

Paweł Mitkowski*

Uwagi o równaniu Lasoty–Ważewskiej

1. Wstęp

Praca ma charakter przeglądowy i dotyczy znanego modelu matematycznego powstawania i rozpadu krwinek czerwonych tzw. modelu Lasoty–Ważewskiej. Problem został zaczerpnięty z artykułu M. Ważewskiej-Czyżewskiej i Al. Lasoty (Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976) i uzupełniony spostrzeżeniami i komentarzami autora. Przedstawiono model uproszczony Lasoty–Ważewskiej w Simulinku, który przetestowano na danych zaczerpniętych ze wspomnianego artykułu (Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976). W pracy podkreślono filozofię, którą Profesor Andrzej Lasota wyraził podczas wywiadu przeprowadzonego przez A. Klimka (Klimek 2005), przedstawiającą matematykę jako język do opisu rzeczywistości.

2. Wiadomości wprowadzające

W pracy (Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976) autorzy sformułowali model matematyczny powstawania i rozpadu krwinek czerwonych, w postaci:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial a} = -\lambda(t, a)n \quad (1)$$

$$n(t, 0) = p(t) \quad (2)$$

$$p(t) = \rho \exp\left\{-\gamma \int_0^{\infty} n(t-h, a) da\right\} \quad (3)$$

Autorzy zwracają uwagę, że ich celem było podanie modelu, który dawałby możliwie wszechstronne możliwości prognozowania ilości krwinek czerwonych, przy małej ilości stałych użytych w modelu, posiadających określony sens biologiczny.

Model (1), (2), (3) składa się z równania von Foerстера (1) (zob. np. Murray 2006, s. 44) i ze sprzężenia zwrotnego w postaci równania całkowego z opóźnieniem (3). Równanie (2) jest warunkiem brzegowym dla równania (1). Funkcja

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

* Doktorant, Katedra Automatyki, Wydział EAIiE, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie

jest gęstością rozkładu wiekowego krwinek, gdzie $N(t, a)$ jest ilością krwinek czerwonych w krwioobiegu, które w chwili t nie przekraczają wieku a (zob. Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976, s. 24). Ogólna ilość krwinek $N(t) = \lim_{a \rightarrow \infty} N(t, a)$. Równanie (1) oraz warunek

brzegowy (2) wystarczają do wyznaczenia funkcji $n(t, a)$ przy znanym $p(t)$. Wyprowadzenie modelu można znaleźć w pracy (Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976, s. 24). Opisano tam również działanie układu krwinkotwórczego.

W modelu (1), (2), (3), występują trzy współczynniki: λ , ρ , γ . Znaczenie tych współczynników jest następujące (zob. Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976, s. 26). Współczynnik λ jest prawdopodobieństwem, że krwinka, która w chwili t jest w wieku a , zginie do chwili $t + 1$. Współczynnik γ charakteryzuje pobudliwość układu krwinkotwórczego. Jest to względny przyrost produkcji układu krwinkotwórczego spowodowany jednostkową zmianą ilości krwinek w jednostce czasu. Znaczenie współczynnika ρ związane jest z zapotrzebowaniem organizmu na tlen. Im większe zapotrzebowanie, tym ten współczynnik jest większy.

Model (1), (2), (3), w literaturze zwany jest modelem Lasoty–Ważewskiej. W literaturze można spotkać wiele rozważań na bardzo wysokim poziomie matematycznym, które zostały zainspirowane analizą modelu Lasoty–Ważewskiej. Rozważania te dotyczą między innymi (zob. Rudnicki 2007, s. 87) istnienia nietrywialnych rozwiązań okresowych równań z opóźnionym argumentem, zagadnienia stabilności rozwiązań i chaosu dla równań cząstkowych, zagadnienia istnienia miar niezmienniczych dla nieskończeniowych układów dynamicznych. Model inspirował też dalsze badania z biomatematyki. Prace dotyczące Modelu Lasoty–Ważewskiej to np. (Lasota, Mackey, Ważewska-Czyżewska 1981), (Dawidowicz, Twardowska 2007), (Banasik 2005).

Wymienione powyżej zagadnienia jak i wiele innych można znaleźć w książce A. Lasoty i M.C. Mackeya (Lasota, Mackey 1994). Problemy biomatematyki są omawiane między innymi w książkach U. Forsyia i J.D. Murraya (Foryś 2005), (Murray 2006).

