



Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie  
Wydział Elektrotechniki, Automatyki, Informatyki i Elektroniki

## **Autoreferat Rozprawy Doktorskiej**

Chaos w Ujęciu Teorii Ergodycznej  
w Modelu Zaburzonej Erytropoezy

mgr inż. Paweł J. Mitkowski

**Promotor:**

Prof. dr hab. inż. Maciej J. Ogorzałek

AGH, Kraków 2011

# Przedmowa

Przedstawiona rozprawa doktorska jest związana z nową dyscypliną naukową biocybernetyką i inżynierią biomedyczną, która należy do obszaru nauk technicznych. Dyscyplina ta zawiera w sobie zagadnienia związane z medycyną, biologią, biomatematyką, czy też z cybernetyką uprawianą przez inżynierów. Ta rozprawa skupiona jest wokół problemów biomatematyki oraz numerycznego badania systemów dynamicznych, w szczególności ich chaotycznych zachowań.

W rozdziale 1 przedstawiam podstawę filozoficzną mojej rozprawy doktorskiej tj. omawiam dwa często występujące podejścia do rozumienia czym jest matematyka, a co za tym idzie czym jest modelowanie matematyczne. Podaję również zasadę odwzorowań zwięzających Stefana Banacha wraz z dowodem, który przeprowadza się metodami elementarnymi (na poziomie szkoły średniej) ponieważ określa ona fundamentalne zasady myślenia naukowego. Następnie w rozdziale 2 omówiam biologiczno-medyczne dane dotyczące układu dynamiki czerwonych krwinek (erytrocytów), szczególnie dokładnie opisując poszczególne etapy procesu erytropoezy czyli produkcji erytrocytów. Dalej w rozdziale 3 podaję zestaw wybranych pojęć matematycznych, który ma nakierować czytelnika na ważne grupy zagadnień z punktu widzenia przedstawionych badań. W rozdział 4 przedstawiam idee badania chaosu na gruncie teorii ergodycznej, a w jego podrozdziale 4.2 prezentuje systematyczne omówienie teorii matematycznej dotyczącej chaosu w układach zachowujących miarę. Dodatkowo w rozdziale 4 zawarłem przykłady obliczeniowe pokazujące metodykę badań numerycznych na niskowymiarowych odwzorowaniach, którą następnie w rozdziale 6 przenoszę w odpowiedni sposób na układ nieskończenie wymiarowy będący głównym obiektem badań w tej rozprawie doktorskiej. W rozdziale 5 przedstawiam teorię klasycznego równania Lasoty-Ważewskiej niezbędną do zrozumienia zasad działania wspomnianego nieskończenie wymiarowego modelu. W rozdziale 6 zawarłem główne oryginalne wyniki, które dla poprawnego zrozumienia powinny być analizowane razem z wiadomościami zawartymi w rozdziale 4. Tematykę i cel rozprawy określiłem w podrozdziale 1.4 rozdziału 1, z kolei podsumowanie najważniejszych osiągniętych wyników opracowałem w rozdziale 7.

# Tematyka i cele rozprawy

A. Lasota zauważał, że nieregularne przebiegi obserwowane w wynikach pomiarowych rzeczywistych procesów biologiczno-medycznych mogą być związane nie tylko z dużą złożonością tych procesów i niedoskonałościami metod pomiarowych, ale również z samą strukturą tych układów. Innymi słowy mówiąc rzeczywiste procesy biologiczno-medyczne mogą przy pewnych warunkach po prostu być chaotyczne, to znaczy mogą "zawierać" strukturę matematyczną generującą chaos. A. Lasota uważał, że taką matematyczną strukturą "odpowiedzialną" za chaos w systemach biologicznych może być miara niezmiennicza o nietrywialnych własnościach ergodycznych (możemy także powiedzieć, że układ wykazuje nietrywialne własności ergodyczne). Sformalizował on takie podejście dla zaproponowanego przez siebie modelu zmian ilości krążących w krwiobiegu krwinek czerwonych, stawiając hipotezę o nietrywialnych własnościach ergodycznych tego modelu. Model ma postać równania różniczkowego z opóźnionym argumentem, w którym przy odpowiednim doborze parametrów można zadać funkcję produkcji erytrocytów w formie unimodalnej. Taki charakter zależności intensywności produkcji erytrocytów od ich ilości w krwiobiegu medycznie odpowiada warunkom patologicznym zaistniałym w organizmie, możliwy jest także gdy organizm znajdzie się w stanie bliskim śmierci. Normalna erytropoeza (produkcja erytrocytów) charakteryzuje się zależnością monotonicznie malejącą i przy tym założeniu konstruowano i badano bardzo wiele modeli matematycznych między innymi klasyczny model Lasoty-Ważewskiej, o którym szeroko piszemy w pracy. W tej rozprawie interesuje nas nieregularna dynamika modelu z unimodlaną erytopoezą i to w formie takiej, że układ ma trzy punkty stacjonarne (różnice między badanym modelem, a innymi modelami biologicznymi z unimodalnymi nieliniowościami przedstawiamy w rozprawie). Konkretnie chcemy obliczeniowo weryfikować hipotezę A. Lasoty, która w języku teorii ergodycznej stawia problem istnienia chaotycznych rozwiązań pewnej klasy równań różniczkowych z opóźnieniem. Dodatkowo wydaje się ona być uogólnieniem (na tę klasę równań) wcześniejszej hipotezy S.M. Ulama o nietrywialnych własnościach ergodycznych odwzorowań odcinka  $[0, 1]$  w siebie. Ważne jest, że ta klasa równań ma bardzo duże zastosowania w modelowaniu procesów biologicznych. Znane są dowody istnienia rozwiązań okresowych takich równań, natomiast jak do tej pory poza szczególnymi przypadkami mało można po-

