

Uniwersytet Warszawski
Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki

Iwona Skrzypczak

Nr albumu: 234459

Modele Ważewskiej-Czyżewskiej – Lasoty

Praca magisterska
na kierunku **MATEMATYKA**
w ramach Międzywydziałowych Indywidualnych Studiów
Matematyczno-Przyrodniczych

Praca wykonana pod kierunkiem
dr hab. Agnieszki Kałamajskiej
Instytut Matematyki

Czerwiec 2010

Oświadczenie kierującego pracą

Potwierdzam, że niniejsza praca została przygotowana pod moim kierunkiem i kwalifikuje się do przedstawienia jej w postępowaniu o nadanie tytułu zawodowego.

Data

Podpis kierującego pracą

Oświadczenie autora pracy

Świadom odpowiedzialności prawnej oświadczam, że niniejsza praca dyplomowa została napisana przeze mnie samodzielnie i nie zawiera treści uzyskanych w sposób niezgodny z obowiązującymi przepisami.

Oświadczam również, że przedstawiona praca nie była wcześniej przedmiotem procedur związanych z uzyskaniem tytułu zawodowego w wyższej uczelni.

Oświadczam ponadto, że niniejsza wersja pracy jest identyczna z załączoną wersją elektroniczną.

Data

Podpis autora pracy

Streszczenie

W pracy przedstawiono model matematyczny Ważewskiej-Czyżewskiej-Lasoty opisujący dynamikę produkcji czerwonych krwinek. Modele opisane są równaniami z opóźnieniem: różniczkowym cząstkowym i całkowym oraz różniczkowym zwyczajnym. Praca miała dwa cele. Pierwszym z nich było wyprowadzenie modelu od podstaw w sposób przystępny dla matematyka, nie znającego aparatu biologicznego. Drugim celem było przeprowadzenie matematycznej analizy rozwiązań modeli. Najwięcej uwagi poświęcono modelowi zredukowanemu i analizie zachowań asymptotycznych jego rozwiązań. Nacisk położony był także na przejrzystość argumentów i uzupełnienie szczegółów brakujących w tekstach źródłowych w obrębie przedstawionego materiału.

Słowa kluczowe

model Ważewskiej-Czyżewskiej-Lasoty, czerwone krwinki, równanie różniczkowe zwyczajne, równanie różniczkowe cząstkowe, równanie z opóźnionym argumentem, metoda charakterystyk

Dziedzina pracy (kody wg programu Socrates-Erasmus)

11.1 Matematyka

Klasyfikacja tematyczna

95C50 Medical applications (general)
92D25 Population dynamics (general)
92B05 General biology and biomathematics
62P10 Applications to biology and medical sciences

Tytuł pracy w języku angielskim

Wazewska-Czyzewska-Lasota models

Spis treści

Wprowadzenie	5
1. Wstęp	7
1.1. Wprowadzenie biologiczne, czyli co lekarz przekaże matematykowi	7
1.2. Oczekiwania względem modelu, czyli co ustalą lekarz i matematyk	7
1.3. Warsztat matematyka	8
1.3.1. Uwagi o równaniach z opóźnieniem	8
1.3.2. Informacja wstępna o modelach	9
1.4. Mój cel	9
1.5. Oznaczenia	10
2. Model podstawowy	11
2.1. Śmiertelność	11
2.2. Produkcja	12
2.3. Definicja modelu podstawowego	13
2.4. Analiza modelu podstawowego	13
2.4.1. Rozwiązanie stacjonarne	13
2.4.2. Rozwiązania niestacjonarne	14
3. Model zredukowany	19
3.1. Wyprowadzenie z modelu podstawowego	19
3.2. Definicja modelu zredukowanego	20
3.3. Przeskalowanie modelu zredukowanego	20
3.4. Analiza rozwiązań	21
3.4.1. Istnienie i jednoznaczność rozwiązania	21
3.4.2. Ograniczoność rozwiązań	22
3.4.3. Stabilność rozwiązania stacjonarnego	25
3.4.4. Informacje o istnieniu nietrywialnych rozwiązań okresowych	29
4. Komentarze	31
4.1. Konsekwencje medyczne	31
4.2. Komentarze o innych modelach	31
4.2.1. Model z dwoma opóźnieniami	31
4.2.2. Dodatkowe informacje medyczne	32
4.2.3. Modele uwzględniające dojrzewanie	32
4.2.4. Model hematopoezy	34
5. Podsumowanie	35

A. Oznaczenia i interpretacje biologiczne	37
Bibliografia	39

Wprowadzenie

W dzisiejszych czasach stawiamy medycynie coraz to nowe wyzwania. Aby im sprostać wykorzystywane są najróżniejsze środki. Jedną z rozwijających się gałęzi wspomagania rozwoju medycyny jest współpraca lekarzy z matematykami. Choć nie zawsze medycy podchodzą z zaufaniem do metod matematycznych, udaje się czasem pomóc w ratowaniu ludzkiego życia poprzez przewidywanie zachowań organizmu na podstawie modeli.

Podstawą tej pracy jest artykuł M. Ważewskiej-Czyżewskiej i A. Lasoty [1], opisujący właśnie takie modele, które stały się podstawą zmian w leczeniu chorych na pewne typy anemii polekowej. Modele opisane są równaniami z opóźnieniem: różniczkowym cząstkowym z nieliniowym całkowym warunkiem brzegowym oraz różniczkowym zwyczajnym.

Pracę zaczynamy od konstrukcji modeli od podstaw. Przedstawiamy potrzebne do uwzględnienia wiadomości z zakresu biologii układu krwinkotwórczego, a następnie ich interpretację matematyczną, wyjaśniamy jakie założenia powinien spełniać model. Przechodząc do matematycznej części pracy - z dużą dbałością o szczegółową argumentację wyprowadzamy modele i rozwiązujemy je. Następnie przeprowadzamy analizę zachowań asymptotycznych rozwiązania stacjonarnego tak zwanego *modelu zredukowanego* (tego opisanego równaniem różniczkowym zwyczajnym) oraz interpretujemy je z fizjologicznego punktu widzenia.

W pracy zamieszczono liczne komentarze biologiczne, zwieńczone krótkimi wzmiankami o tym, jak wykorzystano analizę tego modelu do leczenia oraz jak rozwijało i rozwija się nadal modelowanie dynamiki produkcji krwinek.

W tym miejscu pragnę serdecznie podziękować dr hab. Urszuli Foryś za owocne konsultacje oraz dr hab. Tomaszowi Szarkowi i prof. Michaelowi Mackey'owi za serdeczną pomoc w doborze odpowiedniej literatury.

I would like to express my special thanks to prof. Michael Mackey for his kindness and help with the choice of appropriate publications.

Rozdział 1

Wstęp

1.1. Wprowadzenie biologiczne, czyli co lekarz przekáže matematykowi

Czerwone krwinki (RBC - red blood cells - erytrocyty) powstają w szpiku kostnym. Ich podstawową funkcją jest zaopatrywanie komórek organizmu w tlen.

U zdrowego człowieka czerwona krwinka żyje ok. 120 dni. W warunkach chorobowych czerwone krwinki mogą ginąć po krótszym okresie czasu (np. genetycznie uwarunkowana anemia sierpowata), a młode komórki mogą być niszczone przez czynniki zewnątrzkomórkowe.

W zdrowym organizmie, przebywającym w stałych warunkach, istnieje silna tendencja do utrzymywania stałej ilości krążących czerwonych krwinek. Nagłe zmniejszenie ich ilości (spowodowane np. utratą znacznej ilości krwi lub gwałtownym nasileniem procesu niszczenia czerwonych krwinek) powoduje wyraźne pobudzenie produkcji czerwonych krwinek w szpiku kostnym. Od momentu zmniejszenia ilości czerwonych krwinek do momentu pojawienia się przeciwstawnej odpowiedzi wyrównawczej musi minąć pewien czas. W warunkach normalnych proces tworzenia erytrocytu trwa średnio około 5,7 dnia (za [10]). W związku z tym układ czerwonych krwinek działa na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego¹ z opóźnionym parametrem.

Warto zaznaczyć, że optimum do jakiego ten układ dąży ulega zmianie w zależności od zapotrzebowania organizmu na tlen. Jeśli w skutek np. przebywania na dużych wysokościach lub chorób układu oddechowego zwiększy się zapotrzebowanie na tlen, układ krwinkotwórczy podnosi produkcję czerwonych krwinek.

1.2. Oczekiwania względem modelu, czyli co ustalą lekarz i matematyk

Szukamy modelu zachowania się ilości czerwonych krwinek. Na razie, szukając modelu, możemy myśleć o dowolnej mierze ilości czerwonych krwinek - całkowitej masie, całkowitej objętości, liczebności, zagęszczeniu w jednostce objętości krwi itp. Przez rozwiązanie będziemy rozumieć zależną od czasu funkcję odzwierciedlającą poziom RBC w organizmie.

Organizm dąży do utrzymania stałej ilości czerwonych krwinek. Optimum, do jakiego dąży organizm, będzie dla matematyka stanem stacjonarnym, czyli niezależnym od czasu (oczywiście nie licząc rozwiązania zerowego). Oznacza ono tyle, że jeśli organizm je osiągnie to optimum, to nie będzie chciał go zmienić. Zbieżność do stanu stacjonarnego będzie

¹W języku polskim brakuje lepszego tłumaczenia angielskiego zwrotu „negative feedback”.

odzwierciedlał, opisaną we Wprowadzeniu biologicznym, silną tendencję do utrzymywania stałej ilości krwinek. Stacjonarne rozwiązanie zerowe, będzie oznaczało śmierć (brak krwinek w organizmie).

Wiemy, że zdarzają się choroby, polegające na nawracających oscylacjach ilości czerwonych krwinek. Taka sytuacja będzie odzwierciedlana przez oscylujące funkcje okresowe. W takim przypadku, gdy choroba trwa zbyt długo, następuje śmierć, spowodowana wyniszczającą walką organizmu.

Przy utrzymującym się jakiś czas dostatecznie niskim poziomie czerwonych krwinek organizm nie jest zdolny sobie poradzić.

Zatem poszukujemy modelu, który będzie odzwierciedlał 2 rodzaje rozwiązań:

1. zbieżne oscylująco do stanu stacjonarnego (zdrowie i zdrowienie po chorobie),
2. nietrywialne rozwiązania okresowe oscylujące wokół optimum (choroby przewlekłe, zwane czasem - zwłaszcza w pracach matematycznych - cyklicznymi).

Przy interpretacji takich wyników należy jednak zachować ostrożność. Może się zdarzyć na przykład przy dużych wartościach pewnego parametru zbieżność do stanu stacjonarnego, który jest malejącą funkcją tego parametru. Wówczas bez analizy konkretnych danych nie możemy stwierdzić, czy ów stan stacjonarny nadal odpowiada zdrowiu, czy już chorobie.

Oczywiście możliwe są również inne zachowania rozwiązań, jak na przykład zbieżność do zera (którą należy zinterpretować jako niezdolność organizmu do przeżycia bez pomocy z zewnątrz).

Oczekujemy pewnych oszacowań na warunki początkowe. Przy pewnych parametrach początkowych musimy mieć pewność powrotu do zdrowia, przy innych pewność choroby przewlekłej.

Całkowita ilość czerwonych krwinek zależy od ich ilości w chwilach wcześniejszych, więc warunkiem początkowym musi być funkcja dana na pewnym przedziale czasowym. Miarodajną informację o wartościach tej funkcji, a więc o ilości krwinek i innych parametrach, dają badania przeprowadzone w warunkach szpitalnych.

Znając te oszacowania będzie można przewidzieć, kiedy i jakie badania powinny zostać przeprowadzone, by móc prognozować zmiany w ilości czerwonych krwinek.

Dla poprawnie zadanych danych początkowych (nieujemnych i ciągłych) liczba czerwonych krwinek powinna być, z oczywistych względów, ograniczona i nieujemna.

1.3. Warsztat matematyka

1.3.1. Uwagi o równaniach z opóźnieniem

W omawianej klasie zagadnień, jako narzędzie stosuje się powszechnie równania z opóźnionym argumentem. Odzwierciedla to zależność zmian wartości funkcji od jej wcześniejszych wartości.

Definicja 1. *Równaniem różniczkowym zwyczajnym pierwszego rzędu z opóźnionym argumentem nazywam równanie postaci*

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(x(t)) + g(x(t-h)),$$

dla danych funkcji f i g , w którym szukamy $x(t)$.

Funkcja g jest złożona z funkcją x o argumentie t pomniejszonym o h . Liczbę h nazywamy opóźnieniem, a argument $t - h$ - opóźnionym argumentem.