W pracy (Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976) autorzy kilkakrotnie weryfikują model matematyczny, porównując wyniki doświadczalne z rozwiązaniami modelu. Można zauważyć, że model w wielu przypadkach dobrze oddaje rzeczywistość.

3. Analiza modelu

3.1. Rozwiązanie modelu stacjonarnego

Przeanalizujemy rozwiązanie stacjonarne równania (1), (2), (3). W rozwiązaniu stacjonarnym $n(t, a)$, $p(t)$, $\lambda(t, a)$ nie zależą od czasu (zob. Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976, s. 27), zatem przyjmijmy $n(t, a) = \bar{n}(a)$, $p(t) = \bar{p}$, $\lambda(t, a) = \bar{\lambda}(a)$. Wtedy mamy:

$$\bar{n}(a) = \bar{p} \exp\left\{-\int_0^a \bar{\lambda}(s) ds\right\},$$

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

Ważna jest postać funkcji $\bar{\lambda}(a)$. Zastosowana została tzw. krzywa Gompertza postaci: $\bar{\lambda}(a) = Ke^{\alpha a}$. Zgadza się ona dobrze z danymi doświadczalnymi (zob. Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976, s. 27) oraz jest wygodna z punktu widzenia dalszej analizy. W naszej sytuacji stałą K można interpretować jako współczynnik destrukcji krwinek w chwili początkowej. Stała α jest „podatnością erytrocytów na rozpad”, zależną od ich wieku (Ważewska-Czyżewska, Lasota, 1976, s. 27), można ją przedstawić w postaci

$$\alpha = \ln \frac{\bar{\lambda}(a+1)}{\bar{\lambda}(a)}.$$

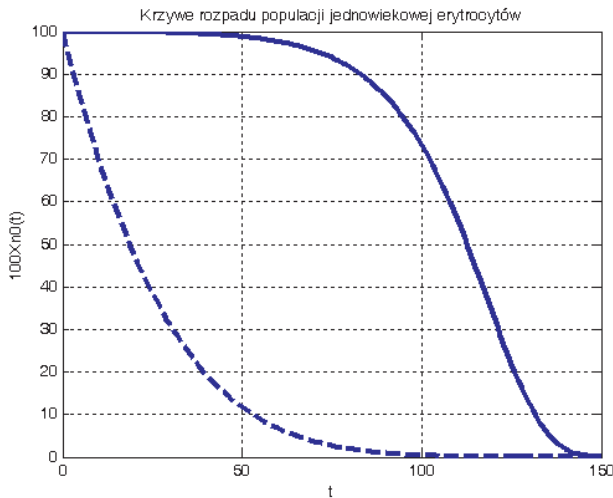
Rozwiązanie stacjonarne ma postać (zob. Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976, s. 27)

$$n_0(a) = \frac{n(a)}{n(0)} = \exp\left\{-\frac{K}{\alpha}[\exp(\alpha a) - 1]\right\} \quad (4)$$

W przypadku rozwiązań stacjonarnych zgodność modelu z danymi eksperymentalnymi jest pokazana w pracy (Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976) na przykładzie „krzywych rozpadu populacji jednowiekowych erytrocytów” i „krzywych rozpadu krwinek różnowiekowych”. „Krzywa rozpadu populacji jednowiekowej erytrocytów” ma postać

$$n_0(t) = \exp\left\{-\frac{K}{\alpha}[\exp(\alpha t) - 1]\right\} \quad (5)$$

Równość (5) otrzymuje się ze wzoru (4) (zob. Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976, s. 28).



Rys. 1. Krzywe rozpadu populacji jednowiekowej erytrocytów ciągła linia: $K = 3,467 \cdot 10^{-5}$, $\alpha = 6,344 \cdot 10^{-2}$ przerywana linia: $K = 3,404 \cdot 10^{-2}$, $\alpha = 8,887 \cdot 10^{-3}$

Na rysunku 1 są przedstawione krzywe dane wzorem (5) dla rzeczywistych parametrów K i α zaczerpniętych z pracy (Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976, s. 27).

