Równania typu logistyczne z opóźnieniem — własności matematyczne i zastosowania

Marek Bodnar

Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki,
Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki,
Uniwersytet Warszawski

Między teorią a zastosowaniami — matematyka w działaniu,

Będlewo, 16–22 czerwca 2013

KAPITAŁ LUDZKI
CZŁOWIEK – NAJLEPSZA INWESTYCJA!

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY

Projekt jest współfinansowany ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego

O czym będę mówił

1. Równania typu logistycznego bez opóźnienia
   - Wyprowadzenie modelu
   - Podstawowe własności matematyczne
   - Porównanie różnych równań
2. Równania typu logistycznego z opóźnieniem
   - W jaki sposób i dlaczego dodajemy opóźnienie
   - Podstawowe własności matematyczne
3. Zastosowania
   - Model z opóźnieniem i śmiertelnością
   - Rodzina modeli Hahnfeldta i in.

Proste modele pojedynczej populacji

Założenia

- $N(t)$ — oznacza liczebność populacji;
- Populacja jest „dobrze wymieszana" — nie uwzględniamy struktury przestrzennej;
- Populacja jest w miarę jednorodna;
- Narodziny nowych osobników i śmierć są rozłożone jednorodnie w czasie.

Przyrost liczby osobników w czasie od t do Δt:

$$N(t + \Delta t) = N(t) + RN(t)\Delta t$$

Dzieląc stronami przez $N(t)$ i biorąc $\Delta t \to 0$ otrzymujemy

$$\dot{N}(t) = N(t)R(t, N(t)).$$

Równanie logistyczne

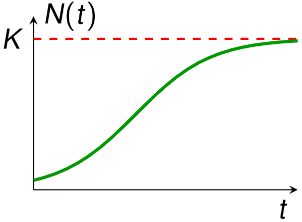
Zaproponowane przez Verhulsta w 1838.

Założenie: współczynnik rozrodczości maleje linowo wraz ze wzrostem populacji:

$$R(t,N) = r\left(1 - \frac{N}{K}\right)$$

Stąd otrzymujemy równanie logistyczne

$$\dot{N}(t) = rN(t)\left(1 - \frac{N(t)}{K}\right)$$



P.F. Verhulst, Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement, *Corr. Math. et Phys,* **10**, 113–121, (1838).

Mała poprawka — uwzględnienie śmiertelności

$$\dot{N}(t) = rN(t)\left(1 - \frac{N(t)}{K}\right) - sN(t) = (r-s)N(t)\left(1 - \frac{N(t)}{K(r-s)}\right)$$

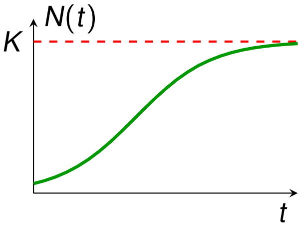
Równanie logistyczne

Zaproponowane przez Verhulsta w 1838.
Założenie: współczynnik rozrodczości maleje linowo wraz ze wzrostem populacji:

$$R(t,N) = r\left(1 - \frac{N}{K}\right)$$

Stąd otrzymujemy równanie logistyczne

$$\dot{N}(t) = rN(t)\left(1 - \frac{N(t)}{K}\right)$$



P.F. Verhulst, Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement, *Corr. Math. et Phys,* **10**, 113–121, (1838).

Mała poprawka — uwzględnienie śmiertelności

$$\dot{N}(t) = rN(t)\left(1 - \frac{N(t)}{K}\right) - sN(t) = (r-s)N(t)\left(1 - \frac{N(t)}{K(r-s)}\right)$$

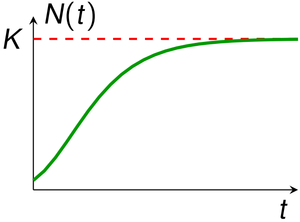
Równanie Gompertza

Założenie: współczynnik rozrodczości maleje logarytmicznie wraz ze wzrostem populacji:

$$R(t, N) = -r \ln \frac{N}{K}$$

Rozwiązaniem jest krzywa Gompertza:

$$N(t) = K \left(\frac{N(0)}{K} \right)^{\exp(rt)}$$



G. Gompertz, On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on the new mode of determining the value of life contingencies, *Philos. Trans. R. Soc. Lond.*, **115**, 513–585, (1825).

Równanie Greenspana

$$\dot{N}(t) = rN(t)\left(1 - \left(\frac{N(t)}{K}\right)^{2/3}\right)$$

Wyprowadzanie pochodzi od Greenspana

H.P. Greenspan, Models for the growth of solid tumour by diffusion, *Stud. Appl. Math.*, **52**, 317–340, (1972).

Wyprowadzenie

- Składniki odżywcze dyfundują i są konsumowane w stałym tempie przez komórki nowotworowe.
- Zakładamy radialną symetrię guza i stałe stężenie substancji odżywczych na zewnątrz.
- Przyjmujemy, że dyfuzja jest szybsza niż proliferacja, korzystamy z przybliżenia quasi-stacjonarnego i wyznaczamy równanie na objętość guza.

Równanie typu logistycznego

Wszystkie pokazane równania są typu:

$$\dot{N}(t) = N(t)\, R\big(N(t)\big),$$

gdzie

1. funkcja R jest malejąca dla $N > 0$;
2. $N\, R(N) \to 0$ przy $N \to 0$;
3. $R(K) = 0$.