Do rozwiązywania takich równań poza znajomością wartości początkowej potrzebujemy również znać samo rozwiązanie na przedziale przynajmniej długości opóźnienia. W biomatematyce zwykle zajmujemy się rozwiązaniami $x(t)$ dla wszystkich $t \geq 0$. Żeby prawa strona naszego równania z opóźnieniem ($f(x(t)) + g(x(t - h))$) była dobrze określona, musimy znać $g(x(t))$ dla t w przedziale $[-h, 0]$. Zatem potrzebujemy znać samo $x(t)$ dla t w przedziale $[-h, 0]$.²

Informacje o równaniach z opóźnieniem można znaleźć w [12].

1.3.2. Informacja wstępna o modelach

M. Ważewska-Czyżewska³ z A. Lasotą⁴ [1] w 1976 roku zaproponowali model matematyczny zachowania się liczby czerwonych krwinek, za pracę nad którym w 1977 roku otrzymali Nagrodę I Stopnia Wydziału Nauk Medycznych PAN.

Jest to układ równań opisujących gęstość rozkładu wiekowego i szybkość produkcji czerwonych krwinek.

$$\begin{cases} \frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial a} = -\lambda(t, a)n \\ n(t, 0) = p(t) \\ p(t) = \rho e^{-\gamma \int_0^\infty n(t-h, a) da} \end{cases} \quad (1.1)$$

Pierwsze równanie, z niewiadomą funkcją n , jest typowym zagadnieniem własnym dla równania transportu. Drugie określa dla tej funkcji warunek brzegowy. Ostatnie równanie, z niewiadomą funkcją p , jest nieliniowym równaniem całkowym.

Wyprowadzimy z tego modelu, łatwiejsze do badania równanie na całkowitą liczbę krwinek, nazywane *modelem zredukowanym*.

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\mu N(t) + \rho e^{-\gamma N(t-h)}. \quad (1.2)$$

W obu modelach występują równania z opóźnionym argumentem.

1.4. Mój cel

Moim celem jest wyprowadzenie modelu i opisanie go w sposób przystępny dla matematyka, nie znającego aparatu biologicznego. Następnie pragnę pokazać zgodność własności tego modelu z biologicznymi sugestiami na temat rozwiązań poczynionymi w rozdziale 1.2. Podsumowaniem pracy będzie informacja dla lekarza ułatwiająca podjęcie decyzji o metodzie leczenia.

²W praktyce nie da się badać funkcji x dla wszystkich t z jakiegokolwiek przedziału, gdyż możemy zmierzyć poziom czerwonych krwinek jedynie w konkretnej chwili. Dane zbierane są podczas obserwacji szpitalnej. Analityk uciąga te wyniki. Na tej podstawie przewiduje dalsze zmiany w poziomie czerwonych krwinek, z czego wynikać mogą decyzje lekarza o leczeniu.

³Maria Ważewska-Czyżewska (zm. 1979) – hematolog z Kliniki Chorób Wewnętrznych AM w Krakowie; wykorzystując wyniki analizy tego modelu w planowej terapii, pomogła w istotny sposób wielu pacjentom z anemią polekową.

⁴Andrzej Lasota (1932-2006) – wybitny polski matematyk, profesor Uniwersytetu Śląskiego; laureat ogromnej liczby prestiżowych nagród; zajmował się m. in. licznymi zagadnieniami biomatematyki, teorii równań różniczkowych i teorii prawdopodobieństwa.

1.5. Oznaczenia

Aby uczynić rozumowania bardziej przejrzystymi zakładamy, że wszystkie stałe i funkcje, o których znaku się nie wypowiadamy, są nieujemne.

Pełen indeks oznaczeń zamieszczony jest w Dodatku A.

Fragmenty tej pracy, które nie były całkiem szczegółowo opisane w tekstach źródłowych i zostały doprecyzowane, zostały oznaczone symbolem „★”.

Rozdział 2

Model podstawowy

Szukamy równań pokazujących zależności pomiędzy ilością krwinek a ich śmiertelnością i produkcją.

2.1. Śmiertelność

Założmy, że w krótkim czasie pomiędzy t a $t + h$ liczebność populacji krwinek zmienia jedynie ich śmiertelność.

Jeśli przez $N(t, a)$ oznaczymy liczbę krwinek, które w chwili t nie przekraczają wieku a , to

$$N(t) = \lim_{a \rightarrow \infty} N(t, a)$$

będzie oznaczało *całkowitą liczbę krwinek*.

Wówczas funkcja

$$n(t, a) = \frac{\partial}{\partial a} N(t, a)$$

jest *gęstością* rozkładu wiekowego krwinek. Intuicyjnie można patrzeć na $n(t, a)$ jako na ilość krwinek w chwili t i w wieku a .

Zakładamy, że znamy wielkość populacji $n(t, a)$ w chwili t w wieku a i chcemy za jej pomocą wyrazić liczebność w następnej chwili: $t + h$. Zauważmy, że po upływie czasu h krwinki, które były w wieku a starzeją się i stają się osobnikami w wieku $a + h$. Wówczas, jeśli h jest małe, $n(t, a) - n(t + h, a + h)$ oznacza ilość krwinek w wieku a , które zginęły w przedziale $(t, t + h)$.

Niech *intensywność destrukcji* $i(t, a)$ będzie określona następująco:

$$i(t, a) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{n(t, a) - n(t + h, a + h)}{h}.$$

Oznacza ona liczbę komórek w wieku a ginących w chwili t .

Współczynnikiem destrukcji krwinek nazwiemy stosunek liczby komórek ginących w wieku a do liczby wszystkich komórek w wieku a , w danej chwili t :

$$\lambda(t, a) = \frac{i(t, a)}{n(t, a)}.$$

Określa on śmiertelność komórek w wieku a w chwili t . Zakładamy, że jest on ustalony doświadczalnie.

Zauważmy, że

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{n(t+h, a+h) - n(t, a)}{h} = -\lambda(t, a)n(t, a).$$

Korzystając z twierdzenia o wartości średniej mamy

$$\frac{n(t+h, a+h) - n(t+h, a) + n(t+h, a) - n(t, a)}{h} = \frac{\partial n(t+h, \tilde{a})}{\partial a} + \frac{\partial n(\tilde{t}, a)}{\partial t},$$

dla pewnych $\tilde{t} \in (t, t+h)$, $\tilde{a} \in (a, a+h)$.

Jeśli przejdziemy z h do granicy otrzymamy równanie zwane prawem zachowania dla gęstości rozkładu wiekowego:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial a} = -\lambda(t, a)n. \quad (2.1)$$

Warunkiem początkowym będzie dla nas $n(t, 0) = p(t)$. Możemy go interpretować jako liczbę komórek produkowanych w chwili t .

2.2. Produkcja

Zmiana całkowitej liczby krwinek pomiędzy czasem $t-h$, a $t-h+\Delta t$ wynosi

$$\Delta N(t-h) = N(t+\Delta t-h) - N(t-h).$$

Jeśli h jest opóźnieniem z jakim działa układ krwinkotwórczy, to w czasie pomiędzy $t-h$, a $t-h+\Delta t$ pobudzona zostaje produkcja, realizowana h czasu później, której zmiana wynosi

$$\Delta p(t) = p(t+\Delta t) - p(t).$$

Wiemy, że istnieje powiązanie między zmianą całkowitej liczby krwinek $\Delta N(t-h)$ a produkcją $\Delta p(t)$. Przy malejącej ilości krwinek wzrasta produkcja, więc będziemy szukać takiej nieujemnej funkcji $\eta(t, h)$, że:

$$\Delta p(t) = -\eta(t, h)\Delta N(t-h).$$

Przyjmujemy powiązanie $\eta(t, h) = \gamma p(t)$ ¹:

$$p(t+\Delta t) - p(t) = -\gamma p(t)(N(t+\Delta t-h) - N(t-h)). \quad (2.2)$$

Gdzie γ - stała charakteryzująca pobudliwość układu krwinkotwórczego (bardziej szczegółowo za chwilę).

Dzielimy równanie (2.2) przez Δt otrzymując:

$$\frac{p(t+\Delta t) - p(t)}{\Delta t} = -\gamma p(t) \frac{N(t+\Delta t-h) - N(t-h)}{\Delta t}.$$

Przechodząc do granicy otrzymujemy

$$\frac{d}{dt}p(t) = -\gamma p(t) \frac{d}{dt}N(t-h). \quad (2.3)$$

Rozwiązaniem tego równania, przy stałej ϱ , jest

$$p(t) = \varrho e^{-\gamma N(t-h)} = \varrho e^{-\gamma \int_0^\infty n(t-h, a) da}. \quad (2.4)$$

¹Postać tej funkcji może budzić pewne wątpliwości, lecz wynika ona z głębszych przyczyn biologicznych. W literaturze spotykamy również inne funkcje o podobnym przebiegu (patrz str. 263-265 w [10]).

W tym paragrafie pojawiły się stałe γ i ρ . Po krótko przedstawię ich znaczenie biologiczne.

Zauważmy, że korzystając z równania (2.3) możemy γ zinterpretować jako względny przyrost produkcji układu krwinkotwórczego $\frac{\Delta p}{p}$ spowodowany zmianą ilości krwinek w jednostce czasu. Założyliśmy, że γ jest stałą, co jest pewnym uproszczeniem. Znaczenie biologiczne współczynnika ρ jest związane z zapotrzebowaniem organizmu na tlen. Im większe to zapotrzebowanie, tym większy jest współczynnik ρ .

2.3. Definicja modelu podstawowego

Przez model podstawowy będziemy rozumieć układ równań: (2.1) - liniowego równania cząstkowego pierwszego rzędu na gęstość rozkładu wiekowego $n = n(t, a)$ krwinek z warunkiem brzegowym $p(t)$ i (2.4) - nieliniowego równania całkowego na $p(t)$ (zawierającego niewiadomą n) - szybkość produkcji RBC:

$$\begin{cases} \frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial a} = -\lambda(t, a)n \\ n(t, 0) = p(t) \\ p(t) = \rho e^{-\gamma \int_0^\infty n(t-h, a) da} \end{cases} \quad (2.5)$$

Będziemy rozpatrywać to zagadnienie dla $t, a \in [0, \infty)$. To założenie nie ma dobrej interpretacji biologicznej (z oczywistych względów czas, ani wiek krwinek nie mogą być nieograniczone). Tym nie mniej przyjmujemy je ze względu na przyjęty model matematyczny.

Zakładamy znajomość funkcji $n(t-h, a)$ dla wszystkich punktów $\{(t, a) : 0 \leq t \leq h, 0 \leq a\}^2$. Wówczas, na podstawie ostatniego wzoru z układu (2.5), możemy wyliczyć $p(t)$ dla $0 \leq t \leq h$.

Ponadto zakładamy znajomość ciągłej i nieujemnej funkcji śmiertelności $\lambda(t, a)$ dla wszystkich t i a , oraz stałych h (czas tworzenia krwinek), γ (względny przyrost produkcji jednostkowej) i ρ (zapotrzebowania na tlen). W praktyce można je wyznaczyć doświadczalnie biorąc pod uwagę ich interpretację biologiczną.

2.4. Analiza modelu podstawowego

2.4.1. Rozwiązanie stacjonarne

Przez rozwiązanie stacjonarne rozumiemy rozwiązanie w którym $n(t, a)$, $\lambda(t, a)$ (opisane w rozdz. 2.1), $p(t)$ (opisane w rozdz. 2.2) nie zależą od czasu. Wobec tego wprowadźmy oznaczenia: $n(t, a) = \bar{n}(a)$, $\lambda(t, a) = \bar{\lambda}(t)$, $p(t) = \bar{p}$. Wpiszmy je do równania (2.1). Otrzymujemy:

$$\frac{\partial \bar{n}}{\partial t} + \frac{\partial \bar{n}}{\partial a} = -\bar{\lambda} \bar{n}, \text{ gdzie } \frac{\partial \bar{n}}{\partial t} = 0.$$

Mamy więc $\frac{d\bar{n}}{da} = -\bar{\lambda} \bar{n}$ - równanie różniczkowe zwyczajne, którego rozwiązaniem (przy stałej k) jest: $\bar{n}(a) = k e^{\int_0^a -\bar{\lambda}(s) ds}$. Biorąc pod uwagę warunek początkowy $k = \bar{n}(0) = \bar{p}$ dostajemy:

$$\bar{n}(a) = \bar{p} e^{\int_0^a -\bar{\lambda}(s) ds}. \quad (2.6)$$

W celu znalezienia \bar{p} rozważmy równanie (2.4). Wówczas $\bar{p} = \rho e^{-\gamma \int_0^\infty \bar{n}(a) da}$, a wstawiając wynik z (2.6) otrzymujemy:

$$\bar{p} = \rho e^{-\gamma \bar{p} \int_0^\infty \exp(\int_0^a -\bar{\lambda}(s) ds) da}.$$

²Można ją wyznaczyć na podstawie badań podczas obserwacji szpitalnej.