wiedzieć o istnieniu chaotycznych rozwiązań w precyzyjnie określonym sensie dla równań różniczkowych z opóźnieniem. Badania zachowań chaotycznych będziemy prowadzić metodami numerycznymi, mamy zatem świadomość, że uzyskane wyniki mogą stanowić jedynie wskazanie pewnego typu chaosu i w sensie matematycznym nie będą dowodem na jego istnienie. Z punktu widzenia nauk technicznych wydaje się nam jednak, że przygotowane obliczenia będą cennym przykładem jak za pomocą eksperymentu numerycznego można badać istnienie pewnych struktur matematycznych "odpowiadających" za chaos określony w konkretny sposób. Dla matematyków z kolei uzyskane wyniki numeryczne mogą stanowić wskazanie własności dynamicznych modelu, które następnie można próbować udowodniać narzędziami czystej matematyki. Obecnie bardzo mocno rozwijane są dowody matematyczne wspierane komputerowo. Możliwe, że badania numeryczne, przeprowadzone w tej rozprawie mogą stanowić wstępną analizę do zastosowania takich ścisłych metod obliczeniowych używanych przez matematyków. Z punktu widzenia biologiczno-medycznego numeryczne uzyskanie rozwiązań wskazujących na nietrywialne własności ergodyczne modelu będzie sugerowało, że przy zaburzonej odpowiedzi erytropoetycznej w formie unimodalnej, mogą wystąpić nieregularne zmiany ilości krążących w krwiobiegu erytrocytów. Z kolei takie nieregularne zmiany oznaczają mocne zaburzenie funkcjonowania całego układu krwinek czerwonych, który gdy działa prawidłowo ma bardzo silną tendencję do utrzymywania ich ilości na stałym poziomie.

Oprócz analizy numerycznej chaosu będziemy chcieli rozszerzyć interpretację biologiczno-medyczną badanego równania między innymi poprzez podanie znaczenia jednego z parametrów tego równania, który według naszej wiedzy nie był interpretowany w literaturze, a od którego wartości zależy, czy odpowiedź erytropoetyczna ma charakter prawidłowy fizjologicznie (monotonicznie malejący), czy jest zniekształcany do zależności unimodalnej.

Poszczególne cele rozprawy można sformułować następująco:

- znalezienie zależności na intensywność odpowiedzi erytropoetycznej (stopień pobudzenia układu) przy unimodalnej funkcji produkcji erytrocytów zadanej w równaniu (5),
- podanie interpretacji bilogiczno-medycznej jednego z parametrów równania (5) (potęgi  $s$ ), który według naszej wiedzy nie był interpretowany w literaturze.

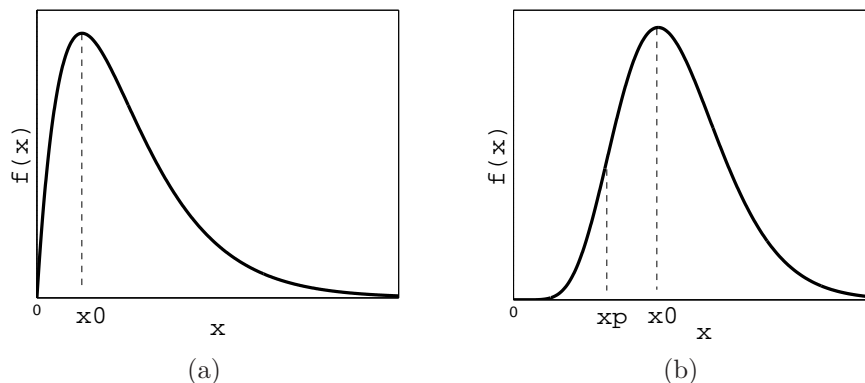
Następnym celem jest weryfikacja obliczeniowa hipotezy A. Lasoty dotyczącej

nietrywialnych własności ergodycznych równania (5), czyli w szczególności:

- omówienie najważniejszych narzędzi matematycznych teorii ergodycznej stosowanych do badania zachowań chaotycznych,
- zaprojektowanie odpowiednich eksperymentów obliczeniowych na niskowymiarowych odwzorowaniach (jedno, dwu i trójwymiarowych), dla których istnienie własności ergodycznych jest udowodnione matematycznie, w celu numerycznego znalezienia "symptomów" chaosu wynikającego z własności ergodycznych.
- odpowiednie zastosowanie metodyki zaprojektowanej na niskowymiarowych odwzorowaniach do badania numerycznego nieskończenie wymiarowego modelu (5) na odpowiednio wybranych podprzestrzeniach przestrzeni nieskończenie wymiarowej,
- wyznaczenie zakresu parametrów, dla których równanie (5) wykazuje nietrywialne własności ergodyczne,
- podanie, na podstawie przeprowadzonej analizy obliczeniowej i w oparciu o informacje dostępne w literaturze, ewentualnych uwarunkowań biologiczno-medycznych, które mogą spowodować, że układ krwiotwórczy będzie wykazywał nietrywialne własności ergodyczne, a co za tym idzie zachowania chaotyczne.

## Równanie A. Lasoty z unimodalną regulacją

Normalna erytropoeza (produkcja erytrocytów) charakteryzuje się zależnością monotonicznie malejącą. Badania kliniczne dotyczące hematopoezy pokazują jednak, że poziom produkcji elementów komórkowych krwi może przybierać charakter niemonotoniczny, lub inaczej mówiąc może być opisywany funkcją posiadającą jedno gładkie maksimum dla argumentów większych od zera. Takie funkcje w literaturze nazywane są czasami unimodalnymi. Zdefiniujmy co będziemy rozumieć przez funkcję unimodalną.