Tego typu równania będę nazywał równaniem typu logistycznego.

Podstawowe własności matematyczne

Dla nieujemnych danych początkowych:

- Rozwiązania istnieją globalnie i są nieujemne;
- Wszystkie rozwiązania są monotoniczne i dążą do K.
- Są dwa stany stacjonarne: 0 i K.
- Trywialny stan stacjonarny jest niestabilny.
- Dodatni stan stacjonarny jest stabilny.
- Jeśli dane początkowe są dostatecznie małe, to rozwiązanie posiada punkt przegięcia: najpierw jest wypukłe a potem wklęsłe.

Podstawowe własności matematyczne

Dla nieujemnych danych początkowych:

- Rozwiązania istnieją globalnie i są nieujemne;
- Wszystkie rozwiązania są monotoniczne i dążą do K.
- Są dwa stany stacjonarne: 0 i K.
- Trywialny stan stacjonarny jest niestabilny.
- Dodatni stan stacjonarny jest stabilny.
- Jeśli dane początkowe są dostatecznie małe, to rozwiązanie posiada punkt przegięcia: najpierw jest wypukłe a potem wklęsłe.

Podstawowe własności matematyczne

Dla nieujemnych danych początkowych:

- Rozwiązania istnieją globalnie i są nieujemne;
- Wszystkie rozwiązania są monotoniczne i dążą do K.
- Są dwa stany stacjonarne: 0 i K.
- Trywialny stan stacjonarny jest niestabilny.
- Dodatni stan stacjonarny jest stabilny.
- Jeśli dane początkowe są dostatecznie małe, to rozwiązanie posiada punkt przegięcia: najpierw jest wypukłe a potem wklęsłe.

Podstawowe własności matematyczne

Dla nieujemnych danych początkowych:

- Rozwiązania istnieją globalnie i są nieujemne;
- Wszystkie rozwiązania są monotoniczne i dążą do K.
- Są dwa stany stacjonarne: 0 i K.
- Trywialny stan stacjonarny jest niestabilny.
- Dodatni stan stacjonarny jest stabilny.
- Jeśli dane początkowe są dostatecznie małe, to rozwiązanie posiada punkt przegięcia: najpierw jest wypukłe a potem wklęsłe.

Podstawowe własności matematyczne

Dla nieujemnych danych początkowych:

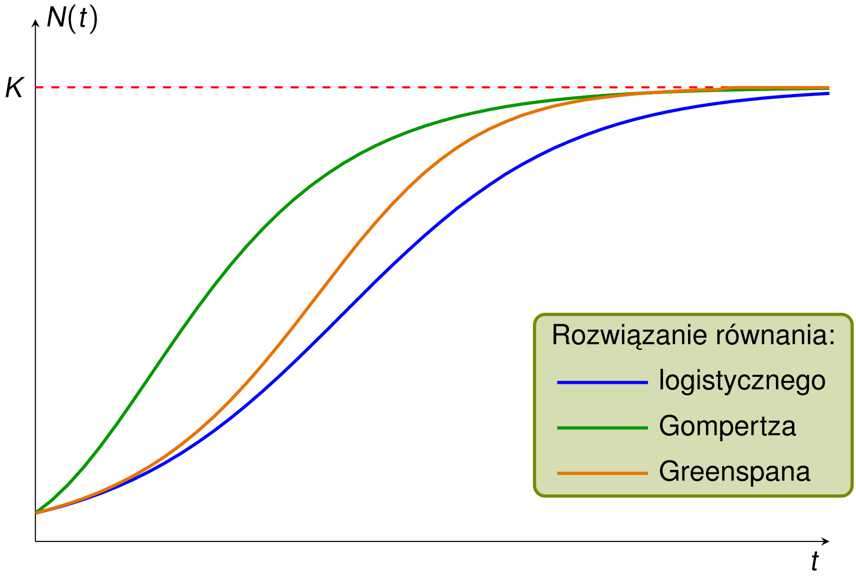
- Rozwiązania istnieją globalnie i są nieujemne;
- Wszystkie rozwiązania są monotoniczne i dążą do K.
- Są dwa stany stacjonarne: 0 i K.
- Trywialny stan stacjonarny jest niestabilny.
- Dodatni stan stacjonarny jest stabilny.
- Jeśli dane początkowe są dostatecznie małe, to rozwiązanie posiada punkt przegięcia: najpierw jest wypukłe a potem wklęsłe.

Podstawowe własności matematyczne

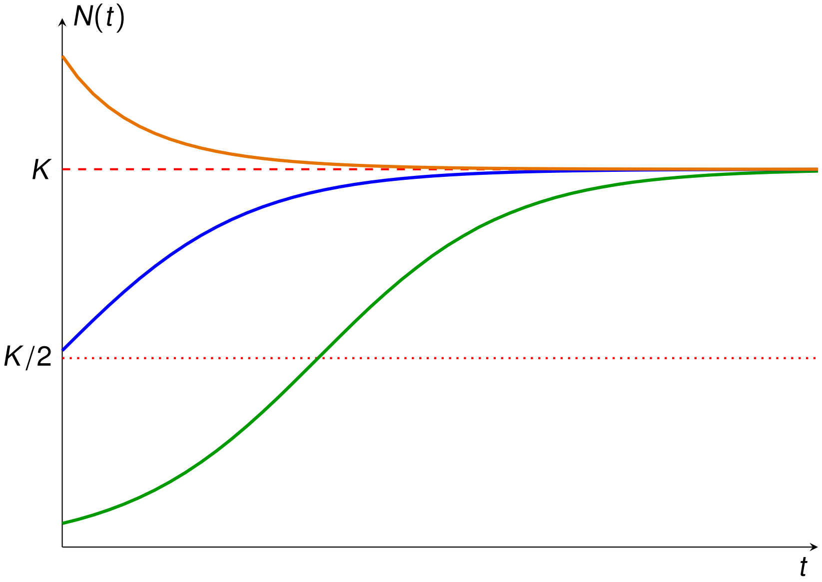
Dla nieujemnych danych początkowych:

