

# Μαθηματικές Μοντελοποιήσεις Εξάπλωσης Ασθενειών και Αφομοίωσης Φαρμάκων και Αριθμητικές Υλοποιήσεις με το Mathematica

Δήμητρα-Ταρσή Πιστικίδου

Μαθηματικός και Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια ΜΣΜ/ΣΘΕΤ, ΕΑΠ

[pi.dimitra@gmail.com](mailto:pi.dimitra@gmail.com)

[std123470@ac.eap.gr](mailto:std123470@ac.eap.gr)

Νικόλαος Τσίτσας

Επίκουρος Καθηγητής Τμήμα Πληροφορικής ΑΠΘ

και Μέλος ΣΕΠ ΣΘΕΤ ΕΑΠ

[ntsitsas@csd.auth.gr](mailto:ntsitsas@csd.auth.gr)

**Περίληψη** – Στην παρούσα Εργασία παρουσιάζονται και μελετώνται μαθηματικές μοντελοποιήσεις που αφορούν την εξάπλωση ασθενειών και την αφομοίωση φαρμάκων στο αίμα καθώς και οι αριθμητικές τους υλοποιήσεις στο Mathematica. Συγκεκριμένα, αρχικά μελετάμε την πορεία του ιού HIV, ο οποίος μολύνει τα CD4+ T-λεμφοκύτταρα, και τη διάδοση του σε διάφορες κοινωνικές ομάδες. Στη συνέχεια, παρουσιάζεται ένα μαθηματικό μοντέλο για την εμφάνιση του καρκίνου στα κύτταρα του οργανισμού και εξετάζεται πώς ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός καρκινικών κυττάρων οδηγεί σε μεταστατικές εστίες. Τέλος, γίνεται η μαθηματική μοντελοποίηση της αφομοίωσης των φαρμάκων στο αίμα. Πιο συγκεκριμένα, μελετάται η αφομοίωση χαπιών αργής και ταχείας διάλυσης καθώς επίσης και η αφομοίωση του αλκοόλ στο αίμα, εξετάζοντας τις περιπτώσεις κατανάλωσης με ή χωρίς γεύμα.

**Λέξεις-Κλειδιά:** Μαθηματική Μοντελοποίηση, Συστήματα Διαφορικών Εξισώσεων, AIDS, Καρκινογένεση, Αφομοίωση φαρμάκων στο αίμα, Mathematica

## I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

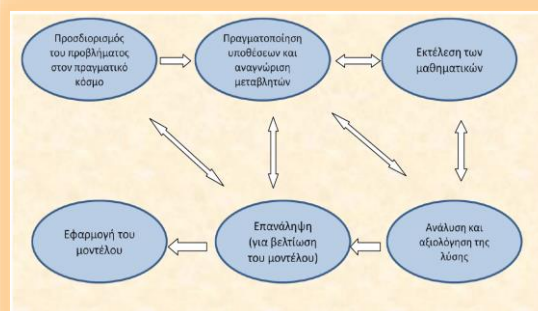
Η ταχεία ανάπτυξη της τεχνολογίας καθώς και οι σπουδαίες εφαρμογές των επιστημών σε αυτή, οι οποίες λαμβάνουν χώρα τις τελευταίες δεκαετίες, αποτελούν το κίνητρο στην κατανόηση της συμβολής των Μαθηματικών και στην αμφίδρομη σχέση τους με την τεχνολογία. Τα Μαθηματικά είναι αυτά που συντελούν όχι μόνο στη μελέτη αλλά και στη κατανόηση πολλών επιστημονικών πεδίων συμβάλλοντας έτσι στην επίτευξη ερευνών διάφορων κλάδων με σκοπό την καλύτερευση της καθημερινότητας και της ζωής μας γενικότερα. Η Μαθηματική Μοντελοποίηση αφορά εν γένει στη μελέτη δυναμικών συστημάτων. Είναι ουσιαστικά ένα σύστημα

που μετασχηματίζει το πραγματικό φαινόμενο-πρόβλημα και μέσω των προσομοιώσεων παράγει αποτελέσματα με σκοπό την ερμηνεία και την κατανόηση της συμπεριφοράς του φαινομένου.

