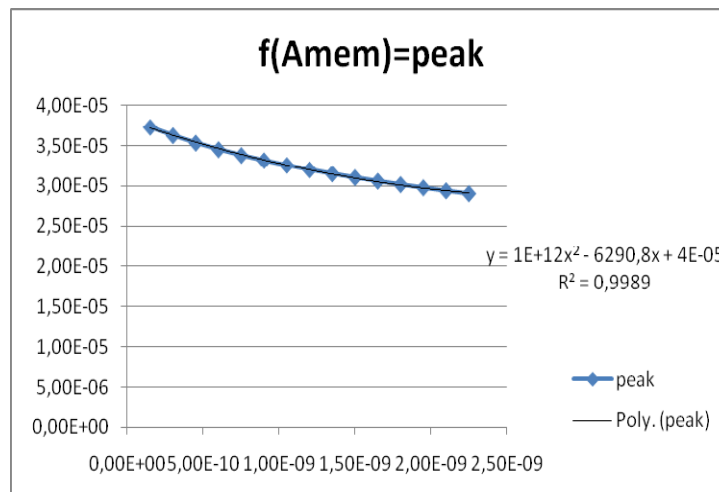
ΕΙΚΟΝΑ 50 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'PEAK' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ BI

- Για τη παράμετρο Atj



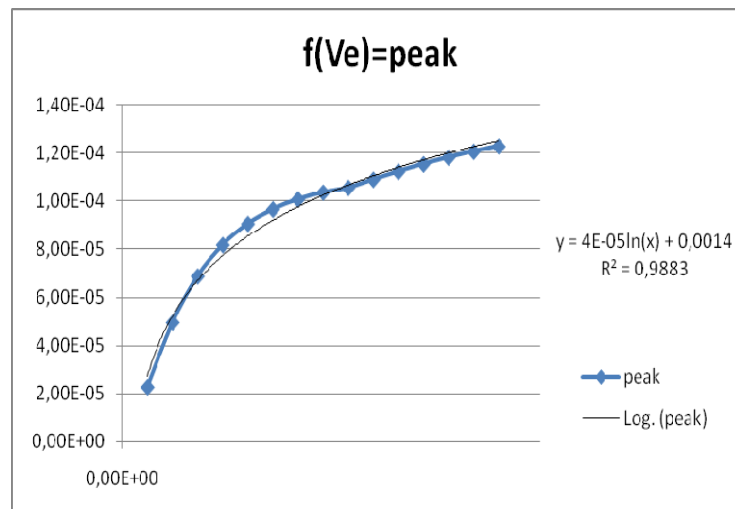
ΕΙΚΟΝΑ 51 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'PEAK' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ Atj

- Για τη παράμετρο $Amem$



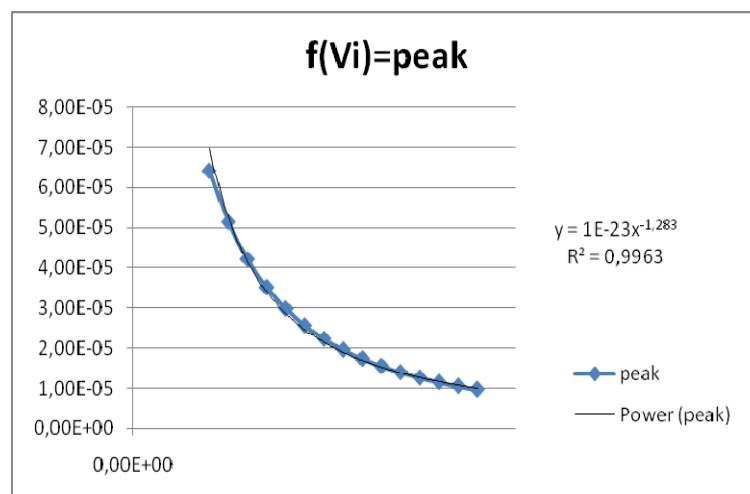
ΕΙΚΟΝΑ 52 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'PEAK' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ $Amem$

- Για τη παράμετρο Ve



ΕΙΚΟΝΑ 53 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'PEAK' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ Ve

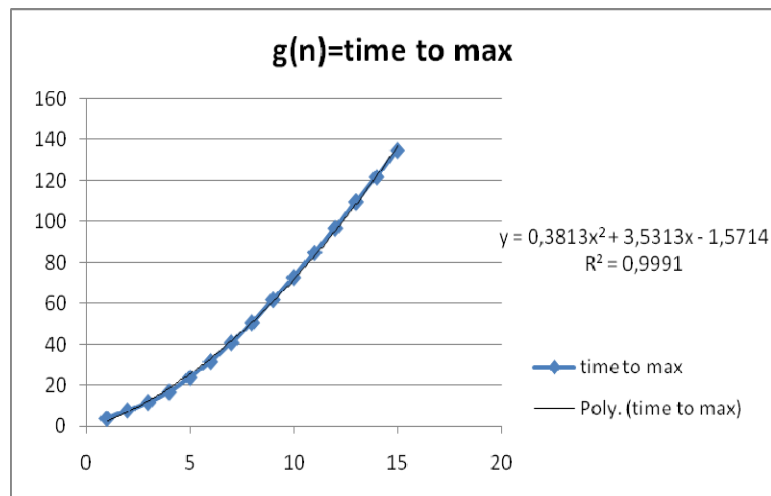
- Για τη παράμετρο Vi



ΕΙΚΟΝΑ 54 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'PEAK' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ Vi

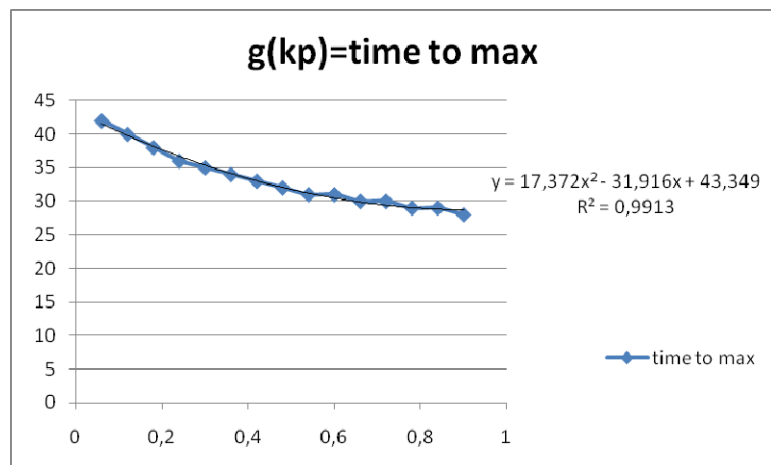
2. Υπολογισμός συνάρτησης 'time to max' για κάθε παράμετρο.

- Για την παράμετρο n



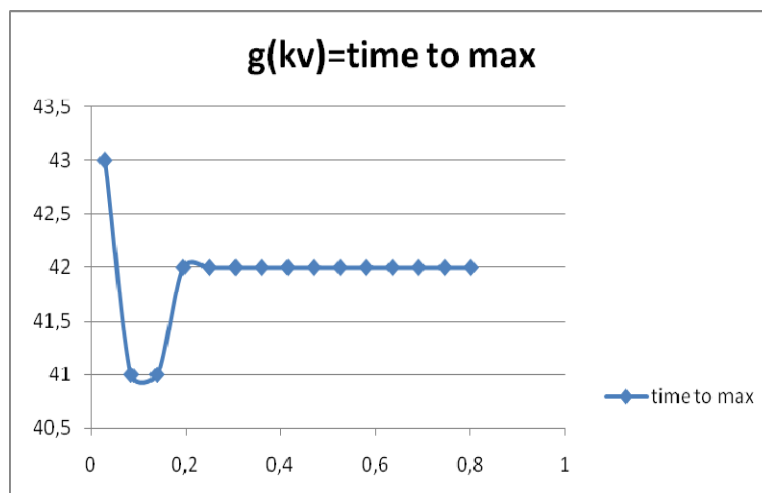
ΕΙΚΟΝΑ 55 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'TIME TO MAX' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ n

- Για τη παράμετρο kp



ΕΙΚΟΝΑ 56 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'TIME TO MAX' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ kp

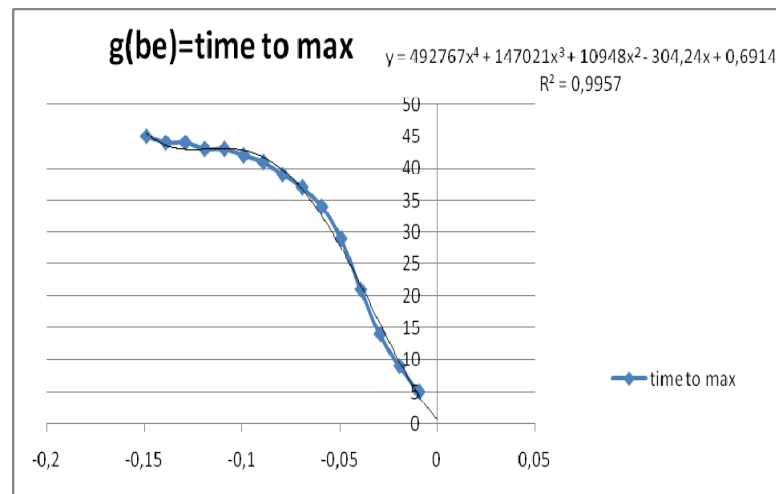
- Για τη παράμετρο kv



ΕΙΚΟΝΑ 57 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'TIME TO MAX' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ kv

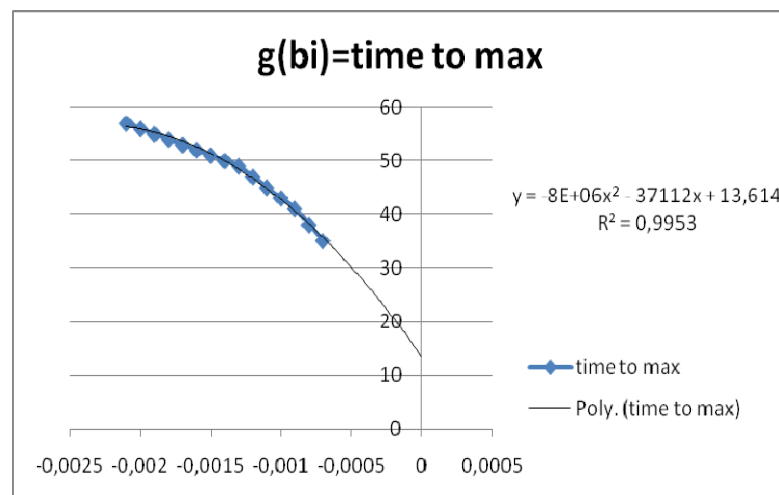
Εδώ στη συνάρτησή μας παρατηρούμε ασυνέχεια και δε βρίσκουμε μια συνάρτηση η οποία να παρακολουθεί τη πορεία της. Αυτής της περιπτώσεις τις αντιμετωπίζουμε με το διακρίνουμε τα διαστήματα ασυνέχειας και για κάθε διάστημα να εξάγουμε διαφορετική συνάρτηση. Στη προκειμένη περίπτωση, δεν υπάρχει διαχωρισμός διαστημάτων από αξιόλογο αριθμό σημείων (ας πουμε 5 και πάνω). Παρατηρούμε ότι από τα 15 σημεία, 3 είναι εκείνα που δεν ακολουθούν την αλληλουχία. Προφανώς, η συνάρτηση που αναζητάμε για τη σχέση μεταξύ 'time to max' και kv είναι η $y = 42$.

- Για τη παράμετρο be



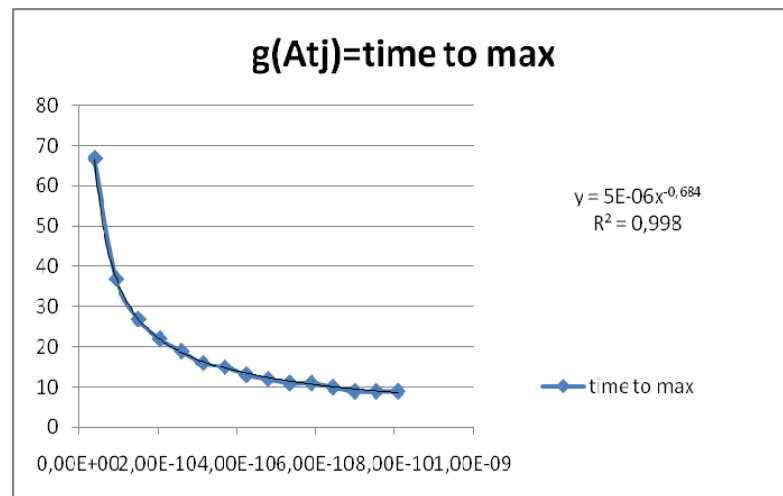
ΕΙΚΟΝΑ 58 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'TIME TO MAX' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ BE

- Για τη παράμετρο bi



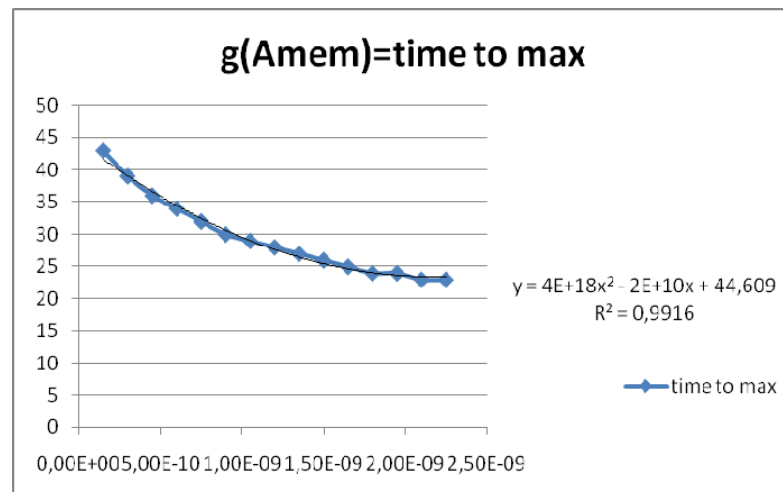
ΕΙΚΟΝΑ 59 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'TIME TO MAX' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ BI

- Για τη παράμετρο Atj



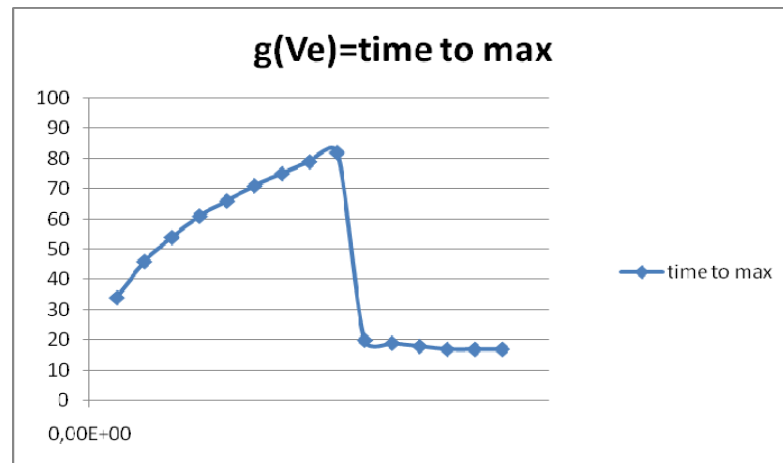
ΕΙΚΟΝΑ 60 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'TIME TO MAX' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ Atj

- Για τη παράμετρο $Amem$



ΕΙΚΟΝΑ 61 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'TIME TO MAX' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ $Amem$

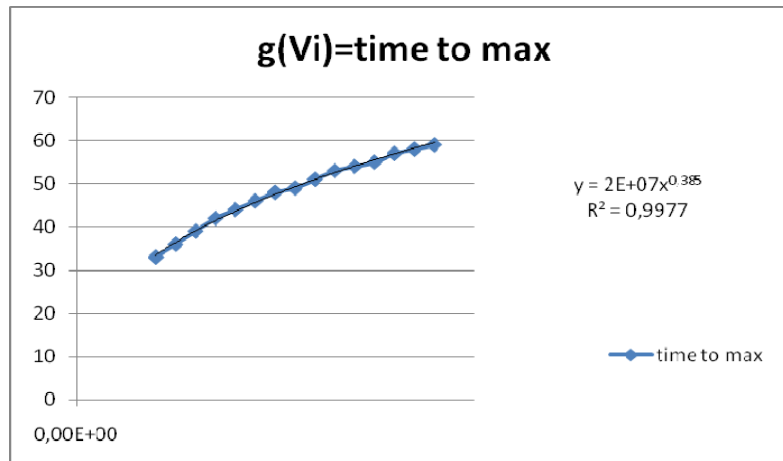
- Για τη παράμετρο V_e



ΕΙΚΟΝΑ 62 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'TIME TO MAX' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ V_e

Σε αυτή τη περίπτωση, βρίσκουμε 'ταιριάσματος' τη συνάρτηση για τα 9 πρώτα σημεία και ύστερα για τα υπόλοιπα 6 γιατί μεταξύ 6ης και 7ης τιμής του εξωτερικού όγκου παρατηρείται ασυνέχεια.