Krzywe na rysunku 1 dobrze przybliżają dane pomiarowe zaprezentowane w pracy (Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976). Ciągła linia otrzymana jest dla parametrów $K = 3,467 \cdot 10^{-5}$ i $\alpha = 6,344 \cdot 10^{-2}$. Odpowiada ona zdrowemu mężczyźnie, natomiast linia przerywana otrzymana dla $K = 3,404 \cdot 10^{-2}$ i $\alpha = 8,887 \cdot 10^{-3}$ odpowiada mężczyźnie choremu na tak zwaną niedokrwistość sierpowatą, która charakteryzuje się znacznym skróceniem czasu przeżywania erytrocytów.

Wyniki matematyczne i doświadczalne dotyczące „krzywych rozpadu krwinek różnowiekowych” nie będą tu omawiane. Znajdują się one w pracy (Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976, s. 29).

3.2. Model niestacjonarny

Należy również zastanowić się nad rozwiązaniem niestacjonarnym równań (1), (2), (3). Model Lasoty–Ważewskiej, jak już wspomnieliśmy, składa się z równania cząstkowego liniowego pierwszego rzędu (równanie von Foerстера, równanie (1)) z warunkiem brzegowym (2) oraz całkowitego równania z opóźnieniem (3). Ze względu na równanie (3), aby rozwiązać równanie (1), (2), (3), trzeba znać rozwiązanie dla $t \in [-h, 0]$. W pracy (Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976) do rozwiązania równania (1), (2), (3) użyta jest metoda charakterystyk (zob. np. Pelczar, Szarski 1987, s. 253, lub Ziółko 2000, s. 35).

Przyjmując $m(a) = n(0, a)$ otrzymano wzory o następującej postaci:

$$n(t, a) = m(a-t) \exp\left\{-\int_0^a \lambda(s, a+s-t) ds\right\} \quad \text{dla } 0 \leq t \leq a; 0 \leq a,$$

$$n(t, a) = p(t-a) \exp\left\{-\int_0^a \lambda(t+s-a, s) ds\right\} \quad \text{dla } t-h \leq a \leq t; 0 \leq a.$$

Ze wzorów tych można otrzymać rozwiązanie w przedziale $0 \leq t \leq h, 0 \leq a$. Stosując dalej metodę kroków używaną do rozwiązywania równań z opóźnieniem (zob. np. Elsgolc 1966, s. 12), możemy znaleźć rozwiązanie dla $0 \leq t, 0 \leq a$. Otrzymane w ten sposób wyniki są interesujące z punktu widzenia medycznego oraz mogą służyć do analizy teoretycznej, czy i w jaki sposób wstępny rozkład wiekowy erytrocytów wpływa na czas przeżycia krwinek (Ważewska-Czyżewska, Lasota, 1976).

Badanie analityczne układu (1), (2), (3) dla długich przedziałów czasowych jest trudne. Istnieje podejrzenie, że układ ten może mieć rozwiązanie okresowe względem t przy λ, γ, ρ , niezależnych od czasu, gdy h jest dostatecznie duże (zob. Ważewska-Czyżewska, Lasota, 1976, s. 31). Podobne zachowania układu z opóźnieniem zaobserwowano metodami symulacyjnymi (Chrapała 2005).

4. Model uproszczony

W pracy (Ważewska-Czyżewska, Lasota, 1976) wprowadzony jest również model zredukowany, opisujący zachowanie ogólnej ilości krwinek w czasie, to znaczy $N(t)$.

Model uproszczony ma postać

$$\frac{d}{dt}N(t) = -\mu N(t) + \rho e^{-\gamma N(t-h)} \tag{6}$$

gdzie

$$\mu = \frac{1}{N(t)} \int_0^\infty \lambda(t, a)n(t, a)da = \frac{\int_0^\infty \lambda(t, a)n(t, a)da}{\int_0^\infty n(t, a)da}$$

Współczynnik μ jest prawdopodobieństwem zniszczenia krwinki w jednostce czasu, ponieważ w liczniku jest wyrażenie oznaczające ilość krwinek zniszczonych w jednostce czasu, a w mianowniku całkowita ilość krwinek. Zmieniając jednostkę czasu i jednostki objętości można ilość stałych zredukować do dwóch (zob. Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976, s. 32).