Znajdźmy jawny wzór na \bar{n} . ★

Niech stała $c = \int_0^\infty \exp(\int_0^a -\bar{\lambda}(s)ds)da$. Wtedy

$$\bar{p} = \varrho e^{-\gamma \bar{p} c}. \quad (2.7)$$

Stałe γ i c są dodatnie, zatem na podstawie własności Darboux funkcji $x \mapsto x$ i $x \mapsto \varrho e^{-\gamma x c}$, taka liczba \bar{p} istnieje i jest jednoznacznie wyznaczone. Wobec tego i $\bar{n}(a)$ (patrz wzór (2.6)) istnieje i jest jednoznacznie wyznaczone (zakładamy, że istnieje $\int_0^\infty -\bar{\lambda}(s)ds$).

Zauważmy, że \bar{p} spełnia równanie (2.7) wtedy i tylko wtedy, gdy $\bar{y} := \gamma \bar{p} c$ spełnia

$$\frac{1}{\varrho \gamma c} \bar{y} = e^{-\bar{y}}. \quad (2.8)$$

Niech $\sigma = \frac{1}{\varrho \gamma c}$. Wtedy (2.8) jest równoważne

$$\sigma \bar{y} = e^{-\bar{y}}. \quad (2.9)$$

Rozważmy funkcję $\sigma(y) = \frac{e^{-y}}{y}$. Funkcja σ jest iloczynem dwóch ciągłych, dodatnich i malejących funkcji na $(0, \infty)$, zatem jest ciągłą i monotoniczną funkcją. Wobec tego $\sigma(y)$ posiada funkcję odwrotną, którą nazwijmy $E(\sigma)$.

Zauważmy, że $\sigma E(\sigma) = e^{-E(\sigma)}$ i równanie (2.9) jest równoważne $\bar{y} = E(\sigma)$. Stąd równanie (2.7) jest równoważne $\gamma \bar{p} c = E\left(\frac{1}{\varrho \gamma c}\right)$, zatem

$$\bar{p} = \frac{1}{\gamma c} E\left(\frac{1}{\varrho \gamma c}\right).$$

Wówczas równanie (2.6) ma postać

$$\bar{n}(a) = \frac{1}{\gamma c} E\left(\frac{1}{\varrho \gamma c}\right) e^{\int_0^a -\bar{\lambda}(s)ds}, \text{ gdzie } c = \int_0^\infty e^{\int_0^a -\bar{\lambda}(s)ds} da.$$

W praktyce \bar{p} , γ , ϱ , a więc także i funkcję E wyznacza się doświadczalnie. Definiujemy więc znaną liczbę przez funkcję odwrotną do pewnej funkcji. W dalszych rozdziałach jednak będziemy korzystać z definicji funkcji E .

2.4.2. Rozwiązania niestacjonarne

W równaniach z opóźnionym parametrem potrzebujemy znać rozwiązanie w czasie o długości co najmniej równej opóźnieniu. Jest to biologicznie uzasadnione - ilość krwinek zależy nie tylko od obecnego stanu, lecz także od stanu we wcześniejszych chwilach.

Zakładamy znajomość stałych ϱ i γ i funkcji $\lambda(t, a)$ oraz $n(t, a)$ dla $-h \leq t \leq 0$, $0 \leq a$, czyli w obszarze zaznaczonym na rysunkach 2.2 i 2.1 poziomymi kreskami. To pozwala na znalezienie funkcji $p(t)$ dla $0 \leq t \leq h$ za pomocą wzoru (2.4). Funkcję n znajdziemy stosując metodę charakterystyk - sprowadzimy równanie cząstkowe do układu równań zwyczajnych.

Chcemy znać rozwiązania dla wszystkich $t, a \geq 0$. Zrobimy to kolejno w następujących zbiorach. Niech

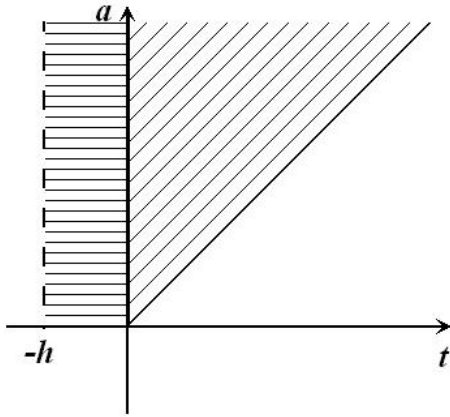
$$A = \{(t, a) : t - h \leq a \leq t, a \geq 0\},$$

$$B = \{(t, a) : 0 \leq t \leq a\}$$

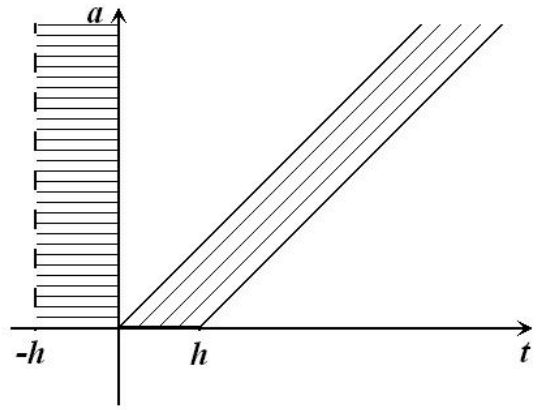
$$A_n = \{(t, a) : t - nh \leq a \leq t - (n-1)h, a \geq 0\} \text{ gdzie } n = 1, 2, \dots$$

Oczywiście $A = A_1$.

Na rysunku 2.1 jest pokazany zbiór A , a na rysunku 2.2 zbiór B .



Rysunek 2.1: Rozwiązywanie równania (2.1) metodą charakterystyk na zbiorze B .



Rysunek 2.2: Rozwiązywanie równania (2.1) metodą charakterystyk na zbiorze A .

Twierdzenie 2.4.1. *Rozwiązania układu (2.5) są postaci:³*

$$\begin{cases} n(t, a) = n(0, a - t)e^{-\int_0^t \lambda(s, a+s-t)ds} & \text{dla } (t, a) \in B \\ n(t, a) = p(t - (n-1)h - a)e^{-\int_0^a \lambda(t-(n-1)h-a+s, s)ds} & \text{dla } (t, a) \in A_n, \quad n = 1, 2, \dots \end{cases} \quad (2.10)$$

Dowód. ★

Równanie (2.1) jest równaniem liniowym. Najpierw znajdziemy rozwiązania dla $x \in B$, czyli w obszarze zaznaczonym na rysunku 2.1 ukośnymi kreskami.

Założyliśmy, że $n(t, a)$ jest rozwiązaniem równania (2.1) dla $-h \leq t \leq 0$, $0 \leq a$, a więc w szczególności na osi a .

Metodą charakterystyk sprowadzamy równanie (2.1) do następującego układu równań różniczkowych zwyczajnych:

$$\begin{cases} t'(s) = 1 & t(0) = 0 \\ a'(s) = 1 & a(0) = a \\ z'(s) = -\lambda(t(s), a(s))z(s) & z(0) = n(0, a) \end{cases} \quad (2.11)$$

w którym $z(s)$ będzie równe $n(t(s), a(s))$, o ile dane są niecharakterystyczne. Zauważmy jednak, że $(1, 1) \nparallel (0, 1)$, więc dane są niecharakterystyczne i możemy stosować metodę charakterystyk.

Dla ustalonego $a \in [0, \infty)$, rozwiązaniami pierwszych dwóch równań są $t(s) = s$ i $a(s) = s + a$ ($s > 0$). Wyznamy więc rozwiązania nad charakterystykami zaczynającymi się na osi a , czyli dla $(t, a) \in B$.

Ostatnie równanie (2.11) jest wobec tego równoważne

$$\begin{cases} z'(s) = -\lambda(s, s + a)z(s) \\ z(0) = n(0, a) \end{cases} \quad (2.12)$$

³W artykule [1] wypisano rozwiązania na zbiorach $A = A_1$ i B oraz podano metodę, jaką można do nich dojść.

Zauważmy, że jest to równanie o zmiennych rozdzielonych, możemy więc je scałkować stronami równanie.

$$\int_0^s \frac{z'(r)}{z(r)} dr = - \int_0^s \lambda(r, r+a) dr.$$

W pierwszym równaniu podstawmy $z(r) = v$.

$$\int_0^s \frac{z'(r)}{z(r)} dr = \int_{z(0)}^{z(s)} \frac{1}{v} dv = \int_{n(0,a)}^{z(s)} \frac{1}{v} dv.$$

Po scałkowaniu tego równania otrzymujemy:

$$\ln|z(s)| - \ln|n(0, a)| = - \int_0^s \lambda(r, r+a) dr.$$

Skoro $z(s) > 0$ i $p(t) > 0$, to biorąc exponentę obu stron równości otrzymujemy

$$\frac{z(s)}{n(0, a)} = e^{- \int_0^s \lambda(r, r+a) dr}.$$

Mnożąc to równanie przez $p(t)$ otrzymujemy ostateczną postać $z(s)$:

$$z(s) = n(0, a) e^{- \int_0^s \lambda(r, r+a) dr}.$$

Zauważmy, że

$$z(s) = n(t(s), a(s)) = n(s, a+s) \underset{\substack{\tilde{a}=a+s \\ \tilde{t}=s}}{=} n(\tilde{t}, \tilde{a}).$$

Wobec tego dla $(\tilde{t}, \tilde{a}) \in B$ otrzymujemy:

$$n(\tilde{t}, \tilde{a}) = z(s) = z(0) e^{- \int_0^s \lambda(r, t+r) dr} = n(0, \tilde{a} - \tilde{t}) e^{- \int_0^{\tilde{t}} \lambda(r, \tilde{a} - \tilde{t} + r) dr}.$$

Analogicznie, możemy wyznaczyć rozwiązania dla $(t, a) \in A = A_1$ (patrz wykres 2.2).

Załóżmy, że n jest rozwiązaniem równania (2.1) z warunkiem $n(t, 0) = p(t)$, określonym dla t takich, że $0 \leq t \leq h$ (ponieważ funkcję $p(t)$ znamy jedynie dla tych t). Niecharakterystyczność danych wynika z tego, że $(1, 1) \nparallel (1, 0)$.

Rozwiązania dla $(t, a) \in A$ wyznaczmy rozwiązując układ (2.11) z warunkami początkowymi:

$$\begin{cases} t(0) = t \\ a(0) = 0 \\ z(0) = p(t) \end{cases}$$

Wówczas

$$z(s) = n(t(s), a(s)) = n(t+s, s) \underset{\substack{\tilde{t}=t-a \\ s=a}}{=} n(\tilde{t}, a).$$

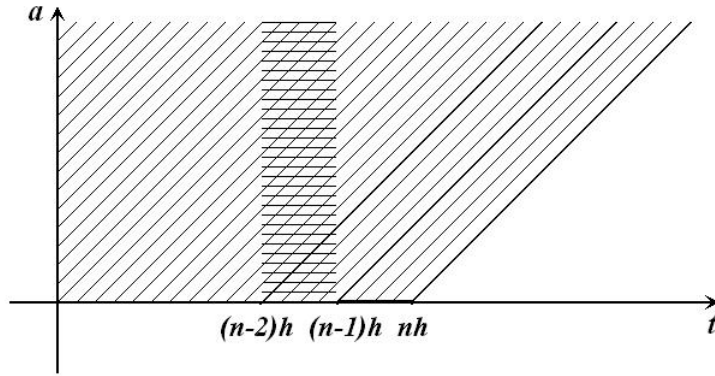
Wobec tego dla $(\tilde{t}, a) \in A$ otrzymujemy:

$$n(\tilde{t}, a) = p(\tilde{t} - a) e^{- \int_0^a \lambda(\tilde{t} - a + r, r) dr}. \quad (2.13)$$

Otrzymaliśmy zatem rozwiązania (2.10).

Łatwo sprawdzić, że te funkcje są klasy C^2 i że spełniają równanie (2.1), zatem są szukanymi rozwiązaniami.

Dalej będziemy mogli krokami, w kolejnych zbiorach A_n (patrz rysunek 2.3), znaleźć rozwiązania dla wszystkich $t \geq 0$ i $a \geq 0$. Znając bowiem rozwiązanie w zbiorach B, A_1, \dots ,



Rysunek 2.3: Rozwiązywanie równania (2.1) metodą charakterystyk dla wszystkich $t, a \geq 0$.

