

Ετήσια Τεχνική Έκθεση

Έτος 2012



ΘΑΛΗΣ – Πολυτεχνείο Κρήτης

Πλατφόρμα προηγμένων μαθηματικών μεθόδων και λογισμικού για την επίλυση προβλημάτων πολλαπλών πεδίων (multi physics, multidomain) σε σύγχρονες υπολογιστικές αρχιτεκτονικές: Εφαρμογή σε προβλήματα Περιβαλλοντικής Μηχανικής και Ιατρικής (MATENVMED- MIS 379416)

Δράση 4.2

Επικύρωση Αποτελεσμάτων σε Προβλήματα Ιατρικής



Περιεχόμενα

1	Σκοπός	3
2	Μεθοδολογία	3
2.1	Μαθηματικό Μοντέλο προσομοίωσης καρκινικών όγκων στον Εγκέφαλο	3
2.2	Ασυνεχής Collocation και Αριθμητικά Σχήματα Διακριτοποίησης Χρόνου	5
2.3	Λογισμικά Ανοικτού κώδικα	7
3	Αποτελέσματα	8
3.1	Μέθοδος dDHC / Επικύρωση αποτελεσμάτων	8
3.2	Μέθοδος Φωκά / Επικύρωση αποτελεσμάτων	13
3.3	Αποτελέσματα επιλογής λογισμικού	13
4	Παραδοτέα	16
5	Συνεργασίες	17
6	Μελλοντικές Δράσεις	17

1 Σκοπός

Κεντρική επιδίωξη της παρούσας δράσης αποτελεί αφενός μεν η επικύρωση των αποτελεσμάτων μας (αποδοτικότητα μεθόδων) με ένα τόσο σημαντικό πρόβλημα, αφετέρου δε η μελέτη της εξέλιξης καρκινικών όγκων εγκεφάλου, με χρήση νέων μεθόδων, λογισμικού και σύγχρονων υπολογιστικών αρχιτεκτονικών.

Την τρέχουσα περίοδο σκοπός μας ήταν η εφαρμογή της μεθόδου που αναπτύξαμε στις δράσεις 2.1 και 2.4 (βλ. Τεχνικές Εκθέσεις 2.1 και 2.4 Έτους 2012) σε προβλήματα διάχυσης καρκινικών όγκων στον εγκέφαλο στις 3 περιοχές (φαιά - λευκή - φαιά ουσία) με n πηγές στις $1 + 1$ διαστάσεις όπου παράλληλα επαληθεύσαμε την τέταρτη τάξη σύγκλισης της μεθόδου dDHC. Σε αυτήν την κατεύθυνση η dDHC μέθοδος συνδυάστηκε με βασικές μεθόδους διακριτοποίησης χρόνου, όπως η Backward Euler και η Crank Nicolson, αλλά και ένα σχήμα Diagonally Implicit Runge-Kutta τρίτης τάξεως.

Επιπλέον, την περίοδο αυτή ξεκίνησε η αξιολόγηση λογισμικών πακέτων ανοικτού κώδικα σύγχρονων αριθμητικών μεθόδων, η επιλογή της πλατφόρμας πεπερασμένων στοιχείων FEniCS και η εγκατάστασή της στα υπολογιστικά συστήματα του Εργαστηρίου Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Η/Υ (ΕΕΜΗΥ).

2 Μεθοδολογία

2.1 Μαθηματικό Μοντέλο προσομοίωσης καρκινικών όγκων στον Εγκέφαλο

Τα γλοιώματα αποτελούν τους πιο συχνούς και επιθετικούς όγκους του εγκεφάλου. Το πιο συχνό πρόβλημα στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των ασθενών με γλοίωμα είναι η ταχύτατη διήθηση των καρκινικών κυττάρων στο γειτονικό φυσιολογικό ιστό με αποτέλεσμα την αδυναμία εντόπισης του όγκου στα αρχικά στάδια με τις συνήθεις χρησιμοποιούμενες μεθόδους απεικόνισης (μαγνητική και αξονική τομογραφία). Τα παραπάνω λοιπόν αποτέλεσαν κίνητρο για τους επιστήμονες ώστε να μελετήσουν και να κατανοήσουν την ανάπτυξη των γλοιωμάτων. Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν αναπτυχθεί μαθηματικά μοντέλα για την προσομοίωση και μελέτη της εξέλιξης ενός καρκινικού όγκου στον εγκέφαλο. Εμείς υιοθετήσαμε το μαθηματικό μοντέλο της Swanson([11],[12],[13]) η οποία πρώτη εισήγαγε στη μοντελοποίηση της ανάπτυξης των γλοιωμάτων την ετερογένεια που υπάρχει στον ιστό του εγκεφάλου. Συγκεκριμένα, ο συντελεστής διάχυσης λαμβάνει διαφορετική τιμή στην περιοχή της φαιάς ουσίας και διαφορετική σε αυτήν της λευκής ουσίας.



Η μαθηματική εξίσωση του μοντέλου είναι:

$$\frac{\partial \bar{c}}{\partial \bar{t}} = \nabla \cdot (\bar{D}(\bar{\mathbf{x}}) \nabla \bar{c}) + \rho \bar{c} \quad (1)$$

όπου $\bar{c}(\bar{\mathbf{x}}, \bar{t})$ είναι ο αριθμός των κυττάρων στην θέση $\bar{\mathbf{x}}$ και τον χρόνο \bar{t} , ρ παριστάνει το ποσοστό της ανάπτυξης των κυττάρων συμπεριλαμβανομένου και του πολλαπλασιασμού τους και της καταστροφής τους και $\bar{D}(\bar{\mathbf{x}})$ είναι ο συντελεστής διάχυσης των κυττάρων στον ιστό του εγκεφάλου που δίνεται από τη σχέση:

$$\bar{D}(\bar{\mathbf{x}}) = \begin{cases} D_g & , \bar{\mathbf{x}} \text{ ανήκει στη φαιά ουσία} \\ D_w & , \bar{\mathbf{x}} \text{ ανήκει στη λευκή ουσία} \end{cases} \quad (2)$$

με D_g και D_w να είναι σταθερές όπου $D_w > D_g$.