## II. ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

Μέσα από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση της Εργασίας γίνεται προσπάθεια σύνδεσης των μαθηματικών τεχνικών, οι οποίες εφαρμόζονται σε μοντέλα που περιλαμβάνουν κυρίως συνήθεις διαφορικές εξισώσεις, με εντολές του Mathematica προκειμένου να επιτευχθεί η λύση και η οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων.

Τα στάδια για την κατασκευή ενός μαθηματικού μοντέλου φαίνονται στο Σχήμα 1. Στο σχήμα αυτό, τα βέλη δεν είναι όλα μονής κατεύθυνσης και αυτό γιατί τις περισσότερες φορές πρέπει να ανατρέχουμε στα προηγούμενα στάδια για να κάνουμε καινούριες υποθέσεις ώστε να προσεγγίσουμε ένα χρήσιμο αποτέλεσμα που θα είναι σύμφωνο με τις ανάγκες του προβλήματος (GAIMME, 2016).



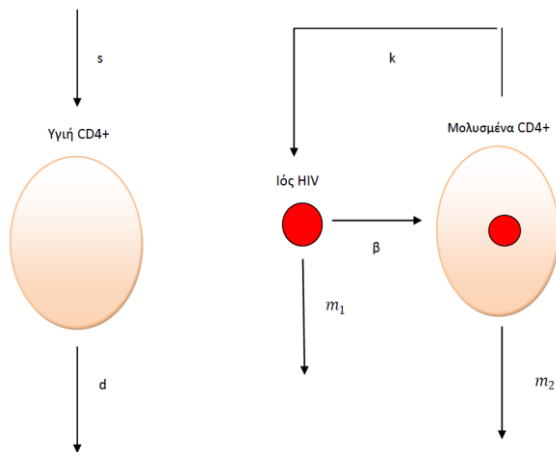
Σχήμα 1. Κατασκευή Μαθηματικού Μοντέλου

### III. ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### A. Διάδοση του AIDS

##### 1) Περιγραφή του Μοντέλου HIV/AIDS

Το μαθηματικό μοντέλο που περιγράφει την επίδραση του ιού HIV στο ανοσοποιητικό σύστημα παρέχει τη συσχέτιση ανάμεσα στα υγιή και τα μολυσμένα CD4+ T-λεμφοκύτταρα καθώς και στους ελεύθερους ιούς που κυκλοφορούν στο αίμα (Barão and Lemos, 2007). Παρακάτω, δίνεται το διάγραμμα ροής που περιγράφει τη σχέση του ιού με τα CD4+ κύτταρα:

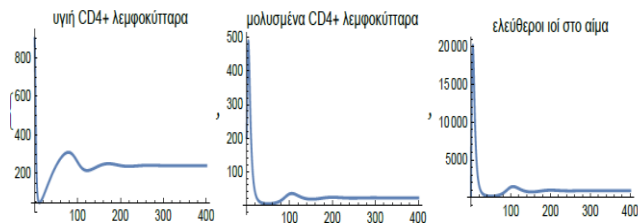


Σχήμα 2. Σχέση του HIV ιού με τα CD4+ κύτταρα

Το μη γραμμικό σύστημα διαφορικών εξισώσεων που περιγράφει την παραπάνω σχέση του ιού με τα CD4+ κύτταρα είναι:

$$\begin{cases} T'(t) = s - d * T(t) - \beta T(t) * v(t) \\ T^*(t) = \beta T(t) * v(t) - m_2 * T^*(t) \\ v'(t) = k * T^*(t) - m_1 * v(t) \end{cases} \quad (1)$$

όπου  $T(t)$  : πλήθος των υγιών CD4+ κυττάρων,  $T^*(t)$ : πλήθος των μολυσμένων CD4+ κυττάρων και  $v(t)$ : το πλήθος του ελεύθερου ιού στο αίμα.



Σχήμα 3. Εξέλιξη της λοίμωξης

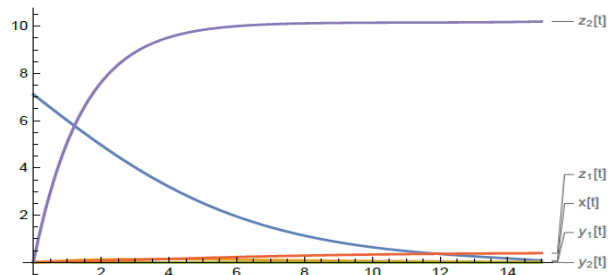
Είναι φανερό ότι μετά την αρχική μόλυνση, υπάρχει μια αύξηση των μολυσμένων CD4+ κυττάρων η οποία μετά την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού σταθεροποιείται για να περάσει στο ασυμπτωτικό στάδιο.