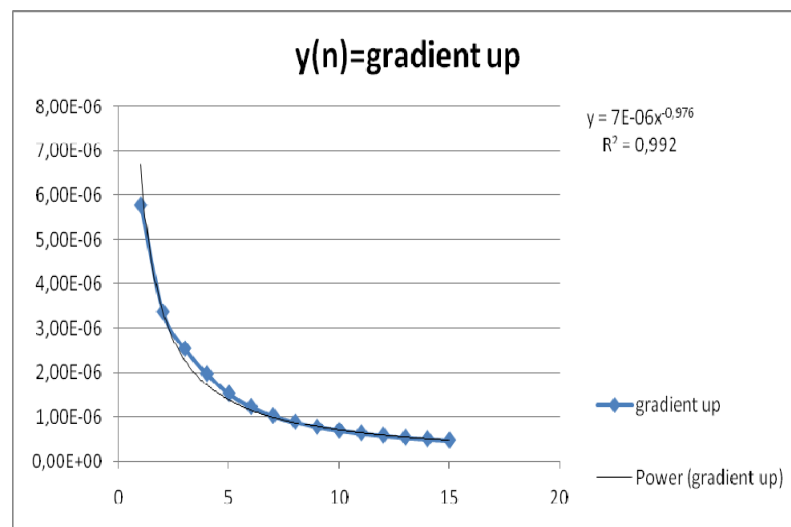
- Για τη παράμετρο V_i



ΕΙΚΟΝΑ 63 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'TIME TO MAX' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ V_i

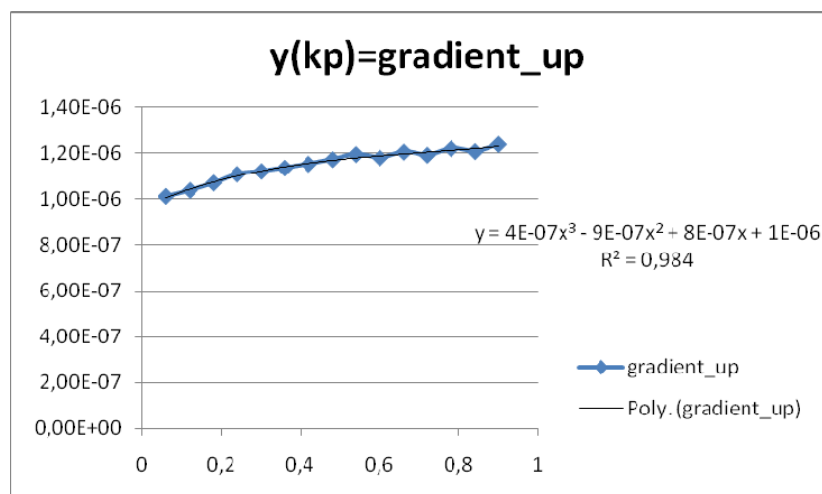
3. Υπολογισμός συνάρτησης 'gradient up' για κάθε παράμετρο.

- Για την παράμετρο n



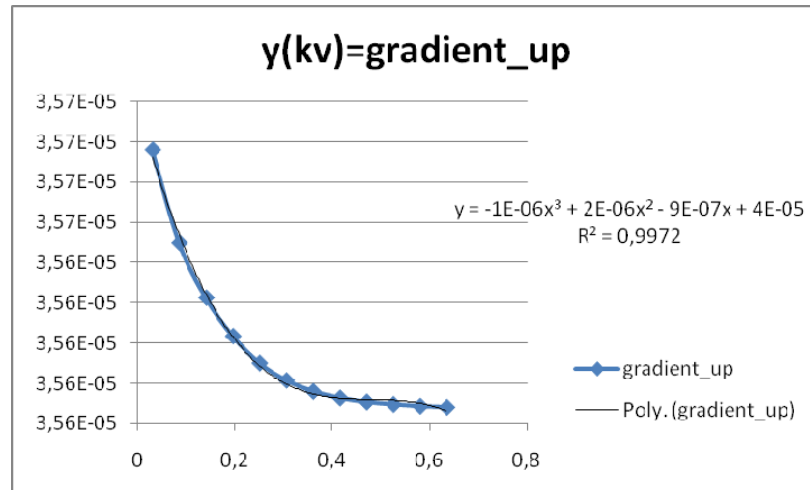
ΕΙΚΟΝΑ 64 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT UP' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ N

- Για τη παράμετρο kp



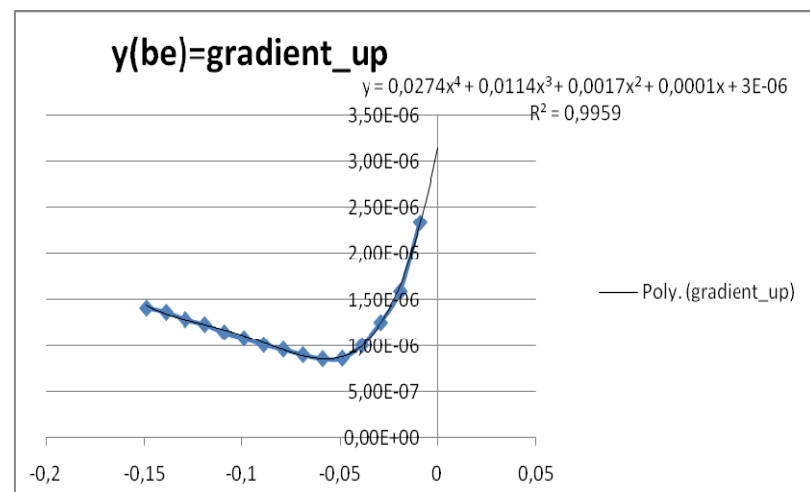
ΕΙΚΟΝΑ 65 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT UP' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ KP

- Για τη παράμετρο kv



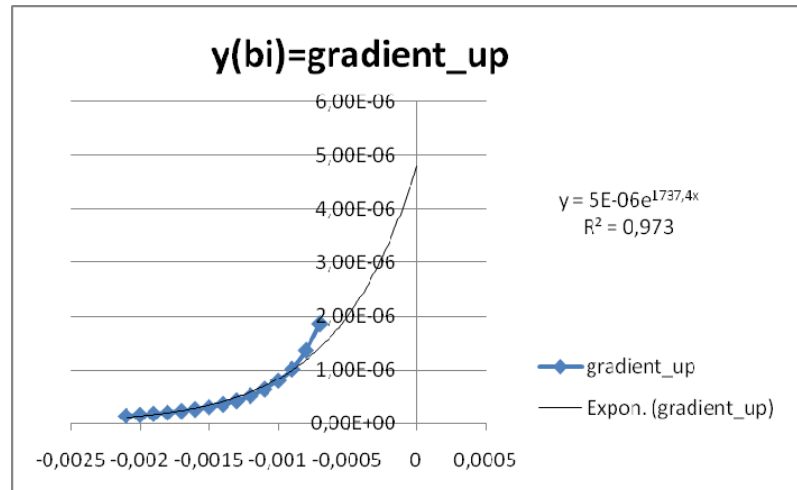
ΕΙΚΟΝΑ 66 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT UP' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ KV

- Για τη παράμετρο be



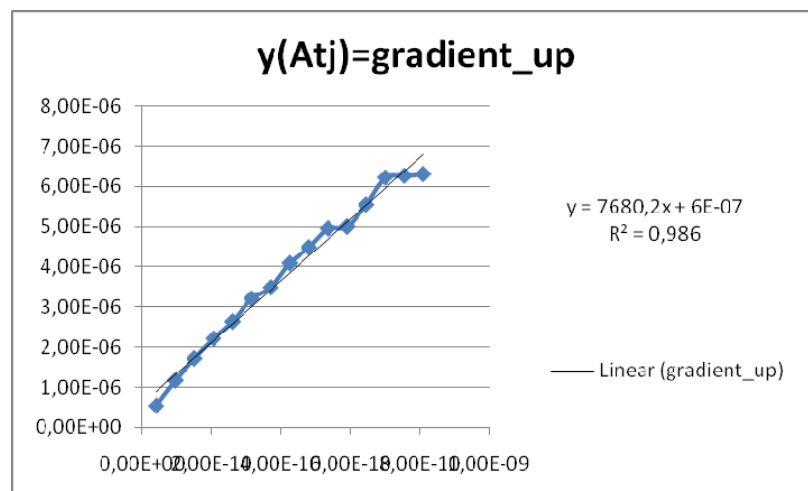
ΕΙΚΟΝΑ 67 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT UP' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ BE

- Για τη παράμετρο bi



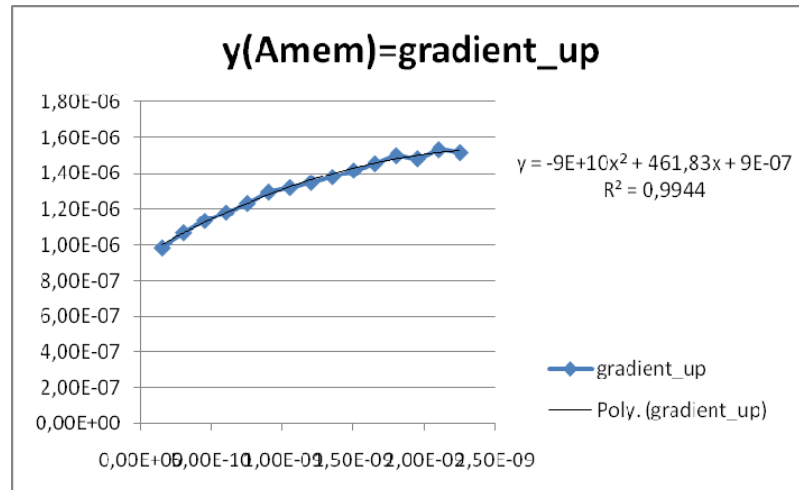
ΕΙΚΟΝΑ 68 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT UP' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ BI

- Για τη παράμετρο Atj



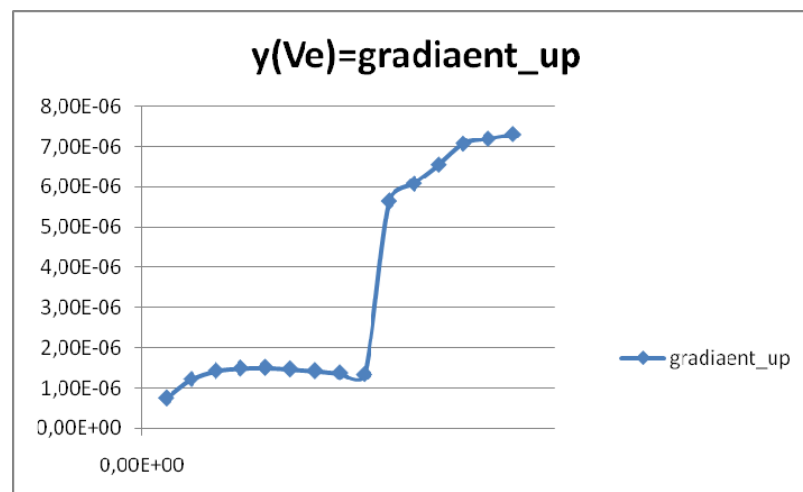
ΕΙΚΟΝΑ 69 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT UP' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ ATJ

- Για τη παράμετρο $Amem$



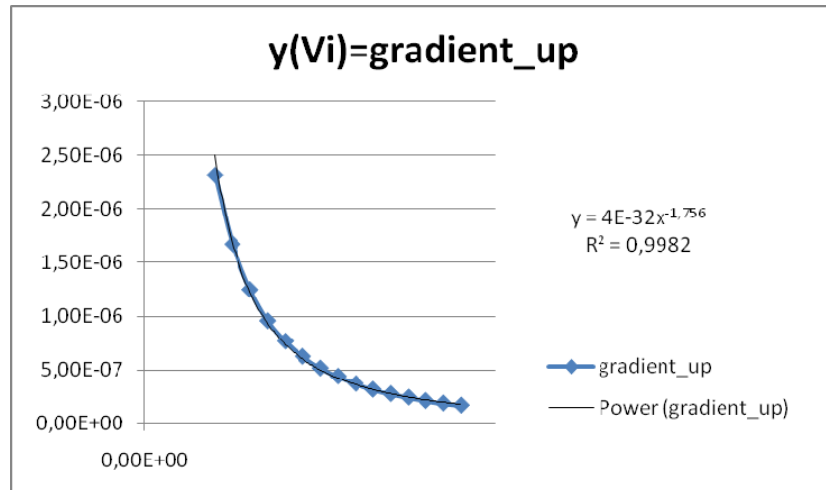
ΕΙΚΟΝΑ 70 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT UP' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ $Amem$

- Για τη παράμετρο Ve



ΕΙΚΟΝΑ 71 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT UP' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ Ve

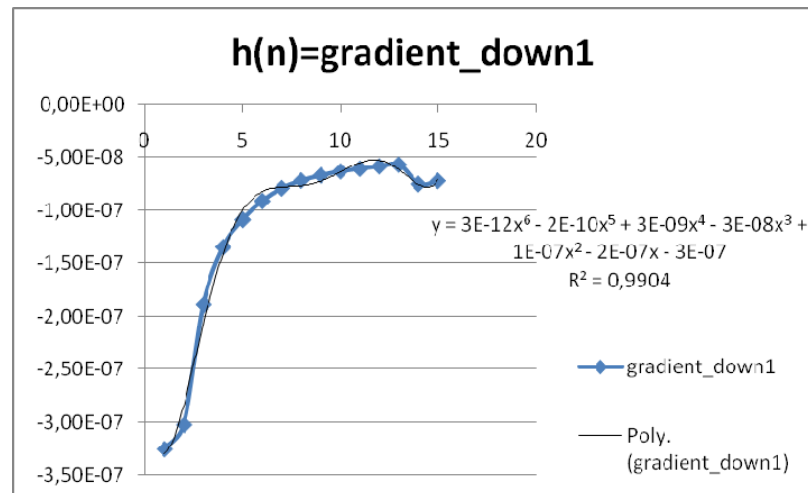
- Για τη παράμετρο V_i



ΕΙΚΟΝΑ 72 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT UP' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ V_i

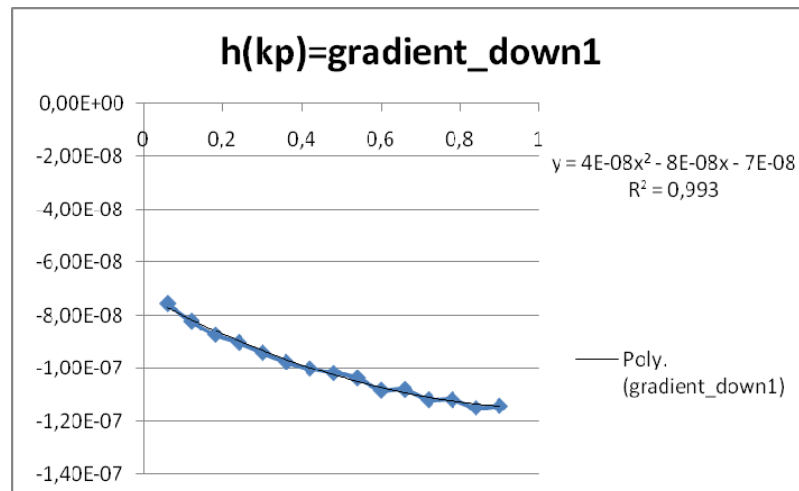
4. Υπολογισμός συνάρτησης 'gradient down1' για κάθε παράμετρο.