- Rozwiązania istnieją globalnie i są nieujemne;
- Wszystkie rozwiązania są monotoniczne i dążą do K.
- Są dwa stany stacjonarne: 0 i K.
- Trywialny stan stacjonarny jest niestabilny.
- Dodatni stan stacjonarny jest stabilny.
- Jeśli dane początkowe są dostatecznie małe, to rozwiązanie posiada punkt przegięcia: najpierw jest wypukłe a potem wklęsłe.

Jak wyglądają rozwiązania?



Rozwiązania równania logistycznego



Po co opóźnienie?

- Może modelować pewną kaskadę procesów, które trwają pewien czas (np. ścieżkę sygnałową);
- Może służyć do uwzględnienia różnych szybkości pewnych procesów;
- Może modelować czas potrzeby na reakcję.

Model typu Hutchisona

Zakładamy, że rozrodczość (*per capita*), w odpowiedzi na zmianę zasobów środowiska następuje z pewnym opóźnieniem τ:

$$\dot{N}(t) = N(t)R(N(t-\tau))$$

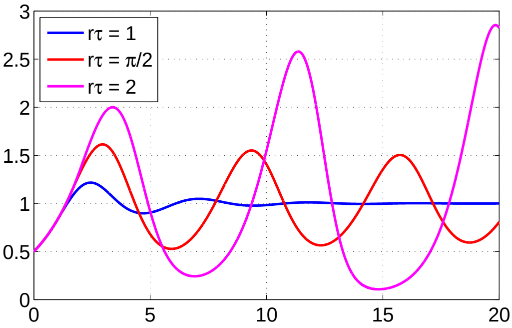
Model typu Schuster&Schuster

Zakładamy, że zapoczątkowanego procesu rozmnażania nie można zatrzymać, a opóźnienie jest związane z czasem trwania tego procesu:

$$\dot{N}(t) = N(t-\tau)R(N(t-\tau))$$

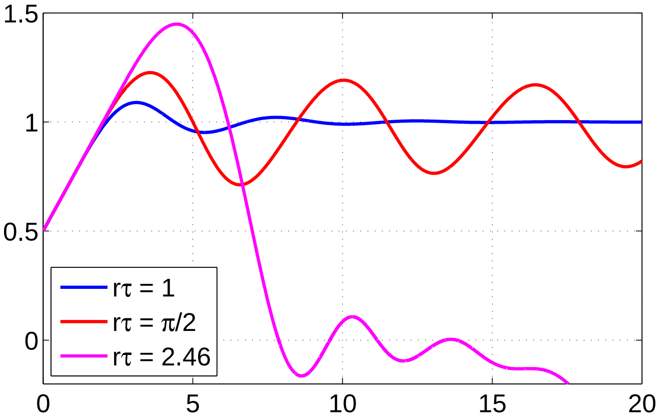
„Dobre” własności

- Rozwiązania istnieją i są określone dla wszystkich $t > 0$;
- Rozwiązania są jednoznaczne;
- Rozwiązania nie muszą być monotoniczne!
- Gdy opóźnienie przekracza wartość krytyczną pojawiają się oscylacje (bifurkacja Hopfa).



„Zła” własność

Rozwiązania równania z opóźnieniem w dwóch miejscach może przyjmować wartości ujemne, nawet jeśli dane początkowe są z przedziału $[0, 1]$!



Czy z ujemnością rozwiązań da się „coś” zrobić?

Skalowanie czasu $\tilde{t} = t/\tau$ i zmiennej $x = N/K$ daje równanie

$$\dot{x}(t) = \alpha x(t-1)\big(1 - x(t-1)\big), \quad \alpha = r\tau.$$

W pełnej ogólności — nie da się

$x(-\tau) > 1$ oraz $x(0) = 0 \implies x(t) < 0$ dla $t > 0$, bliskich 0.

Jeśli dane początkowe są z przedziału $[0, 1]$

można pokazać, że jeśli $\alpha = r\tau$ odpowiednio małe, to rozwiązania są dodatnie. Jeśli $\alpha = r\tau$ dostatecznie duże, to (niektóre) rozwiązania przyjmują wartości ujemne.

M.B., On the nonnegativity of solutions of delay differential equations, *Appl. Math. Lett.*, **13**, 91–95, (2000).

Model logistyczny z opóźnieniem i śmiertelnością

Zmiany w stosunku do klasycznych modeli

- Odpowiednio skalujemy zmienną i czas;
- Śmiertelność nie zależy od opóźnienia i jest opisana funkcją s;
- Śmiertelność: naturalna lub wywołana ingerencją z zewnątrz.