#### 2) Διάδοση του AIDS σε κλειστές κοινωνίες

Στην παράγραφο αυτή, το μαθηματικά μοντέλο που θα κατασκευάσουμε, θα περιγράφει τη διάδοση του AIDS σε μια κλειστή ομοφυλοφιλική κοινωνία. Το σύστημα συνήθων διαφορικών εξισώσεων είναι το ακόλουθο:

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = -\frac{\beta k x(t)y(t)}{n(t)} \\ \frac{dy_1(t)}{dt} = \frac{\rho \beta k x(t)y(t)}{n(t)} - v_1 y_1(t) \\ \frac{dy_2(t)}{dt} = \frac{(1-\rho)\beta k x(t)y(t)}{n(t)} - v_2 y_2(t) \\ \frac{dz_1(t)}{dt} = v_1 y_1(t) \\ \frac{dz_2(t)}{dt} = v_2 y_2(t) \end{cases} \quad (2)$$

όπου  $x(t)$ : ο αριθμός των υγιών ατόμων,  $y_1$ : ο αριθμός των μολυσμένων ατόμων που εκδηλώνουν AIDS,  $y_2$  : ο αριθμός των μολυσμένων ατόμων που δεν εκδηλώνουν AIDS,  $z_1$ : ο αριθμός των κρουσμάτων του AIDS,  $z_2$ : ο αριθμός των μη μολυσματικών οροθετικών και  $\frac{1}{v_1}$  η μέση περίοδος επώασης για τον ιό του AIDS που είναι διαφορετική από τη μέση μολυσματική περίοδο  $\frac{1}{v_2}$ . Επίσης, το  $\beta$  να είναι μία σταθερά που εκφράζει τον ρυθμό εξάπλωσης του ιού, το  $k$  εκφράζει τον ρυθμό εναλλαγής συντρόφων και το  $\rho$  εκφράζει την πιθανότητα κάποιος που έχει μολυνθεί να εκδηλώσει AIDS.



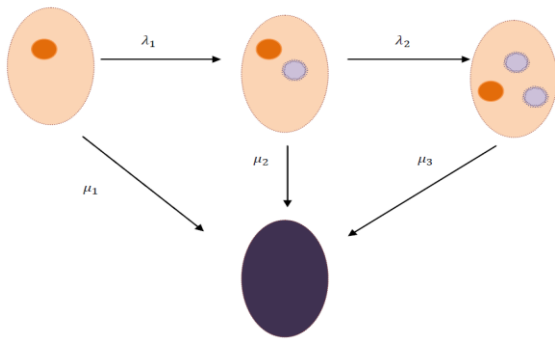
Σχήμα 4. Διάδοση του AIDS σε κλειστή ομοφυλοφιλική κοινωνία

#### B. Επιδημιολογία του Καρκίνου

##### 1) Μαθηματικό Μοντέλο για την Καρκινογένεση

Στο παρακάτω μαθηματικό μοντέλο θα υποθέσουμε ότι τα φυσιολογικά κύτταρα έχουν υποστεί μέχρι δύο μεταλλάξεις και ότι τόσο τα φυσιολογικά όσο και τα μεταλλαγμένα κύτταρα μπορεί να πεθάνουν. Το διάγραμμα ροής (βλ. Σχήμα 5) αποτελείται από τέσσερα διαμερίσματα. Το πρώτο διαμέρισμα αποτελείται από φυσιολογικά κύτταρα. Το δεύτερο και τρίτο διαμέρισμα αποτελούνται από φυσιολογικά κύτταρα και από κύτταρα που έχουν υποστεί μία και δύο μεταλλάξεις αντίστοιχα.

Το τέταρτο διαμέρισμα περιέχει κύτταρα τα οποία έχουν πεθάνει (Σιαφαρίκας, 2016).