Στο σύνορο θεωρούμε την ροή να είναι μηδέν και η αρχική πηγή δίνεται από τη σχέση:

$$\bar{c}(\bar{\mathbf{x}}) = \bar{f}(\bar{\mathbf{x}})$$

Το παραπάνω μαθηματικό μοντέλο έχει διαπιστωθεί ότι προσομοιάζει τη συμπεριφορά ενός πραγματικού καρκινικού όγκου στην διάρκεια του χρόνου πολύ αποτελεσματικά. Εμείς ασχοληθήκαμε με το αδιάστατο πρόβλημα σε μια χωρική διάσταση. Οι αδιαστατές λοιπόν μεταβλητές που χρησιμοποιήσαμε είναι:

$$x = \sqrt{\frac{\rho}{D_w}} \bar{x} \quad , \quad t = \rho \bar{t} \quad , \quad c(x, t) = \bar{c} \left(\sqrt{\frac{\rho}{D_w}} \bar{x}, \rho \bar{t} \right) \frac{D_w}{\rho N_0} \quad ,$$

$$f(x) = \bar{f} \left(\sqrt{\frac{\rho}{D_w}} \bar{x} \right)$$

όπου $N_0 = \int \bar{f}(\bar{x}) d\bar{x}$ δηλώνει τον αρχικό ρυθμό καρκινικών κυττάρων στον εγκέφαλο για $\bar{t} = 0$.

Η εξίσωση λοιπόν το μοντέλου μας διαμορφώνεται ως εξής:

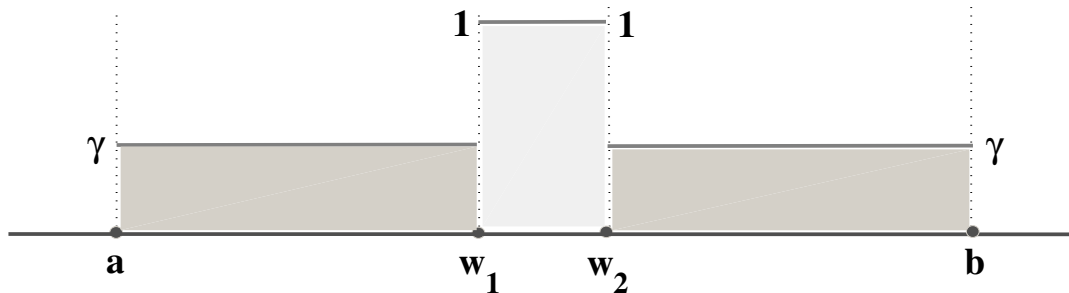
$$\begin{cases} c_t = (Dc_x)_x + c \quad , \quad x \in [a, b] \quad , \quad t \geq 0 \\ c_x(a, t) = 0 \quad \text{και} \quad c_x(b, t) = 0 \\ c(x, 0) = f(x) \end{cases} \quad (3)$$

ή ισοδύναμα αντικαθιστώντας $c(x, t) = e^t u(x, t)$ έχουμε ότι:

$$\begin{cases} u_t = (Du_x)_x \quad , \quad x \in [a, b] \quad , \quad t \geq 0 \\ u_x(a, t) = 0 \quad \text{και} \quad u_x(b, t) = 0 \quad . \\ u(x, 0) = f(x) \end{cases} \quad (4)$$

Ο συντελεστής διάχυσης $D = D(x)$ είναι της μορφής:

$$D(x) = \begin{cases} \gamma & , a \leq x < w_1 \\ 1 & , w_1 \leq x < w_2 \\ \gamma & , w_2 \leq x \leq b \end{cases} \quad (5)$$



με $\gamma := \frac{D_g}{D_w} < 1$ να είναι ο αδιάστατος συντελεστής διάχυσης στη φαιά ουσία και 1 ο αδιάστατος συντελεστής διάχυσης στη λευκή ουσία.

Τέλος, η πηγή των καρκινικών κυττάρων αρχικά δίνεται από τη συνάρτηση $f(x)$

$$f(x) = \sum_{i=1}^k \delta(x - \xi_i) \quad , \quad \xi \in [a, b] \quad (6)$$

όπου $\delta(x)$ δηλώνει τη συνάρτηση Dirac.

2.2 Ασυνεχής Collocation και Αριθμητικά Σχήματα Διακριτοποίησης Χρόνου

Στη συνέχεια για την αριθμητική επίλυση του παραπάνω μοντέλου με υψηλής τάξεως αριθμητικές μεθόδους χρησιμοποιήσαμε την Hermite Collocation μέθοδο για τη χωρική διακριτοποίηση και τα Backward Euler, Crank Nicolson και Runge Kutta σχήματα για την χρονική διακριτοποίηση. Για να αντιμετωπίσουμε τις ασυνέχειες της πρώτης παραγώγου στα εσωτερικά σημεία διασύνδεσης των περιοχών χρησιμοποιήσαμε τα ασυνεχή Hermite κυβικά πολυώνυμα και διαπιστώσαμε ότι η τάξη συγκλίσης της Collocation παραμένει τετάρτη.

Για ένα σύστημα συνήθων διαφορικών εξισώσεων της μορφής:

$$\dot{\mathbf{a}} = C(t, \mathbf{a}) \quad (7)$$

όπου $C(t, \mathbf{a}) = A^{-1}B\mathbf{a}$.