Postacie modelu

- Opóźnienie w jednym miejscu

$$\dot{x}(t) = x(t)\Big(\alpha f\big(x(t-1)\big) - s(t)\Big).$$

- Opóźnienie w dwóch miejscach

$$\dot{x}(t) = \alpha x(t-1) f\big(x(t-1)\big) - x(t)s(t).$$

Śmiertelność stała w czasie — bifurkacja Hopfa

M.B., M.J. Piotrowska, U. Foryś, Existence and stability of oscillating solutions for a class of delay differential equations, *Nonlin. Anal. Real World Applications,* **14**, 1780–1794, (2013)

Opóźnienie w jednym miejscu:

$$\dot{x}(t) = \alpha\Big(x(t)f(x(t-1)) - s\,x(t)\Big)$$

Skalujmy równanie tak, by $f(1) = s$.

- bifurkacja Hopfa dla $\alpha_0 = \dfrac{\pi}{2|f'(1)|}$;
- bifurkacja jest nadkrytyczna jeśli $f'''(1) > \kappa$;
- bifurkacja jest podkrytyczna jeśli $f'''(1) < \kappa$,

gdzie

$$\kappa = \frac{1}{5a_1}\left(\frac{4}{\pi}(f'(1) + f''(1))^2 - \Big(6f'(1)^2 + 7f'(1)f''(1) + 11f''(1)^2\Big)\right) < 0.$$

Śmiertelność stała w czasie — bifurkacja Hopfa

Opóźnienie w dwóch miejscach

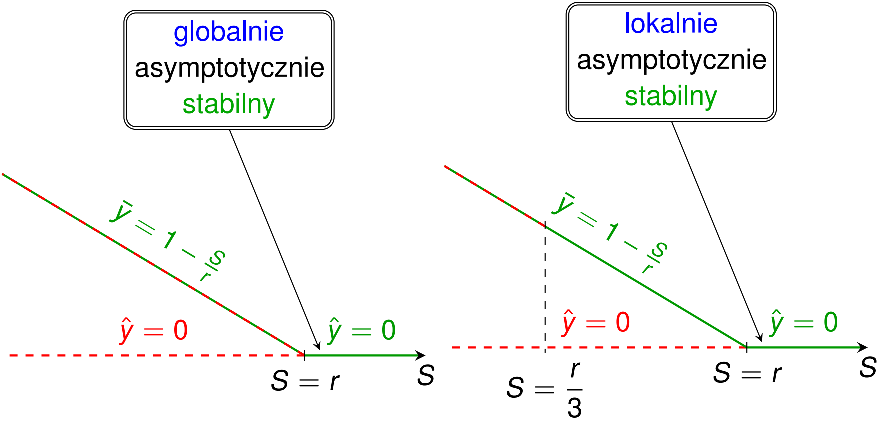
$$\dot{x}(t) = \alpha\Big(x(t-1)f(x(t-1)) - s\,x(t)\Big)$$

Skalujmy równanie tak, by $f(1) = s$, $g(x) = x\,f(x)$.

- bifurkacja Hopfa dla $\alpha_0 = \dfrac{\arccos(s/g'(1))}{\sqrt{g'(1)^2 - s^2}}$;
- bifurkacja jest nadkrytyczna jeśli:
  - $g'''(1) > 0$ lub
  - $g'''(1) < 0$ oraz pochodne funkcji g oraz s spełniają pewne dodatkowe nierówności
- bifurkacja jest podkrytyczna jeśli: $g'''(1) < 0$ oraz są spełnione dodatkowe nierówności (przeciwne do tych z punktu wyżej).

Porównanie dla równania logistycznego

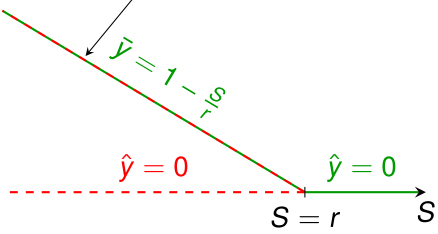
Opóźnienie w jednym miejscu **Opóźnienie w dwóch miejscach**



Porównanie dla równania logistycznego

Opóźnienie w jednym miejscu

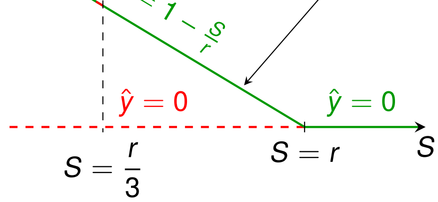
- stabilność $\tau \in [0, \tau_c)$
- nadkrytyczna BH dla
  $$\tau_c = \frac{\pi}{2(r-S)}$$
- niestabilność $\tau > \tau_c$



Opóźnienie w dwóch miejscach

- stabilność $\tau \in [0, \tau_c)$
- nadkrytyczna BH dla
  $$\tau_c = \frac{\arccos\left(\frac{S}{2S-r}\right)}{\sqrt{(2S-r)^2 - S^2}}$$
- niestabilność $\tau > \tau_c$

stabilność dla wszystkich $\tau \geq 0$



Śmiertelność zmienna w czasie

M.B., U. Foryś, M.J. Piotrowska, Logistic type equations with discrete delay and quasi-periodic suppression rate, *Appl. Math. Lett.*, **26**, 607–611, (2013)

- Zmienna *x* opisuje wielkość nowotworu;
- Interesuje nas jak na dynamikę wpływa zewnętrzna interwencja (leczenie);
- Lek zwykle podawany jest okresowo.