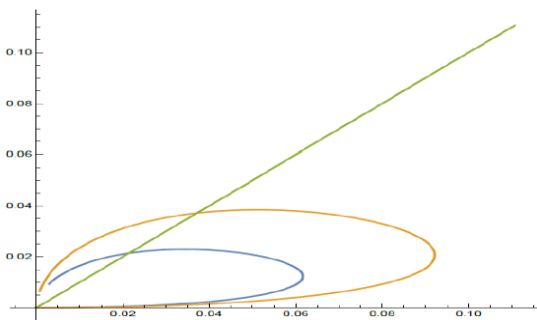


Σχήμα 5. Διαμερισματικό μοντέλο καρκινογένεσης

Το σύστημα των διαφορικών εξισώσεων που περιγράφει το παραπάνω διάγραμμα είναι το ακόλουθο:

$$\begin{cases} p_1'(t) = -\lambda_1 p_1(t) - \mu_1 p_1(t), & p_1(0) = 1 \\ p_2'(t) = \lambda_1 p_1(t) - \lambda_2 p_2(t) - \mu_2 p_2(t), & p_2(0) = 0 \\ p_3'(t) = \lambda_2 p_2(t) - \mu_3 p_3(t), & p_3(0) = 0 \\ p_4'(t) = \mu_1 p_1(t) + \mu_2 p_2(t) + \mu_3 p_3(t), & p_4(0) = 0 \end{cases} \quad (3)$$

όπου  $p_1, p_2, p_3, p_4$  είναι οι πιθανότητες ύπαρξης φυσιολογικών κυττάρων σε καθένα από τα τέσσερα διαμερίσματα,  $\lambda_1, \lambda_2$  οι πιθανότητες τυχαίας μετάλλαξης και  $\mu_1, \mu_2, \mu_3$  οι ρυθμοί θανάτου των κυττάρων.

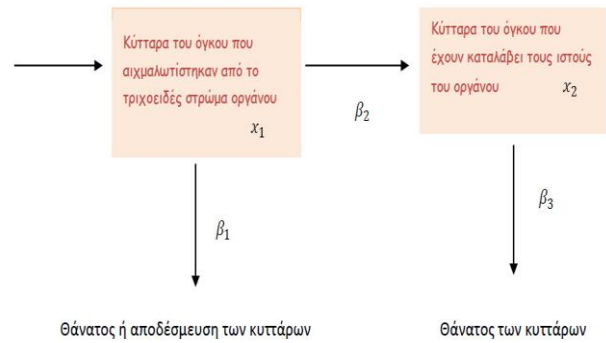


Σχήμα 6. Εξέλιξη κυττάρων που έχουν υποστεί έως δύο μεταλλάξεις για διαφορετικές αρχικές συνθήκες.

Παρατηρούμε ότι από την στιγμή που τα κύτταρα ενός οργανισμού θα υποστούν μεταλλάξεις, τα υγιή κύτταρα σε βάθος μιας δεκαετίας περίπου μηδενίζονται ενώ από την καμπύλη των νεκρών κυττάρων βλέπουμε ότι αυξάνονται, κάτι που είναι αναμενόμενο.

## 2) Μετάσταση Κακοήθων Όγκων

Το θεωρητικό μαθηματικό πρότυπο (Liotta and DeLisi, 1977) περιγράφει την μετάσταση του κακοήθους όγκου και στηρίζεται στην ιδέα ότι τα κύτταρα αυτού του όγκου αρχικά αιχμαλωτίζονται από το τριχοειδές στρώμα των πνευμόνων (1<sup>ο</sup> διαμέρισμα) και στη πορεία καταλαμβάνουν τους ιστούς των πνευμόνων (2<sup>ο</sup> διαμέρισμα):

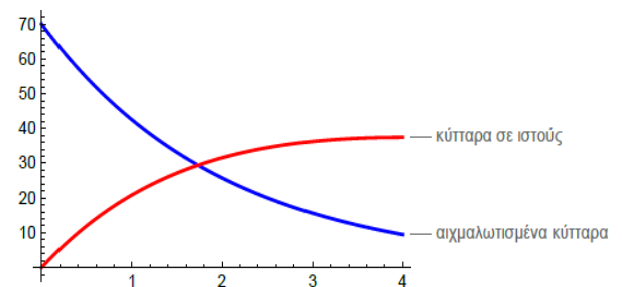


Σχήμα 7. Διαμερισματικό μοντέλο μεταστάσεων κακοήθων όγκων

Το σύστημα των διαφορικών εξισώσεων που περιγράφει το παραπάνω μαθηματικό πρότυπο είναι:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = -(\beta_1 + \beta_2)x_1, & x_1(0) = N \\ \frac{dx_2}{dt} = \beta_2 x_1 - \beta_3 x_2, & x_2(0) = 0 \end{cases} \quad (4)$$

όπου  $N$  ο αρχικός αριθμός των αιχμαλωτισμένων κυττάρων.