και θεωρώντας το παραπάνω σύστημα στο χρονικό βήμα $t = t_{n+1}$:

$$\dot{\mathbf{a}}^{(n+1)} = C(t_{n+1}, \mathbf{a}^{(n+1)}) \quad (8)$$

όπου

$$C(t_{n+1}, \mathbf{a}^{(n+1)}) = A^{-1} B \mathbf{a}^{(n+1)}$$

με

$$\dot{\mathbf{a}}^{(n+1)} = \begin{bmatrix} \dot{\alpha}_1^{(n+1)} & \dot{\alpha}_3^{(n+1)} & \dots & \dot{\alpha}_{2N+1}^{(n+1)} \end{bmatrix}^T$$

$$\mathbf{a}^{(n+1)} = \begin{bmatrix} \alpha_1^{(n+1)} & \alpha_3^{(n+1)} & \dots & \alpha_{2N+1}^{(n+1)} \end{bmatrix}^T$$

Αρχικά για χρονική διακριτοποίηση χρησιμοποιήσαμε το Backward Euler σχήμα το οποίο έχει τη παρακάτω μορφή:

$$\frac{\mathbf{a}^{(n+1)} - \mathbf{a}^{(n)}}{\tau} = C(t_{n+1}, \mathbf{a}^{(n+1)}) \quad (9)$$

ή ισοδύναμα,

$$(A - \tau B) \mathbf{a}^{(n+1)} = A \mathbf{a}^{(n)} \quad (10)$$

όπου το αρχικό διάνυσμα $\mathbf{a}^{(0)}$ καθορίζεται από την αρχική συνθήκη που είναι η δέλτα συνάρτηση (6).

Στη συνέχεια χρησιμοποιήσαμε για χρονική διακριτοποίηση το Crank Nicolson (CN) σχήμα το οποίο εκφράζεται ως εξής:

$$\frac{\mathbf{a}^{(n+1)} - \mathbf{a}^{(n)}}{\tau} = \frac{1}{2} (C^{(n+1)}(t, \mathbf{a}) + C^{(n)}(t, \mathbf{a})) \quad (11)$$

ή ισοδύναμα,

$$(A - \frac{\tau}{2} B) \mathbf{a}^{(n+1)} = (A + \frac{\tau}{2} B) \mathbf{a}^{(n)} \quad (12)$$

Τέλος εφαρμόσαμε για την χρονική διακριτοποίηση την μέθοδο Diagonally Implicit Runge Kutta τρίτης τάξεως. Για ένα πρόβλημα αρχικών τιμών της μορφής $y_t = g(t, y)$, $y(0) = y_0$ η κύρια ιδέα των μεθόδων Runge-Kutta ([4],[6]) είναι να χρησιμοποιήσουν βάρη b_i και σημεία d_i , $1 \leq i \leq q$ ώστε να προσεγγίσουν τη λύση $y^{(n+1)}$ από τη $y^{(n)}$ χρησιμοποιώντας τον τύπο των q ενδιάμεσων βημάτων :

$$y^{(n+1)} = y^{(n)} + \tau \sum_{i=1}^q b_i g(t^{(n,i)}, y^{(n,i)}) \quad (13)$$

με $t_{n,i} = t_n + d_i \tau$ και

$$y^{(n,i)} = y^{(n)} + \tau \sum_{j=1}^q a_{ij} g(t^{(n,j)}, y^{(n,j)}), \quad 1 \leq i \leq q \quad (14)$$

Ο συνδυασμός των τύπων (13) και (14), ορίζουν τη Runge-Kutta μέθοδο όπου οι συντελεστές της μπορούν να γραφούν ως εξής:

$$\begin{array}{ccc|c} a_{11} & \cdots & a_{1q} & d_1 \\ \vdots & & \vdots & \vdots \\ a_{q1} & \cdots & a_{qq} & d_q \\ \hline b_1 & \cdots & b_q & \end{array} \quad (15)$$

Οι ημι-πεπλεγμένες Runge-Kutta μέθοδοι ([4] [6]), χαρακτηρίζονται από την σχέση $a_{ij} = 0$, $j > i$ και συγκεκριμένα για τις διαγώνια πεπλεγμένες Runge-Kutta μεθόδους (DIRK) [5] ισχύει επιπλέον ότι $a_{ii} = a$, $i = 1, \dots, q$. Όπως βλέπουμε στις εργασίες ([1] [5]), είναι γνωστό ότι υπάρχει μία μόνο A-ευσταθής διαγώνια πεπλεγμένη μέθοδος τρίτης τάξης και δύο βημάτων, όπου περιγράφεται ως εξής:

$$\begin{array}{cc|c} \lambda & 0 & \lambda \\ 1 - 2\lambda & \lambda & 1 - \lambda \\ \hline \frac{1}{2} & \frac{1}{2} & \end{array} \quad (16)$$

με $\lambda = \frac{1}{2} + \frac{\sqrt{3}}{6}$.

Αναπτύσσοντας τώρα το (2,3)-DIRK σχήμα, που περιγράφηκε παραπάνω, για τη λύση του DHC συστήματος των συνήθη διαφορικών εξισώσεων (11) ή ισοδύναμα (12), καταλήγουμε στις παρακάτω εξισώσεις:

$$\begin{aligned} \mathbf{a}^{(n,1)} &= \mathbf{a}^{(n)} + \tau \lambda C^{(n,1)}(t, \mathbf{a}) \\ \mathbf{a}^{(n,2)} &= \mathbf{a}^{(n)} + \tau [(1 - 2\lambda)C^{(n,1)}(t, \mathbf{a}) + \lambda C^{(n,2)}(t, \mathbf{a})] \\ \mathbf{a}^{(n+1)} &= \mathbf{a}^{(n)} + \frac{\tau}{2} [C^{(n,1)}(t, \mathbf{a}) + C^{(n,2)}(t, \mathbf{a})] \end{aligned} \quad (17)$$

ή ισοδύναμα,

$$\begin{aligned} (A - \tau\lambda B) \mathbf{a}^{(n,1)} &= A \mathbf{a}^{(n)} \\ (A - \tau\lambda B) \mathbf{a}^{(n,2)} &= A \mathbf{a}^{(n)} + \tau(1 - 2\lambda)B \mathbf{a}^{(n,1)} \\ A \mathbf{a}^{(n+1)} &= A \mathbf{a}^{(n)} + \frac{\tau}{2} [B \mathbf{a}^{(n,1)} + B \mathbf{a}^{(n,2)}] \end{aligned} \quad (18)$$