- Για την παράμετρο n



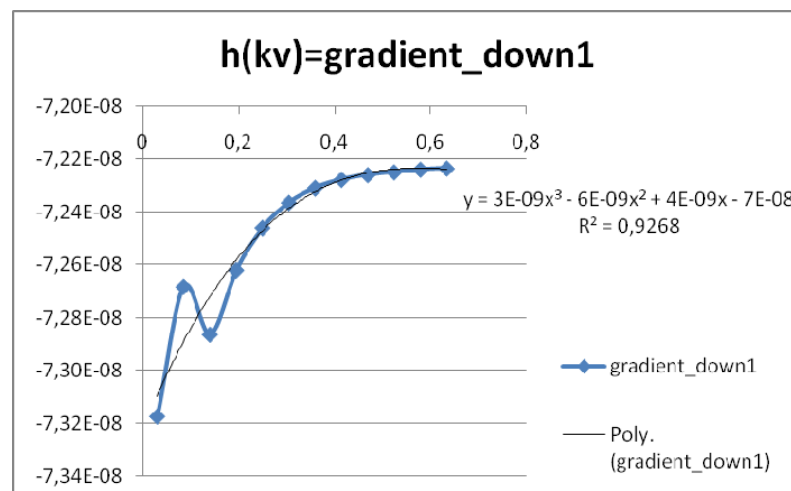
ΕΙΚΟΝΑ 73 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT DOWN1' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ n

- Για τη παράμετρο kp



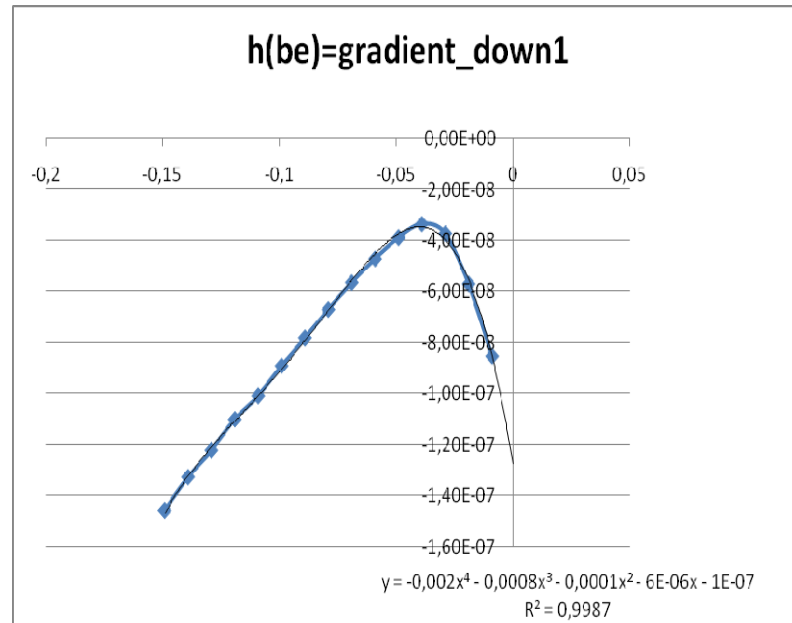
ΕΙΚΟΝΑ 74 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT DOWN1' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ KP

- Για τη παράμετρο kv



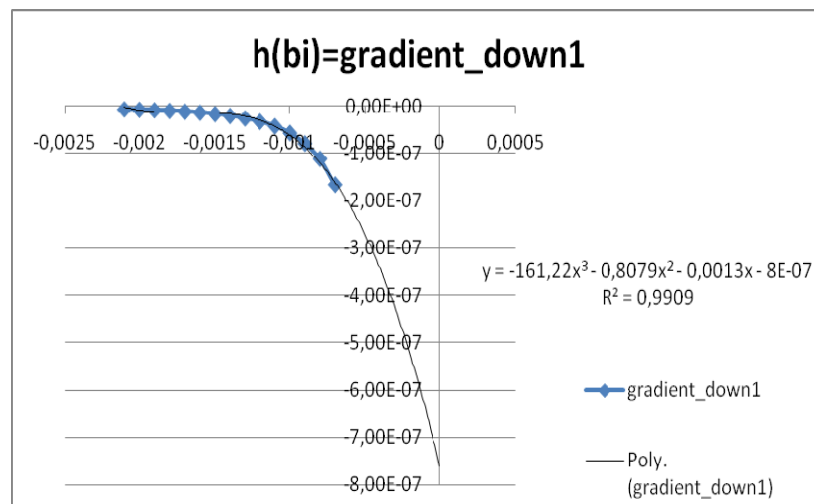
ΕΙΚΟΝΑ 75 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT DOWN1' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ KV

- Για τη παράμετρο be



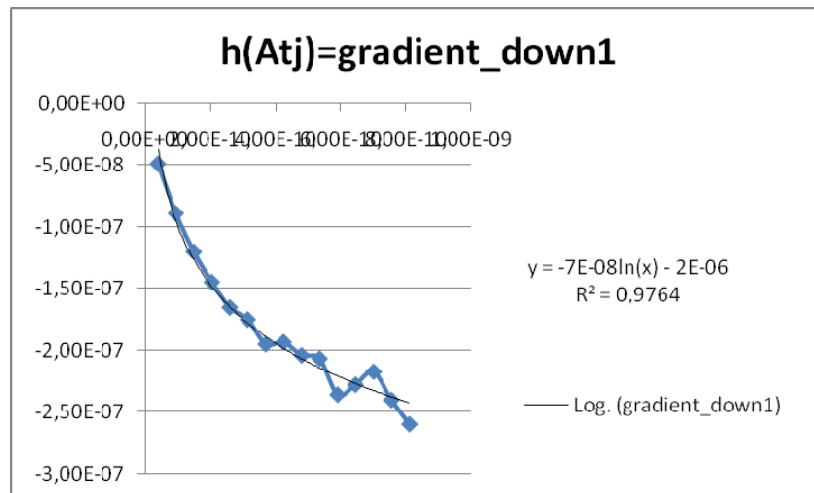
ΕΙΚΟΝΑ 76 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT DOWN1' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ BE

- Για τη παράμετρο bi



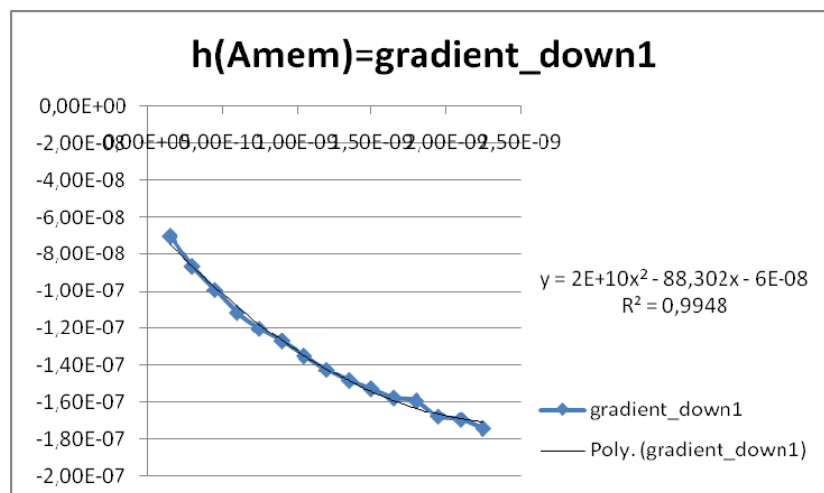
ΕΙΚΟΝΑ 77 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT DOWN1' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ BI

- Για τη παράμετρο Atj



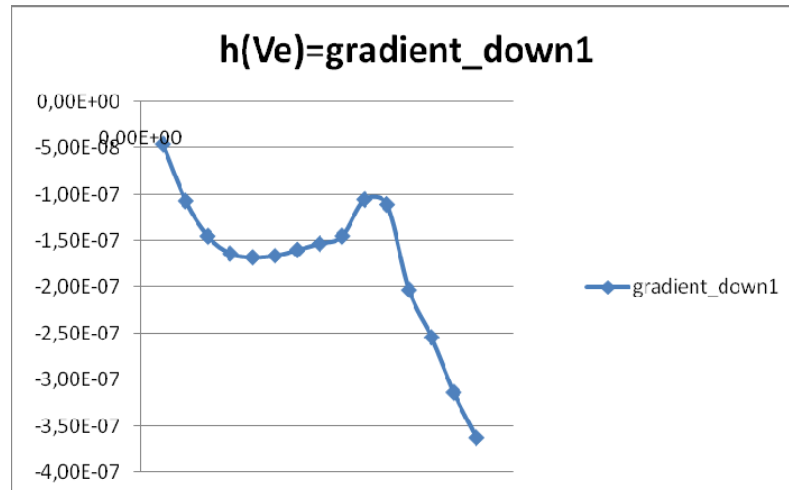
ΕΙΚΟΝΑ 78 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT DOWN1' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ ATJ

- Για τη παράμετρο $Amem$



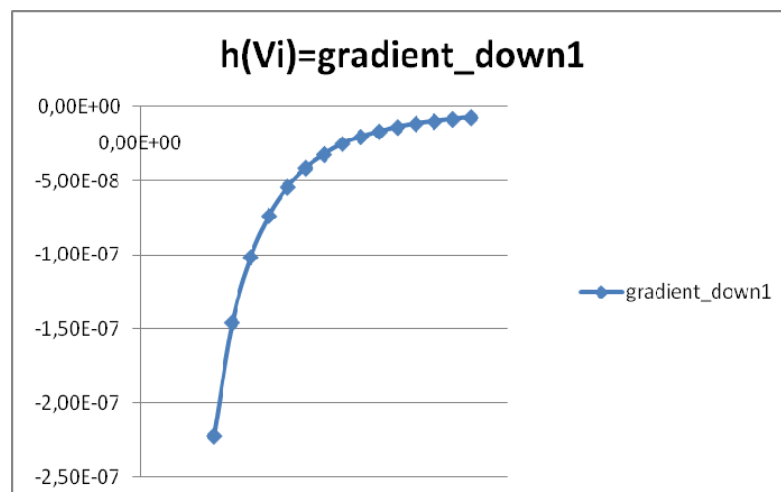
ΕΙΚΟΝΑ 79 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT DOWN1' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ AMEM

- Για τη παράμετρο V_e



ΕΙΚΟΝΑ 80 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT DOWN1' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ V_e

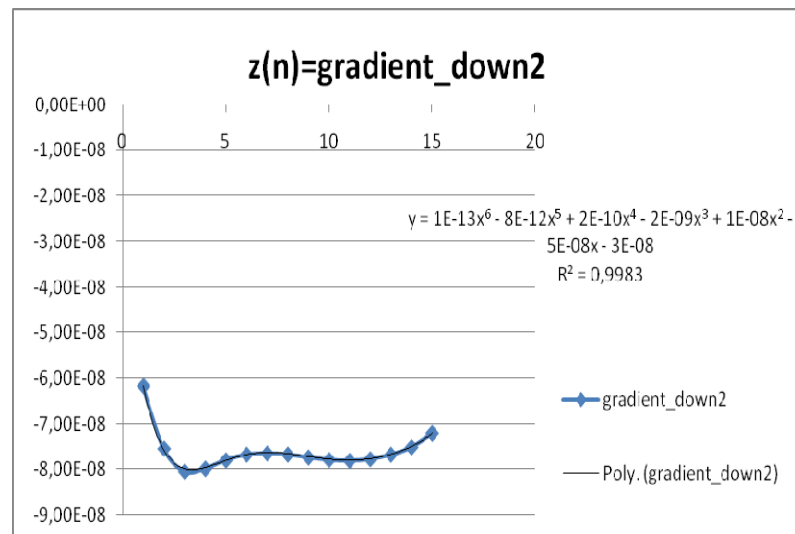
- Για τη παράμετρο V_i



ΕΙΚΟΝΑ 81 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT DOWN1' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ V_i

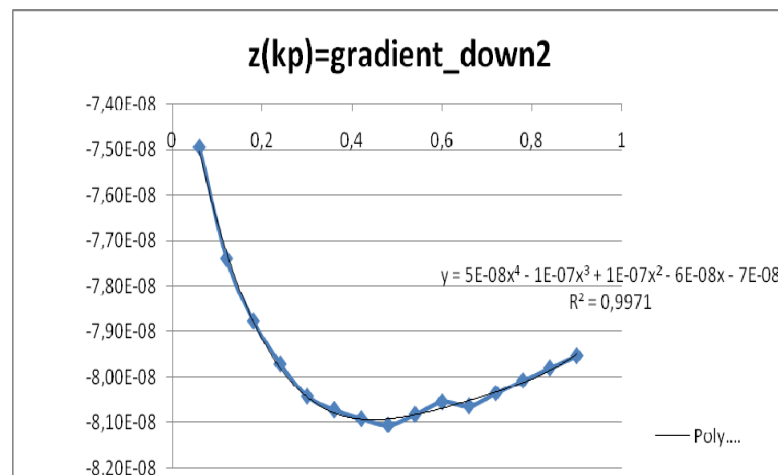
5. Υπολογισμός συνάρτησης 'gradient down2' για κάθε παράμετρο.