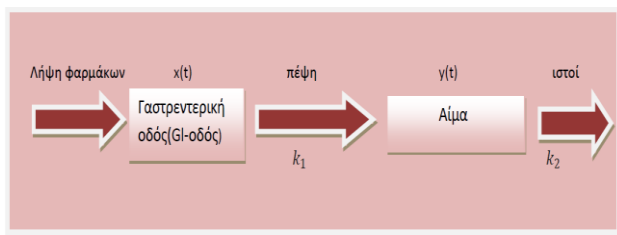
Σχήμα 8. Εξέλιξη των κυττάρων κατά τη μετάσταση

Παρατηρούμε ότι τα αιχμαλωτισμένα κύτταρα αναμενόμενα μειώνονται καθώς κάποια είτε πεθαίνουν είτε αποδεσμεύονται και άλλα καταφεύγουν σε ιστούς. Τα κύτταρα που έχουν καταλάβει ιστούς αυξάνονται καθώς δημιουργούν καινούριες εστίες (μεταστάσεις).

## Γ. Αφομοίωση Φαρμάκων στο Αίμα

### 1) Μαθηματικό Μοντέλο για Χάπια Ταχείας και Αργής Διάλυσης

Μετά τη λήψη ενός φαρμάκου, αυτό διαλύεται στη γαστρεντερική οδό και κάθε συστατικό του διαχέεται στην κυκλοφορία του αίματος. Μπορούμε να θεωρήσουμε αυτό το πρόβλημα ως διαμερισματικό μοντέλο με δύο διαμερίσματα, που ανταποκρίνονται στο γαστρεντερικό σωλήνα και στην κυκλοφορία του αίματος (Σχήμα 9) (Barnes and Fulford, 2015).

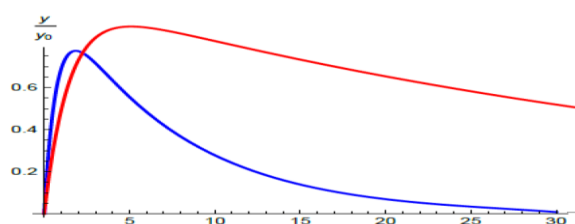


**Σχήμα 9.** Διαμερισματικό διάγραμμα εισόδου-εξόδου για αφομοίωση φαρμάκων

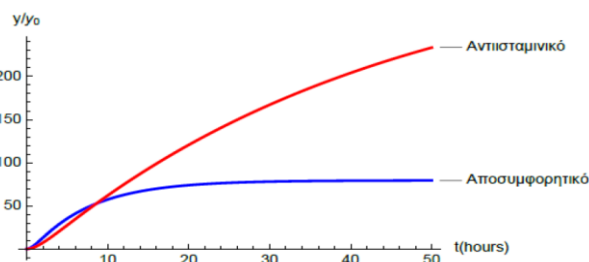
Το σύστημα που περιγράφει το διάγραμμα αυτό είναι:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= I - k_1 * x, & x(0) &= x_0 \\ \frac{dy}{dt} &= k_1 * x - k_2 * y, & y(0) &= 0 \end{aligned} \quad (5)$$

όπου  $I$  μία θετική σταθερά που αντιπροσωπεύει το ποσοστό πρόσληψης του φαρμάκου.



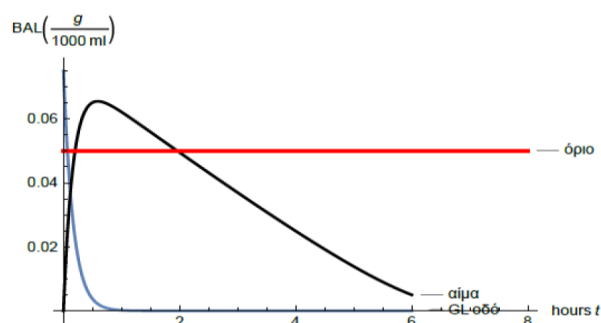
**Σχήμα 10.** Επίπεδα χαπιών ταχείας διάλυσης στο αίμα.