2.3 Λογισμικά Ανοικτού κώδικα

Σε αυτή την ερευνητική δραστηριότητα έγινε επίσης, μελέτη των δυνατοτήτων λογισμικών ανοικτού κώδικα [16] υλοποίησης αριθμητικών μεθόδων πεπερασμένων στοιχείων υψηλής ακρίβειας επίλυσης μερικών διαφορικών εξισώσεων για την επιλογή κατάλληλου λογισμικού μελέτης προβλημάτων εξέλιξης καρκινικών όγκων εγκεφάλου. Τα κριτήρια επιλογής του λογισμικού ήταν:



- Φάσμα επιλογής συναρτήσεων βάσης για μεθόδους Πεπερασμένων Στοιχείων
- Δυνατότητα επεξεργασίας γενικευμένης γεωμετρίας πεδίου ορισμού
- Γλώσσες προγραμματισμού
- Τεκμηρίωση
- Δυνατότητα επέκτασης των βιβλιοθηκών λογισμικού

3 Αποτελέσματα

3.1 Μέθοδος dDHC / Επικύρωση αποτελεσμάτων

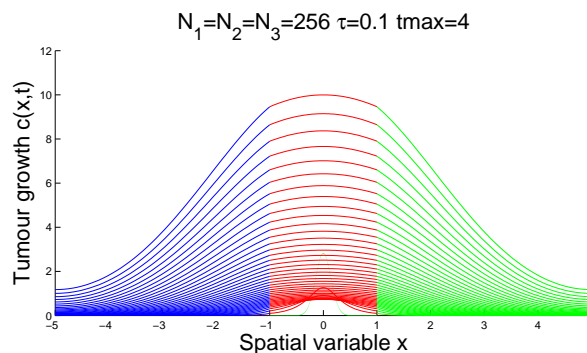
Σε αυτή την ενότητα μελετάμε αριθμητικά την απόδοση της collocation μεθόδου (DHC) με ασυνεχή πολυώνυμα Hermite στα σημεία διεπαφής σε συνδυασμό με τα χρονικά σχήματα (BE), (CN) και (2,3)-DIRK στα ακόλουθα προβλήματα:

Πρόβλημα 1

$$a = -5, w_1 = -1, w_2 = 1, b = 5, \gamma = 0.5$$

$$\text{και } f(x) = \frac{1}{\eta\sqrt{\pi}} e^{-x^2/\eta^2},$$

Η ανάπτυξη του καρκινικού όγκου στο χρόνο και για μέγιστο χρόνο $t_{max} = 4$ δηλαδή πραγματικού χρόνου περίπου ενός έτους δίνεται από το παρακάτω σχήμα:



Σχήμα 1: Η απόδοση της μεθόδου (DHC)/(BE)

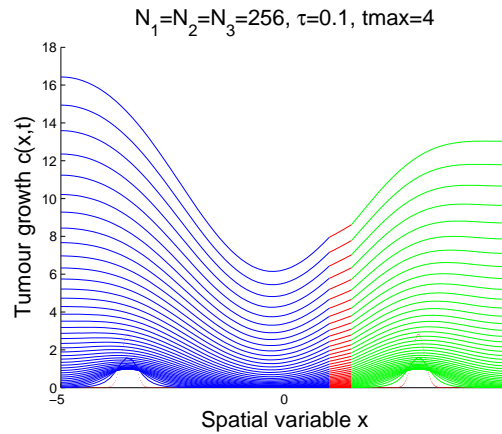
Πρόβλημα 2

 Ευρωπαϊκή Ένωση Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο	 ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ <i>επένδυση στην κοινωνία της γνώσης</i> ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης	 ΕΣΠΑ 2007-2013 πρόγραμμα για την ανάπτυξη ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ
---	--	---

$$a = -5, w_1 = 1, w_2 = 1.5, b = 5, \gamma = 0.5$$

$$\text{και } f(x) = \frac{1}{\eta\sqrt{\pi}}(e^{-(x+3.5)^2/\eta^2} + e^{-(x-3)^2/\eta^2}) ,$$

Στο παρακάτω γράφημα παρουσιάζεται η συμπεριφορά της λύσης για το δεύτερο πρόβλημα:



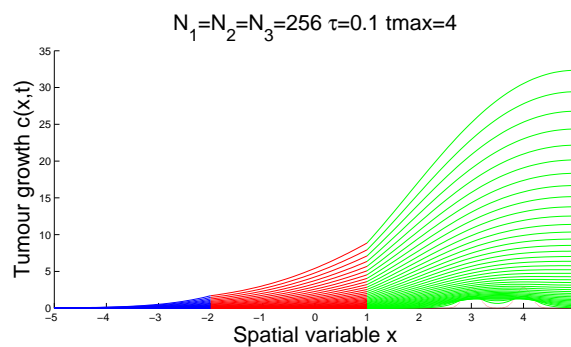
Σχήμα 2: Η απόδοση της μεθόδου (DHC)/(CN)

Πρόβλημα 3

$$a = -5, w_1 = -2, w_2 = 1, b = 5, \gamma = 0.5$$

$$\text{και } f(x) = \frac{1}{\eta\sqrt{\pi}}(e^{-(x-3)^2/\eta^2} + e^{-(x-4)^2/\eta^2}) ,$$

Αντίστοιχα, η λύση του παραπάνω προβλήματος φαίνεται στο Σχ. (3).