Funkcja farmakokinetyczna

Założenie

- Lek podawany dożylnie, w równych odstępach czasu.
- Czas podawania leku jest krótki, taka sama dawka.
- tempo rozkładu/usuwania leku jest stałe.

Dynamika

Niech $s(t)$ oznacza stężenie leku we krwi, T — czas miedzy kolejnymi dawkami, a — wielkość pojedynczej dawki

$$\dot{s}(t) = -\lambda s(t)$$
$$s(nT+) = s(nT-) + a, \quad n \in \mathbb{N}$$

Stąd

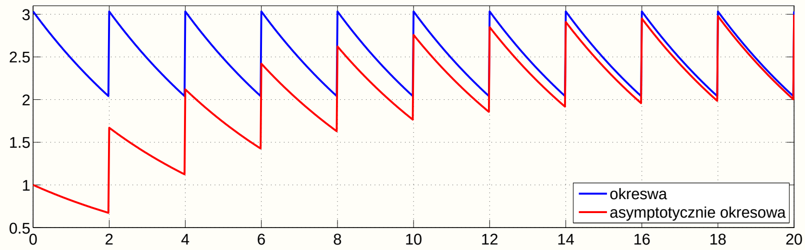
$$s(t) = \frac{a}{e^{\lambda T} - 1}\left(e^{\lambda T(\{t/T\}+1)} - e^{-\lambda t}\right)$$

Definicja funkcji asymptotycznie okresowej

Definicja

Funkcję $s : \mathbb{R}_0^+ \to \mathbb{R}$ *nazwiemy asymptotycznie okresową o okresie* σ *jeśli istnieją funkcje* $s_p, s_q : \mathbb{R}_0^+ \to \mathbb{R}$*, takie że*

- $s(t) = s_p(t) + s_q(t)$.
- $s_p(t)$ *jest funkcją okresową o okresie* σ,
- $s_q(t) \to 0$ *przy* $t \to +\infty$.



Model z opóźnieniem w jednym miejscu

$$\dot{x}(t) = \alpha\Big(f\big(x(t-1)\big) - s(t)\Big)x(t)\,, \qquad (\star)$$

Założenia

1. $f : \mathbb{R}^+ \to \mathbb{R}$ ciągła
2. $f(1) = 0$, $f(x) > 0$ dla $x \in (0,1)$ oraz $f(x) < 0$ dla $x > 1$;
3. - albo **(a)** $\lim\limits_{x\to 0^+} f(x) = 1$
   - albo **(b)** $\lim\limits_{x\to 0^+} f(x) = +\infty$ oraz $\lim\limits_{x\to 0^+} xf(x) = 0$.
4. $s : \mathbb{R}_0^+ \to \mathbb{R}$ ciągła

Oznaczamy

$$\bar{s}_n = \int_n^{n+1} s(\xi\sigma)d\xi\,,$$

Globalna stabilność zerowego stanu stacjonarnego

Twierdzenie

Jeśli dodatkowo f malejąca i

(i) *albo* $$\liminf_{n\to+\infty} \frac{1}{n}\sum_{j=0}^{n-1} \bar{s}_j > 1,$$

(ii) *lub* $$\liminf_{n\to+\infty} \frac{1}{n}\sum_{j=0}^{n-1} \bar{s}_j = 1 \text{ oraz } \frac{1}{n}\sum_{j=0}^{n-1} \bar{s}_j \geq 1.$$

Wówczas zerowy stan stacjonarny równania $(\star)$ *jest globalnie stabilny w* $\mathbb{R}_0^+$.

Twierdzenie

Jeśli zerowy stan stacjonarny jest globalnie stabilny, to

$$\limsup_{n\to+\infty} \bar{s}_n \geq \lim_{x\to 0^+} f(x).$$

Mocniejszy warunek, ale łatwiejszy do sprawdzenia

Uwaga

Ponieważ

$$\liminf_{n\to+\infty} \frac{1}{n}\sum_{j=0}^{n-1} \bar{s}_j \geq \liminf_{n\to+\infty} \bar{s}_n,$$

zatem warunek

$$\liminf_{n\to+\infty} \frac{1}{n}\sum_{j=0}^{n-1} \bar{s}_j > 1$$

możemy zastąpić (mocniejszym) warunkiem

$$\liminf_{n\to+\infty} \bar{s}_n > 1.$$

Równość

$$\liminf_{n\to+\infty} \frac{1}{n}\sum_{j=0}^{n-1} \bar{s}_j = \liminf_{n\to+\infty} \bar{s}_n$$

zachodzi tylko wówczas gdy ciąg $\bar{s}_n$ posiada granicę.

Wniosków kilka

Wniosek

Jeśli f jest malejąca a $\bar{s}_n$ ciąg nierosnący. Wówczas zerowy stan stacjonarny równania ($\star$) jest globalnie stabilny w $\mathbb{R}_0^+$ wtedy i tylko wtedy, gdy

$$\lim_{n\to+\infty} \bar{s}_n \geq \lim_{x\to 0^+} f(x).$$

Uwaga

Jeśli $\lim_{x\to 0^+} f(x) = +\infty$, wówczas zerowy stan stacjonarny nie może być globalnie stabilny. Tak jest dla równania Gompertza.