A_{n-1} , w szczególności znamy je na obszarze $\{(t, a) : (n-2)h \leq t \leq (n-1)h, a \geq 0\}$ (zaznaczonym na rysunku 2.3 poziomymi kreskami). Na podstawie wzoru (2.4) wyliczamy $p(t) = n(t, 0)$ dla $t \in [(n-1)h, nh]$ (pogrubiony odcinek na rysunku 2.3; por. rysunek 2.2). Jest to warunek początkowy dla $n(t, a)$ w obszarze A_n . Dane są niecharakterystyczne na podstawie tego samego argumentu, co przy rozważaniu zbioru A . Możemy więc stosować metodę charakterystyk dla zbioru A_n .

Niech

$$w_a(y) = n(y + (n-1)h, a), \quad y \in (0, h].$$

Równanie (2.1) jest niezmiennicze ze względu na translacje zmiennych, zatem na mocy wzoru (2.13):

$$n(y + (n-1)h, a) = w_a(y) = p(y-a)e^{-\int_0^a \lambda(y-a+r, r) dr}.$$

Wstawiając $t = y + (n-1)h$ dostajemy

$$n(t, a) = p(t - (n-1)h - a)e^{-\int_0^a \lambda(t - (n-1)h - a + r, r) dr},$$

dla $(t, a) \in A_n$.

□

Rozdział 3

Model zredukowany

Na problem dynamiki czerwonych krwinek możemy spojrzeć inaczej - nie rozważając rozkład wiekowy krwinek (n), lecz $N(t) = \int_0^\infty n(t, a) da$ - całkowitą liczbę krwinek w chwili t . Znajdziemy równanie różniczkowe zwyczajne z opóźnionym argumentem na $N(t)$, które jest dużo wygodniejsze do badania niż równanie cząstkowe.

3.1. Wyprowadzenie z modelu podstawowego

Założmy, że *współczynnik destrukcji* $\lambda(t, a)$ (zdefiniowany w rozdz. 2.1) nie zależy od czasu i struktury wiekowej populacji i oznaczmy go μ .

Zauważmy, że możemy wówczas napisać

$$\mu = \frac{\int_0^\infty \lambda(t, a)n(t, a)da}{\int_0^\infty n(t, a)da}.$$

Wyrażenie w liczniku oznacza całkowitą liczbę krwinek, które zostały zniszczone w jednostce czasu, a w mianowniku - całkowitą ilość krwinek. W takim przypadku μ będziemy interpretować jako średnią część całej populacji krwinek ginącą w jednostce czasu.

Całkując względem a równanie (2.1) w przedziale $[0, \infty)$ otrzymujemy:

$$\int_0^\infty \frac{\partial n(t, a)}{\partial t} da + \int_0^\infty \frac{\partial n(t, a)}{\partial a} da = \int_0^\infty -\lambda(t, a)n(t, a)da. \quad (3.1)$$

Pierwszy składnik możemy zapisać inaczej:

$$\int_0^\infty \frac{\partial n(t, a)}{\partial t} da = \frac{d}{dt} \int_0^\infty n(t, a)da = \frac{d}{dt} N(t).$$

Wykonajmy całkowanie drugiego składnika uwzględniając, że z fizjologicznego punktu widzenia naturalne jest założenie, że przy wieku dążącym do nieskończoności liczba krwinek spada do zera, czyli $\lim_{a \rightarrow \infty} n(t, a) = 0$. Otrzymujemy:

$$\int_0^\infty \frac{\partial n(t, a)}{\partial a} da = \lim_{a \rightarrow \infty} n(t, a) - n(t, 0) = 0 - p(t) \stackrel{(2.4)}{=} -\rho e^{-\gamma N(t-h)}.$$

Wyraźmy jeszcze prawą stronę przez $N(t)$:

$$\int_0^\infty -\lambda(t, a)n(t, a)da = -\frac{\int_0^\infty \lambda(t, a)n(t, a)da}{\int_0^\infty n(t, a)da} \int_0^\infty n(t, a)da = -\mu N(t).$$

Podstawiając wyniki całkowania do lewej strony równania (3.1) i powyższą postać prawej strony, a następnie przenosząc jeden składnik na prawą stronę otrzymujemy równanie:

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\mu N(t) + \rho e^{-\gamma N(t-h)}, \text{ nazywane modelem zredukowanym.}$$

3.2. Definicja modelu zredukowanego

Przez model zredukowany będziemy rozumieć nieliniowe równanie różniczkowe zwyczajne z opóźnionym argumentem na $N(t)$ - całkowitą liczbę czerwonych krwinek w organizmie:

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\mu N(t) + \varrho e^{-\gamma N(t-h)}. \quad (3.2)$$

Rozwiązaniem jest funkcja $N(t)$ ciągła na $[-h, \infty)$, która na odcinku $[-h, 0]$ jest równa danej funkcji (uzasadnienie w rozdz. 1.2), a dla $t \geq 0$ jest różniczkowalna i spełnia (3.2). Zatem do wyznaczenia funkcji $N(t)$ dla $t \geq 0$ zakładamy znajomość nieujemnych stałych h , μ oraz ϱ , które da się wyznaczyć doświadczalnie.

W dalszych rozważaniach będziemy korzystać z uproszczonej wersji tego równania.

3.3. Przeskalowanie modelu zredukowanego

To równanie da się uprościć. Podstawmy $t(x) = \frac{x}{\gamma\varrho}$. Wówczas ★

$$\frac{dN(t(x))}{dx} = \frac{dN}{dt} \Big|_{t(x)} \cdot \frac{dt(x)}{dx} = N'(t(x)) \cdot \frac{1}{\gamma\varrho}.$$

Mamy zatem:

$$\gamma\varrho \frac{dN(t(x))}{dx} = -\mu N(t(x)) + \varrho e^{-\gamma N(t(x)-h)},$$

$$\gamma \frac{d}{dx} N\left(\frac{x}{\gamma\varrho}\right) = -\frac{\mu}{\varrho\gamma} [\gamma N\left(\frac{x}{\gamma\varrho}\right)] + e^{-\gamma N\left(\frac{x-h\gamma\varrho}{\gamma\varrho}\right)}.$$

Możemy zredukować liczbę stałych następującą zamianą zmiennych:

$$\begin{cases} u(x) &= \gamma N\left(\frac{x}{\gamma\varrho}\right) \\ \sigma &= \frac{\mu}{\gamma\varrho} \\ r &= h\gamma\varrho \end{cases}$$

Otrzymujemy:

$$\frac{du(x)}{dx} = -\sigma u(x) + e^{-u(x-r)} \text{ dla } \sigma, r > 0. \quad (3.3)$$

Do wyznaczenia funkcji $u(x)$ potrzebna jest znajomość stałych r i σ , które można wyliczyć na podstawie stałych znanych z modelu zredukowanego.

Jako rozwiązanie szukamy funkcji $u(x)$ ciągłej na $[-r, \infty)$, która na odcinku $[-r, 0]$ będzie równa danej funkcji $\varphi(x)$ (uzasadnienie w rozdz. 1.2), a dla $x \geq 0$ będzie różniczkowalna i będzie spełniała (3.3).

Zatem niech warunkiem początkowym będzie

$$\varphi(x) = u(x) \text{ dla } -r \leq x \leq 0. \quad (3.4)$$

3.4. Analiza rozwiązań

3.4.1. Istnienie i jednoznaczność rozwiązania

Skonstruujemy rozwiązania równania (3.3) w kolejnych przedziałach $(nr, (n+1)r]$. Zapiszmy to równanie następująco: ★

$$u'(x) = -\sigma u(x) + h(x), \quad (3.5)$$

gdzie $h(x) = e^{u(x-r)}$ jest daną, ograniczoną i gładką funkcją.

Zacznijmy od konstrukcji na przedziale $(0, r]$.

Dla $x \in (0, r]$ funkcja $h(x) = u(x-r) = \varphi(x-r) \in C^0(-h, 0)$ jest dana.

Jest to równanie liniowe, więc na podstawie twierdzenia Picarda-Lindelöfa, mamy istnienie i jednoznaczność rozwiązania.

Najpierw rozwiążemy równanie jednorodne, a następnie znajdziemy rozwiązanie danego metodą uzmienniania stałej.

Rozwiązaniem równania jednorodnego

$$u'(x) = -\sigma u(x)$$

jest funkcja

$$u(x) = ce^{-\sigma x}.$$

Niech $u(x) = c(x)e^{-\sigma x}$. Wtedy

$$u'(x) = c'(x)e^{-\sigma x} - \sigma c(x)e^{-\sigma x} = c'(x)e^{-\sigma x} - \sigma u(x).$$

Wpisując $u'(x)$ z równania (3.5) otrzymujemy

$$-\sigma u(x) + h(x) = c'(x)e^{-\sigma x} - \sigma u(x),$$

czyli

$$h(x) = c'(x)e^{-\sigma x}.$$

Wobec tego dla x w przedziale $(0, r]$

$$c(x) = \int_0^x e^{\sigma s} h(s) ds + d,$$

gdzie, na podstawie (3.3) i (3.4), $h(s) = e^{-\varphi(s-r)}$, a $d = c(0) = u(0) = \varphi(0)$.

Zatem jeśli $x \in (0, r]$, to

$$u(x) = \varphi(0)e^{-\sigma x} + e^{-\sigma x} \int_0^x e^{\sigma s - \varphi(s-r)} ds. \quad (3.6)$$

Pokażemy teraz indukcyjnie, że podobną konstrukcją możemy znaleźć jednoznaczne rozwiązania dla wszystkich $x \in \mathbb{R}_+$.

Twierdzenie 3.4.1 (Istnienie i jednoznaczność rozwiązań). *Jedynym rozwiązaniem równania (3.3) z warunkiem początkowym (3.4) w przedziale $x \in (nr, (n+1)r]$ dla $n = 0, 1, \dots$ jest*

$$u(x) = u(nr)e^{-\sigma(x-nr)} + e^{-\sigma x} \int_{nr}^x e^{\sigma s - u(s-r)} ds. \quad (3.7)$$

Dowód. ★

Wzór (3.7) zostanie wykazany przez indukcję.

Przypadek $n = 0$ wynika bezpośrednio z równania (3.6).

Założmy, że dla $x \in (nr, (n+1)r]$

$$u(x) = u(nr)e^{-\sigma(x-nr)} + e^{-\sigma x} \int_{nr}^x e^{\sigma s - u(s-r)} ds.$$

Pokażemy, że dla $x \in ((n+1)r, (n+2)r]$ zachodzi wzór

$$u(x) = u((n+1)r)e^{-\sigma(x-(n+1)r)} + e^{-\sigma x} \int_{(n+1)r}^x e^{\sigma s - u(s-r)} ds.$$

Niech

$$v(y) = u(y + nr), \quad y \in (0, r].$$

Równanie (3.3) jest niezmiennicze ze względu na translacje zmiennych, zatem na mocy wzoru (3.6):

$$u(y + nr) = v(y) = v(0)e^{-\sigma y} + e^{-\sigma y} \int_0^y e^{\sigma s - v(s-r)} ds = u(nr)e^{-\sigma y} + e^{-\sigma y} \int_0^y e^{\sigma s - u(s+(n-1)r)} ds.$$

Wstawiając $x = y + nr$ dostajemy

$$u(x) = u(nr)e^{-\sigma(x-nr)} + e^{-\sigma x} \int_0^{x-nr} e^{\sigma(s+nr) - u(s+(n-1)r)} ds.$$

Co po zamianie zmiennych $\tilde{s} = s + nr$ w ostatniej całce daje wzór (3.7).

Zauważmy, że rozwiązanie (3.5) dla $x \in (-r, nr]$, gdzie $n \in \mathbb{N}$, w sposób jednoznaczny przedłuża się do rozwiązania na odcinku $(-r, (n+1)r]$. Zatem rozwiązanie jest jednoznaczne. \square

Wniosek 1 (Nieujemność rozwiązań). *Dla nieujemnych warunków początkowych rozwiązanie równania (3.3) jest nieujemne.*

Widać to od razu ze wzoru (3.7).

Zauważmy, że lekarza będą interesowały wyłącznie rozwiązania dla nieujemnej początkowej liczby krwinek, dlatego w dalszych rozważaniach będziemy przyjmować, że dla każdego $x \in [-r, 0]$ funkcja $\varphi(x)$ jest nieujemna.

3.4.2. Ograniczoność rozwiązań

W rozdz. 1.2 zaznaczyliśmy, że w modelu odpowiadającym rzeczywistości dla poprawnych danych początkowych rozwiązanie powinno ograniczone z góry. Pokażemy oszacowanie dla rozwiązań przeskalowanego modelu zredukowanego (3.3).