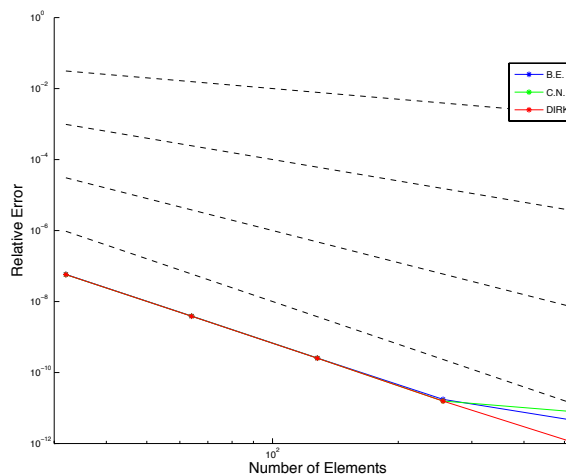
Σχήμα 3: Η απόδοση της μεθόδου (DHC)/(DIRK)

Σε όλα τα προβλήματα το $\eta = 0.2$.

Η τάξη σύγκλισης της collocation μεθόδου (DHC) με ασυνεχή πολυώνυμα Hermite στα σημεία διεπαφής σε συνδυασμό με όλες τις μεθόδους χρονικής διακριτοποίησης, όπως φαίνεται στα σχήματα (4),(5) και (6) διατηρείται τετάρτης τάξεως όπως και στη συνεχή μέθοδο Collocation.

Αντίστοιχα η τάξη σύγκλισης των χρονικών μεθόδων διακριτοποίησης, όπως φαίνεται στα σχήματα (7), (8) και (9), παρέμεινε ένα για την BE, δύο CN και τρία για την DIRK. Το N_t συμβολίζει το πλήθος των χρονικών βημάτων μεταξύ του $t = 0$ και του $t = 4$.

Τέλος παρουσιάζονται οι πίνακες T1, T2 και T3 με τους χρόνους των πειραμάτων για διάφορες πυκνώσεις του πλέγματος ανά περιοχή, για τα τρία παραπάνω προβλήματα αντίστοιχα και για όλα τα σχήματα χρονικής διακριτοποίησης.

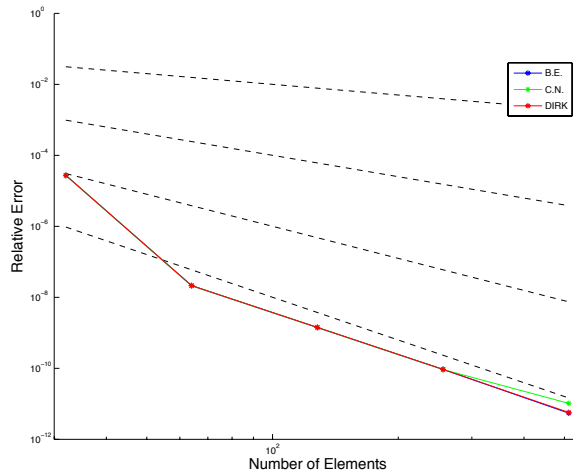


Σχήμα 4: Τάξη σύγκλισης της χωρικής διακριτοποίησης όλων των μεθόδων για το Πρόβλημα 1.

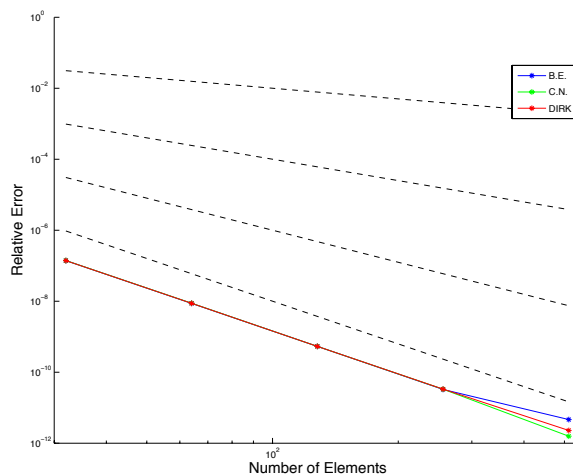
Διαπιστώσαμε λοιπόν, μέσα από μία σειρά αριθμητικών πειραμάτων, ότι η τάξη σύγκλισης της μεθόδου collocation, με ασυνεχή στοιχεία Hermite, παρέμεινε τέταρτη, χωρίς να επηρεάζεται από την παρουσία των ασυνεχών στοιχείων. Όσο αφορά τα χρονικά σχήματα, η τάξης σύγκλισης ταυτίζεται με τη θεωρητικά αναμενόμενη. Τέλος παρατηρήθηκε το γνωστό πρόβλημα της εμφάνισης ταλαντώσεων κατά τα αρχικά χρονικά βήματα της μεθόδου Crank-Nicolson.

Στο μοντέλο (4), θεωρούμε:

$$\begin{aligned}
 a &= -5, \quad w_1 = -1, \quad w_2 = 1, \quad b = 5, \\
 \gamma &= 0.2 \quad \text{και} \quad \gamma = 0.5 \\
 u(x, 0) &= \delta(x + 3) \quad \text{και} \quad u(x, 0) = \delta(x + 4) + \delta(x - 2) .
 \end{aligned}
 \tag{19}$$

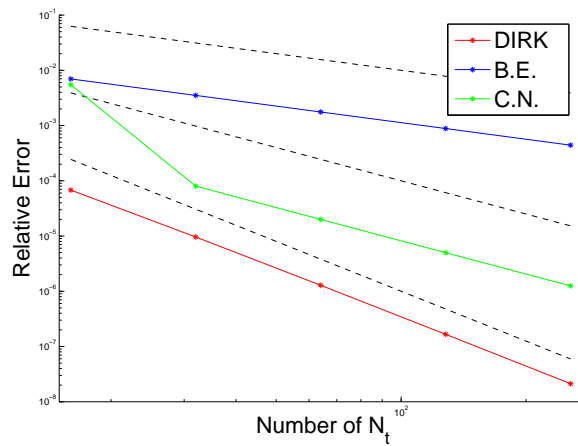


Σχήμα 5: Τάξη σύγκλισης της χωρικής διακριτοποίησης όλων των μεθόδων για το Πρόβλημα 2.