Rysunek 1: Funkcje unimodalne (a): funkcja spełniająca warunki (1) i (2) i (3) z Definicji 1 (b): funkcja spełniająca warunki (1) i (2) i (4) z Definicji 1

**Definicja 1** Rozważmy następujące warunki:

$$\begin{aligned}
 & \forall x \geq 0 \ f(x) \geq 0, \ f(0) = 0 \text{ i} \\
 & \exists x_0 > 0 \text{ takie, że } f'(x_0) = 0 \text{ i} \\
 & f'(x) > 0 \text{ dla } 0 \leq x < x_0 \text{ i } f'(x) < 0 \text{ dla } x > x_0.
 \end{aligned} \tag{1}$$

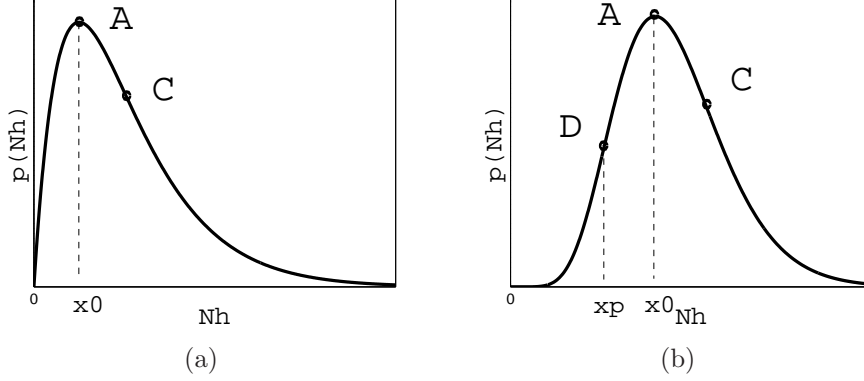
$$\lim_{x \rightarrow \infty} f(x) = 0. \tag{2}$$

$$f''(x) < 0 \text{ dla } 0 \leq x \leq x_0. \tag{3}$$

$$\begin{aligned}
 & \exists x_p > 0 \text{ takie, że } f''(x) > 0 \text{ dla } 0 < x < x_p \text{ i} \\
 & f''(x) < 0 \text{ dla } x_p < x < x_0.
 \end{aligned} \tag{4}$$

Funkcję  $f: [0, \infty) \rightarrow [0, \infty)$  będziemy nazywać **unimodalną** jeżeli spełnia warunki (1) i (2) i dodatkowo warunek (3) lub (4).

Unimodalna zależność od ilości krążących w krwiobiegu erytrocytów jest bardzo mało prawdopodobna, ale może wystąpić w kilku ostrych patologicznych przypadkach lub np. w sytuacji kiedy organizm jest bliski śmierci. A. Lasota sformułował model z unimodalnym sprzężeniem zwrotnym z opóźnionym argumentem, który miał służyć do zrozumienia pochodzenia nieregularnych zmian w ilości krążących w krwiobiegu erytrocytów. Równanie ma



Rysunek 2: Unimodalne sprzężenie zwrotne z równania Lasoty (5) (a): przy  $0 < s \leq 1$  (b): przy  $s > 1$

postać:

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\sigma \cdot N(t) + (\rho \cdot N(t-h))^s \cdot e^{-\gamma \cdot N(t-h)} \quad (5)$$

i jest głównym przedmiotem badań w tej rozprawie. Produkcja erytrocytów została zadana poprzez sprzężenie zwrotne w postaci unimodalnej funkcji  $p(N_h) = (\rho \cdot N_h)^s \cdot e^{-\gamma \cdot N_h}$ ,  $N_h \equiv N(t-h)$  z opóźnionym argumentem. Funkcja ta dla  $0 < s \leq 1$  spełnia warunki (1) i (2) i (3) z Definicji 1 (zob. Rysunek 2 (a)), natomiast dla  $s > 1$  spełnia warunki (1) i (2) i (4) z Definicji 1 (zob. Rysunek 2 (b)). W tych przypadkach funkcja ma ekstremum (maksimum) w punkcie A o odciętej  $x = -\frac{s}{\gamma}$  oraz punkty przegięcia C i D o odciętej  $x = -\frac{s \pm \sqrt{s}}{-\gamma}$ . Interpretacja biologiczno-medyczna stałych  $\sigma$ ,  $\rho$ ,  $\gamma$  i  $h$  została dokładnie omówiona w rozprawie. Rozważmy interpretację potęgi  $s$ , która według naszej wiedzy nie była interpretowana w literaturze. Spróbujmy, zatem znaleźć tę interpretację. Zastosujemy w tym celu rozumowanie odwrotne do rozumowania użytego przez M. Ważewską-Czyżewską i A. Lasotę, w którym z tzw. stopnia pobudzenia układu wyprowadzili oni zależność na sprzężenie zwrotne określające produkcję erytrocytów. Tym razem mamy już daną zależność na produkcję krwinek i będziemy szukać odpowiadającego jej stopnia pobudzenia układu w postaci

$$S(t) = \frac{p'(t)}{p(t)}.$$

Trzeba zatem znaleźć  $p'(t)$  dla

$$p(t) = (\rho \cdot N(t-h))^s \cdot e^{-\gamma \cdot N(t-h)}. \quad (6)$$

Zapiszmy

$$p(t) = p_1(t) \cdot p_2(t), \quad (7)$$

gdzie

$$p_1(t) = (\rho \cdot N(t-h))^s, \quad p_2(t) = e^{-\gamma \cdot N(t-h)}. \quad (8)$$

Mamy zatem

$$p'(t) = p_1'(t) \cdot p_2(t) + p_1(t) \cdot p_2'(t), \quad (9)$$

gdzie

$$p_1'(t) \cdot p_2(t) = \rho^s s (N(t-h))^{s-1} N'(t-h) e^{-\gamma N(t-h)}, \quad (10)$$

$$p_1(t) \cdot p_2'(t) = -\gamma e^{-\gamma N(t-h)} N'(t-h) (\rho N(t-h))^s. \quad (11)$$