Model (6) można jeszcze uprościć, przyjmując

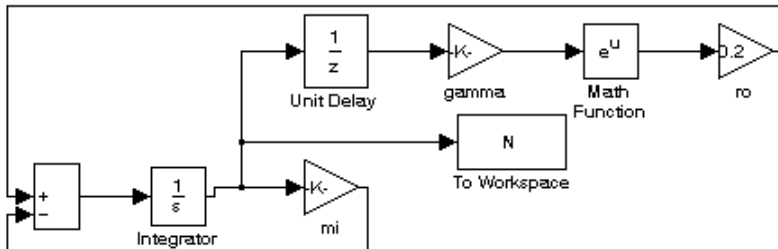
$$u(x) = \gamma N\left(\frac{x}{\gamma\rho}\right); \sigma = \frac{\mu}{\gamma\rho}; r = h\rho\gamma$$

dostaniemy wtedy

$$\frac{du(x)}{dx} = -\sigma u(x) + e^{-u(x-r)}; \sigma > 0; r > 0 \tag{7}$$

4.1. Model uproszczony w Simulinku

Równanie (6) jest dość proste do zamodelowania np. w programie MATLAB-Simulink. Na rysunku 2 przedstawiony jest model wykonany w programie MATLAB-Simulink.



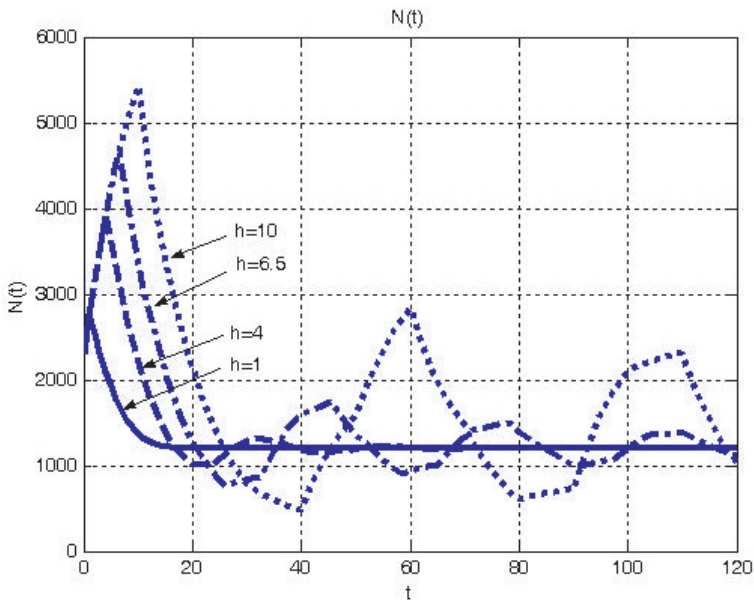
Rys. 2. Model równania (6) w programie MATLAB-Simulink

W celu przetestowania modelu w Simulinku wykonano liczne symulacje i porównano je z danymi doświadczalnymi zaprezentowanymi w pracy (Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976).

4.2. Weryfikacja modelu z Simulinka

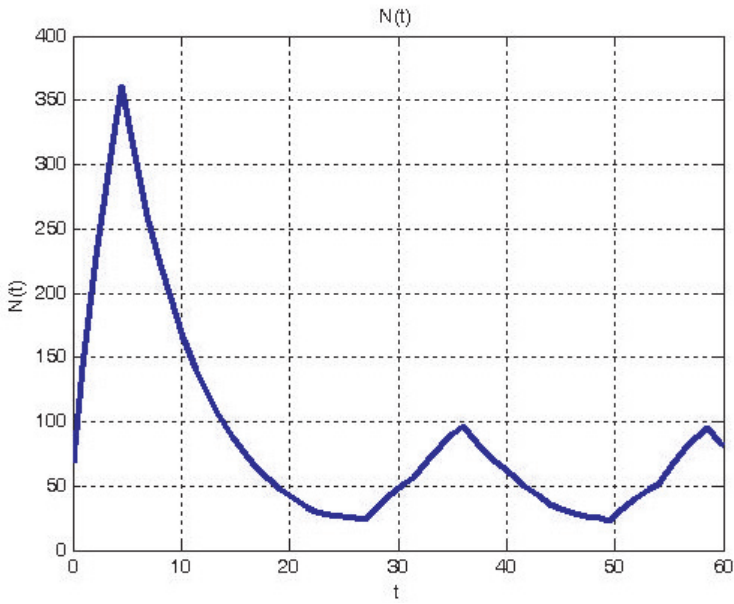
Rozważmy przypadek kiedy współczynnik destrukcji μ wzrośnie wielokrotnie. Taka sytuacja może wystąpić w ostrej kryzie hemolitycznej (zob. Ważewska-Czyżewska, Lasota, 1976, s. 32). Kryza hemolityczna charakteryzuje się gwałtownym rozpadem krwinek czerwonych.