Twierdzenie 3.4.2. *Dla każdej nieujemnej funkcji ciągłej $\varphi(x)$, określonej w przedziale $[-r, 0]$, rozwiązanie równania (3.3) jest ograniczone dla $x \geq -r$. Ponadto zachodzi nierówność:*

$$\frac{1}{\sigma} e^{-\frac{1}{\sigma}} < \liminf_{x \rightarrow \infty} u(x) \leq \limsup_{x \rightarrow \infty} u(x) < \frac{1}{\sigma}. \quad (3.8)$$

Dowód. ★

Zacznijmy od następującego lematu.

Lemat 1. Jeżeli dla pewnego rozwiązania u równania (3.3) zachodzą nierówności:

$$m < \liminf_{x \rightarrow \infty} u(x) \leq \limsup_{x \rightarrow \infty} u(x) < M, \quad (3.9)$$

gdzie stałe m, M są skończone, to zachodzi również nierówność:

$$\frac{e^{-M}}{\sigma} < \liminf_{x \rightarrow \infty} u(x) \leq \limsup_{x \rightarrow \infty} u(x) < \frac{e^{-m}}{\sigma}. \quad (3.10)$$

Dowód. ★

Dowód pokażę przy założeniu, że $u(x) \in C^2$.

Rozważmy trzy przypadki jak zachowuje się $u'(x)$ w pobliżu nieskończoności:

1. $u'(x) \geq 0$,
2. $u'(x) \leq 0$,
3. $u'(x)$ oscyluje wokół zera.

W pierwszych dwóch przypadkach pokażę najpierw, że $\lim_{x \rightarrow \infty} u'(x) = 0$.

Jeśli w pobliżu nieskończoności $u'(x) \geq 0$, to $u(x)$ jest tam rosnąca i ograniczona. Zatem istnieje skończona granica $u(x)$ przy $x \rightarrow \infty$. Wprowadźmy oznaczenie $A_1 = \lim_{x \rightarrow \infty} u(x)$.

Różniczkując równanie (3.3) otrzymujemy

$$u''(x) = -\sigma u'(x) - u'(x-r)e^{-u(x-r)}. \quad (3.11)$$

Skoro dla dostatecznie dużych x mamy $u'(x) \geq 0$, to dla tych x zachodzi $-\sigma u'(x) \leq 0$ i $-u'(x-r)e^{-u(x-r)} \leq 0$. Zatem $u''(x)$ jest w pobliżu nieskończoności niedodatnia. Wobec tego u' jest w pobliżu nieskończoności malejąca i ograniczona, zatem ma skończoną granicę. Oznaczmy $B_1 = \lim_{x \rightarrow \infty} u'(x)$. Pamiętajmy, że z założeń tego przypadku wynika, że jako granica nieujemnej funkcji $B_1 \geq 0$.

Zauważmy, że dla dostatecznie dużych n

$$u(n+1) - u(n) = \int_n^{n+1} u'(s) ds \geq \frac{B_1}{2}. \quad (3.12)$$

Ponadto dla dostatecznie dużych $N, n_0 \in \mathbb{N}$ zachodzi $u(N) = u(n_0) + \sum_{n=n_0}^N (u(n+1) - u(n))$. Zatem

$$A_1 = \lim_{N \rightarrow \infty} u(N) = \lim_{N \rightarrow \infty} (u(n_0) + \sum_{n=n_0}^N (u(n+1) - u(n))) \stackrel{(3.12)}{\geq} u(n_0) + \lim_{N \rightarrow \infty} (N \cdot \frac{B_1}{2}).$$

Zauważmy jednak, że dla $B_1 > 0$ granica $\lim_{N \rightarrow \infty} (N \cdot \frac{B_1}{2})$ jest nieskończona i nie może być większa lub równa od stałej A_1 , więc ten przypadek nie zachodzi. Musi więc być $B_1 = 0$.

Analogicznie postępujemy w drugim przypadku. Jeśli w pobliżu nieskończoności $u'(x) \leq 0$, to $u(x)$ jest tam malejąca i ograniczona. Zatem istnieje skończona granica $u(x)$ przy $x \rightarrow \infty$. Wprowadźmy oznaczenie $A_2 = \lim_{x \rightarrow \infty} u(x)$.

Rozważmy znak $u''(x)$ przy tych założeniach (wzór (3.11)). Skoro dla dostatecznie dużych x mamy $u'(x) \leq 0$, to dla tych x zachodzi $-\sigma u'(x) \geq 0$ i $-u'(x-r)e^{-u(x-r)} \geq 0$. Zatem $u''(x)$ jest w pobliżu nieskończoności nieujemna. Wobec tego u' jest w pobliżu nieskończoności rosnąca i ograniczona, zatem ma skończoną granicę. Oznaczmy $B_2 = \lim_{x \rightarrow \infty} u'(x)$. Jako granica niedodatniej funkcji $B_2 \leq 0$.

Zauważmy, że dla dostatecznie dużych n

$$u(n+1) - u(n) = \int_n^{n+1} u'(s) ds \leq \frac{B_2}{2}. \quad (3.13)$$

Ponadto dla dostatecznie dużych $N, n_0 \in \mathbb{N}$ zachodzi $u(N) = u(n_0) + \sum_{n=n_0}^N (u(n+1) - u(n))$.
Zatem

$$A_2 = \lim_{N \rightarrow \infty} u(N) = \lim_{N \rightarrow \infty} (u(n_0) + \sum_{n=n_0}^N (u(n+1) - u(n))) \stackrel{(3.13)}{\leq} u(n_0) + \lim_{N \rightarrow \infty} (N \cdot \frac{B_2}{2}).$$

Zauważmy jednak, że dla $B_2 < 0$ granica $\lim_{N \rightarrow \infty} (N \cdot \frac{B_2}{2})$ jest nieskończona i nie może być mniejsza lub równa od stałej A_2 , więc ten przypadek nie zachodzi. Musi więc być $B_2 = 0$.

Pokazaliśmy, że jeśli $u'(x) \geq 0$ lub $u'(x) \leq 0$, to $\lim_{x \rightarrow \infty} u'(x) = 0$. W obu przypadkach pokazaliśmy istnienie skończonej granicy $\lim_{x \rightarrow \infty} u(x)$. Oznaczmy ją A . Wówczas, na podstawie równania (3.3)

$$A = \frac{e^{-A}}{\sigma}. \quad (3.14)$$

Z założeń lematu istnieją skończone liczby m oraz M , takie, że $m < A < M$. Wówczas z tego, że funkcja $x \mapsto e^{-x}$ jest malejąca, a $\sigma > 0$ wynika, że

$$\frac{e^{-M}}{\sigma} < \frac{e^{-A}}{\sigma} < \frac{e^{-m}}{\sigma}.$$

Posługując się równością (3.14) zapisujemy powyższą nierówność następująco:

$$\frac{e^{-M}}{\sigma} < A < \frac{e^{-m}}{\sigma}.$$

Ale $A = \lim_{x \rightarrow \infty} u(x)$, więc pokazaliśmy (3.10).

Pozostał przypadek, gdy u' w nieskończoności oscyluje wokół zera.

Niech $Z_1 = \{x : u(x) \text{ ma maksimum w } x\}$, $Z_2 = \{x : u(x) \text{ ma minimum w } x\}$. Zauważmy, że

$$\limsup_{x \rightarrow \infty} u(x) = \limsup_{x \rightarrow \infty} \{u(x) : x \in Z_1\},$$

oraz

$$\liminf_{x \rightarrow \infty} u(x) = \liminf_{x \rightarrow \infty} \{u(x) : x \in Z_2\}.$$

Dla $x \in Z_1 \cup Z_2$ funkcja $u'(x) = 0$. Zatem na podstawie (3.3) dla tych x mamy $u(x) = \frac{e^{-u(x-r)}}{\sigma}$. Dla dostatecznie dużych x , pewnego $\theta < 1$ zachodzi $\frac{m}{\theta} \leq u(x) \leq \theta M$. Zatem, skoro $\sigma > 0$, mamy

$$\frac{e^{-\theta M}}{\sigma} < \frac{e^{-u(x)}}{\sigma} < \frac{e^{-\frac{m}{\theta}}}{\sigma}.$$

Ale ta nierówność jest równoważna stwierdzeniu, że dla dostatecznie dużych $x \in Z_1$

$$u(x) < \frac{e^{-\frac{m}{\theta}}}{\sigma},$$

a dla dostatecznie dużych $x \in Z_2$

$$\frac{e^{-\theta M}}{\sigma} < u(x).$$

Zatem

$$\frac{e^{-\theta M}}{\sigma} < \liminf_{x \rightarrow \infty} \{u(x) : x \in Z_2\} \leq \limsup_{x \rightarrow \infty} \{u(x) : x \in Z_1\} < \frac{e^{-\frac{m}{\theta}}}{\sigma}.$$

□

Powróćmy do dowodu twierdzenia.

Wiemy z wniosku 1, że dla każdego $u(x) > 0$. Możemy więc przyjąć $m = 0$. Wówczas, na podstawie lematu 1, dla dostatecznie dużych x otrzymujemy prawą nierówność z (3.4.2):

$$u(x) < \frac{e^0}{\sigma} = \frac{1}{\sigma}.$$

Zatem, dla dostatecznie dużych x możemy wziąć $M = \frac{1}{\sigma}$. Wówczas, znów na mocy lematu 1, otrzymujemy lewą nierówność z (3.4.2):

$$\frac{e^{-\frac{1}{\sigma}}}{\sigma} < u(x).$$

□

3.4.3. Stabilność rozwiązania stacjonarnego

W rozwiązaniu stacjonarnym $u(x)$ nie zależy od czasu, czyli dla każdego x mamy $u(x) = u = \text{const}$. Wtedy $\frac{du(x)}{dx} = -\sigma u(x) + e^{-u(x-r)}$ zamienia się w $0 = -\sigma u + e^{-u}$, czyli $u = E(\sigma)$, gdzie E jest funkcją zdefiniowaną w rozdziale 2.4.1.

Przez stabilność rozwiązania stacjonarnego rozumiemy, że $u(x)$ zbiega przy $x \rightarrow \infty$ do rozwiązania stacjonarnego.

Pokażemy, że to rozwiązanie jest stabilne dla dużych σ lub małych r .

Twierdzenie 3.4.3. *Jeśli $\sigma > \frac{1}{e}$, to dla każdego rozwiązania u równania (3.3), $\lim_{x \rightarrow \infty} u(x) = E(\sigma)$.*

Dowód. ★

Zdefiniujmy funkcję $F_\sigma : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}_+$ następującym wzorem

$$F_\sigma(a) = \frac{1}{\sigma} e^{-a}.$$

Niech

$$\alpha_0(\sigma) = -\frac{1}{\sigma} e^{-\frac{1}{\sigma}}, \quad \beta_0(\sigma) = \frac{1}{\sigma},$$

$$\alpha_n(\sigma) = F_\sigma(\beta_{n-1}(\sigma)), \quad \beta_n(\sigma) = F_\sigma(\alpha_{n-1}(\sigma)).$$

Lemat 2. *Niech*

$$\xi = -\frac{1}{\sigma} e^{-\frac{1}{\sigma}}.$$

Wtedy dla wyżej zdefiniowanych $\alpha_n(\sigma)$, $\beta_n(\sigma)$ oraz $F_\sigma^n(\xi)$ oraz $\sigma > \frac{1}{e}$ istnieją granice przy $n \rightarrow \infty$ i zachodzi:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \alpha_n(\sigma) = \lim_{n \rightarrow \infty} \beta_n(\sigma) = \lim_{n \rightarrow \infty} F_\sigma^n(\xi) = \lim_{n \rightarrow \infty} F_\sigma^n(-\xi). \quad (3.15)$$

Dowód. ★

Zauważmy, że

$$\xi = -F_\sigma(\beta_0(\sigma)).$$

Ponadto:

$$\begin{aligned} \alpha_0(\sigma) &= \xi, \\ \alpha_1(\sigma) &= -\xi, \\ &\vdots \\ \alpha_{2n}(\sigma) &= F_\sigma(\beta_{2n-1}(\sigma)) = F_\sigma^2(\alpha_{2n-2}(\sigma)) = F_\sigma^{2n}(\alpha_0(\sigma)) = F_\sigma^{2n}(\xi), \\ \alpha_{2n+1}(\sigma) &= F_\sigma(\beta_{2n}(\sigma)) = F_\sigma^2(\alpha_{2n-1}(\sigma)) = F_\sigma^{2n}(\alpha_1(\sigma)) = F_\sigma^{2n}(-\xi) \end{aligned}$$

i analogicznie

$$\begin{aligned}\beta_0(\sigma) &= \frac{1}{\sigma}, \\ \beta_1(\sigma) &= F_\sigma(\alpha_0(\sigma)) = F_\sigma(\xi), \\ &\vdots \\ \beta_{2n}(\sigma) &= F_\sigma(\alpha_{2n-1}(\sigma)) = F_\sigma^2(\beta_{2n-2}(\sigma)) = F_\sigma^{2n-1}(-\xi), \\ \beta_{2n+1}(\sigma) &= F_\sigma(\alpha_{2n}(\sigma)) = F_\sigma^2(\beta_{2n-1}(\sigma)) = F_\sigma^{2n}(\beta_1(\sigma)) = F_\sigma^{2n+1}(\xi).\end{aligned}$$

Zauważmy, że $\alpha_{2n}(\sigma)$, $\alpha_{2n+1}(\sigma)$, $\beta_{2n+1}(\sigma)$ oraz $\beta_{2n+2}(\sigma)$ są iteracjami funkcji F_σ^2 dla pewnych punktów startowych. Pokażę, że przy założeniu, że $\sigma > \frac{1}{e}$, iteracje F_σ^2 na dowolnym punkcie początkowym zbiegają do jedyne punktu stałego tej funkcji. Zauważmy, że na mocy własności Darboux funkcja $x \mapsto \frac{1}{x}F_\sigma(x)$ przyjmuje wartość 1. Funkcja ta jest ściśle malejąca, więc w szczególności tę wartość przyjmuje tylko raz. Zatem F_σ ma dokładnie jeden punkt stały. Oznaczmy go x_σ .