Czyli

$$S(t) = \frac{p'(t)}{p(t)} = \frac{(\rho N(t-h))^s e^{-\gamma N(t-h)} [-\gamma + s \frac{1}{N(t-h)}]}{(\rho N(t-h))^s e^{-\gamma N(t-h)}} N'(t-h), \quad (12)$$

i ostatecznie mamy

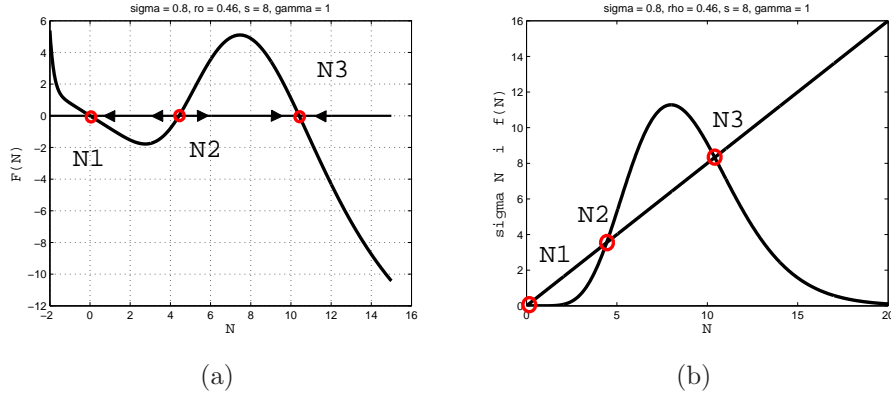
$$S(t) = \frac{p'(t)}{p(t)} = -\gamma N'(t-h) + s \frac{N'(t-h)}{N(t-h)}. \quad (13)$$

Gdy  $s = 0$  to mamy sytuację klasycznego zredukowanego równania Lasoty-Ważewskiej, gdzie funkcja produkcji erytrocytów ma fizjologicznie naturalny monotonicznie malejący charakter. Natomiast gdy  $s > 0$  to funkcja produkcji ulega zniekształceniu do funkcji unimodalnej, a człon  $-\gamma N'(t-h)$  w równaniu (13) odpowiadający za normalną erytropoezę jest wyhamowywany przez człon  $s \frac{N'(t-h)}{N(t-h)}$ , gdzie wyrażenie

$$Z(t) = \frac{N'(t-h)}{N(t-h)} \quad (14)$$

oznacza względną zmianę ilości krwinek. Zatem  $s$  reprezentuje stopień zaburzenia normalnej odpowiedzi erytropoetycznej. Gdy  $s = 0$  to odpowiedź ta jest prawidłowa, gdy  $s > 0$  to odpowiedź jest wyhamowywana i hamowanie jest tym większe im większe jest  $s$ .





Rysunek 3: Punkty stałe dla równania (5) przy  $s > 1$ . Punkty  $N1$  i  $N3$  są asymptotycznie stabilne, a punkt  $N2$  jest niestabilny. (a): Prawa strona równania (b): część liniowa  $\sigma N$  i nieliniowość unimodalna

Konstrukcja równania Lasoty (5) jest ciekawa strukturalnie ponieważ gdy  $s = 0$  to otrzymujemy zredukowany model Lasoty-Ważewskiej z całą matematyczną teorią o rozwiązaniach okresowych tego równania, natomiast gdy  $s > 0$  równanie dopuszcza poza rozwiązaniami okresowymi rozwiązania chaotyczne.

## Hipoteza A. Lasoty

A. Lasota sformułował hipotezę o istnieniu nietrywialnych własności ergodycznych dla równania (5). Niech  $C_h$  będzie przestrzenią funkcji ciągłych  $v: [-h, 0] \rightarrow R$  z topologią normy supremum. Dla pewnych dodatnich wartości parametrów  $\rho, h, s$  i  $\sigma$  istnieje na  $C_h$  ciągła miara niezmiennicza i ergodyczna w odniesieniu do równania (5). Miarę  $\mu$  nazywamy ciągłą jeżeli zanika na punktach i w tym sensie jest ona nietrywialna.

Hipoteza w języku teorii ergodycznej stawia pytanie o istnienie rozwiązań chaotycznych równania różniczkowego z opóźnieniem (5). Wygląda ona jak uogólnienie hipotezy S.M. Ulama dotyczącej nietrywialnych własności ergodycznych odwzorowań odcinka  $[0, 1]$  w siebie na równania różniczkowe

z opóźnieniem typu  $\dot{x}(t) = f(x(t), x(t - h))$ . Takie skojarzenie pojawia się podczas analizy obliczeniowej własności równania (5), gdzie w poszukiwaniu ergodycznych własności dobiera się odpowiedni "kształt" jego prawej strony. W hipotezie Ulama zawarte jest pytanie o to jaki "kształt" musi mieć funkcja definiująca odwzorowanie odcinka  $[0, 1]$  w siebie, aby posiadało ono nietrywialne własności ergodyczne.

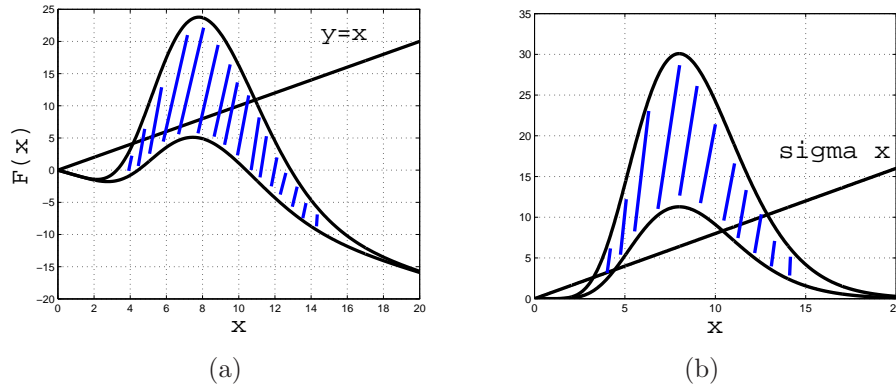
## Weryfikacja obliczeniowa hipotezy A. Lasoty

Badania obliczeniowe sugerują, że równanie (5) wykazuje nietrywialne własności ergodyczne dla