Na rysunku 3 przedstawione są wyniki symulacji, przy kryzie hemolitycznej, dla doświadczalnych parametrów zaczerpniętych z pracy (Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976, s. 32, 33). Pokrywają się one z przedstawionymi rezultatami w pracy (Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976, s. 33). Wszystkie krzywe dążą do tego samego punktu równowagi oraz zbieżność jest szybsza gdy opóźnienie h jest mniejsze. Można zauważyć, że model matematyczny oddaje dobrze sytuację doświadczalną, ze względu na zastosowanie sprzężenia zwrotnego w postaci równania (3).

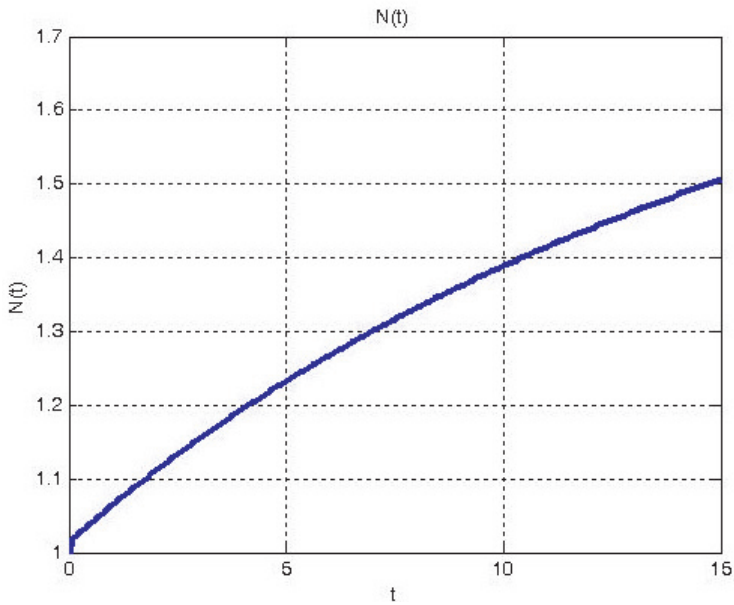


Rys. 3. Rozwiązania równania (6), odpowiadające kryzie hemolitycznej, dla różnych wartości opóźnienia h

Kolejne dwa przykłady (rys. 4 i 5) dotyczą kolejno eksperymentu polegającego na podawaniu królikom przeciwciał skierowanych przeciwko ich własnym krwinkom, co powodowało wyraźny wzrost współczynnika μ oraz zależność liczby hematokrytowej od czasu w warunkach obniżonego ciśnienia parcjalnego tlenu (zob. Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976, s. 34).



Rys. 4. Przebieg oscylacji erytrocytów modelowany równaniem (6), przy sztucznie wzbudzonej niedokrwistości hemolitycznej



Rys. 5. Wzrost ilości erytrocytów spowodowany zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen

5. Uwagi końcowe

Praca została przygotowana w ramach seminarium wyjazdowego Katedry Automatyki Wydziału Elektrotechniki, Automatyki, Informatyki i Elektroniki AGH w Krakowie, które odbyło się na Politechnice Lubelskiej w dniu 9 listopada 2007 roku. Praca ma charakter przeglądowo-problemowy i powstała na podstawie artykułu (Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976).

Oryginalnym osiągnięciem jest przedstawienie modelu równania uproszczonego (6) w Simulinku (zob. podrozdział 4.1). Zaprezentowane symulacje tego modelu dają podobne wyniki do eksperymentalnych pomiarów i symulacji przedstawionych w pracy (Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976) (zob. podrozdział 4.2). Model z Simulinka będzie wykorzystany do dalszych badań.