- Για την παράμετρο n



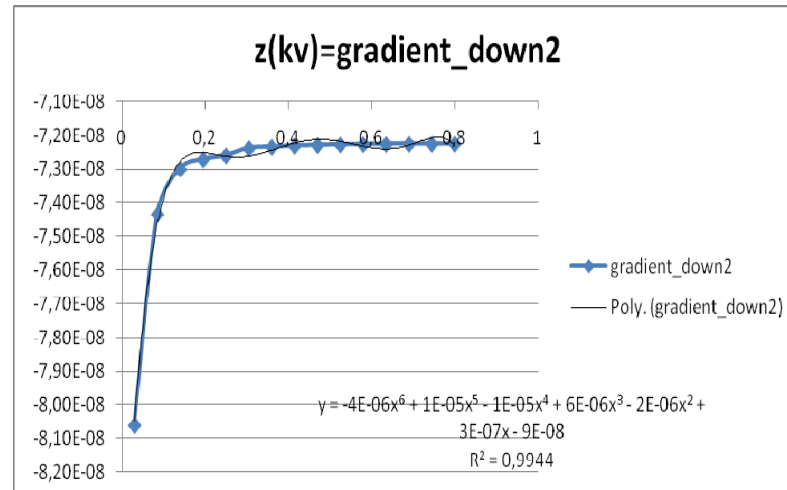
ΕΙΚΟΝΑ 82 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT DOWN2' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ n

- Για τη παράμετρο kp



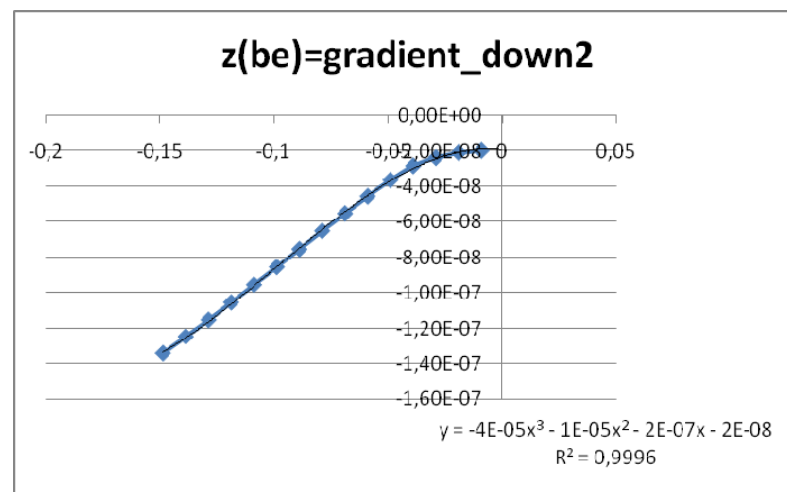
ΕΙΚΟΝΑ 83 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT DOWN2' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ kp

- Για τη παράμετρο kv



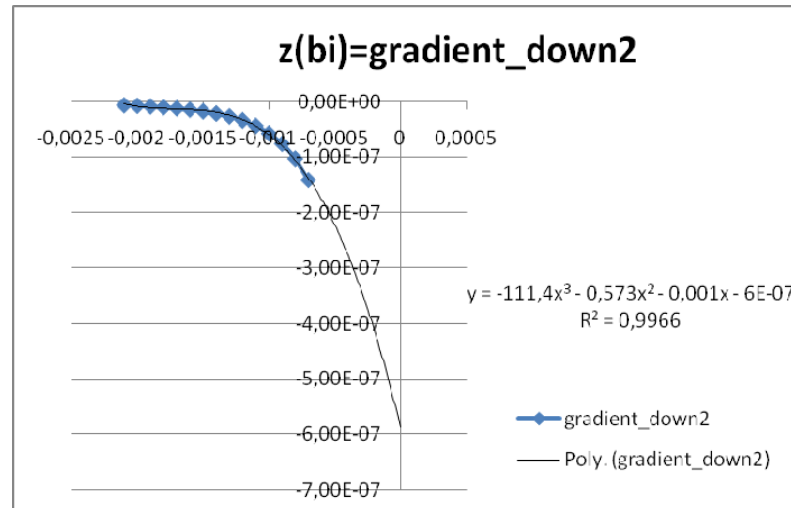
ΕΙΚΟΝΑ 84 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT DOWN2' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ KV

- Για τη παράμετρο be



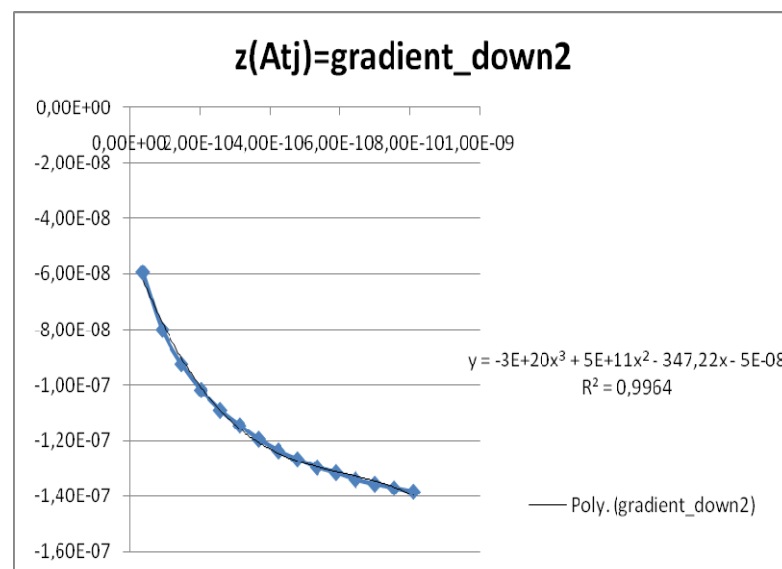
ΕΙΚΟΝΑ 85 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT DOWN2' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ BE

- Για τη παράμετρο bi



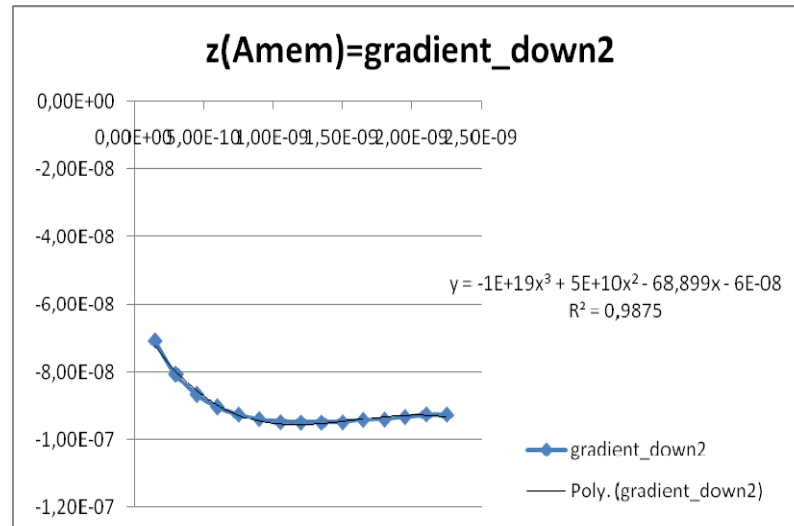
ΕΙΚΟΝΑ 86 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT DOWN2' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ BI

- Για τη παράμετρο Atj



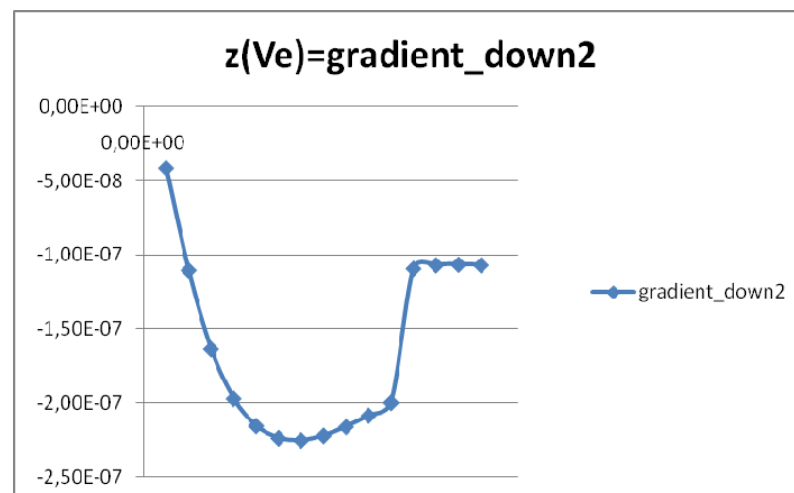
ΕΙΚΟΝΑ 87 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT DOWN2' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ ATJ

- Για τη παράμετρο $Amem$



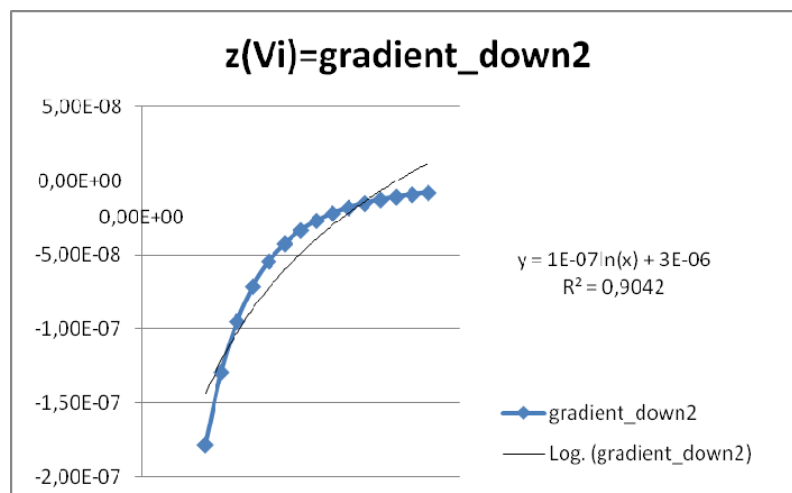
ΕΙΚΟΝΑ 88 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT DOWN2' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ AMEM

- Για τη παράμετρο Ve



ΕΙΚΟΝΑ 89 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT DOWN2' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ VE

- Για τη παράμετρο V_i



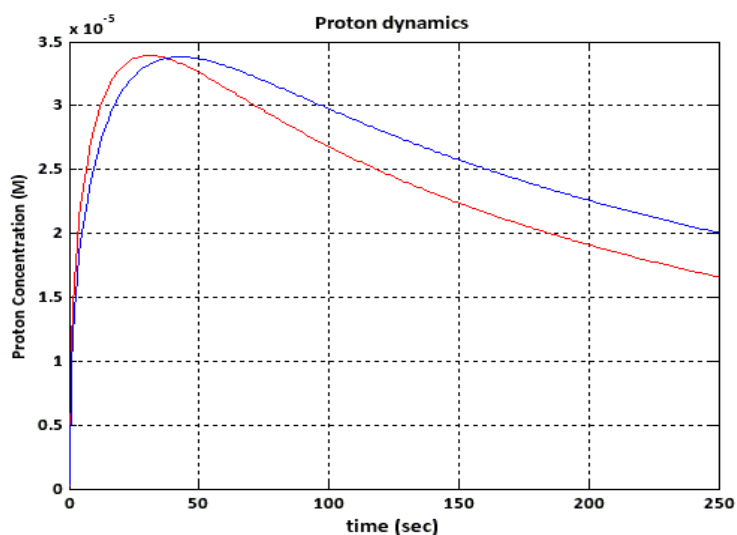
ΕΙΚΟΝΑ 90 ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ 'GRADIENT DOWN2' ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ V_i

Έχουμε καταφέρει να έχουμε κάθε συνάρτηση για κάθε παράμετρο και για κάθε κρίσιμο σημείο της καμπύλης. Έτσι μπορούμε να απαντήσουμε στα ερωτήματα: ποιά παράμετρο επηρεάζει την μέγιστη τιμή της καμπύλης λιγότερο και πια περισσότερο, ποιά είναι εκείνη η παράμετρος που καθορίζει τη χρονική στιγμή που εμφανίζεται η μέγιστη τιμή της καμπύλης και πια συμβάλει λίγο και πια καθόλου, ποιές είναι εκείνες οι παράμετροι που παίζουν λιγότερο και ποιές περισσότερο ρόλο για τις κλίσεις ανόδου, πρώτης και δεύτερης καθόδου, ακολουθώντας τη παρακάτω διαδικασία:

1. Διαταράξουμε το σύστημά μας με εισόδους οι οποίες έχουν μετακινηθεί κατά ίδιο ποσοστό από τη τιμή αναφοράς τους .
2. Εισάγουμε τις διαταραγμένες παραμέτρους στις συναρτήσεις οι οποίες σχετίζονται με τα κρίσιμα σημεία της καμπύλης.
3. Συγκρίνουμε τη ποσοστιαία μεταβολή των κρίσιμων σημείων της καμπύλης για συγκεκριμένη μεταβολή των παραμέτρων.
4. Καταλήγουμε σε μια ιεραρχία επιρροής των παραμέτρων κατά την ανάπτυξη της καμπύλης που μελετάμε.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

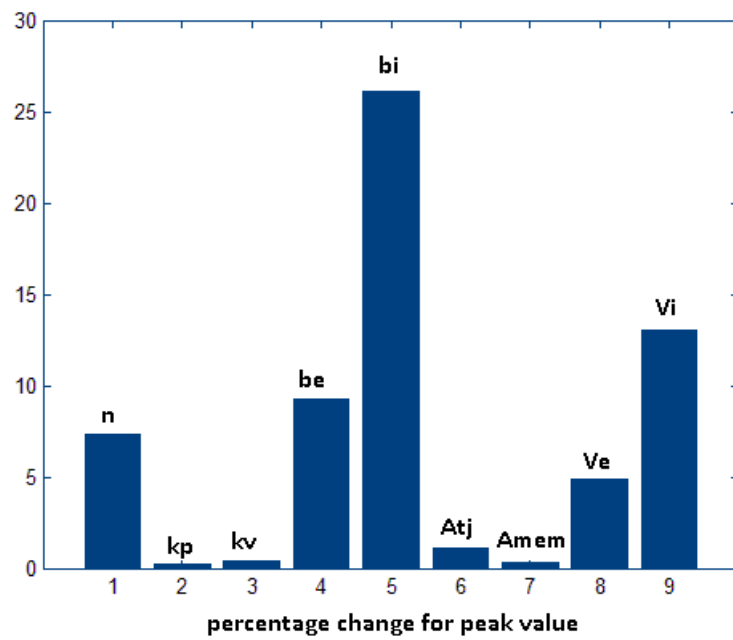
Επιλέγουμε μια ενδεικτική μεταβολή των τιμών των παραμέτρων κατά 10% της τιμής που έχουμε επιλέξει εμείς ως ονομαστική. Παρακάτω παρουσιάζεται η καμπύλη αναφοράς μας (κόκκινη) μαζί με τη καμπύλη που έχει προκύψει με τις διαταγμένες εισόδους (μπλε).



Για κάθε κρίσιμη περιοχή της καμπύλης έχει υπολογιστή η ποσοστιαία μεταβολή της σύμφωνα με το τύπο:

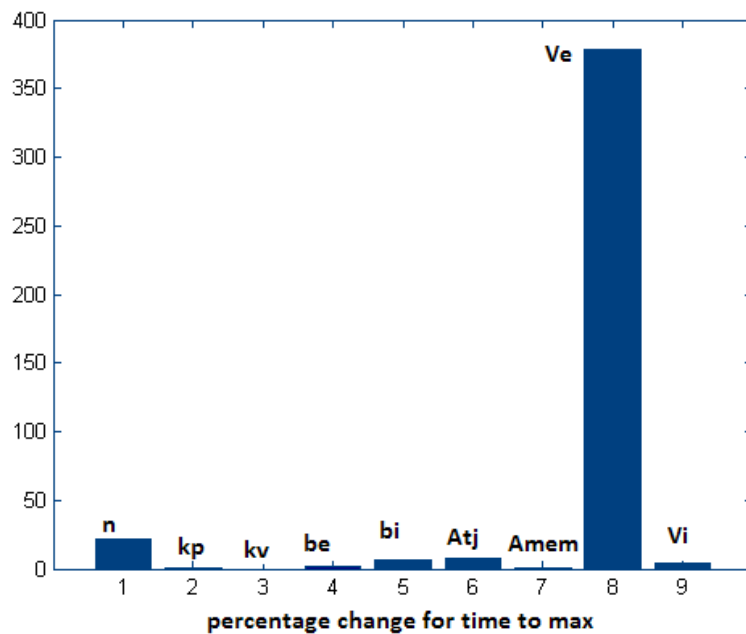
$$percentage_difference = \frac{|initial - final|}{|initial|} * \%$$

1. Για τη μέγιστη το 'peak' της καμπύλης.