Rozważmy dowolny punkt $a \in \mathbb{R}$. Zauważmy, że dla każdego $a \leq x_\sigma$ mamy $F_\sigma(a) \in [x_\sigma, \infty)$ oraz dla każdego $a \geq x_\sigma$ mamy $F_\sigma(a) \in (0, x_\sigma]$. Zatem $F_\sigma(a)$ lub $F_\sigma^2(a)$ należy do $[x_\sigma, \infty)$. Wystarczy więc pokazać, że iteracje $F_\sigma^2(b)$ dla $b \in [x_\sigma, \infty)$ zbiegają do x_σ , gdyż

$$F_\sigma^{2n+2}(a) = F_\sigma^{2n}(F_\sigma^2(a)) = F_\sigma(F_\sigma^{2n}(F_\sigma(a))),$$

F_σ jest ciągła, a $F_\sigma^2(a)$ lub $F_\sigma(a)$ należy do $[x_\sigma, \infty)$.

Zauważmy, że $F_\sigma^2([x_\sigma, \infty)) \subset [x_\sigma, \infty)$, ponadto - jako przestrzeń metryczna - ta półprosta domknięta jest zupełna. Aby skorzystać z twierdzenia Banacha o punkcie stałym, wystarczy więc pokazać, że F_σ^2 jest zwężająca na $[x_\sigma, \infty)$.

Weźmy dowolne $b \in [x_\sigma, \infty)$. Pokażmy, że

$$0 < (F_\sigma^2(x))'|_{x=b} \leq c_\sigma < 1. \quad (3.16)$$

Zauważmy, że

$$(F_\sigma^2(x))'|_{x=b} = \left(\frac{1}{\sigma} e^{-\frac{1}{\sigma}e^{-x}} \right)' \Big|_{x=b} = \frac{1}{\sigma^2} e^{-(\frac{1}{\sigma}e^{-b}+b)} > 0.$$

Pokażmy, że funkcja $(F_\sigma^2(x))'$ jest malejąca na $[x_\sigma, \infty)$. Wystarczy, by jej pochodna była ujemna.

$$(F_\sigma^2(x))''|_{x=b} = \frac{1}{\sigma^2} e^{-(\frac{1}{\sigma}e^{-b}+b)} \left(\frac{1}{\sigma} e^{-b} - 1 \right) = \frac{1}{\sigma^2} e^{-(\frac{1}{\sigma}e^{-b}+b)} (F_\sigma(b) - 1). \quad (3.17)$$

Niech $\sigma_1 = \frac{1}{e}$. Wtedy $x_{\sigma_1} = 1$. Pokażemy, że dla $\sigma > \sigma_1$ oraz $b \in [x_\sigma, \infty)$ zachodzi $F_\sigma(b) < x_{\sigma_1} = 1$. Zauważmy, że ze wzoru na F_σ wynika, iż o ile $\sigma_a \neq \sigma_b$ to $x_{\sigma_a} \neq x_{\sigma_b}$. Również ze wzoru na F_σ wiemy, że jeśli $\sigma > \sigma_1$ to

$$F_{\sigma_1}(x_\sigma) > F_\sigma(x_\sigma) = x_\sigma. \quad (3.18)$$

Gdyby

$$x_\sigma > x_{\sigma_1} = 1, \quad (3.19)$$

to

$$1 = x_{\sigma_1} > F_{\sigma_1}(x_\sigma), \text{ bo } F_{\sigma_1}([1, \infty)) \subset (0, 1]. \quad (3.20)$$

Wówczas otrzymujemy sprzeczność:

$$1 = x_{\sigma_1} \stackrel{(3.20)}{>} F_{\sigma_1}(x_\sigma) \stackrel{(3.18)}{>} F_\sigma(x_\sigma) = x_\sigma \stackrel{(3.19)}{>} x_{\sigma_1} = 1. \quad (3.21)$$

Wobec tego

$$x_\sigma < x_{\sigma_1} = 1. \quad (3.22)$$

Zatem dla $\sigma > \sigma_1$ oraz $b \geq x_\sigma$ zachodzi $F_\sigma(b) < F_\sigma(x_\sigma) < 1$. Widzimy więc w (3.17), że na tym przedziale i dla tych σ $(F_\sigma^2(b))''$ jest ujemna.

Skoro więc $(F_\sigma^2(b))'$ jest malejąca, to

$$\begin{aligned} (F_\sigma^2(b))' &\leq \max_{b \in [x_\sigma, \infty)} (F_\sigma^2(b))' = (F_\sigma^2(x_\sigma))' = \frac{1}{\sigma^2} e^{-\left(\frac{1}{\sigma} e^{-x_\sigma} + x_\sigma\right)} = \\ &= \frac{1}{\sigma^2} e^{-(F_\sigma(x_\sigma) + x_\sigma)} = \frac{1}{\sigma^2} e^{-2x_\sigma} = \left(\frac{1}{\sigma} e^{-x_\sigma}\right)^2 = (F_\sigma(x_\sigma))^2 = x_\sigma^2 \stackrel{(3.22)}{<} 1. \end{aligned}$$

Wobec tego dla $\sigma > \frac{1}{e}$ oraz $x > x_\sigma$ funkcja $F_\sigma^2(x)$ jest w sobie i jest zwiężająca. Zatem z twierdzenia Banacha wynika, że F_σ^2 ma dokładnie jeden punkt stały x_σ i $x_\sigma = \lim_{n \rightarrow \infty} F_\sigma^n(x)$.

Pokazaliśmy więc, że dla każdego x ciąg iteracji F_σ (dla $\sigma > \frac{1}{e}$) jest zbieżny do punktu stałego. Wobec tego istnieją granice $\alpha_n(\sigma)$ oraz $\beta_n(\sigma)$ i zachodzi (3.15). \square

Powróćmy do dowodu twierdzenia. Przypomnijmy funkcję $E(\sigma)$ zdefiniowaną w rozdziale 2.4.1: $E(\sigma) = \frac{1}{\sigma} e^{-E(\sigma)}$. Skoro więc $F_\sigma^n(\alpha_0(\sigma))$ jest zbieżny to

$$\lim_{n \rightarrow \infty} F_\sigma^n(\alpha_0(\sigma)) = E(\sigma).$$

Z lematu 1 wynika, że dla dostatecznie dużych x jeśli $m < u(x) < M$, to $F_\sigma(M) < u(x) < F_\sigma(m)$. Powtarzając to rozumowanie dochodzimy do nierówności:

$$F_\sigma^{2n}(m) < u(x) < F_\sigma^{2n}(M) \quad \text{dla } n = 1, 2, \dots \quad (3.23)$$

Z twierdzenia 3.4.2 możemy przyjąć $M = \frac{1}{\sigma}$ oraz $m = \frac{1}{\sigma} e^{-\frac{1}{\sigma}} = F_\sigma(M)$.

Zauważmy, że $M = \beta_0(\sigma)$. Możemy więc zapisać nierówność 3.23 następująco:

$$F_\sigma^{2n}(-\xi) = F_\sigma^{2n+1}(\beta_0(\sigma)) < u(x) < F_\sigma^{2n}(\beta_0(\sigma)) = F_\sigma^{2n-1}(-\xi) \quad \text{dla } n = 1, 2, \dots$$

Zatem

$$\alpha_n(\sigma) < \liminf_{x \rightarrow \infty} u(x) < \limsup_{x \rightarrow \infty} u(x) < \beta_n(\sigma). \quad (3.24)$$

Z lematu 2 wiemy, że dla $\sigma \geq \frac{1}{e}$, $\lim_{n \rightarrow \infty} \alpha_n(\sigma) = \lim_{n \rightarrow \infty} \beta_n(\sigma) = E(\sigma)$.

Zatem, z twierdzenia o trzech ciągach, $\lim_{x \rightarrow \infty} u(x) = E(\sigma)$. \square

Twierdzenie 3.4.4. *Jeśli $r < \frac{\sigma}{1+\sigma}$, to dla każdego rozwiązania u równania (3.3), $\lim_{x \rightarrow \infty} u(x) = E(\sigma)$.*

Dowód. ★

Niech u - ustalone rozwiązanie równania (3.3). Z nierówności (3.8) wynika, że $u(x) > 0$ dla dostatecznie dużych wartości x . Niech

$$V(x) = u(x) - E(\sigma).$$

Wówczas $V'(x) = -\sigma V(x) + e^{-u(x-r)} - e^{-E(\sigma)}$.

Korzystając z twierdzenia o wartości średniej, możemy tę równość zapisać następująco:

$$V'(x) = -\sigma V(x) - k(x)V(x-r), \quad k(x) = e^{-z(x)}, \quad (3.25)$$

gdzie $z(x)$ jest zawarte pomiędzy $u(x-r)$ oraz $E(\sigma)$. Zatem w szczególności $k(x) \in (0, 1)$ dla dostatecznie dużych x .

Pokażemy teraz, że

$$\limsup_{x \rightarrow \infty} |V(x)| < M \Rightarrow \limsup_{x \rightarrow \infty} |V(x)| < M \cdot r \frac{\sigma + 1}{\sigma}. \quad (3.26)$$

Jeśli $\limsup_{x \rightarrow \infty} |V(x)| < M$, to istnieje taka stała L , że dla $x > L$ mamy $|V'(x)| \leq (\sigma + k(x))M$. Z równania (3.25), dla $x \geq L + r$ otrzymujemy:

$$\begin{aligned} |V'(x) + (\sigma + k(x))V(x)| &= k(x)|V(x) - V(x-r)| = \\ &= rk(x)|V'(x-\theta r)| \leq rk(x)(\sigma + k(x))M. \end{aligned} \quad (3.27)$$

Rozważmy teraz następujące przypadki zachowań $V(x)$ w pobliżu nieskończoności:

1. $V(x) \geq 0$,
2. $V(x) \leq 0$,
3. $V(x)$ oscyluje wokół zera.

Rozważając pierwsze dwa przypadki zauważmy na początku, że $V'(x)$ ma przeciwny znak niż $V(x)$ oraz

$$V'(x) = \frac{d}{dx}(u(x) - E(\sigma)) = u'(x).$$

W dowodzie lematu 1 pokazaliśmy, że jeśli w pobliżu nieskończoności $u'(x) \geq 0$ lub $u'(x) \leq 0$, to u' ma granicę w nieskończoności i tą granicą jest 0. Wobec tego $V'(x)$ przy $x \rightarrow \infty$ również zbiega do zera.

Jeśli $V(x)$ w pobliżu nieskończoności oscyluje wokół zera, wówczas granica górna $|V(x)|$ jest realizowana na ciągu tych x , w których $V(x)$ ma ekstrema, czyli tam gdzie $V'(x) = 0$.

Wobec tego we wszystkich przypadkach z nierówności (3.27) otrzymujemy:

$$\limsup_{x \rightarrow \infty} |V(x)| \leq \frac{\limsup_{x \rightarrow \infty} k(x)(\sigma + k(x))}{\liminf_{x \rightarrow \infty} (\sigma + k(x))} Mr \leq M \cdot r \frac{\sigma + 1}{\sigma},$$

co chcieliśmy pokazać.