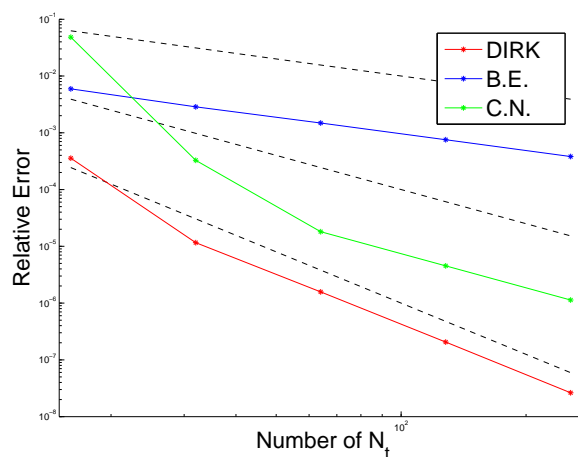


Σχήμα 6: Τάξη σύγκλισης της χωρικής διακριτοποίησης όλων των μεθόδων για το Πρόβλημα 3.

Σε όλα τα αριθμητικά πειράματα ο χρόνος t φτάνει μέχρι $t_{max} = 4$, που αντιστοιχεί σε περίπου 1 έτος πραγματικού χρόνου (11 μήνες 3 μέρες και 8 ώρες για την ακρίβεια), που θεωρείται ο προσδόκιμος χρόνος για υψηλής διαβάθμισης κακοήθειες. Στον πίνακα που ακολουθεί, δείχνουμε την σχέση μεταξύ του αδιάστατου

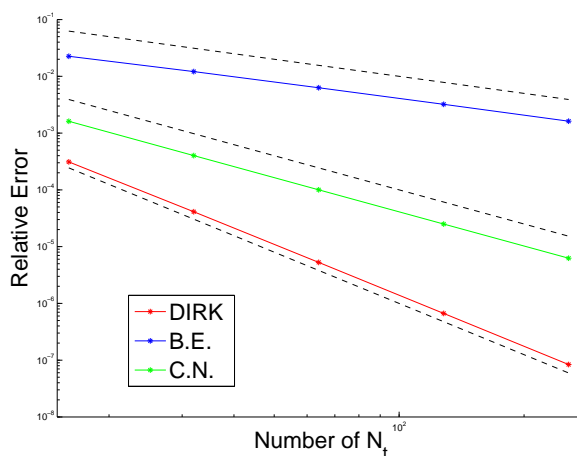


Σχήμα 7: Τάξη σύγκλισης της χρονικής διακριτοποίησης όλων των μεθόδων για το Πρόβλημα 1.



Σχήμα 8: Τάξη σύγκλισης της χρονικής διακριτοποίησης όλων των μεθόδων για το Πρόβλημα 2.

και του πραγματικού χρόνου:



Σχήμα 9: Τάξη σύγκλισης της χρονικής διακριτοποίησης όλων των μεθόδων για το Πρόβλημα 3.

3.2 Μέθοδος Φωκά / Επικύρωση αποτελεσμάτων

Υλοποιώντας την παραπάνω διαδικασία, η εξέλιξη της πυκνότητας του όγκου

$$c(x, t) = e^t u(x, t)$$

μπορεί να παρατηρηθεί αριθμητικά, όπως φαίνεται στο σχήμα 10 για $0.2 \leq t \leq 4$ με χρονικό βήμα $dt = 0.2$. Στο σχήμα 10, διαφορετικές γραμμές αναπαριστούν την πυκνότητα του όγκου σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Ο συντελεστής διάχυσης γ έχει τεθεί $\gamma = 0.5$ στα σχήματα 10a και 10c, ενώ στα σχήματα 10b και 10d έχει τεθεί $\gamma = 0.2$. Η αρχική πυκνότητα του όγκου θεωρείται $u(x, 0) = \delta(x+3)$ στα σχήματα 10a και 10b, και $u(x, 0) = \delta(x+4) + \delta(x-2)$ στα σχήματα 10c και 10d. Παρατηρείστε ότι σε όλες τις περιπτώσεις η φαιά ουσία (κόκκινη περιοχή) συμπεριφέρεται ως επιταχυντής ανάπτυξης.

3.3 Αποτελέσματα επιλογής λογισμικού

Στις πιο κατάλληλες πλατφόρμες λογισμικού για την επίλυση προβλημάτων ενδιαφέροντος συγκαταλέγονται τα: Deal.II, DUNE, FEATool και FeniCS. Η πλατφόρμα λογισμικού που επελέγη προς χρήση, μετά από μελέτη και πρόταση από την ΚΕΟ 2 του έργου, είναι η πλατφόρμα πεπερασμένων στοιχείων FeniCS [17]. Η πλατφόρμα FeniCS ικανοποιεί κατά το πλείστον τα κριτήρια επιλογής που θέσαμε στη παράγραφο 2.3 καθώς:



T1	Πρόβλημα 1		
	B.E.	C.N.	DIRK
64	0.2445	0.2481	0.2886
128	0.2692	0.2700	0.2797
256	0.3159	0.3193	0.3317
512	0.4050	0.4128	0.4359