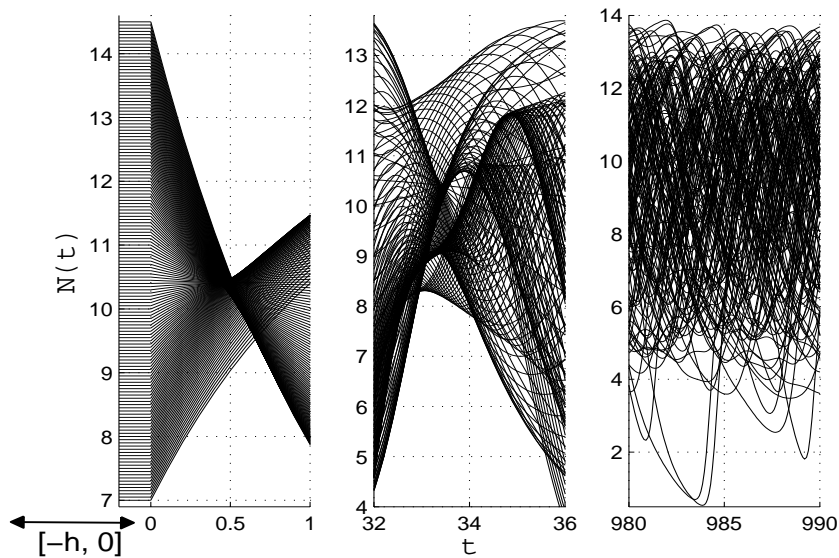
$$\rho \in [0.46, 0.52], \sigma = 0.8, s = 8, \gamma = 1. \quad (15)$$

Dodatkowo opóźnienie  $h$  musi być odpowiednio duże, to znaczy  $h > 9$ . Wszystkie trajektorie równania (5) zostały wyliczone w programie MATLAB przy użyciu solver'a DDE23. Wszystkie pozostałe obliczenia numeryczne jak i ilustracje także zostały wykonane przy użyciu programu MATLAB.

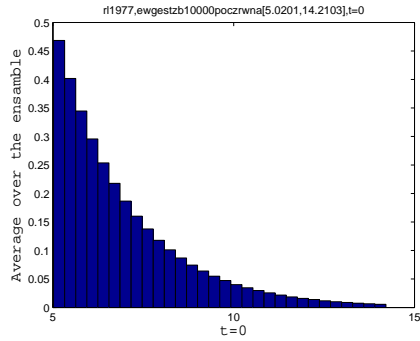
Aby badać za pomocą numerycznych eksperymentów własności ergodyczne dowolnego układu, trzeba wygenerować duży zbiór (potok) jego trajektorii. Mając duży zbiór trajektorii można badać jego średnie zachowanie i porównywać je ze średnimi wzdłuż pojedynczych trajektorii.



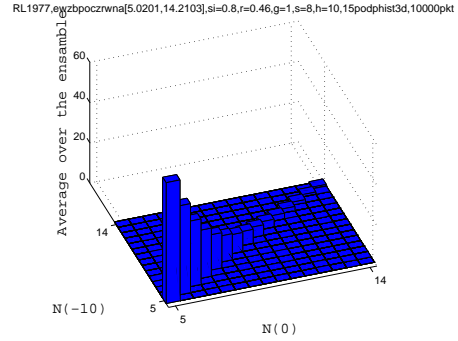
Rysunek 4: Zakres parametrów (15) przedstawiony graficznie (obszar zakresowany niebieskimi skośnymi liniami) (a): prawa strona równania (5), czyli  $F(x) = -\sigma \cdot x + (\rho \cdot x) \cdot e^{-\gamma \cdot x}$  (b): część liniowa  $\sigma \cdot x$  i funkcja unimodalna  $f(x) = (\rho \cdot x) \cdot e^{-\gamma \cdot x}$



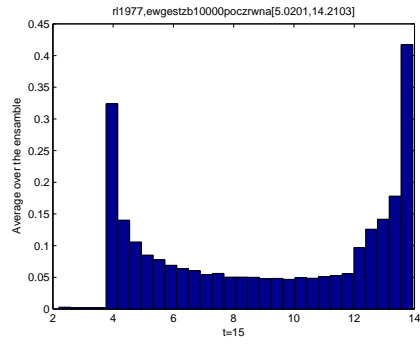
Rysunek 5: Potok trajektorii równania (5) dla  $\rho = 0.46$ ,  $\sigma = 0.8$ ,  $s = 8$ ,  $\gamma = 1$ ,  $h = 10$ , startujących ze stałych funkcji początkowych o wartościach rozłożonych jednorodnie na przedziale  $R^+$ . Najpierw potok jest regularny, ale po pewnym czasie staje się turbulentny



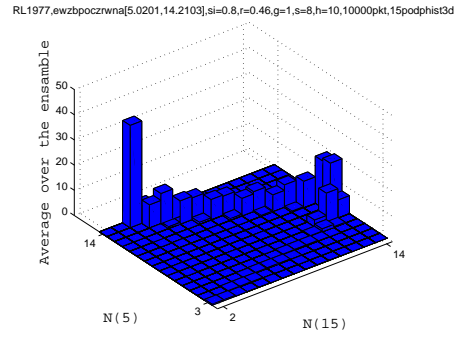
(a)



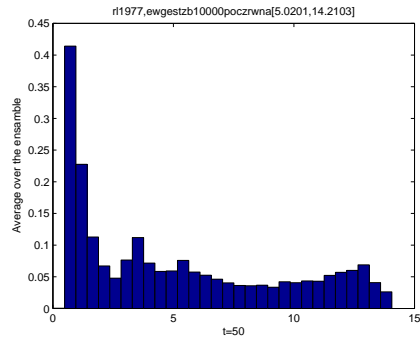
(b)



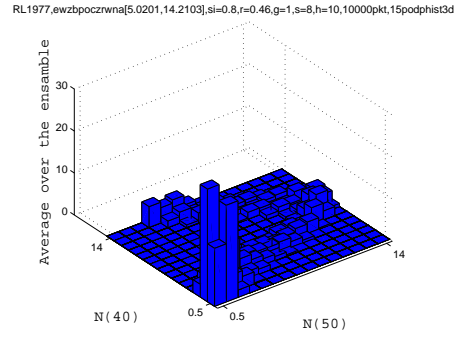
(c)



(d)

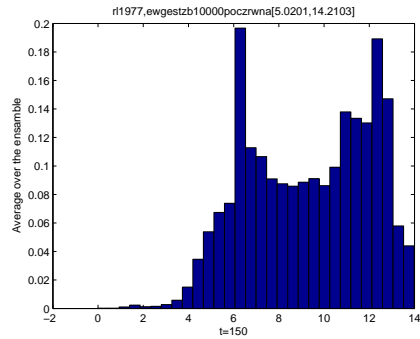


(e)