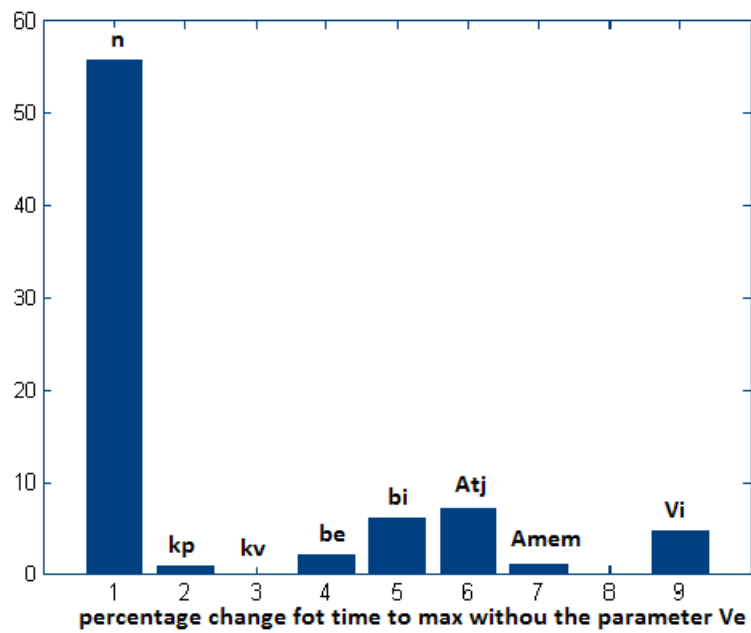


ΕΙΚΟΝΑ 91 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΛΛΑΓΗ ΤΟΥ 'PEAK' ΓΙΑ 10% ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΩΝ 9 ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

2. Για το 'time to max'. Ακολουθούν δύο γραφήματα, γιατί στο πρώτο δεν είναι ξεκάθαρη η ιεραρχία επιρροής λόγω της μεγάλης τιμής που λαμβάνει η συνάρτηση 'time to max' για τη παράμετρο *Ve*.

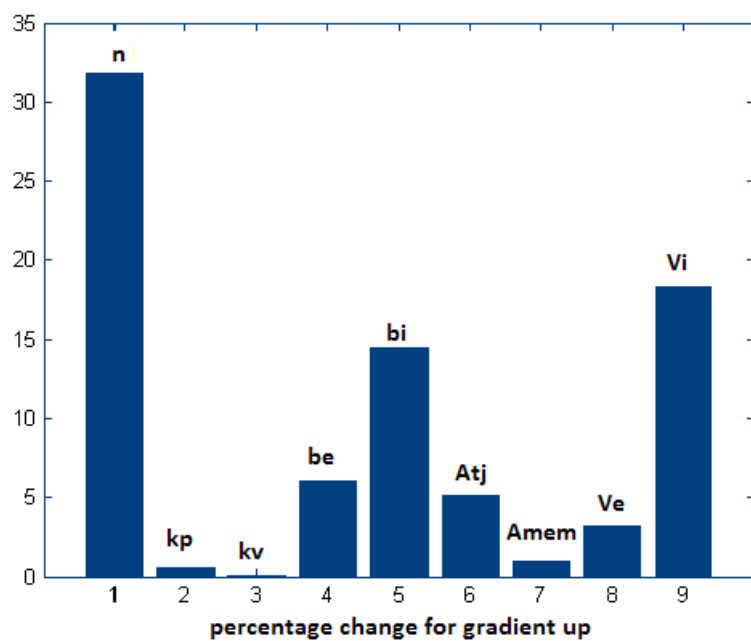


ΕΙΚΟΝΑ 92 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΛΛΑΓΗ ΤΟΥ 'TIME TO MAX' ΓΙΑ 10% ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΩΝ 9 ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ



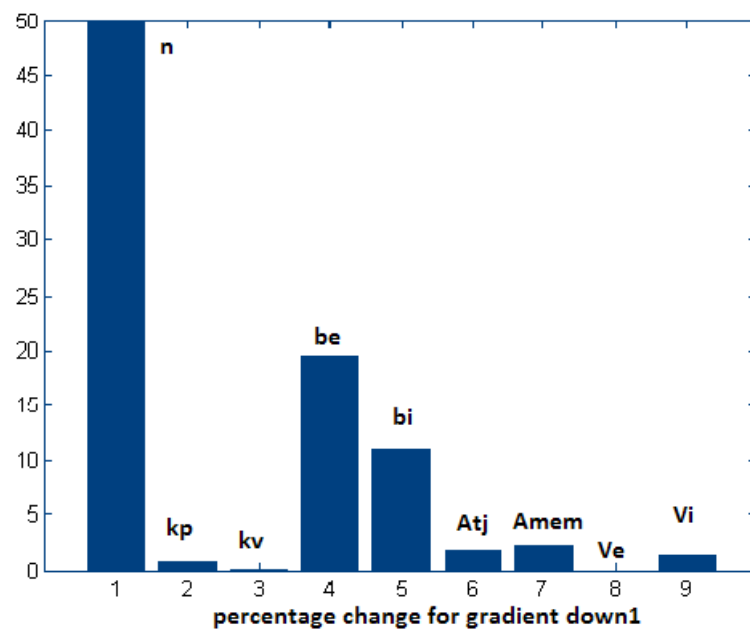
ΕΙΚΟΝΑ 93 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΛΛΑΓΗ ΤΟΥ 'TIME TO MAX' ΓΙΑ 10% ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΩΝ 8 ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

3. Για τη 'gradient up'



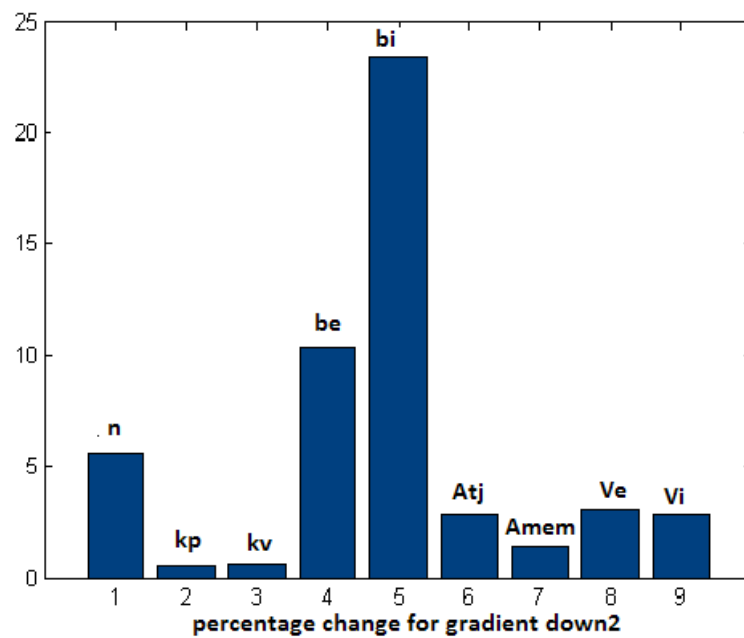
ΕΙΚΟΝΑ 94 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΛΛΑΓΗ ΤΟΥ 'GRADIENT UP' ΓΙΑ 10% ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΩΝ 9 ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

4. Για τη 'gradient down1'



ΕΙΚΟΝΑ 95 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΛΛΑΓΗ ΤΟΥ 'GRADIENT DOWN1' ΓΙΑ 10% ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΩΝ 9 ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

5. Για τη 'gradient down2'



ΕΙΚΟΝΑ 96 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΛΛΑΓΗ ΤΟΥ 'GRADIENT DOWN2' ΓΙΑ 10% ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΩΝ 9 ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

Συγκεντρωτικός πίνακας ποσοστιαίας μεταβολής συναρτήσεων για 10% μεταβολή της αρχικής τιμής κάθε παραμέτρου.

Parameters	percentage change				
	peak	time to max	gradient up	gradient down1	gradient down2
n	7,3171%	22,1145%	31,7366%	49,8615%	5,6014%
kp	0,2038%	0,8525%	0,5414%	0,8481%	0,5257%
kv	0,3595%	0,0000%	0,0099%	0,0403%	0,6486%
be	9,2308%	1,9985%	5,9828%	19,5657%	10,3233%
bi	26,0646%	5,9880%	14,4754%	11,0736%	23,4124%
Atj	1,0797%	7,1026%	5,0904%	1,7866%	2,9017%
Amem	0,3388%	0,9389%	0,9440%	2,2499%	1,4454%
Ve	4,8959%	378,4361%	3,1216%	0,0000%	3,1216%
Vi	13,0074%	4,5954%	18,2185%	1,4273%	2,8687%

Συγκεντρωτικός πίνακας ιεραρχίας των παραμέτρων για τα κρίσιμα σημεία της καμπύλης.

Ranking	peak	time to max	gradient up	gradient down1	gradient down2
1	bi	Ve	n	n	bi
2	Vi	n	Vi	be	be
3	be	Atj	bi	bi	n
4	n	bi	be	Amem	Ve
5	Ve	Vi	Atj	Atj	Atj
6	Atj	be	Ve	Vi	Vi
7	kv	Amem	Amem	kp	Amem
8	Amem	kp	kp	kv	kv
9	kp	kv	kv	Ve	kp

Με τις παραπάνω πληροφορίες έχουμε αποκτήσει μια πρώτη αίσθηση της δυναμικής των παραμέτρων. Αυτό μας δίνει αρκετή διαγνωστική πληροφορία ώστε να μπορούμε να έχουμε μια άποψη πάνω στα πειραματικά μας δεδομένα. Για παράδειγμα, αν θέλουμε να εξάγουμε ένα συμπέρασμα για την κατάσταση της υγείας μιας ασθενούς η οποία έχει υποβληθεί σε εξέταση, θα μελετήσουμε την εξαγόμενη γραφική παράσταση από το σύστημα εξέτασης η οποία εκφράζει την ποσότητα των υδρογόνων στο εσωτερικό κάθε κυττάρου του επιθηλίου. Στη περίπτωση που η καμπύλη αυτή εμφανίζει αρκετά μεγάλο ύψος, το πρώτο πράγμα που θα υποστηρίξουμε είναι ότι δε λειτουργούν σωστά οι αντλίες οι οποίες καταναλώνουν τα πρωτόνια στο εσωτερικό του κυττάρου (*bi*). Αν αυτή η καμπύλη έχει απότομη (μεγάλη) κλίση ανόδου θα υποθέσουμε ότι το επιθήλιο αποτελείται από πολλά κυτταρικά επίπεδα. Και με τον ίδιο τρόπο, παρατηρώντας το παραπάνω πίνακα μπορούμε να συνεχίζουμε τους ισχυρισμούς μας. Η ανάλυση ευαισθησίας μας προφέρει μια πρώτη εικασία για το τι μπορεί να συμβαίνει στη λειτουργία του επιθηλίου και έχει προκύψει τέτοιου είδους καμπύλη από την εξέταση.

Ένα εύλογο ερώτημα είναι το κατά πόσο θα παραχθεί μια καμπύλη από το μοντέλο μας που θα έχει τη πρώτη κλίση καθόδου ίδια στη περίπτωση που έχουμε μεγάλη τιμή στο πλήθος των κυτταρικών επιπέδων και οι υπόλοιπες παράμετροι έχουν κάποια τιμή που δεν απέχει πολύ από την ονομαστική και στη περίπτωση που έχουμε μια ονομαστική τιμή στο πλήθος των κυτταρικών επιπέδων και έχουμε μεγάλες τιμές στις παραμέτρους be, bi . Η εκτενής εξοικείωση μας με το βιοφυσικό μοντέλο, απαντά στο παραπάνω ερώτημα θετικά. Είναι μεγάλη η πιθανότητα να παραχθούν 2 ή και παραπάνω καμπύλες οι οποίες διαφέρουν ελάχιστα με διαφορετικούς συνδυασμούς παραμέτρων.

Για τη σωστή διάγνωση της υγείας ενός ιστού με βάση το μοντέλο μας δε μας αρκεί να απαντήσουμε στο ερώτημα νεοπλασία ή όχι. Θέλουμε να απαντάμε στα ερωτήματα: πολλά κυτταρικά επίπεδα; μεγάλη κατανάλωση πρωτονίων στο εξωτερικό του κυττάρου; κ.ο.κ.

Έτσι, αναζητάμε ένα συνδυασμό τιμών των παραμέτρων ο οποίος θα πλησιάζει πολύ στο να είναι μοναδικός και να παράγει μια έξοδο η οποία θα είναι ίδια με τη πειραματική μας καμπύλη. Την απάντηση που ζητάμε μας τη προσφέρει η λύση του αντίστροφου προβλήματος.

ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ

ΕΦΑΡΜΟΓΗ, ΓΕΝΙΚΗ ΙΔΕΑ

Εφαρμόσαμε τον αλγόριθμο του M. J. Box στο περιβάλλον του Matlab. Κατ' αρχάς, παράγαμε μια καμπύλη μέσω του βιοφυσικού μας μοντέλου, την οποία θεωρούμε καμπύλη δεδομένων, ώστε να έχουμε τη δυνατότητα να ελέγξουμε κατά πόσο οι τιμές των παραμέτρων που θα εξάγουμε ως λύση του αντίστροφου προβλήματος θα πλησιάζουν τις πραγματικές τιμές (τιμές ήδη γνωστές από το μοντέλο μας).

Συναντήσαμε αρκετές δυσκολίες μέχρι να καταφέρουμε σύγκλιση των δύο καμπυλών γιατί όπως ήμασταν προετοιμασμένοι, ο αλγόριθμος σε κάποιες περιπτώσεις θα εγκλωβιζόταν σε τοπικά ελάχιστα. Αρχικά, δίνουμε ένα τυχαίο εφικτό σημείο στον αλγόριθμο και ο ίδιος ξεκινά τη διαδικασία παραγωγής των υπολοίπων 19. Επιλέξαμε να έχουμε σμήνος 20 σημείων, 2 παραπάνω από τον ελάχιστο αριθμό, έτσι ώστε εξασφαλίσουμε ταυτόχρονη αντικειμενικότητα και σχετικά γρήγορη σύγκλιση του αλγορίθμου. Για την ελαχιστοποίηση της αντικειμενικής μας συνάρτησης εισάγαμε βάρη στη περιοχή της καμπύλης που εντοπίζεται η μέγιστη τιμή της και στη περιοχή όπου αλλάζει η κλίση της καθόδου. Έτσι, ήταν πιο εύκολο το 'ταίριασμα' (fitting) των δύο καμπυλών. Ύστερα, ακολουθούνται ένα ένα τα βήματα της λογικής ροής όπως

έχουν παρουσιαστεί και οι δύο καμπύλες προσεγγίζονται άκρως ικανοποιητικά με σύγκλιση της τάξεως του 10^{-2} 10^{-3} . Έτσι, έχουμε ένα συνδυασμό τιμών των παραμέτρων μας, που παράγουν μια καμπύλη ίδια με τη καμπύλη που αντιμετωπίζουμε ως πειραματική. Παρατηρούμε ότι οι τιμές που έχουμε ως λύση απέχουν ελάχιστα, από το 'πειραματικό' συνδυασμό τιμών. Είναι όμως αυτή η λύση μοναδική; Ξανατρέχουμε τον αλγόριθμο με το ίδιο αρχικό εφικτό διάνυσμα τιμών. Ο αλγόριθμος συγκλίνει και πάλι πολύ καλά αλλά ο συνδυασμός τιμών που μας επιστρέφει ως λύση διαφέρει δε μερικά λιγότερο σημαντικά ψηφία. Υπενθυμίζουμε ότι οι μεταβλητές μας είναι δεκαδικού τύπου με 32 ψηφία (*double*) και όσο πιο δεξιά βρίσκεται ένα ψηφίο από το ακέραιο μέρος, τόσο λιγότερο σημαντικό είναι. Λεπτομερή αναφορά αποτελεσμάτων στο Παράρτημα Α.

Θεωρήσαμε σωστό, να βάλουμε τον ίδιο τον αλγόριθμο να βοηθήσει τον εαυτό του: Επαναλαμβάνουμε τη παραπάνω διαδικασία ώστε να έχουμε 20 καλές συγκλίσεις και κατ' επέκταση 20 σημεία που είναι πολύ κοντά στη λύση που ψάχνουμε. Έστερα, εισάγουμε σαν αρχικό εφικτό σημείο ένα από τα 20 που έχει παράξει ο ίδιος ο αλγόριθμος ώστε να έχει ένα αρχικό προνόμιο χρονικό και ποιοτικό. Τα υπόλοιπα 19 παράγονται εντελώς τυχαία ώστε να ελεγχθεί η περίπτωση που ο αλγόριθμος έχει εντοπίσει ένα τοπικό ελάχιστο. Το αποτέλεσμα είναι μια πολύ καλύτερη σύγκλιση, της τάξεως του 10^{-3} , και ένα διάνυσμα παραμέτρων που πλησιάζει με ένα εντυπωσιακά μικρό σχετικό απόλυτο σφάλμα της τάξης του 0,5% έως 20% κατά μέσω όρο για κάθε παράμετρο. Αναλυτικά αποτελέσματα στο Παράρτημα Α.