Okresowa i asymptotycznie okresowa śmiertelność

Stwierdzenie

Niech s będzie asymptotycznie okresowa o okresie σ, $\bar{s}$ wartość średnia funkcji s_p oraz

$$\int_0^\infty s_q(t)dt \quad \text{będzie zbieżna.}$$

Jeśli f jest malejąca, to wówczas zerowy stan stacjonarny jest globalnie stabilny wtedy i tylko wtedy, gdy

$$\bar{s} \geq \lim_{x \to 0^+} f(x).$$

Wniosek

Jeśli f jest malejąca a funkcja $s(t)$ jest okresowa o okresie σ, zerowy stan stacjonarny jest globalnie stabilny wtedy i tylko wtedy, gdy

$$\bar{s} \geq \lim_{x \to 0^+} f(x).$$

Szkic dowodu

Rozważamy przypadek $f(0+) = 1$.

$$\frac{\dot{x}(t)}{x(t)} = \alpha\Big(1 - g\big(x(t-\tau)\big) - s(t)\Big), \quad g(x) = 1 - f(x).$$

Całkując stronami od t do $n\sigma + t$, dla $t \in [0, \sigma]$

$$\ln \frac{x(n\sigma + t)}{x(t)} = \alpha\Bigg(n\sigma - \sigma \sum_{j=0}^{n-1} \bar{s}_j + \int_0^t s(\xi)d\xi - \int_{n\sigma}^{n\sigma+t} s(\xi)d\xi + \\ - \int_{t-1}^{n\sigma+t-1} g(x(\xi))d\xi\Bigg)$$

Przypadek $s(t)$ okresowej:

$$x(n\sigma + t) = x(t)\mathrm{e}^{n\alpha\sigma(1-\bar{s})} \cdot \mathrm{e}^{-\alpha \int_{t-1}^{n\sigma+t-1} g(x(\xi))d\xi}$$

Dowodu ciąg dalszy

$$x(n\sigma + t) = x(t)e^{n\alpha\sigma(1-\bar{s})} \cdot e^{-\alpha \int_{t-1}^{n\sigma+t-1} g(x(\xi))d\xi}$$

Przypadek $\bar{s} > 1$

Oczywiście $\lim\limits_{t\to+\infty} x(t) = 0$.

Przypadek $\bar{s} = 1$

$g(0)$ i $g(x) \nearrow$ (bo $f(0+) = 1$, $f(x) \searrow$), więc $\displaystyle\int_{t-1}^{n\sigma+t-1} g(x(\xi))d\xi$

- albo jest zbieżna i wówczas
$$g(x(T)) \to 0 \implies x(T) \to 0,$$
- albo jest rozbieżna do $+\infty$, a wówczas
$$e^{-\alpha \int_{t-1}^{n\sigma+t-1} g(x(\xi))d\xi} \to 0.$$

Dowód w drugą stronę — nie wprost

Twierdzenie

Jeśli zerowy stan stacjonarny jest globalnie stabilny, to

$$\limsup_{n\to+\infty} \bar{s}_n \geq \lim_{x\to 0^+} f(x).$$

Dowód nie wprost (dla przypadku okresowej funkcji s).

Bierzemy $r = 1$. Zatem $f(0+) \geq r$ i zakładamy, że $\bar{s} < r$.

Skoro $x(t) \to 0$, to istnieje $0 < \varepsilon \leq r - \bar{s}$, takie że $f(x(t)) > r - \varepsilon$ dla dużych t.

$$\dot{x}(t) = \alpha\Big(f\big(x(t-\tau)\big) - s(t)\Big) \geq \alpha\Big(r\Big(1 - \frac{\varepsilon}{r}\Big) - s(t)\Big)$$

Stąd

$$x(n\sigma + t) \geq x(n_0\sigma)\mathrm{e}^{\alpha\left((r-\varepsilon-\bar{s})(n-n_0)+r(1-\varepsilon/r)t+\int_{n_0\sigma}^{n_0\sigma+t} s(\xi)d\xi\right)}$$

□

Gdy zerowy stan stacjonarny jest niestabilny

Twierdzenie

Jeśli f jest ściśle malejąca oraz $f(0+) = 1$, to dla każdej funkcji początkowej φ istnieje t_0, takie że $0 \leq x(t) \leq e^{\alpha}$ dla wszystkich $t \geq t_0$.

Dowód:

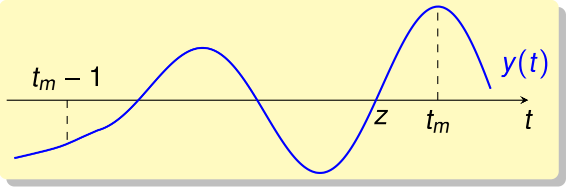
Podstawiamy $y = \ln x$ i otrzymujemy równanie

$$\dot{y} = \hat{f}\big(y(t-\tau)\big), \quad \hat{f}(y) = f\big(e^{y}\big)$$

Mamy trzy przypadki:

- $y(t) > 0$ dla wszystkich $t > t_0$, $\implies$ $y(t) \to 0$.
- $y(t) < 0$ dla wszystkich $t > t_0$, $\implies$ $x(t) < 1$.
- zer funkcji $y(t)$ jest nieskończenie wiele.