Zauważmy, że z dowiedzionej właśnie implikacji (3.26) wynika, że jeśli $r \frac{\sigma+1}{\sigma} < 1$, to $\lim_{x \rightarrow \infty} V(x) = 0$, gdyż to rozumowanie możemy iterować. Czyli dla $r < \frac{\sigma}{\sigma+1}$, u zbiega przy $x \rightarrow \infty$ do $E(\sigma)$. \square

Wniosek 2. Dla dużych $\sigma = \frac{\mu}{\gamma \varrho} > \frac{1}{e}$ lub małych opóźnień $r = h\gamma \varrho < \frac{\sigma}{\sigma+1}$ każde rozwiązanie u równania (3.3) zbiega do stacjonarnego.

Komentarz bio-medyczny. Zbieżność do stanu stacjonarnego interpretujemy jako powracanie do zdrowia. Przypomnijmy jak interpretujemy stałe: h - opóźnienie, z jakim działa układ krwinkotwórczy, μ - śmiertelność krwinek, γ - stopień pobudzenia układu krwinkotwórczego, ϱ - zapotrzebowanie na tlen.

Najprostsze wnioski, jakie możemy wyciągnąć nie rozważając konkretnych danych, wynikają z nierówności na r . Możemy ją przekształcić do:

1. $h < \frac{\mu}{\gamma \varrho (\gamma \varrho + \mu)}$,
2. $\mu > \frac{h\gamma^2 \varrho^2}{1-h\gamma \varrho}$ (jeśli tylko $1 > h\gamma \varrho$, co nie jest łatwe do jakościowej interpretacji).

Z tych nierówności wynika, że jeśli krwinki są tworzone wystarczająco szybko (h małe) lub w pewnych warunkach śmiertelność krwinek jest wysoka (μ duże) to organizm będzie wracał do zdrowia.

Zauważmy jednak, że stan stacjonarny jest stabilny dla dużych wartości σ i jest malejącą funkcją tego parametru. Nie możemy więc być pewni czy zbieżność oznacza zdrowienie. Jeśli stan stacjonarny odpowiadający naszej dużej σ oznacza zbyt niski do przeżycia poziom czerwonych krwinek, to nasza zbieżność oznaczałaby raczej umieranie niż powrót do zdrowia.

Tym nie mniej twierdzenia 3.4.3 i 3.4.4 obrazują opisaną we wprowadzeniu silną tendencję do utrzymywania stałego poziomu czerwonych krwinek w organizmie. W obu warto zauważyć nie tylko, że wówczas ilość krwinek nie zbiega do zera, ale też, że nie ma nietrywialnych okresowych rozwiązań.

3.4.4. Informacje o istnieniu nietrywialnych rozwiązań okresowych

Nie rozważyliśmy jeszcze co ciekawego można powiedzieć o zachowaniu rozwiązań przy małych σ i dużych r . W pracy [2] S. N. Chow pokazał, że w takiej sytuacji możliwe są nietrywialne rozwiązania równania (3.3).

Twierdzenie 3.4.5 (S. N. Chow). *Jeśli $0 < \sigma < \frac{1}{e}$ to istnieje liczba*

$$R > \frac{2}{\sigma E(\sigma)}, \quad (3.28)$$

taka, że dla każdego $r \geq R$ istnieje różne od stałego okresowe rozwiązanie równania (3.3) o okresie większym niż $2r$.

Pominiemy dowód tego twierdzenia, gdyż jego długość i stopień komplikacji wykracza poza ramy tej pracy. Wykorzystuje on specjalnie skonstruowany aparat twierdzeń o punkcie stałym dla równań różniczkowo-funkcyjnych.

Rozważmy co oznacza teza tego twierdzenia z punktu widzenia lekarza. Przede wszystkim zauważmy, że nie wynika z niej na ile oszacowanie (3.28) jest precyzyjne.

Zastanówmy się, co oznacza oszacowanie (3.28).

Przypomnijmy funkcję $E(\sigma)$ zdefiniowaną w rozdziale 2.4.1, spełniającą równanie $E(\sigma) = \frac{1}{\sigma} e^{-E(\sigma)}$. Funkcja $E(\sigma)$ jest malejąca, więc i

$$\frac{2}{\sigma E(\sigma)} = 2e^{E(\sigma)} \quad (3.29)$$

również jest malejąca. Zatem możemy się spodziewać rozwiązań okresowych dla tym mniejszych r , im σ jest większe (ale nie przekraczające wartości $\frac{1}{e}$).

Przypomnijmy stałe z rozdz. 2.3 i 3.1: h - czas tworzenia krwinek, γ - względny przyrost produkcji jednostkowej, ϱ - zapotrzebowania na tlen i μ - śmiertelność krwinek. Zapiszmy nierówność (3.28) używając tych stałych oraz pamiętając z rozdz. 3.3, że $r = h\gamma\varrho$ i $\sigma = \frac{\mu}{\gamma\varrho}$:

$$h\gamma\varrho > \frac{2}{\frac{\mu}{\gamma\varrho} E\left(\frac{\mu}{\gamma\varrho}\right)}. \quad (3.30)$$

Zatem to twierdzenie mówi, że przy

$$h\mu E\left(\frac{\mu}{\gamma\varrho}\right) > 2 \quad (3.31)$$

możemy się spodziewać chorób o charakterze cyklicznym.

Oznacza to, że choroby przewlekłe mogą wystąpić, gdy czas tworzenia krwinek jest długi (h) a ich śmiertelność (μ) duża. Analiza pozostałych parametrów jest trudniejsza, ale też ϱ - zapotrzebowanie na tlen oraz γ - względny przyrost produkcji jednostkowej, są współczynnikami o bardziej skomplikowanym znaczeniu biologicznym. Jak zostało zauważone oczekujemy też możliwie dużego $\sigma = \frac{\mu}{\gamma\varrho}$ (ale mniejszego niż $\frac{1}{e}$). Pamiętajmy jednak, że przy wielu chorobach zapotrzebowanie organizmu (γ) na tlen się zwiększa.

Podstawiając eksperymentalnie wyznaczone wartości tych stałych okazuje się, że to oszacowanie wymaga bardzo ostrego stanu, którego utrzymanie się w organizmie człowieka jest przez dłuższy czas niemożliwe. Tym nie mniej istnienie okresowych rozwiązań tłumaczy występowanie i przebieg pewnych chorób układu krwinkotwórczego.

Rozdział 4

Komentarze

4.1. Konsekwencje medyczne

Analiza tego modelu została uczyniona podstawą do zmian w leczeniu pewnego rodzaju schorzeń, które to zmiany wprowadziła w życie prof. Maria Ważewska-Czyżewska.

Wnioskiem z analizy modeli był postulat, by lecząc anemię polekową utrzymywać niski poziom czerwonych krwinek. Można to zrobić w łatwy sposób wpływając na szybkość dojrzewania czerwonych krwinek. Aby zmniejszyć szybkość dojrzewania czerwonych krwinek, pacjent powinien oddychać powietrzem wzbogaconym w tlen. Zwiększenie poziomu tlenu we krwi pociąga za sobą obniżanie produkcji EPO¹. W konsekwencji wolniej dojrzewają czerwone krwinki. Takie leczenie zostało z powodzeniem wprowadzone u pacjentów. Szczegóły medyczne można znaleźć w [11].

4.2. Komentarze o innych modelach

Modele Ważewskiej-Czyżewskiej-Lasoty wyjaśniają wiele procesów i przebiegów chorób. Nie pokrywają jednak w całej rozciągłości złożoności procesów tworzenia czerwonych krwinek.

4.2.1. Model z dwoma opóźnieniami

Zaznaczyliśmy we Wprowadzeniu, że krwinki żyją ok. 120 dni. Między innymi dlatego moglibyśmy wprowadzić nowe opóźnienie w równaniu (3.2). Na swoim kursie Matematycznych metod w biologii prof. M. C. Mackey rozważa ze studentami 2 równania na E - zagęszczenie czerwonych krwinek: jedno bardzo podobne do *modelu zredukowanego*, drugie ma dodany nowy człon:

$$\frac{dE}{dt} = -\gamma E(t) + \beta(E(t - \tau)),$$

$$\frac{dE}{dt} = -\gamma E(t) + \beta(E(t - \tau)) - \beta(E(t - \tau - A))e^{-\gamma A},$$

gdzie τ jest opóźnieniem z jakim powstają krwinki, A jest opóźnieniem z jakim krwinki we krwi umierają, a $\beta(E(t)) = \frac{\beta_0 \theta^n}{\theta^n + E^n(t)}$ dla pewnych θ , $n > 0$. Okazuje się, że drugie równanie wnosi istotne problemy analityczne (między innymi pojawia się bifurkacja Hopfa), ale przy interesujących wartościach parametrów wyniki uzyskane numerycznie nie różnią się wiele w obu modelach.

¹EPO (erytropoetyna) - hormon, kontrolujący proces powstawania RBC. Powoduje on nie tylko, że komórki szpiku zamieniają się w czerwone krwinki, ale również wpływa na szybkość ich dojrzewania i starzenia.

Podamy jeszcze kilka modeli, które rozwijano na podstawie modeli Ważewskiej-Czyżewskiej-Lasoty. W tym celu rozważmy jeszcze kilka informacji o procesie powstawania czerwonych krwinek.

4.2.2. Dodatkowe informacje medyczne

Pod wpływem działania EPO komórka macierzysta szpiku kostnego zaczyna produkować hemoglobinę. Następnie ulega kilku podziałom i przemianom. Komórki szpiku, do osiągnięcia dojrzałości, będziemy nazywać prekursorami (lub komórkami prekursorowymi) erytrocytów. Zmiany w poziomie EPO powodują zmieniać się również opóźnienia, z jakim działa układ krwinkotwórczy, gdyż poziom EPO reguluje szybkość dojrzewania komórek prekursorowych kilku początkowych stadiów.

Po pierwsze, modele Ważewskiej-Czyżewskiej-Lasoty nie uwzględniają struktury wiekowej populacji krwinek (i komórek z których krwinki pochodzą), ani wpływu poziomu EPO na szybkość dojrzewania komórek szpiku.

Po drugie, z komórek macierzystych szpiku kostnego powstają różne grupy komórek: czerwone krwinki, płytki krwi i komórki odpornościowe. Rozpatrywanie osobno każdej linii komórek nie daje pełnego obrazu tego, co rzeczywiście dzieje się w układzie krwinkotwórczym. W rzeczywistości bowiem, nawet jeśli bardzo dramatycznie spadnie liczba czerwonych krwinek, to mamy ograniczoną ilość szpiku, która musi wyprodukować w tym czasie również inne komórki. Dodajmy, że spadek liczby jednych krwinek bywa skorelowany ze spadkiem pozostałych (np. gwałtowny upust krwi spowoduje braki krwinek wszystkich grup).

4.2.3. Modele uwzględniające dojrzewanie

Pierwszą zmianą w rozwoju tych modeli było uwzględnienie w równaniach struktury wiekowej populacji komórek dojrzałych i ich prekursorów. Wiele informacji o początkach tych innowacji jest przedstawionych w artykule poglądowym [8].

W tej części pracy, korzystając z artykułów [8], [3] oraz [4], pokażemy 3 modele, składające się z równań opisujących strukturę wiekową nie tylko populacji czerwonych krwinek, ale także ich prekursorów. Dodatkowo model z prac [3] oraz [4] uwzględnia kontrolę ilości EPO oraz jej wpływ na różnych etapach dojrzewania i starzenia się komórek. Jest to kompleksowy matematyczny opis zjawisk biologicznych. Szczegółowej analizie poddawany jest uproszczony model. Przy redukowaniu modelu zakłada się dodatkowo, że liczba komórek rośnie eksponentalnie do pewnego czasu, a potem przestaje rosnać, ponadto że procesy dojrzewania i starzenia się są jednostajne oraz postuluje się pewną postać funkcji destrukcji czerwonych krwinek.

Model z dwiema populacjami komórek szpiku

W artykule poglądowym [8] opisany został prosty model z dwiema populacjami. Regulująca funkcja β zależy od czasu i nie precyzujemy w jaki sposób. W książce [10] model został doprecyzowany - założono postać β zależną od liczby komórek macierzystych szpiku nie dzielących się (nie proliferujących).²

Niech $N(t)$ będzie liczbą komórek nie dzielących się, w chwili t i niech $\beta(N(t)) = \frac{\beta_0 \theta^n}{\theta^n + N^n(t)}$. Wówczas $P(t)$ będzie liczbą komórek proliferujących, w chwili t . Postać modelu oraz stałe są ściśle związane z konkretnymi momentami cyklu komórkowego.

²Opis modelu znajdujemy również w [9].