ΛΕΠΤΟΜΕΡΗΣ ΑΝΑΦΟΡΑ ΣΤΗΝ ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ

ΕΥΡΕΣΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ

Έστω, ότι έχουμε μια καμπύλη η οποία εκφράζει την έξοδο του μοντέλου μας και δεν γνωρίζουμε από πόσα κυτταρικά επίπεδα αυτή αποτελείται. Μπορούμε να μάθουμε, αν υλοποιήσουμε μια συνάρτηση η οποία θα λειτουργεί με το παρακάτω σκεπτικό: Από τη πρώτη ανάλυση ευαισθησίας που έχει γίνει με τη μέθοδο της παρατήρησης, καταλήξαμε στα εξής συμπεράσματα όσο αναφορά τον αριθμό των κυτταρικών επιπέδων στο επιθήλιο: το πλήθος των κυτταρικών επιπέδων επηρεάζει σε πολύ σημαντικό βαθμό τη μέγιστη τιμή της καμπύλης (*peak*) και τη χρονική στιγμή όπου εμφανίζεται η μέγιστη τιμή (*time to max*). Βάση αυτών των δύο στοιχείων επηρεάζεται η κλίση ανόδου της συνάρτησης (από τη χρονική στιγμή μηδέν, ως τη χρονική στιγμή που εμφανίζεται η μέγιστη τιμή της) καθώς και η κλίση καθόδου (από τη χρονική στιγμή που εμφανίζεται η μέγιστη τιμή της γραφικής παράστασης ως τη τελική χρονική στιγμή που έχουμε πληροφορία για αυτή, στα 250 δευτερόλεπτα για το δικό μας πείραμα). Πρέπει να

σημειώσουμε ότι η κλίση καθόδου αλλάζει σε κάποια σημείο και έτσι, για την καλύτερη και λεπτομερέστερη συλλογή πληροφορίας από τη καμπύλη εργαζόμαστε με τις δύο κλίσεις καθόδου (κλίση καθόδου 1, 2). Επίσης, από τη μελέτη μας παρατηρήσαμε ότι πολύ σημαντικό ρόλο παίζει η τελική τιμή της συνάρτησής μας, τη χρονική στιγμή 250 σε σχέση με την αρχική της τιμή, τη χρονική στιγμή 0. Με άλλα λόγια, θεωρούμε σημαντικό να γνωρίζουμε το εύρος πεδίου τιμών της συνάρτησης μας.

Με κώδικα Matlab υλοποιήσαμε μια συνάρτηση η οποία βρίσκει τα σημεία μια καμπύλης που παρουσιάζουν ενδιαφέρον για την εργασία μας, τα λεγόμενα κρίσιμα σημεία (*critical_points*). Για να βρούμε τη μέγιστη τιμή της συνάρτησης και τη χρονική στιγμή όπου αυτή εντοπίζεται χρησιμοποιήσαμε τη συνάρτηση *max* του Matlab. Όσο αφορά την εύρεση των κλίσεων των συναρτήσεων χρησιμοποιήσαμε τη συνάρτηση *gradient* του Matlab η οποία υπολογίζει κλίση σημείου. Έτσι, δουλέψαμε με τη μέση τιμή των κλίσεων των σημείων της ανόδου (με χρήση της συνάρτησης *mean* του Matlab), της καθόδου 1, της καθόδου 2. Η αλλαγή της κλίσης καθόδου εμφανίζεται εκεί που η κλίση σημείου ελαχιστοποιείται (εύρεση με τη συνάρτηση *min* του Matlab). Τέλος, το εύρος του πεδίου τιμών της συνάρτησης βρίσκεται με μια απλή αφαίρεση της τιμής της συνάρτησης τη χρονική στιγμή μηδέν, και τη χρονική στιγμή 250.

Η συνάρτηση *critical_points* δέχεται ως όρισμα μια καμπύλη που εκφράζει τη συνολική ποσότητα των υδρογόνων στο εσωτερικό του κυττάρου και επιστρέφει ένα διάνυσμα 1×6 το οποίο περιέχει τα κρίσιμα σημεία της καμπύλης (χρονική στιγμή που εμφανίζεται η μέγιστη τιμή της συνάρτησης, μέγιστη τιμή συνάρτησης, μέση τιμή κλίσεων σημείων ανόδου, μέση τιμή κλίσεων σημείων καθόδου1, μέση τιμή κλίσεων σημείων καθόδου2, εύρος πεδίου τιμών συνάρτησης).

Δημιουργούμε μια βάση με πληροφορίες για τα κρίσιμα σημεία συναρτήσεων που παράγονται από το βιοφυσικό μας μοντέλο, για τιμές κυτταρικού επιπέδου ($n=1,2,3 \dots 11$), καλώντας το μοντέλο μας 11 φορές. Έστερα, παίρνουμε την πειραματική μας καμπύλη, την εισάγουμε στη συνάρτηση *critical_points* και μας επιστρέφει τα 6 κρίσιμα σημεία της. Για το διάνυσμα αυτό και για κάθε δαδα της βάσης που ξεχωριστά, υπολογίζεται το μέσο απόλυτο σφάλμα e , το οποίο έχει το παρακάτω

μαθηματικό τύπο: $e_i = \frac{1}{2} |Cm_i - Cp_i|$ με $i \in [1,6]$. Όπου, Cm είναι τα κρίσιμα σημεία μιας

καμπύλης που παράγει το μοντέλο, ενώ Cp είναι τα κρίσιμα σημεία της πειραματικής καμπύλης. Η καμπύλη εκείνη που έχει το μικρότερο συνολικό μέσο απόλυτο σφάλμα

($\sum_{i=1}^6 e_i$) από τη πειραματική καμπύλη θα είναι εκείνη η οποία βρίσκεται πολύ κοντά σε

αυτή. Εμείς γνωρίζουμε το πλήθος των κυτταρικών επιπέδων που χρειάζεται για να παραχθεί η συγκεκριμένη καμπύλη, άρα έχουμε τη λύση που αναζητάμε.

Έτσι, έχουμε βρει από πόσα κυτταρικά επίπεδα αποτελείται μια δοσμένη καμπύλη και την εισάγουμε ως δεδομένη τιμή στον αλγόριθμο που ανέπτυξε ο M.J Box για το σφαιρικό ελάχιστο.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

Η κάθε παράμετρος είτε δομική είτε λειτουργική, έχει ένα επιτρεπτό όριο στο οποίο κυμαίνεται. Μέσα από τη βιβλιογραφία έχουμε ενδεικτικές τιμές για τις λειτουργικές παραμέτρους του μοντέλου, χωρίς αυτές να είναι σαφώς καθορισμένες. Έχουμε περιορισμούς ορίων οι οποίοι είναι γνωστοί από κάποιες πειραματικές διαδικασίες.

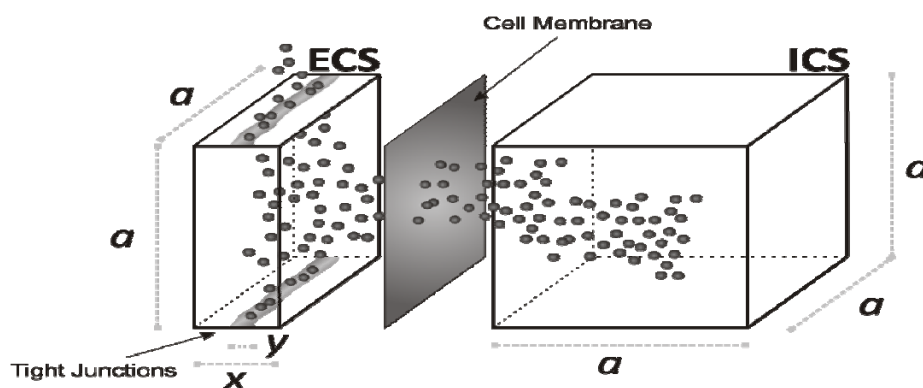
Λόγω της φύσης του προβλήματος δεν έχει ανακαλυφθεί ακόμα καμία φυσική ή βιολογική διασύνδεση μεταξύ των λειτουργικών παραμέτρων του μοντέλου. Βασιζόμενοι σε βιοψίες ιστών οι οποίοι έχουν γίνει σε φυσιολογικούς ιστούς, παρόμοιους με εκείνους του επιθηλίου του τραχήλου της μήτρας υπό φυσιολογικές συνθήκες, έχουμε αναφέρει σε προηγούμενο κεφάλαιο ότι η κατανάλωση των κατιόντων υδρογόνου στο εσωτερικό και στο εξωτερικό του κυττάρου κυμαίνεται μεταξύ -0.1 και $-100mM$ και ο συντελεστής απορροής στο κυτταρικό στρώμα βρίσκεται από 10^{-5} ως 1.

Όσο αφορά τις δομικές παραμέτρους, διάφορες ομάδες παρατήρησαν ότι ο φυσιολογικός ιστός τείνει να ομογενοποιήσει σε δομή τα αναπτυσσόμενα ομοιόμορφα διαφοροποιημένα κύτταρα. Για το λόγο αυτό θεωρούμε ότι το ύψος και το μήκος του εσωκυττάρου και του εξωκυττάρου χώρου είναι ίδια και διαφέρουν μόνο στο πλάτος. Το πλάτος του εξωκυττάρου χώρου βρίσκεται μεταξύ 0.1 και $0.8\mu m$. Το πλάτος του εσωκυττάρου χώρου είναι ίσο με το ύψος και το μήκος του λόγω της κυβικής του μορφής των νεοπλασματικών κυττάρων στο επιθήλιο του τραχήλου της μήτρας. Έτσι, έχοντας τις τρεις διαστάσεις, μπορούμε να υπολογίσουμε τον εσωκυττάριο όγκο ο οποίος κυμαίνεται από 1000 ως $8000\mu m^3$ και ο αντίστοιχος εξωκυττάριος όγκος βρίσκεται μεταξύ 3 και $320\mu m^3$. Με τη διαμερισματική προσέγγιση που έχουμε από το μοντέλο μας, θεωρούμε ότι οι δύο αυτοί χώροι επικοινωνούν μεταξύ τους μόνο από τη μια πλευρά μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτό σημαίνει ότι η περιοχή των μεμβρανών μέσω της οποίας γίνεται η διάχυση έχει τετραγωνικό σχήμα με επιφάνεια μεταξύ 100 και $400\mu m^2$.

Τέλος, επειδή κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης νεοπλασιών στο επιθήλιο του τραχήλου της μήτρας επιτρέπονται διαρροές, η περιοχή του σφιχτού δεσμού, από την οποία περνούν κάθετα τα μόρια, μπορεί να κυμαίνεται εντυπωσιακά σε τιμή. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι σφιχτοί δεσμοί καταλαμβάνουν μια περιοχή της τάξεως του $0.45\mu m^2$.

Τώρα, θεωρώντας ότι η μέγιστη τιμή του μήκους του εξωκυττάριου χώρου είναι $20\mu m$, τότε ο σφιχτός έχει ελάχιστη τιμή πλάτους $0.025\mu m$. Προφανώς, η μέγιστη τιμή του σφιχτού δεσμού δε μπορεί να είναι μεγαλύτερη από το αντίστοιχο εμβαδό που καταλαμβάνει η 'βάση' του εξωκυττάριου χώρου, η οποία έχει ορθογώνια μορφή.

Παρακάτω παρουσιάζεται γραφική αναπαράσταση των δυο διαμερισμάτων στο τρισδιάστατο χώρο και του τρόπου με τον οποίο διαχέονται τα μόρια από ένα κυτταρικό επίπεδο στο άλλο και από τον εξωκυττάριο στον εσωκυττάριο χώρο.



ΕΙΚΟΝΑ 97 ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗ ΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΟΥ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΟΥ ΧΩΡΟΥ

Αντίθετα, η μη γραμμικότητα σε διάφορους συντελεστές του συστήματος εκφράζεται από μια συναρτησιακή σχέση μεταξύ τους. Έστω ότι το ύψος του εσωκυττάριου χώρου έχει μια συγκεκριμένη τιμή, η οποία ικανοποιεί τους περιορισμούς ορίων. Τότε η τιμή αυτή θα πρέπει να είναι ίδια και για το πλάτος και για το μήκος του. Επίσης, ο εξωκυττάριος χώρος θα πρέπει να έχει ίδια τιμή σε ύψος και μήκος. Αντιστρόφως, μια τιμή η οποία έχει επιλεγεί τυχαία για τους όγκους στον εσωκυττάριο και τον εξωκυττάριο χώρο και η οποία ικανοποιεί τους περιορισμούς ορίων υπάρχει σοβαρή πιθανότητα να αντιστοιχεί σε τιμές ύψους, πλάτους, μήκους οι οποίες δεν ανταποκρίνονται στα πρότυπα του μοντέλου μας. Για να εξάγουμε ένα γενικό περιορισμό, ο οποίος θα διασφαλίζει τη φυσική υπόσταση ενός κυτταρικού επιπέδου, θεωρούμε ακμή του κυβικού εσωκυττάριου χώρου a . Ο αντίστοιχος εξωκυττάριος χώρος θα έχει το ίδιο ύψος και το μήκος (a) και πλάτος x . Για το σφιχτό δεσμό

θεωρούμε ότι έχουμε πλάτος y . Σύμφωνα με τα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, προκύπτουν οι παρακάτω περιορισμοί.

Με συγκεκριμένες τιμές διαστάσεων:

$$\left(\frac{A_{mem}}{V_{ECS}}\right)_{max} = \frac{(A_{mem})_{max}}{(V_{ECS})_{min}} = 4 \cdot 10^7 \Rightarrow \frac{A_{mem}}{V_{ECS}} \leq 4 \cdot 10^7$$

$$\left(\frac{A_{mem}}{V_{ECS}}\right)_{min} = \frac{(A_{mem})_{min}}{(V_{ECS})_{max}} = 3.125 \cdot 10^5 \Rightarrow \left(\frac{A_{mem}}{V_{ECS}}\right)_{min} \geq 3.125 \cdot 10^5$$

Με μεταβλητές διαστάσεις, γενικότερη μορφή:

$$\left(\frac{A_{mem}}{V_{ECS}}\right)_{max} = \left(\frac{a \cdot a}{a \cdot a \cdot y}\right)_{max} = \left(\frac{1}{y}\right)_{max} = \frac{1}{(y)_{min}} = 1 \cdot 10^7 \Rightarrow \frac{A_{mem}}{V_{ECS}} \leq 1 \cdot 10^7$$

$$\left(\frac{A_{mem}}{V_{ECS}}\right)_{min} = \left(\frac{1}{y}\right)_{min} = \frac{1}{(y)_{max}} = 1.25 \cdot 10^6 \Rightarrow \frac{A_{mem}}{V_{ECS}} \geq 1.25 \cdot 10^6$$

Για να αποφύγουμε τη περαιτέρω ανάπτυξη περιορισμών, υλοποιούμε έναν αλγόριθμο, που εντοπίζει τις μη γραμμικές δομικές παραμέτρους. Αντί να διαλέξουμε μια τιμή η οποία είναι εντός των οριακών περιορισμών για μια δομική παράμετρο (π.χ όγκος κυττάρου), διαλέγουμε μια τυχαία τιμή για τη μια ακμή του κυτταρικού κύβου και την εφαρμόζουμε και στις άλλες δομικές παραμέτρους. Αυτό μας οδηγεί στο να έχουμε μια βάση κοινή για όλες τις παραμέτρους που πληρούν όλους τους μη γραμμικούς περιορισμούς που εμφανίζονται. Για παράδειγμα, διαλέγουμε μια τιμή για την ακμή μας, έστω, $a = 15 \mu m$. Αυτόματα, έχουμε τον όγκο του κυττάρου ίσο με $V_{ics} = 3375 \mu m^3$, η επιφάνεια της μεμβράνης είναι $A_{mem} = 225 \mu m^2$, ο όγκος στον εξωκυττάριο χώρο $V_{ecs} = x \cdot 225 \mu m^3$ και η επιφάνεια του σφιχτού δεσμού $A_{tj} = y \cdot 15 \mu m^2$. Όσο αφορά το πλάτος του σφιχτού δεσμού της μεμβράνης (y) θα πρέπει να είναι μικρότερο, το πολύ ίσο με το πλάτος του εξωκυτταρίου χώρου, δηλαδή $(x \leq y)$. Έτσι, από τη στιγμή που οι παράμετροι x, y είναι εντός οριακών περιορισμών και περιορισμένων μέσω συναρτήσεων μεταξύ τους, τότε όλες οι δομικές παράμετροι θα πληρούν και τα δύο είδη αυτών των περιορισμών. Τελικά, καταλήγουμε στη παρακάτω σχέση:

$$\frac{A_{tj}}{V_{ECS}} = \frac{a \cdot y}{a \cdot a \cdot x} = \frac{1}{a} \cdot \frac{y}{x} \Leftrightarrow \frac{A_{tj}}{V_{ECS}} \leq \frac{1}{a} = \frac{a^2}{a^3} = \frac{A_{mem}}{V_{ics}} \Rightarrow \boxed{\frac{A_{tj}}{V_{ECS}} \leq \frac{A_{mem}}{V_{ics}}}$$

Παρουσιάζονται συγκεντρωμένοι όλοι οι περιορισμοί στο παρακάτω πίνακα.