Przypadek nieskończenie wielu zer



- $\dot{y}(t_m) = \hat{f}(y(t_m - 1)) - s(t_m) = 0 \implies y(t_m - 1) < 0.$
- $f(x) < 1$ czyli $\hat{f}(y) < 1$.
- $$y(t_m) = \int_z^{t_m} \dot{y}(t)dt \le \alpha \int_z^{t_m} \hat{f}(y(t-1))dt \le \alpha.$$
- Zatem $x(t) \le e^{\alpha}$. $\square$

Wniosek (nie taki prosty — tw. o punkcie stałym)

Jeśli $s(t)$ jest okresowa, a 0 nie jest stabilny, to istnieje rozwiązanie okresowe.

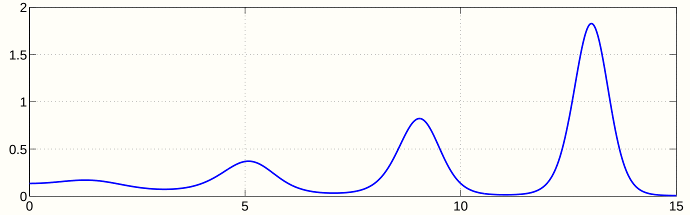
Warunek skończonej granicy w zerze jest istotny

Rozważmy równanie Gompertza dla $\alpha = \frac{\pi}{2}$. Po podstawieniu $y = \ln x$ otrzymujemy

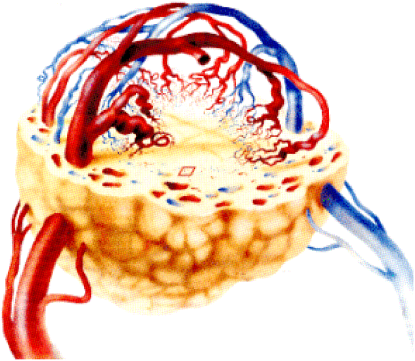
$$\dot{y}(t) = -\frac{\pi}{2}\Big(\ln y(t-1) - s(t)\Big)$$

Dla dowolnych β, γ, jeśli

$$s(t) = \gamma - \beta\left(\frac{2}{\pi}\sin\frac{\pi t}{2} + \cos\frac{\pi t}{2}\right), \quad \text{to} \quad y(t) = \beta t \sin\frac{\pi t}{2} - \gamma.$$



Co to jest angiogeneza i jej związek z nowotworami



Downloaded from:
http://www.umgcc.org

- W 1971 Judah Folkman odkrył, że wzrost guza nowotworowego silnie zależy od ilości naczyń krwionośnych.
- Podsumował,że jeśli potrafilibyśmy powstrzymać nowotwór od zapewnienia sobie dostaw składników odżywczych (poprzez dopływ krwi), to nowotwór sam by zaniknął.

Rodzina modeli Hahnfeldta i in.

- P. Hahnfeldt, D. Panigrahy, J. Folkman, and L. Hlatky, Tumor development under angiogenic signaling: a dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy, *Cancer Res.,* **59**, 4770–4775, (1999)
- A. d'Onofrio and A. Gandolfi, Tumour eradication by antiangiogenic therapy: analysis and extensions of the model by Hahnfeldt et al. (1999), *Math. Biosci.,* **191**, 159–184, (2004)
- A. d'Onofrio and A. Gandolfi, A family of models of angiogenesis and anti-angiogenesis anti-cancer therapy, *Math. Med. Biol.,* **26**, Math. Med. Biol., (2009)
- J. Poleszczuk, M.B., U. Foryś, New approach to modeling of antiangiogenic treatment on the basis of Hahnfeldt et al. model., *Math. Biosci. Eng.,* **8**, 591–603, (2011)

Rodzina modeli Hahnfeldta i in.

Zmienne

- $p(t)$ — objętość nowotworu,
- $q(t)$ — maksymalny rozmiar jaki nowotwór może osiągnąć przy danym ukrwieniu.

Postać ogólna

$$\dot{p}(t) = -\varepsilon p(t) \ln \frac{p(t)}{q(t)},$$

$$\dot{q}(t) = -\mu q(t) + bS(p(t), q(t)) - dI(p(t), q(t)) - eq(t)u(t)$$

- naturalny ubytek
- stymulacja przez nowotwór
- wewnętrzna inhibicja
- leczenie anty-angiogenne

Rodzina modeli Hahnfeldta i in.

Związek między stymulacją i inhibicją

wyprowadzono następujący związek między $S(p,q)$ oraz $I(p,q)$

$$\frac{I(p,q)}{S(p,q)} = p^{\alpha} q^{\beta} \,,$$

gdzie $\alpha + \beta = 2/3$.

Wzory pojawiające się w literaturze

Hanhfeldt *et al.*:	$S(p,q) = p$	$I(p,q) = qp^{2/3}$
d'Onofrio and Gandolfi:	$S(p,q) = q$	$I(p,q) = qp^{2/3}$
Ergun *et al.*:	$S(p,q) = q^{2/3}$	$I(p,q) = q^{4/3}$

A. Ergun, K. Camphausen and L.M. Wein, Optimal scheduling of radiotherapy and angiogenic inhibitors, *Bull. Math. Biol.*, **65**, 407–424, (2003)

Modyfikacja modelu — leczenie anty-angiogenne

- Zakładamy, że lek wiąże i blokuje stymulatory angiogenezy;
- Przykładem takiego leku jest bevacizumab (nazwy handlowe: Avastin, Genentech/Roche).
- Stężenie leku oznaczamy przez u.