Przy tych założeniach dynamikę produkcji czerwonych krwinek można opisać modelem:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = -(\beta(t) + \delta)N(t) + 2\beta(t - \tau)N(t - \tau)e^{-\gamma\tau}, \\ \frac{dP}{dt} = -\gamma P(t) + \beta N(t) - \beta(t - \tau)N(t - \tau)e^{-\gamma\tau}. \end{cases} \quad (4.1)$$

Model jednej populacji we krwi

W pracy [6] znajdujemy jedno z rozszerzeń *modelu podstawowego*. Przy wyprowadzaniu modelu wykorzystujemy prawo zachowania dla gęstości rozkładu wiekowego krwinek - $n(t, a, m)$ (por. (2.1)):

$$\frac{\partial n(t, a, m)}{\partial t} + \frac{\partial n(t, a, m)}{\partial a} + \frac{\partial [V(m) \cdot n(t, a, m)]}{\partial m} = -[\delta(m) + \beta(N(t), m)]n(t, a, m),$$

gdzie zmienna m oznacza stopień dojrzałości komórek (dostępna na podstawie wyników badań), a funkcje: $V(m)$ - prędkość dojrzewania, $N(t)$ - całkowitą liczbę krwinek w danej chwili oraz $\delta(m)$ i $\beta(N(t), m)$ o bardziej skomplikowanym znaczeniu biologicznym są wyznaczone doświadczalnie.

W pracy [6] badane jest równanie postaci:

$$\frac{\partial N}{\partial t} + V(m)\frac{\partial N}{\partial m} = G(m, \bar{N})N + \begin{cases} 2h'(m)\Gamma(\pi_{-t}h(m), \tau - t)\phi(h(m), t) & 0 \leq t < \tau, \\ 2h'(m)N^\tau\beta(\bar{N}_\tau, \pi_{-t}h(m))\phi(h(m), t) & \tau \leq t. \end{cases} \quad (4.2)$$

Wyjaśnienie znaczenia biologicznego i postaci matematycznej poszczególnych funkcji jest dobrze opisane w [6].

Model dwóch populacji (prekursorów i dojrzałych komórek)

Model, który tu przedstawimy, pochodzi z pracy [3]. Stanowi go układ trzech równań różniczkowych pierwszego rzędu - dwóch cząstkowych i jednego zwyczajnego. Po uczynieniu dodatkowych założeń będziemy mogli rozważać układ równań zwyczajnych.

Niech $m(t, \nu)$ będzie liczbą dojrzałych (i nie dzielących się) czerwonych krwinek w chwili t i w wieku ν , $p(t, \mu)$ - liczbą prekursorów w chwili t i o poziomie dojrzałości populacji μ (można interpretować jako średni wiek), $E(t)$ - poziomem EPO, $V(E)$ - prędkością dojrzewania prekursorów, W - współczynnikiem starzenia się czerwonych krwinek, $\beta(\mu, E)$ - funkcją rozrodczości prekursorów zdolnych do podziału, a $H(\mu)$ - funkcją destrukcji prekursorów czerwonych krwinek.

Wówczas $M(t) = \int_0^{\nu_F} m(t, \nu)d\nu$ jest liczebnością populacji dojrzałych czerwonych krwinek.

Przy tych założeniach dynamikę produkcji czerwonych krwinek można opisać modelem:

$$\begin{cases} \frac{\partial p}{\partial t} + V(E)\frac{\partial p}{\partial \mu} = \beta(\mu, E)p - V(E)H(\mu)p, & t > 0, \quad 0 < \mu < \mu_F, \\ \frac{\partial m}{\partial t} + W\frac{\partial m}{\partial \nu} = -\gamma m, & t > 0, \quad 0 < \nu < \nu_F, \\ \frac{dE}{dt} = \frac{a}{1+KM^\tau} - kE \end{cases} \quad (4.3)$$

Rozważania dla konkretnych funkcji $\beta(\mu, E)$ i $H(\mu)$ można znaleźć w pracy [3], a dalsze w pracy [4].

Uproszczony powyższy model

Możemy uprościć model przyjmując stałą prędkość dojrzewania $V(E) = 1$ i współczynnik starzenia się $W = 1$. Ponadto założymy, że liczba komórek rośnie eksponentalnie do pewnego czasu μ_1 , a potem przestaje rosnać. Wtedy dla pewnego stałego współczynnika wzrostu β :

$$\beta(\mu, E) = \begin{cases} \beta, & \mu < \mu_1, \\ 0, & \mu \geq \mu_1. \end{cases} \quad (4.4)$$

Przyjmując powyższy wzór oraz jeszcze pewne założenia na temat postaci funkcji H dostajemy wzór wyrażający liczebność populacji dojrzałych czerwonych krwinek postaci

$$M(t) = \int_0^{\nu_F(t)} e^{\beta\nu_1} S_0(E(t - \nu - \mu_F)) e^{-\gamma\nu} d\nu.$$

Przy tych założeniach brzegowy warunek stałego przepływu zamienia się w

$$Q = \left(1 - \frac{\nu_F}{t}\right) e^{\beta\mu_1} e^{-\gamma\nu} S_0(E(t - \nu - \mu_F)).$$

Otrzymamy wówczas następujący układ równań:

$$\begin{cases} \frac{dM}{dt} = S_0(E(t - \mu_F)) e^{\beta\mu_1} - \gamma M - Q, \\ \frac{d\nu_F}{dt} = 1 - \frac{Q e^{-\beta\mu_1} e^{\gamma\nu}}{S_0(E(t - \nu - \mu_F))}, \\ \frac{dE}{dt} = \frac{a}{1 + KM^r} - kE. \end{cases} \quad (4.5)$$

4.2.4. Model hematopoezy

Pełen model hematopoezy (procesu powstawania wszystkich rodzajów komórek krwi) został opisany w pracy [5]. Jest to kompleksowy matematyczny opis zjawisk fizjologicznych w tym procesie, wyrażający się układem czterech równań różniczkowych zwyczajnych z opóźnieniem (w całym modelu jest siedem opóźnień), z czterema nieliniowymi funkcjami regulującymi i potrzebujących około trzydzięści parametrów czerpanych z danych doświadczalnych. W pracy [5] omawiane jest jego zastosowanie w przypadku przewlekłej białaczki mielogenicznej. Model ten jest obecnie podstawą analizy przebiegu również innych chorób.

Rozdział 5

Podsumowanie

Model podstawowy to układ równań:

$$\begin{cases} \frac{\partial n(t,a)}{\partial t} + \frac{\partial n(t,a)}{\partial a} = -\lambda(t,a)n(t,a) \\ n(t,0) = p(t) \\ p(t) = \rho e^{-\gamma \int_0^\infty n(t-h,a) da} \end{cases}$$

Rozwiązanie wyraża się wzorem:

$$\begin{cases} n(t,a) = n(0, a-t)e^{-\int_0^t \lambda(s, a+s-t) ds} & \text{dla } (t,a) \in B \\ n(t,a) = p(t - (n-1)h - a)e^{-\int_0^a \lambda(t - (n-1)h - a + s, s) ds} & \text{dla } (t,a) \in A_n, \quad n = 1, 2, \dots \end{cases}$$

gdzie $B = \{(t,a) : 0 \leq t \leq a\}$, $A_n = \{(t,a) : t - nh \leq a \leq t - (n-1)h, a \geq 0\}$.

Model zredukowany to uproszczona wersja modelu podstawowego, wyrażona równaniem:

$$\begin{cases} \frac{dN(t)}{dt} = -\mu N(t) + \rho e^{-\gamma N(t-h)} \\ N(t) = \phi(t) \text{ dla } t \in [-h, 0] \end{cases}$$

Po zamianie zmiennych model zredukowany sprowadza się do równania:

$$\begin{cases} \frac{du(x)}{dx} = -\sigma u(x) + e^{-u(x-r)} \\ u(x) = \varphi(x) \text{ dla } x \in [-r, 0] \end{cases}$$

Rozwiązanie stacjonarne (niezależne od czasu) jest postaci $u = E(\sigma)$, gdzie $E(\sigma)$ jest punktem stałym przekształcenia $y \mapsto \frac{1}{\sigma} e^{-y}$.

Rozwiązanie niestacjonarne wyraża się wzorem:

$$u(x) = u(nr)e^{-\sigma(x-nr)} + e^{-\sigma x} \int_{nr}^x e^{\sigma s - u(s-r)} ds \text{ dla } x \in (nr, (n+1)r].$$

Dla poprawnych danych początkowych jest ono nieujemne i ograniczone.

Tabela przedstawia jak własności rozwiązań zależą od parametrów σ i r .

parametry σ, r	własności rozwiązania	interpretacja biologiczna
$\sigma > \frac{1}{e}$ lub $r < \frac{\sigma}{1+\sigma}$	rozwiązanie stacjonarne jest stabilne ($\lim_{x \rightarrow \infty} u(x) = E(\sigma)$)	przeważnie powrót do zdrowia
$0 < \sigma < \frac{1}{e}$ i $r > \frac{2}{\sigma E(\sigma)}$	rozwiązanie jest okresowe (Tw. Chow)	choroby przewlekłe

Dodatek A

Oznaczenia i interpretacje biologiczne

t - czas.

a - wiek krwinek.

h - opóźnienie z jakim działa układ krwinkotwórczy.

$N(t)$ - całkowita liczba krwinek w krwioobiegu.

$n(t, a)$ - gęstość rozkładu wiekowego krwinek. Im jednostka czasu mniejsza, tym bardziej $n(t, a)$ oznacza liczbę krwinek w wieku a , zatem $n(t, 0) = p(t)$ - produkcja w chwili t .

$i(t, a)$ - intensywność destrukcji. Jest to liczba komórek w wieku a ginących w chwili t .

$\lambda(t, a)$ - współczynnik destrukcji. Określa śmiertelność komórek w wieku a w chwili t .

$S = \frac{1}{p} \cdot \frac{dp}{dt}$ - stopień pobudzenia układu krwinkotwórczego - względny przyrost produkcji spowodowany jednostkową zmianą ilości krwinek w jednostce czasu.

γ - względny przyrost produkcji układu krwinkotwórczego $\frac{\Delta p}{p}$ spowodowany zmianą ilości krwinek w jednostce czasu. Ta stała charakteryzuje pobudliwość układu krwinkotwórczego - jest to taki współczynnik proporcjonalności, że przy opóźnieniu h stopień pobudzenia układu krwinkotwórczego $S(t) = -\gamma \frac{d}{dt} N(t - h)$.

ϱ - stała związana z zapotrzebowaniem na tlen. Charakter tej zależności pokazuje równanie (3.2). Im większe to zapotrzebowanie, tym większy jest współczynnik ϱ .

μ - średnia część całej populacji krwinek ginąca w jednostce czasu.

W uproszczonym modelu zredukowanym używamy jeszcze parametrów $\sigma = \frac{\mu}{\gamma\varrho}$ i $r = h\gamma\varrho$, które nie mają bezpośredniej interpretacji bio-medycznej.

Bibliografia

- [1] M. Ważewska-Czyżewska, A. Lasota, *Matematyczne problemy dynamiki układu krwinek czerwonych*, Mat. Stos. (3) 6 (1976), 23–40.
- [2] S. -N. Chow, *Existence of periodic solutions of autonomous functional differential equations*, J. Diff. Eq. 15 (1974), 350–378.
- [3] J. Bélair, M.C. Mackey, J.M. Mahaffy, *Age-structured and two delay models for erythropoiesis*, Math. Biosci. 128 (1995), 317–346.
- [4] J.M. Mahaffy, J. Bélair, M.C. Mackey, *Hematopoietic model with moving boundary condition and state dependent delay*, J. Theor. Biol. 190 (1998), 135–146.
- [5] C. Colijn, M.C. Mackey, *A mathematical model of hematopoiesis: Periodic chronic myelogenous leukemia, part I*, J. Theor. Biol. 237 (2005), 117–132.
- [6] M.C. Mackey, R. Rudnicki, *Global stability in a delayed partial differential equation describing cellular replication*, J. Math. Biol. 33 (1994), 89–109.
- [7] A. Lasota, M.C. Mackey, M. Ważewska-Czyżewska, *Minimizing therapeutically induced anemia*, J. Math. Biol. 13 (1981), 149–158.
- [8] M. C. Mackey, *Some models in hemopoiesis: Predictions and problems*, Biomathematics and Cell Kinetics (ed. M. Rotenberg), Elsevier/North Holland (1981), 23–38.
- [9] M.C. Mackey, C. Ou, L. Pujon-Menjouet, J. Wu, *Periodic oscillations of blood cell populations in chronic myelogenous leukemia*, SIAM J. Math. Anal. 38(1), (2006), 166–187.
- [10] A. Beuter, L. Glass, M. C. Mackey, M. Titcombe (eds), *Nonlinear Dynamics in Physiology and Medicine*, Springer-Verlag, New York, 2003.
- [11] M. Ważewska-Czyżewska, *Erythrokinetics*, Polish Medical Publishers, Warsaw, 1981.
- [12] J. K. Hale, *Functional Differential Equations*, Springer-Verlag, New York, 1971.