Parameter	Min value	Max value	Unit
Pumping rate (K_p)	1e-5	1	M/s
Diffusion to stroma rate (K_v)	1e-5	1	M/s
Extracellular buffering (β_e)	-1e-4	-1e-1	M/s
Intracellular buffering (β_i)	-1e-4	-1e-1	M/s
Side (a)	10	20	μm
ECS length (x)	0.1	0.8	μm
Tight junction length (y)	0.025	x	μm

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟ ΤΟΥ Μ. J. BOX

Οι παράμετροι μας είναι σε σύνολο εννιά όπως έχουμε αναφέρει. Ο αλγόριθμος εύρεσης βελτιστοποίησης του αντίστροφου προβλήματος που χρησιμοποιούμε αντιλαμβάνεται ως παραμέτρους τους πολλαπλασιαστικούς παράγοντες των διαφορικών συναρτήσεων, οι οποίοι εξάγονται σύμφωνα με το μαθηματικό μας μοντέλο όπως εκφράζονται στο παρακάτω πίνακα και ονομάζονται ως μεταβλητές θ_i , όπου $i \in [0, m]$ όπου m το πλήθος των παραμέτρων θ ('theta'). Οι παράγοντες αυτοί έχουν μεταξύ τους μη γραμμική σχέση. Αυτό σημαίνει πως αν έχω διαφορετικές τιμές για δυο παραμέτρους η τιμή της παραμέτρου θ που υπολογίζεται από αυτές μπορεί να είναι ίδια. Έτσι, ο υπολογισμός αυτών των παραμέτρων μας βοηθάει να αντιληφθούμε κατά πόσο ο αλγόριθμος που αναπτύξαμε δουλεύει σωστά και για αυτούς τους συντελεστές.

Model Parameters (point)	Mathematical Coefficients (theta's)
Layers (n)	$\Theta_1=n$
Pumping rate (K_p)	$\Theta_2=A_{tj} / V_{ECS}$
Diffusion to stroma rate (K_v)	$\Theta_3=A_{mem} / V_{ECS}$
Extracellular buffering (β_e)	$\Theta_4=A_{tj} / V_{ECS} * \beta_e$
Intracellular buffering (β_i)	$\Theta_5=A_{mem} / V_{ECS} * \beta_e$
ICS volume (V_{ICS})	$\Theta_6=K_p / \beta_e$
ECS volume (V_{ECS})	$\Theta_7=A_{mem} / V_{ICS}$
Cell Membrane area (A_{mem})	$\Theta_8=A_{mem} / V_{ICS} * \beta_i$
Tight Junction area (A_{tj})	$\Theta_9=K_p / \beta_i$
	$\Theta_{10}=K_v$

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι τιμές των παραμέτρων που εξάγονται μετά από τη σύγκλιση πλησιάζουν πολύ τις πραγματικές λύσεις. Αυτό συμβαίνει και στις συντελεστές θ . Η μικρή απόκλιση εκφράζεται μαθηματικά με το απόλυτο σχετικό σφάλμα. Αναλυτικά αποτελέσματα στο Παράρτημα Α

Η μόνη τιμή που βλέπουμε να διαφοροποιείται κατά πολύ είναι η τιμή της παραμέτρου k_n , της σταθεράς απορροής των χημικών ουσιών από τα κυτταρικά επίπεδα στο κυτταρικό στρώμα. Είναι αναμενόμενο πως ο αλγόριθμος να αδυνατεί να εντοπίσει αυτή τη παράμετρο γιατί εμφανίζεται μόνο σε 2 διαφορικές εξισώσεις του μοντέλου. Δεν 'μπλέκεται' με τις υπόλοιπες 18 συναρτήσεις του μοντέλου (για 5 κυτταρικά επίπεδα που εμείς δουλεύουμε) ώστε να μπορεί να εντοπιστεί σωστά.

Η ανάλυση ευαισθησίας μας έδειξε πως η παράμετρος k_n βρίσκεται στη κατηγορία των 'αναίσιθτων' παραμέτρων γι όλα τα κρίσιμα σημεία της καμπύλης. Με λίγα λόγια, η τιμή της δεν επηρεάζει την έξοδο του μοντέλου. Έτσι, μπορούμε να υποστηρίξουμε με μεγάλη σιγουριά πως τα αποτελέσματα της έρευνάς μας κατέληξαν στο επιθυμητό σημείο.

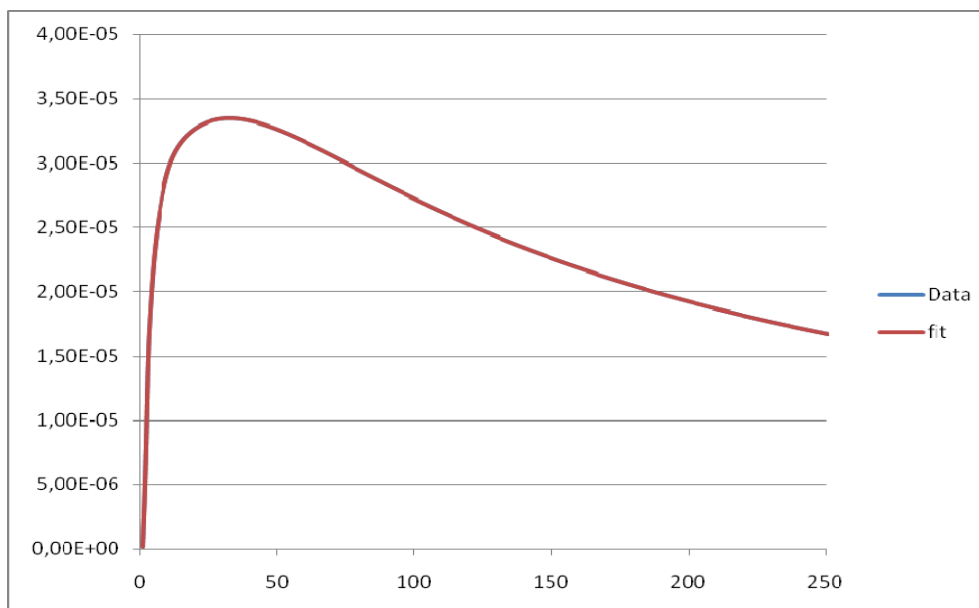
Έχοντας μια πειραματική καμπύλη λοιπόν, μπορούμε να γνωρίζουμε τις τιμές των λειτουργικών και των δομικών παραμέτρων. Έτσι, καταλήγουμε να έχουμε περισσότερη βιολογική πληροφορία από μια από αυτή που μας παρέχει η βιοψία. Γνωρίζουμε τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί ο ιστός και μπορούμε να κατευθύνουμε τη χημειοθεραπεία σύμφωνα με το πρόβλημα που έχουμε εντοπίσει σε κυτταρικό επίπεδο. Στην ουσία έχουμε αναπτύξει ένα σύστημα οπτικής βιοψίας.

- [1] The Mathematical modeling of metabolic endocrine systems. John H. Milsum, University of British Columbia
- [2] Development of Compartmental Models in Stable-Isotope Experiments Application to Lipid Metabolism
- [3] Sensitivity Analysis in Practice. A Guide to Assessing Scientific Models. Andrea Saltelli, Stefano Tarantola, Francesca Campolongo, Marco Ratto
- [4] Ordinary differential equations and dynamical system. Gerald Teschl
- [5] Global Sensitivity Analysis, the Prime. A. Saltelli, M. Ratto , F. Campolongo, J. Cariboni, D. Gatelli, M. Saisana, S. Tarantola
- [6] Global Sensitivity Analysis of Prediction Models in Software Engineering. Stefan Wanger Institut f'ur Informatik, Technische Universit"at M"unchen
- [7] Brian Ingalls, S.A: from a model parameters to system behavior
- [8] Global Sensitivity Analysis: An Introduction, *Andrea Saltelli*. European Commission, Joint Research Centre of Ispra, Italy
- [9] Optimizing Genetic Circuits by Global Sensitivity Analysis Xiao-jiang Feng, Sara Hooshangi, David Chen, Genyuan Li, Ron Weiss, and Herschel Rabitz

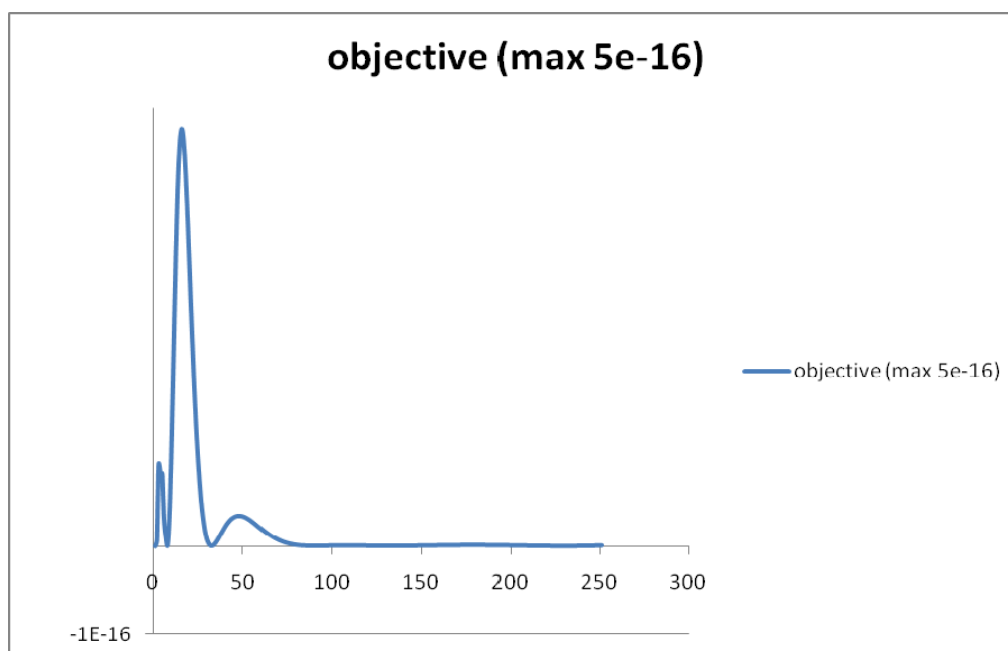
Department of Chemistry, Department of Electrical Engineering, and Department of Molecular Biology, Princeton University, Princeton, New Jersey. October 2004
- [10]http://www.chemengr.ucsb.edu/~ceweb/faculty/doyle/biosens/BioSens_User_Guide.pdf
- [11] Computational Analysis of Biochemical Systems. A Practical Guide for Biochemist and Molecular Biologists
- [12] SS. RAO. Optimization theory and applications. Ch.7 Nonlinera Programming III: Constrained Optimization Techniques.
- [13] I. Box (Complex Algorithm), developed by Joel A. Richardson, Arizona State University, Tempe, Arizona
- [14] <http://web.jjay.cuny.edu/~acarpi/NSC/13-cells.htm>

- [15] <http://micro.magnet.fsu.edu/cells/golgi/golgiapparatus.html>
- [16] <http://www.eurocytology.eu>
- [17] T. F. Weiss, Cellular Biophysics, MIT eds, vol. 1, pp. 83-137, 450-620, 1996
- [18] E. M. Renkin, "Filtration, Diffusion, and Molecular Sieving Through Porous Cellulose Membranes," Journal of General Physiology, pp. 225-243, 1954
- [19] C. M. Van Itallie and J. M. Anderson, "Claudins and epithelial paracellular transport," Annual Review of Physiology, vol. 68, pp. 403-429, 2006
- [20] <http://depts.washington.edu/saam2/support/index.html>
- [21] <http://depts.washington.edu/saam2/support/index.html>
- [22] <http://www.mathworks.com/>
- [23] Computer Methods for Ordinary Differential Equations and Differential-Algebraic Equations, Uri M. Ascher and Linda R. Petzold, SIAM, 1998
- [24] IEEE journal of selected topics in quantum electronics. Vol 14 no 1 January/February 2008. In Vivo Molecule Imaging of Cervical Neoplasia Using Acetic Acid as Biomarker. Costas Balas, George Papoutsoglou, and Antonis Potirakis.
- [25] W. F. Boron and P. DeWeer, "Intracellular pH transients in squid giant-axon caused by CO₂, NH₃ and metabolic inhibitors," Journal of General Physiology, vol. 67, pp. 91-112, 1976.
- [26] <http://www.forth-photonics.com/>
- [27] Master thesis, Modelling of epithelial transport phenomena related with the acetowhitening optical characteristics: Potential for the in-vivo diagnosis of Cervical Neoplasia. Papoutsoglou Georgios, 2007
- [28] Εμμανουήλ Διακομανώλης, Κθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α



ΕΙΚΟΝΑ 98 ΣΥΓΚΛΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΜΟΝΤΕΛΟΥ



ΕΙΚΟΝΑ 99 ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΣΥΓΚΛΙΣΗ

Η καμπύλη που θεωρούμε ως καμπύλη δεδομένων παράχθηκε για της παρακάτω παραμέτρους.