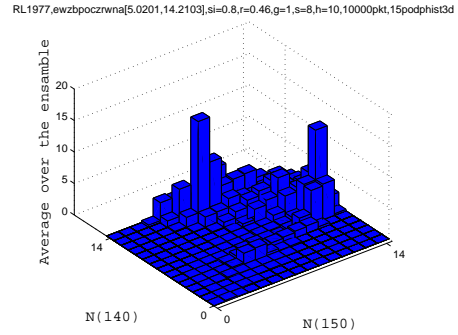


(f)

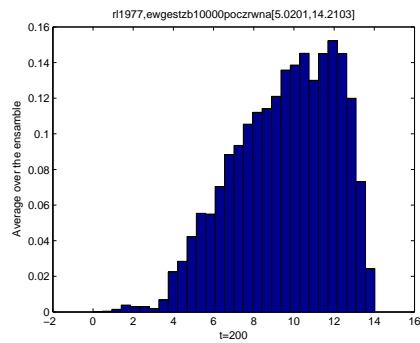
Rysunek 6: Etapy (w wybranych chwilach czasowych  $t$ ) symulacji ewolucji wykładniczego rozkładu stałych funkcji początkowych na podprzedziale  $R^+$  przedstawione na przestrzeni wartości chwilowych  $N(t) \in R$  ((a):  $t = 0$ , czyli rozkład początkowy (c):  $t = 15$  (e):  $t = 50$ ) oraz na przestrzeni  $N(t) \times N(t-h)$  w tych samych chwilach czasowych ((b):  $t = 0$  (d):  $t = 15$  (f):  $t = 50$ )



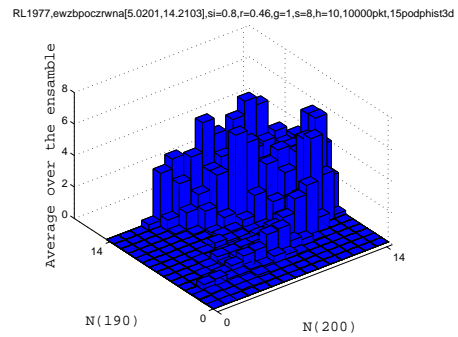
(a)



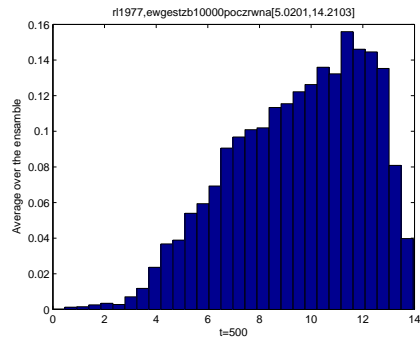
(b)



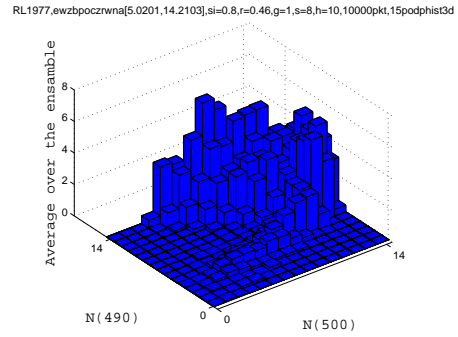
(c)



(d)

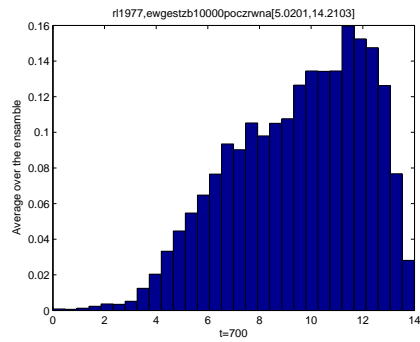


(e)

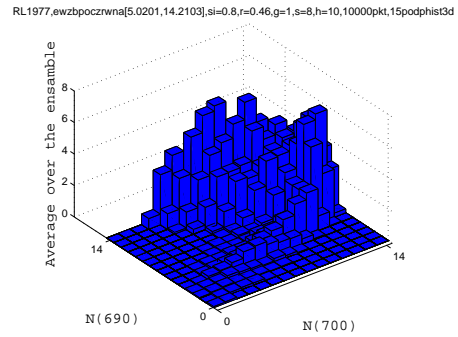


(f)

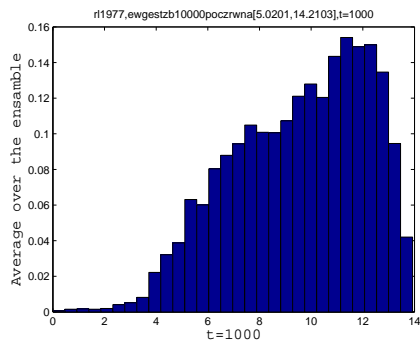
Rysunek 7: Ciąg dalszy z Rysunku 6, w lewej kolumnie, z góry na dół, kolejne etapy ewolucji na przestrzeni wartości chwilowych  $N(t) \in R$  (rysunki (a):  $t = 150$  (c):  $t = 200$  (e):  $t = 500$ ), w prawej kolumnie, również z góry na dół, na przestrzeni  $N(t) \times N(t-h)$  (rysunki (b):  $t = 150$  (d):  $t = 200$  (f):  $t = 500$ )



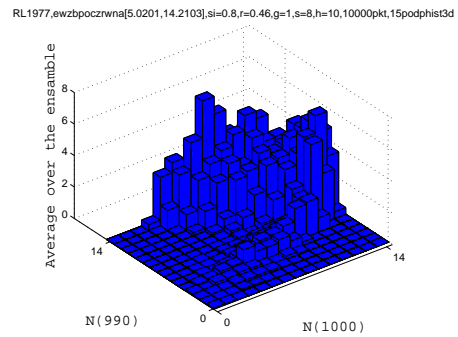
(a)



(b)