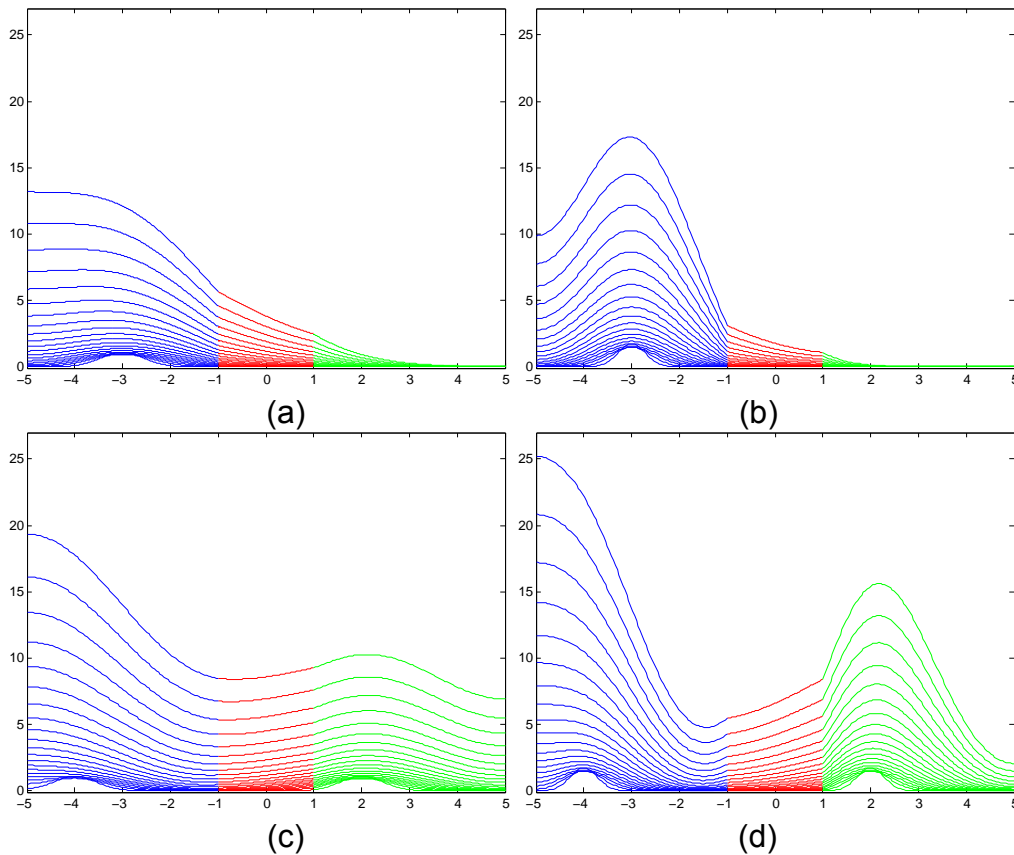
T2	Πρόβλημα 2		
	B.E.	C.N.	DIRK
64	0.2504	0.2492	0.2560
128	0.2689	0.2756	0.2804
256	0.3170	0.3242	0.3283
512	0.4111	0.4199	0.4269

T3	Πρόβλημα 3		
	B.E.	C.N.	DIRK
64	0.2447	0.2520	0.2549
128	0.2694	0.2736	0.2820
256	0.3174	0.3215	0.3328
512	0.4105	0.4248	0.4278

Αδιάστατος Χρόνος	Πραγματικός Χρόνος
$t = 0.01$	20 ώρες
$t = 0.1$	≈ 8 μέρες
$t = 1$	≈ 3 μήνες
$t = 4$	≈ 1 χρόνος
$t = 10$	≈ 2 χρόνια

- χρησιμοποιεί τις διαδομένες γλώσσες προγραμματισμού C++ ή python για την περιγραφή των προβλημάτων επίλυσης
- διαθέτει σύγχρονες υλοποιήσεις αριθμητικών μεθόδων πεπερασμένων στοιχείων μέσω των οποίων είναι εφικτή η επίλυση multi physics, multidomain προβλημάτων
- διαθέτει μια πολύ δραστήρια ομάδα υποστήριξης και εξέλιξης του λογισμικού από τα μεγαλύτερα πανεπιστημιακά και ερευνητικά ιδρύματα
- δυνατότητα επέκτασης των βιβλιοθηκών των μεθόδων

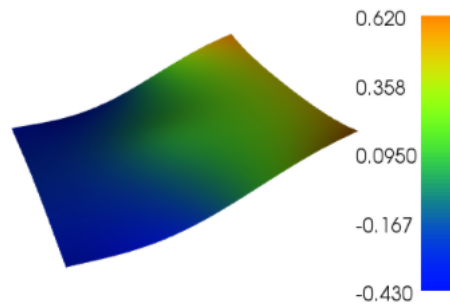




Σχήμα 10: Χρονική εξέλιξη του πυκνότητας του όγκου $c(x, t)$ για $t = 0.2 : 0.2 : 4$

- διαθέτει ένα πολύ αναλυτικό αποθετήριο σχετικών συγγραμμάτων τεκμηρίωσης
- διατίθεται [18] αναλυτικός οδηγός χρήσης και εφαρμογών.

Η πλατφόρμα λογισμικού FeniCS εγκαταστάθηκε σε υπολογιστικά συστήματα και εξυπηρετητές (διαφορετικών λειτουργικών συστημάτων) του Εργαστηρίου Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Η/Υ (ΕΕΜΗΥ) προς χρήση από τα μέλη και συνεργάτες της ΚΕΟ 1. Για την πιστοποίηση της σωστής εγκατάστασης και λειτουργίας της πλατφόρμας στα συστήματα του ΕΕΜΗΥ έγιναν πολλές πειραματικές δοκιμές από τις οποίες ενδεικτικά παρατίθεται η επίλυση ενός Poisson ελλειπτικού προβλήματος, με Neumann συνοριακές συνθήκες, η λύση του οποίου επιδεικνύεται στο Σχ. 1 ενώ ο κώδικας επίλυσης του σε ρύθμιση εμφανίζεται στο Σχ. 2.



Σχήμα 11: Γράφημα λύσης προβλήματος δοκιμής σε FeniCS

```

from dolfin import *

# Create mesh and define function space
mesh = UnitSquareMesh(64, 64)
V = FunctionSpace(mesh, "CG", 1)
R = FunctionSpace(mesh, "R", 0)
W = V * R

# Define variational problem
(u, c) = TrialFunction(W)
(v, d) = TestFunctions(W)
f = Expression("10*exp(-(pow(x[0] - 0.5, 2) + pow(x[1] - 0.5, 2)) / 0.02)")
g = Expression("-sin(5*x[0])")
a = (inner(grad(u), grad(v)) + c*v + u*d)*dx
L = f*v*dx + g*v*ds

# Compute solution
w = Function(W)
solve(a == L, w)
(u, c) = w.split()

# Plot solution
plot(u, interactive=True)