<u>parameters</u>	<u>solution</u>	<u>theta</u>	<u>solution</u>
n	5	n	5
Kp	0,075	Atj/Vecs	6,11E+04
Kv	0,06	Amem/Vecs	2,50E+06
Becs	-0,08	Atj/Vecs*Becs	-4,89E+03
Bics	-0,0007	Amem/Vecs*Becs	-2,00E+05
Atj	5,50E-12	Kp/Becs	-0,9375
Amem	2,25E-10	Amem/Vics	6,67E+04
Vecs	9,00E-17	Amem/Vics*Bics	-4,67E+01
Vics	3,38E-15	Kp/Bics	-107,1429
		Kv	0,06

Μετά από 20 συγκλίσεις έχουμε τα παρακάτω αποτελέσματα για τις παραμέτρους και τα αντίστοιχα σφάλματα

Σημεία κατάληξης του αλγορίθμου									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
0,072207	0,047229	0,003517	0,151164	0,899558	0,097129	0,173253	0,085252	0,086095	0,102386
0,481153	0,807548	0,045391	0,181794	0,898499	0,014721	0,743104	0,111107	0,060317	0,039223
-0,08034	-0,07162	-0,05856	-0,06894	-0,09999	-0,07445	-0,09996	-0,0836	-0,08366	-0,0878
-0,00068	-0,00088	-0,00082	-0,00034	-0,00016	-0,00106	-0,00079	-0,00067	-0,00066	-0,00063
4,47E-12	3,33E-12	1,85E-12	1,95E-12	1,85E-12	5,18E-12	1,6E-11	6,22E-12	6,3E-12	9,85E-12
1,84E-10	1,49E-10	1E-10	2,43E-10	1,02E-10	1,99E-10	4E-10	2,42E-10	2,42E-10	3,3E-10
7,25E-17	5,71E-17	3,38E-17	9,79E-17	3,06E-16	9,03E-17	2,47E-16	1E-16	1,01E-16	1,54E-16
2,86E-15	1,57E-15	1E-15	4,08E-15	1,76E-15	1,88E-15	8E-15	3,97E-15	4,17E-15	6,83E-15
Μέγιστη τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης									
3,17E-15	1,32E-14	1,66E-13	1,59E-10	6,95E-11	1,25E-14	1,58E-13	5,08E-15	3,68E-15	3,83E-15
Σφάλμα									
0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
4%	37%	95%	-102%	-1099%	-30%	-131%	-14%	-15%	-37%
-702%	-1246%	24%	-203%	-1397%	75%	-1139%	-85%	-1%	35%
0%	10%	27%	14%	-25%	7%	-25%	-5%	-5%	-10%
3%	-25%	-17%	51%	77%	-51%	-12%	4%	6%	11%
19%	39%	66%	65%	66%	6%	-191%	-13%	-15%	-79%
18%	34%	56%	-8%	55%	12%	-78%	-7%	-8%	-47%
19%	37%	62%	-9%	-240%	0%	-174%	-11%	-13%	-71%

Σημεία κατάληξης του αλγορίθμου									
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
0,088988	0,07362	0,112396	0,397861	0,027097	0,07119	0,11097	0,195919	0,08872	0,2663
0,045066	0,061312	0,02221	0,202863	0,224804	0,007571	0,023428	0,779502	0,219963	0,004131
-0,0841	-0,07952	-0,08239	-0,06549	-0,06666	-0,06947	-0,08291	-0,09961	-0,05881	-0,09283
-0,00066	-0,00071	-0,00081	-0,00109	-0,00078	-0,00144	-0,00079	-0,00103	-0,00159	-0,00173
6,6E-12	2,52E-12	6,13E-12	2,61E-12	2,45E-12	5,19E-12	5,66E-12	3,6E-12	7,22E-12	8,15E-12
2,47E-10	1,04E-10	2,12E-10	1,27E-10	1,22E-10	2,33E-10	1,95E-10	1E-10	1,4E-10	3,97E-10
1,05E-16	4,14E-17	1,01E-16	1,29E-16	4,27E-17	9,36E-17	9,3E-17	5,71E-17	1,37E-16	1,46E-16
4,34E-15	1,52E-15	3,07E-15	1,45E-15	1,37E-15	1,26E-15	2,93E-15	1,25E-15	1,67E-15	1,32E-15
Μέγιστη τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης									
1,12E-15	2,65E-17	9,77E-15	6,16E-11	4,57E-14	2,07E-14	1E-14	2,87E-13	1,28E-12	1,02E-12
Σφάλμα									
0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
-19%	2%	-50%	-430%	64%	5%	-48%	-161%	-18%	-255%
25%	-2%	63%	-238%	-275%	87%	61%	-1199%	-267%	93%
-5%	1%	-3%	18%	17%	13%	-4%	-25%	26%	-16%
6%	-1%	-16%	-55%	-11%	-106%	-13%	-47%	-128%	-147%
-20%	54%	-11%	53%	56%	6%	-3%	35%	-31%	-48%
-10%	54%	6%	44%	46%	-4%	13%	55%	38%	-77%
-17%	54%	-13%	-43%	53%	-4%	-3%	37%	-52%	-62%
-29%	55%	9%	57%	59%	63%	13%	63%	50%	61%

Παρουσίαση των αντίστοιχων συντελεστών θ και των σφαλμάτων τους.

Σημεία κατάληξης του αλγορίθμου									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
61606,33	58330,09	54676,54	19879,16	6041,941	57370,29	64824,52	62103,23	62254,11	64000,32
2531074	2604908	2958165	2479701	333532,1	2203755	1621026	2414070	2391245	2144733
-4949,39	-4177,75	-3201,89	-1370,41	-604,151	-4271,49	-6480,16	-5192,1	-5208,48	-5619,44
-203344	-186570	-173232	-170943	-33350,8	-164080	-162045	-201827	-200063	-188315
-0,89878	-0,65941	-0,06006	-2,1928	-8,99623	-1,30454	-1,73314	-1,01971	-1,02905	-1,16608
64275,34	94900,53	99998,7	59491,3	57870,22	105901,7	50001,77	60905,89	58042,03	48345,44
-43,5111	-83,0579	-81,834	-20,437	-9,26694	-112,133	-39,2971	-41,0847	-38,0532	-30,2488
-106,666	-53,9628	-4,29811	-440,033	-5617,57	-91,7316	-220,448	-126,382	-131,32	-163,639
0,481153	0,807548	0,045391	0,181794	0,898499	0,014721	0,743104	0,111107	0,060317	0,039223
Σφάλμα									
0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1%	5%	11%	67%	90%	6%	6%	2%	2%	5%
1%	4%	18%	1%	87%	12%	35%	3%	4%	14%
1%	15%	35%	72%	88%	13%	33%	6%	7%	15%
2%	7%	13%	15%	83%	18%	19%	1%	0%	6%
4%	30%	94%	134%	860%	39%	85%	9%	10%	24%
4%	42%	50%	11%	13%	59%	25%	9%	13%	27%
7%	78%	75%	56%	80%	140%	16%	12%	18%	35%
0%	50%	96%	311%	5143%	14%	106%	18%	23%	53%
702%	1246%	24%	203%	1397%	75%	1139%	85%	1%	35%

Σημεία κατάληξης του αλγορίθμου									
11	12	13	14	15	26	17	18	19	20
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
62668,93	60926,08	60489,91	20240,95	57257,86	55442,83	60862,25	62959,28	52784,94	55755,58
2343430	2511209	2091785	981994,4	2859373	2490496	2098432	1758951	1025323	2718850
-5270,41	-4844,67	-4984	-1325,64	-3817,04	-3851,89	-5046,28	-6271,06	-3104,08	-5175,9
-197081	-199684	-172350	-64313,7	-190617	-173027	-173988	-175200	-60295,2	-252396
-1,05813	-0,92583	-1,36413	-6,07488	-0,40647	-1,02469	-1,33839	-1,96696	-1,50868	-2,86862
56945,41	68270,85	69134,36	87064,75	89252,31	184705,4	66517,19	80566,82	83806,92	300024,3
-37,4629	-48,4461	-56,3286	-94,6718	-69,3304	-266,162	-52,6703	-82,6969	-133,663	-518,777
-135,266	-103,746	-137,948	-365,892	-34,8835	-49,4032	-140,144	-190,873	-55,6275	-154,009
0,045066	0,061312	0,02221	0,202863	0,224804	0,007571	0,023428	0,779502	0,219963	0,004131

Σφάλμα									
0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
3%	0%	1%	67%	6%	9%	0%	3%	14%	9%
6%	0%	16%	61%	14%	0%	16%	30%	59%	9%
8%	1%	2%	73%	22%	21%	3%	28%	37%	6%
1%	0%	14%	68%	5%	13%	13%	12%	70%	26%
13%	1%	46%	548%	57%	9%	43%	110%	61%	206%
15%	2%	4%	31%	34%	177%	0%	21%	26%	350%
20%	4%	21%	103%	49%	470%	13%	77%	186%	1012%
26%	3%	29%	241%	67%	54%	31%	78%	48%	44%
25%	2%	63%	238%	275%	87%	61%	1199%	267%	93%

Διαλέγουμε το λύση εκείνη με τη μικρότερη σύγκλιση. Εισάγουμε αυτό το σημείο ως αρχικό, και τα υπόλοιπα τυχαία. Αυτή την εργασία την εκτελούμε 20 φορές εξάγοντας τα παρακάτω αποτελέσματα με τα αντίστοιχα σφάλματα τους.

Σημεία κατάληξης του αλγορίθμου									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
0,082159	0,082197	0,082377	0,262533	0,082317	0,082382	0,082158	0,082478	0,132197	0,082194
0,593775	0,59325	0,592773	0,551117	0,594399	0,594232	0,594012	0,594076	0,289896	0,593833
-0,08348	-0,08348	-0,08353	-0,08699	-0,08352	-0,08352	-0,08347	-0,08355	-0,07774	-0,08348
-0,00065	-0,00065	-0,00065	-0,00125	-0,00065	-0,00065	-0,00065	-0,00065	-0,00102	-0,00065
5,83E-12	5,83E-12	5,83E-12	7,74E-12	5,83E-12	5,84E-12	5,83E-12	5,83E-12	5,25E-12	5,83E-12
2,26E-10	2,26E-10	2,26E-10	1,46E-10	2,26E-10	2,26E-10	2,26E-10	2,26E-10	1,51E-10	2,26E-10
9,31E-17	9,31E-17	9,31E-17	1,46E-16	9,32E-17	9,32E-17	9,31E-17	9,32E-17	8,86E-17	9,32E-17
3,87E-15	3,87E-15	3,87E-15	2,25E-15	3,87E-15	3,87E-15	3,87E-15	3,87E-15	2,09E-15	3,87E-15
Μέγιστη τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης									
1,95E-15	1,93E-15	1,9E-15	1,22E-12	1,93E-15	1,9E-15	1,94E-15	1,91E-15	2,77E-12	1,94E-15
Σφάλμα									
0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
-10%	-10%	-10%	-250%	-10%	-10%	-10%	-10%	-76%	-10%
-890%	-889%	-888%	-819%	-891%	-890%	-890%	-890%	-383%	-890%
-4%	-4%	-4%	-9%	-4%	-4%	-4%	-4%	3%	-4%
7%	7%	7%	-78%	7%	7%	7%	7%	-45%	7%
-6%	-6%	-6%	-41%	-6%	-6%	-6%	-6%	4%	-6%
0%	0%	0%	35%	0%	0%	0%	0%	33%	0%
-3%	-3%	-3%	-62%	-4%	-4%	-3%	-4%	2%	-4%

Σημεία κατάληξης του αλγορίθμου										
10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
0,082194	0,082207	0,08222	0,082438	0,082256	0,082206	0,082314	0,082201	0,174403	0,029341	0,082402
0,593833	0,594171	0,593251	0,594447	0,594097	0,594406	0,59519	0,593865	0,540062	0,210059	0,594534
-0,08348	-0,08349	-0,08349	-0,08354	-0,0835	-0,0835	-0,08351	-0,08348	-0,08936	-0,06319	-0,08353
-0,00065	-0,00065	-0,00065	-0,00065	-0,00065	-0,00065	-0,00065	-0,00065	-0,00096	-0,00501	-0,00065
5,83E-12	5,83E-12	5,83E-12	5,84E-12	5,83E-12	5,83E-12	5,83E-12	5,83E-12	7,6E-12	8,13E-12	5,84E-12
2,26E-10	2,26E-10	2,26E-10	2,26E-10	2,26E-10	2,26E-10	2,26E-10	2,26E-10	1,84E-10	1,76E-10	2,26E-10
9,32E-17	9,32E-17	9,31E-17	9,33E-17	9,32E-17	9,32E-17	9,32E-17	9,32E-17	1,25E-16	9,7E-17	9,33E-17
3,87E-15	3,88E-15	3,87E-15	3,88E-15	3,87E-15	3,88E-15	3,87E-15	3,87E-15	2,99E-15	2,72E-15	3,88E-15
Μέγιστη τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης										
1,94E-15	1,94E-15	1,94E-15	1,9E-15	1,93E-15	1,95E-15	1,92E-15	1,92E-15	3,22E-13	4,87E-10	1,9E-15
Σφάλμα										
0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-133%	61%	-10%
-890%	-890%	-889%	-891%	-890%	-891%	-892%	-890%	-800%	-250%	-891%
-4%	-4%	-4%	-4%	-4%	-4%	-4%	-4%	-12%	21%	-4%
7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%	-37%	-615%	7%
-6%	-6%	-6%	-6%	-6%	-6%	-6%	-6%	-38%	-48%	-6%
0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	18%	22%	0%
-4%	-4%	-3%	-4%	-4%	-4%	-4%	-4%	-39%	-8%	-4%
-15%	-15%	-15%	-15%	-15%	-15%	-15%	-15%	11%	19%	-15%

Παρουσίαση των αντίστοιχων συντελεστών θ και των σφαλμάτων τους.

Σημεία κατάληξης του αλγορίθμου									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
62601,69	62605,5	62612,22	53019,82	62610	62604,76	62600,97	62614,83	59270,29	62599,28
2426790	2425962	2424379	999667,5	2424985	2424149	2426363	2423516	1698063	2426160
-5226,03	-5226,56	-5229,78	-4612,23	-5228,96	-5228,77	-5225,59	-5231,58	-4607,47	-5225,98
-202590	-202529	-202500	-86961,7	-202526	-202466	-202540	-202489	-132002	-202543
-0,98416	-0,98458	-0,98624	-3,01795	-0,98564	-0,98637	-0,98423	-0,98715	-1,70057	-0,98456
58339,58	58340,51	58360,01	64976,99	58332,61	58338,25	58338,54	58346,54	72144,64	58338,55
-38,0812	-38,0922	-38,1349	-80,9976	-38,0959	-38,1104	-38,0845	-38,13	-73,3195	-38,0866
-125,865	-125,889	-126,066	-210,607	-126,044	-126,107	-125,851	-126,208	-130,078	-125,899
0,593775	0,59325	0,592773	0,551117	0,594399	0,594232	0,594012	0,594076	0,289896	0,593833
Σφάλμα									
0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
2%	2%	2%	13%	2%	2%	2%	2%	3%	2%
3%	3%	3%	60%	3%	3%	3%	3%	32%	3%
7%	7%	7%	6%	7%	7%	7%	7%	6%	7%
1%	1%	1%	57%	1%	1%	1%	1%	34%	1%
5%	5%	5%	222%	5%	5%	5%	5%	81%	5%
12%	12%	12%	3%	13%	12%	12%	12%	8%	12%
18%	18%	18%	74%	18%	18%	18%	18%	57%	18%
17%	17%	18%	97%	18%	18%	17%	18%	21%	18%
890%	889%	888%	819%	891%	890%	890%	890%	383%	890%

Σημεία κατάληξης του αλγορίθμου

11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
62604,57	62599,68	62613,54	62606,44	62608,58	62607,97	62598,06	60842,94	83863,12	62606,24
2426038	2426102	2423780	2425676	2426310	2424973	2425762	1474712	1811719	2423791
-5226,84	-5226,34	-5230,92	-5227,72	-5227,58	-5228,41	-5225,63	-5436,95	-5299,23	-5229,3
-202549	-202551	-202490	-202547	-202588	-202510	-202500	-131781	-114481	-202451
-0,98463	-0,98481	-0,98678	-0,98508	-0,98455	-0,98568	-0,98469	-1,95168	-0,46434	-0,98654
58331,74	58352,21	58331,4	58340,52	58327,5	58343,28	58336,48	61599,47	64564,99	58318,63
-38,0813	-38,1029	-38,1093	-38,0961	-38,0743	-38,1074	-38,0884	-58,8751	-323,331	-38,0926
-125,922	-125,914	-126,183	-125,967	-125,935	-126,025	-125,9	-182,473	-5,85911	-126,155
0,594171	0,593251	0,594447	0,594097	0,594406	0,59519	0,593865	0,540062	0,210059	0,594534

Σφάλμα

0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	0%	37%
3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	41%	28%
7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%	11%	8%
1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	34%	43%
5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	108%	50%
12%	13%	12%	13%	12%	13%	12%	12%	8%	3%
18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%	26%	593%
18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%	70%	95%
890%	890%	889%	891%	890%	891%	892%	890%	800%	250%