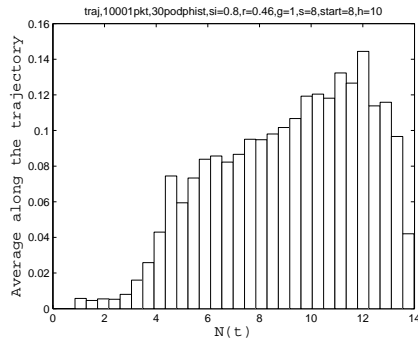


(c)

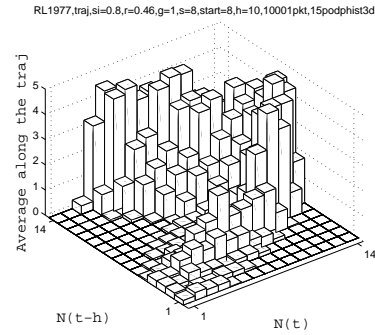


(d)

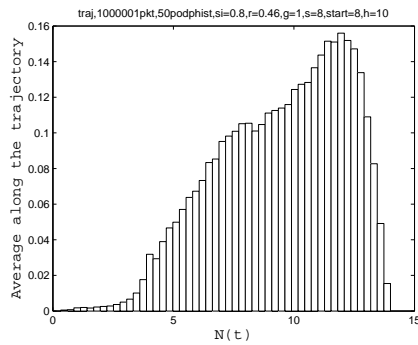
Rysunek 8: Ciąg dalszy z Rysunku 7, w lewej kolumnie, z góry na dół, kolejne etapy ewolucji na przestrzeni wartości chwilowych  $N(t) \in R$  (rysunki (a):  $t = 700$  (c):  $t = 1000$ ), w prawej kolumnie, również z góry na dół, na przestrzeni  $N(t) \times N(t-h)$  (rysunki (b):  $t = 700$  (d):  $t = 1000$ )



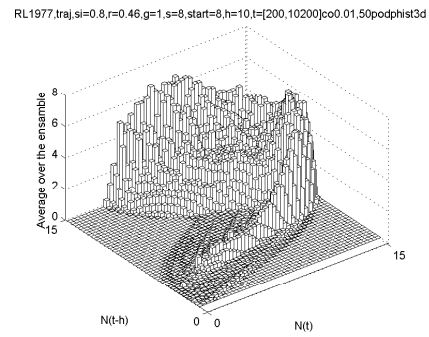
(a)



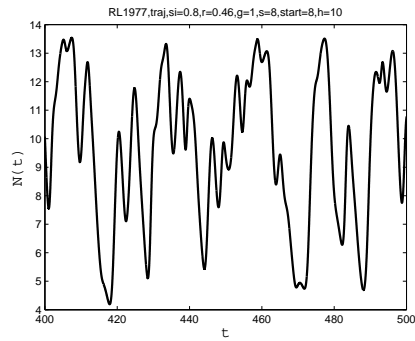
(b)



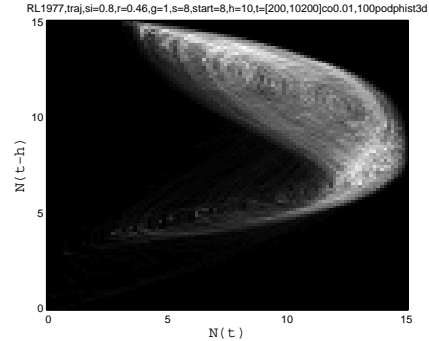
(c)



(d)

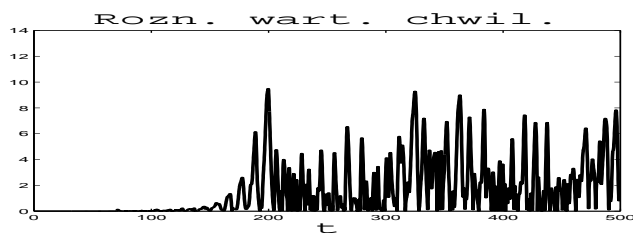


(e)

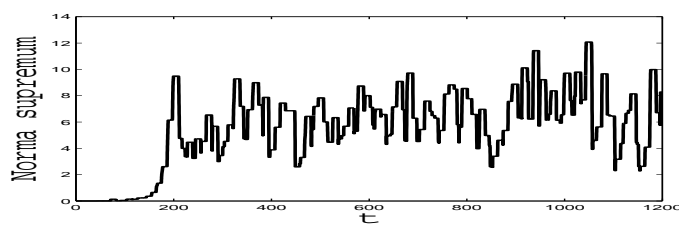


(f)

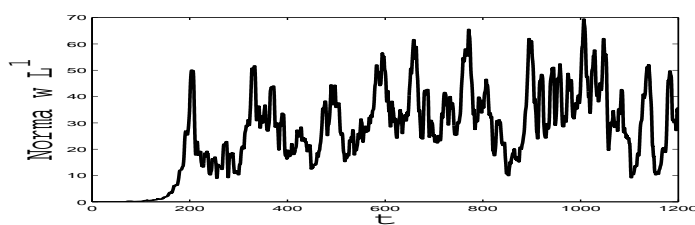
Rysunek 9: Aproksymowane średnie wzdłuż pojedynczej trajektorii. Dla  $10^4$  punktów trajektorii (a): na  $N(t)$  (b): na  $N(t) \times N(t-h)$ . Dla  $10^6$  punktów trajektorii (c): na  $N(t)$  (d): na  $N(t) \times N(t-h)$  (e): fragment przebiegu czasowego trajektorii (f): histogram na  $N(t) \times N(t-h)$  przedstawiony w widoku "z góry" i w skali szarości



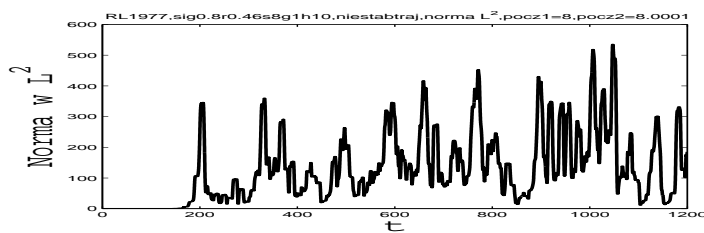
(a)