Model Lasoty–Ważewskiej to piękny model matematyczny, pokazujący istotę matematyki jako języka do opisu rzeczywistości. Stworzony przez wybitnego matematyka polskiego Profesora Andrzeja Lasotę i lekarza Docent Marię Ważewską-Czyżewską, córkę innego wybitnego polskiego matematyka Profesora Tadeusza Ważewskiego. Model jest piękny ponieważ jest prosty, a jednocześnie oddaje rzeczywistość, niesie ze sobą ogromne bogactwo interpretacji matematycznych oraz inspiruje dalsze badania interdyscyplinarne. Sama praca (Ważewska-Czyżewska, Lasota 1976), w której model został sformułowany, zawiera ogromną ilość informacji i porównań modelu matematycznego z pomiarami otrzymanymi w wyniku złożonych eksperymentów biologicznych. Poza tym jest bardzo przejrzysta i uporządkowana. Przede wszystkim jednak widać w niej wyraźne „twarde” wyniki matematyczne i pomysł, jak te wyniki teoretyczne wykorzystać do prowadzenia badań eksperymentalnych. Trzeba też zwrócić uwagę, o czym nie było tutaj wcześniej mowy, że autorzy umieszczają zestaw twierdzeń z dowodami, dotyczących równania uproszczonego, co pogłębia zrozumienie matematyczne problemu, a w konsekwencji lepsze zrozumienie procesów biologicznych. Podobną filozofię postępowania można znaleźć w pracach Profesora Andrzeja Lasoty dotyczących innych obszarów zastosowań, np. (Rusek, Lasota 1979).

Literatura

- Banasik J., *Chaotyczne liniowe układy dynamiczne: teoria i zastosowania*. Warszawa, Seria II: Wiadomości Matematyczne XLI, 2005, 51–79.
- Chrapała A., *Regulatory z opóźnieniem dla układów oscylacyjnych*. Kraków, KA EAIiE-AGH 2005, 1–86 (praca magisterska).
- Dawidowicz A.L., Twardowska K., *Twierdzenie aproksymacyjne typu Wonga-Zakai dla operatora Lasoty*. Warszawa, Matematyka Stosowana 8, 2007, 56–65.
- Elsgolc Ł.E., *Równania różniczkowe z odchylonym argumentem*. Warszawa, PWN 1966 (tłumaczenie z języka rosyjskiego, Moskwa 1964).
- Foryś U., *Matematyka w Biologii*. Warszawa, WNT 2005.
- Klimek A., *Matematyka, czyli opis świata*. Wywiad z Profesorem Andrzejem Lasotą, na stronie internetowej Spraw Nauki, Biuletynu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego, 02.03.2005 rozmawiał Andrzej Klimek. http://www.sprawynauki.waw.pl/?section=article&art_id=1620.

- Lasota A., Mackey M.C., *Chaos, Fractals and Noise. Stochastic Aspects of Dynamics*. Second Edition, New York, Springer-Verlag 1994.
- Lasota A., Mackey M.C., Ważewska-Czyżewska M., *Minimizing therapeutically induced anemia*. Journal of Mathematical Biology 13, Springer-Verlag 1981, 149–158.
- Murray J.D., *Wprowadzenie do biomatematyki*. Warszawa, WNT 2006. Tytuł oryginału: Mathematical Biology. I: An Introduction by J. D. Murray. New York, Springer-Verlag, Inc. 2002.
- Pelczar A., Szarski J., *Wstęp do teorii równań różniczkowych. Część I. Wstęp do teorii równań zwyczajnych i równań cząstkowych pierwszego rzędu*. Warszawa, PWN 1987.
- Rudnicki R., *O modelu Lasoty-Ważewskiej i jego konsekwencjach*. Materiały konferencji: XXXVI Ogólnopolska Konferencja Zastosowań Matematyki, Zakopane-Kościelisko 10–18.09.2007, 2007, 87.
- Rusek P., Lasota A., *Stability of self-induced vibrations in metal cutting*. Proceedings of Fifth World Congress on the Theory of Machines and Mechanisms. Montreal, 1979.
- Ważewska-Czyżewska M., Lasota A., *Matematyczne problemy dynamiki układu krwinek czerwonych*. Warszawa, Seria III: Matematyka Stosowana VI, 1976, 23–40.
- Ziółko M., *Modelowanie zjawisk falowych*. Kraków, UWND AGH 2000.