Układ

$$\dot{p} = -\varepsilon p \ln \frac{p}{q},$$

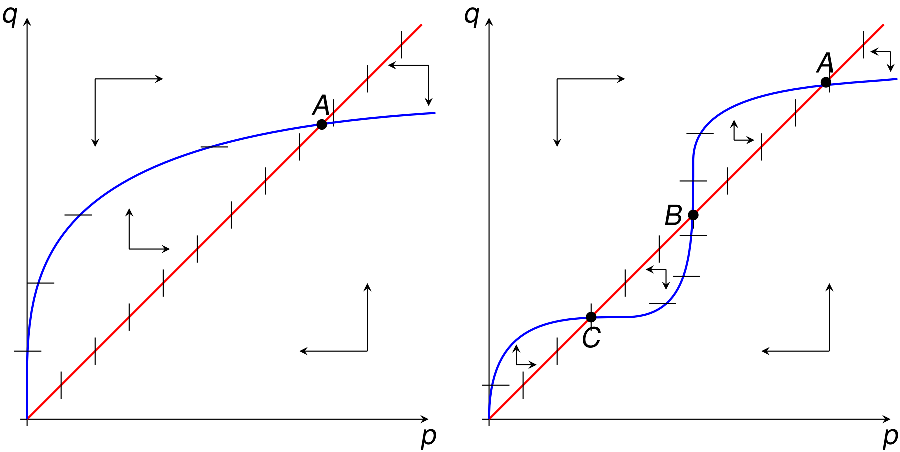
$$\dot{q} = -\cancel{\mu q} + b\frac{\beta + p^{\alpha}}{a(\beta + p^{\alpha}) + u}p - dqp^{2/3},$$

podobnie jak Hahnfeldt *i in.* zakładamy $\mu = 0$.

Podstawowe własności

- Rozwiązania istnieją globalnie i są nieujemne
- zbiór $(\mathbb{R}^{+})^2$ jest niezmienniczy;

Portret fazowy (stałe stężenie leku)



- Izoklina dla p: $p = q$;
- Izoklina dla q: $q = \dfrac{b}{d}\dfrac{\beta + p^{\alpha}}{a\beta + u + ap^{\alpha}} p^{2/3}$;

Stabilność stanu stacjonarnego

Lemat

Jeśli $\alpha \in [0, \frac{2}{3}]$ *or* $\alpha > \frac{2}{3}$ *oraz spełniona jest nierówność*

$$u > a\left(\left(\frac{b}{ad}\right)^{\frac{3\alpha}{2}}\left(\frac{\alpha-\frac{2}{3}}{\alpha+\frac{2}{3}}\right)^{1-\frac{3\alpha}{2}} - \beta\right),$$

to istnieje jedyny stan stacjonarny w $(\mathbb{R}^+)^2$.

Twierdzenie

Jeśli istnieje dokładnie jeden stan stacjonarny w $(\mathbb{R}^+)^2$, *to jest on globalnie stabilny.*

Dowód: Portret fazowy + Dulac-Bendixson. ∎

Dopasowanie do danych — model i parametry

Dopasowany został model Erguna *et al.*

Model Erguna *et al.* dla $\alpha = \beta = 0$

$$\dot{p} = -\varepsilon p \ln \frac{p}{q}, \quad \dot{q} = -\mu q + b \frac{1}{a+u} q^{2/3} - d q^{4/3},$$

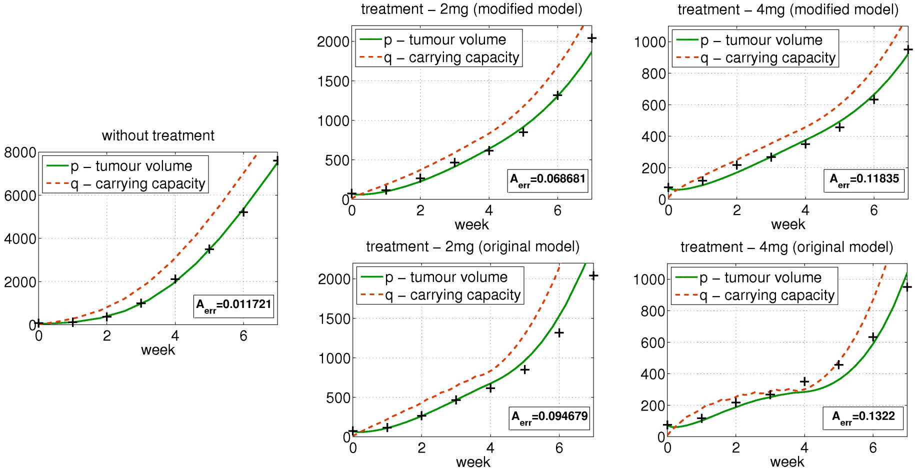
Dopasowywane parametry: $p_0 = 75$, $q_0 = 9$ oraz

$$\begin{array}{llll} \varepsilon = 0.2032, & \mu = 0, & b = 0.4037, & a = 4.598, \\ d = 0.0028, & \lambda_{\text{Ergun}} = 0.0969, & \lambda_{\text{modif}} = 0.0496, & \gamma = 0.0273, \end{array}$$

Błędy dopasowania

	bez leczenia	2 mg/kg	4mg/kg
oryginalny model	0.011721	0.094679	0.13220
model zmodyfikowany	0.011721	0.068681	0.11835

Dopasowanie danych — bevacizumab




Dziękuję za uwagę!