**Σχήμα 11.** Επίπεδα χαπιών αργής διάλυσης στο αίμα.

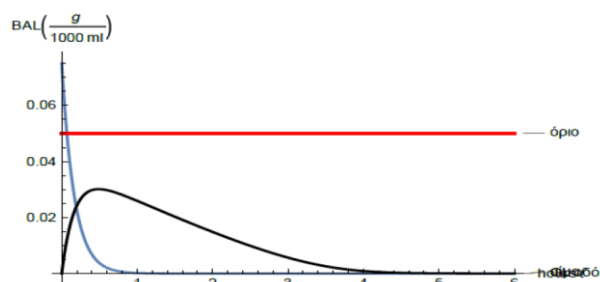
## 2) Αλκοόλ στο Αίμα

Προσομοιώνοντας το σύστημα (5), εξάγουμε συμπεράσματα για την αφομοίωση του αλκοόλ στο αίμα:



**Σχήμα 12.** Το BAL στην γαστρεντερική οδό και στο αίμα ενός άντρα 68kg που έχει καταναλώσει 3 ποτά με άδειο στομάχι καθώς και το επιτρεπτό όριο κατανάλωσης αλκοόλ.

Στο Σχήμα 12 παρατηρούμε ότι η ποσότητα αλκοόλ είναι αρκετά πάνω από το επιτρεπτό όριο όταν αυτό καταναλώνεται με άδειο στομάχι ενώ στο Σχήμα 13 οι τιμές μειώνονται αρκετά όταν έχει προηγηθεί γεύμα.



**Σχήμα 13.** Το BAL στην γαστρεντερική οδό και στο αίμα ενός άντρα 68kg που έχει καταναλώσει 3 ποτά μετά από γεύμα καθώς και το επιτρεπτό όριο κατανάλωσης αλκοόλ.

## IV. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν μαθηματικά μοντέλα που αφορούν θέματα υγείας και με τη βοήθεια των προσομοιώσεων συγκρίναμε τα αποτελέσματα των διάφορων μοντέλων. Στην πραγματικότητα, με την χρήση αυτών των προσομοιώσεων θα μπορούσαμε είτε να καλυτερεύσουμε είτε να αποτρέψουμε ένα φαινόμενο. Είναι φανερό ότι εκεί που δεν μπορούν να γίνουν άμεσα πειράματα σε ανθρώπους (όπως στην περίπτωση εμφάνισης καρκίνου), η θεωρητική και πειραματική προσέγγιση που γίνεται μέσω των μαθηματικών μοντελοποιήσεων μπορούν να δώσουν πολλές απαντήσεις σε όποια φυσική διαδικασία μελετάμε, πάντα με σύμμαχό της την τεχνολογία.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Νικόλαο Τσίτσα για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση καθώς επίσης και τον κ. Νικόλαο Καραχάλιο που ως β' αξιολογητής με τίμησε με την στήριξη και τη θετική του γνώμη.

## ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Barão, M., Lemos, J.M. (2007). *Nonlinear control of HIV-1 infection with a singular perturbation model*. Biomedical Signal Processing and Control, 2(3), 248-257.
- Barnes B. & Fulford, G.R., *Mathematical Modelling with cases studies, using Maple™ and MATLAB® (3rd edition)*, CRC PRESS, New York, 2015.
- Guidelines for Assessment and Instruction in Mathematical Modeling Education (GAIMME)*, 2016. Consortium of Mathematics and its Applications (COMAP), Bedford, MA, and Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM), Philadelphia, PA : <http://www.siam.org/reports/gaimme.php>.
- L. Liotta and C. DeLisi, *Methods for Quantitating Tumor Cell Removal and Tumor Cell-invasive Capacity in Experimental Metastases*, Cancer Research 37, 1977, pp: 4003-4008.
- Preziosi L. *Cancer Modelling and Simulation*, Chapman & Hall/ CRC Company New York, 2003.
- Ron Brookmeyer & Mitchell H. Gail, *AIDS Epidemiology: A Quantitative Approach (Monographs in Epidemiology and Biostatistics V.22)*, Oxford University Press, New York, 1994
- Σιαφάρικας Π.Δ., *Εφαρμογές των συνήθων διαφορικών εξισώσεων*, Gotsis Εκδόσεις, Πάτρα (2016).
- Τραχανάς Σ., *Mathematica και Εφαρμογές για μαθηματικούς, φυσικούς και μηχανικούς*, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης (2004).