```

Σχήμα 12: Κώδικας επίλυσης προβλήματος δοκιμής σε python

4 Παραδοτέα

- Παπαδομανωλάκη Μαρία " Η μέθοδος Collocation για παραβολικές μερικές διαφορικές εξισώσεις με ασυνεχή συντελεστή διάχυσης: στην κατεύθυνση προσομοίωσης καρκινικών όγκων εγκεφάλου." Διδακτορική Διατριβή 2012.
- Δ. Μαντζαβίνος, Μ. Παπαδομανωλάκη, Ι. Σαριδάκης, Α. Σηφαλάκης "Fokas

transform method for a brain tumor invasion model with heterogeneous diffusion in 1+1 dimensions” .Applied Numerical Mathematics, doi:10.1016/j.apnum.2014.09.006

- Ανάπτυξη λογισμικού σε προγραμματιστικό περιβάλλον MATLAB και Fortran.
- Η παρούσα Ετήσια Τεχνική Έκθεση
- Εγκατάσταση και διαρκή αναβάθμιση σε νεότερες εκδόσεις του λογισμικού σε προσωπικά υπολογιστικά συστήματα των μελών της ερευνητικής ομάδας του ΠΚ για λειτουργικά συστήματα Linux και Mac OS-X, καθώς και σε ένα Linux server του ΕΕΜΗΥ.

5 Συνεργασίες

Η παρούσα έρευνα πραγματοποιήθηκε από η ερευνητική ομάδα του Πολυτεχνείου Κρήτης (ΚΕΟ1) αποτελούμενη από τους καθ. Ι. Σαριδάκη, καθ. Ε. Παπαδοπούλου, επ.καθ. Ε. Μαθιουδάκη, Δρ. Μ. Παπαδομανωλάκη, Δρ. Α. Σηφαλάκη και τον υποψήφιο διδάκτορα Ι. Αθανασάκη. Επίσης για την επιλογή του κατάλληλου λογισμικού υπήρξε συνεργασία μελών όλων των ερευνητικών ομάδων καθώς η χρήση αυτού του λογισμικού θα γίνει από όλες τις ομάδες.

6 Μελλοντικές Δράσεις

- Εφαρμογή της dDHC και της μεθόδου Φωκά σε μαθηματικό μοντέλο διάχυσης καρκινικών όγκων N περιοχών και αρχικών πηγών στις $1 + 1$ διαστάσεις
- Εφαρμογή σε μη γραμμικά μοντέλα Βιολογικής Εισβολής πληθυσμών.
- Εφαρμογή σε μοντέλα διάχυσης καρκινικών όγκων στον εγκέφαλο $2 + 1$ διαστάσεων.

Αναφορές

- [1] R. Alexander “Diagonally Implicit Runge-Kutta Methods for stiff ODE’s,” *SIAM Num. Anal.*, vol. 14 no. 6, pp. 1006-1021, 1977.
- [2] C. de Boor and B. Swartz “Collocation at Gaussian points,” *SIAM Num. Anal.*, vol.10, pp. 582-606, 1973.



- [3] P.K.Burgess,P.M.Kulesa,J.D.Murray,and E.C.Alvord Jr. "The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a three-dimensional mathematical model of gliomas," *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* , vol.56, no. 6, pp.704-713, 1997.
- [4] J.C.Butcher "Implicit Runge-Kutta processes ," *Math.Comp.*, vol.18, pp.50-64, 1964.
- [5] M. Crouzeix" Sur l'approximation des equations differentielles operationnelles lineaires par desmethodes de Runge Kutta," *PHD Thesis, Univercity Paris VI, Paris,1975.*
- [6] J.C.Butcher "The numerical analysis of ordinary differential equations ," *John Wiley* , 1987.
- [7] G.C.Cruywagen,D.E.Woodward,P.Tracqui,G.T.Bartoo,J.D.Murray,and E.C.Alvord Jr. "The modeling of diffusive tumours," *Journal of Biological Systems* , vol.3, pp.937-945, 1995.
- [8] A. R. Mitchell, D.F. Griffiths "The Finite Difference Method in Partial Differential Equations," *John Willey & Sons*, 1980.
- [9] M.G. Papadomanolaki and Y.G. Saridakis "Collocation with discontinuous Hermite elements for a tumour invasion model with heterogeneous diffusion in 1+1 dimensions," *in Proceedings of Numan2010 conference "Conference in Numerical Analysis"* , pp. 238-245, 2010.
- [10] G.D. Smith "Numerical solution of partial equations:finite difference methods(third edition),"*Oxford University Press*, 1985.
- [11] K.R.Swanson "Mathematical modelling of the growth and control of tumour," *PHD Thesis, University of Washington*, 1999.
- [12] K.R.Swanson, E.C.Alvord Jr and J.D.Murray "A quantitive model for differential motility of gliomas in grey and white matter," *Cell Proliferation*, vol.33, pp.317-329, 2000.
- [13] K.R.Swanson,C.Bridge,J.D.Murray and E.C.Alvord Jr " Virtual and real brain tumours:using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion," *J.Neurol.Sci*, vol.216, pp.1-10, 2003.
- [14] P.Tracqui,G.C.CruywagenG,D.E.Woodward,T.Bartoo, J.D.Murray and E.C.Alvord Jr. "A mathematical model of glioma growth:The effect of chemotherapy on spatio-temporal growth," *Cell Proliferation*, vol.28, pp.17-31, 1995.



- [15] D.E.Woodward,J.Cook,P.Tracqui,G.C.Cruywagen,J.D.Murray,and E.C.Alvord Jr.“A mathematical model of glioma growth: the effect of extent of surgical resection,” *Cell Proliferation*, vol.29, pp.269-288, 1996.
- [16] https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_finite_element_software_packages.
- [17] <http://www.fenicsproject.org>.
- [18] Logg, Anders, Mardal, Kent-Andre, Wells, Garth *Automated Solution of Differential Equations by the Finite Element Method*,Lecture Notes in Computational Science and Engineering, (84), Springer, 2012.