(b)



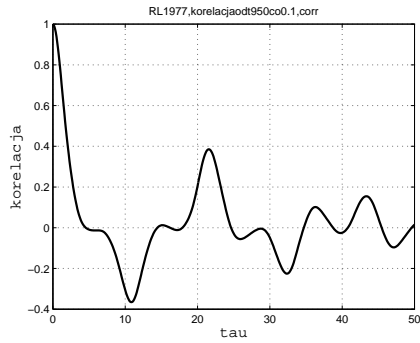
(c)



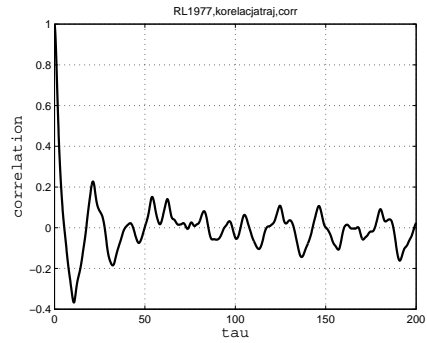
(d)

Rysunek 10: Niestabilność trajektorii (a) w przestrzeni wartości chwilowych  $N(t)$  (b) w normie supremum (c) w normie  $L^1$  (d) w normie  $L^2$

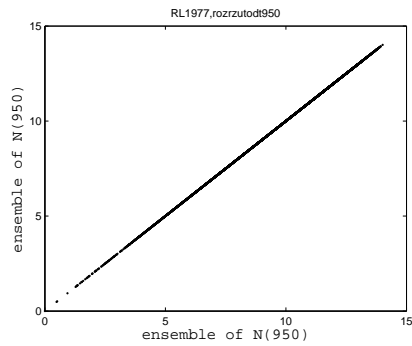




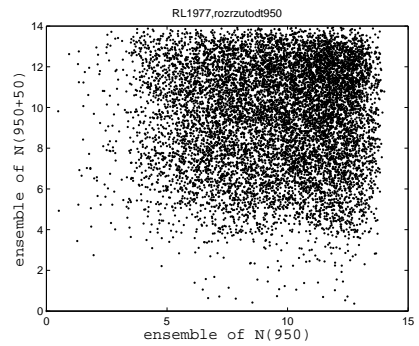
(a)



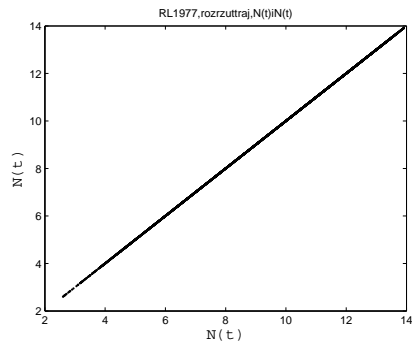
(b)



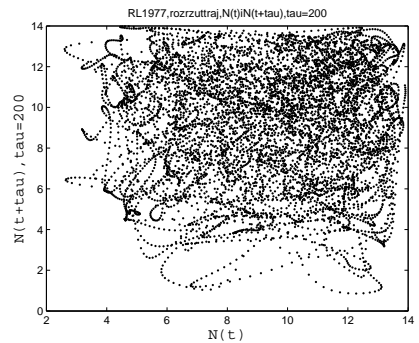
(c)



(d)

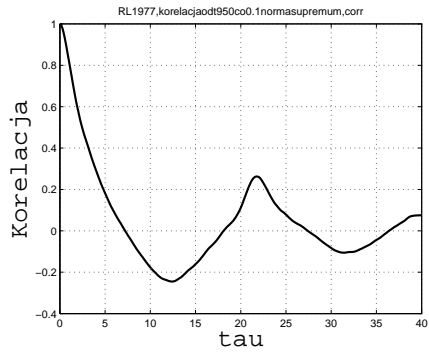


(e)

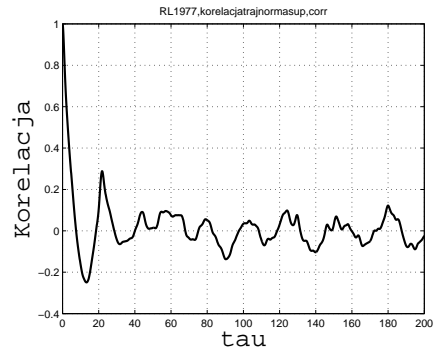


(f)

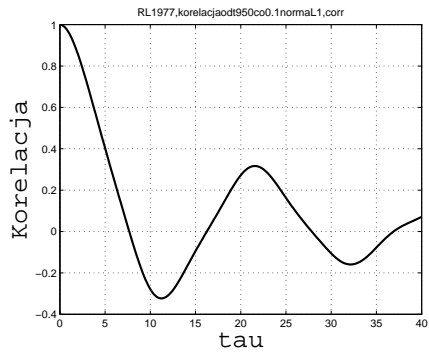
Rysunek 11: Szybkie zanikanie korelacji dla równania (5) (a): dla zbioru  $10^4$  trajektorii (b): dla pojedynczej trajektorii i jej przesunięcia czasowego. ((c) i (d)): rozrzut dla zbioru trajektorii i przesunięć czasowych odpowiednio  $\tau = 0$  i  $\tau = 50$ . ((e) i (f)): rozrzut dla pojedynczej trajektorii i jej przesunięć czasowych odpowiednio o  $\tau = 0$  i  $\tau = 200$



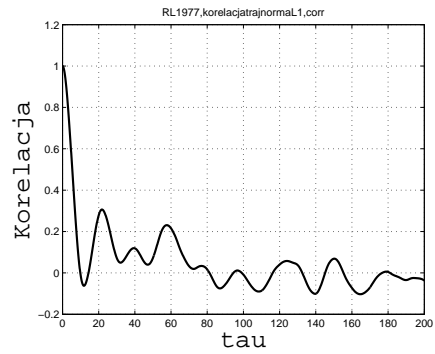
(a)



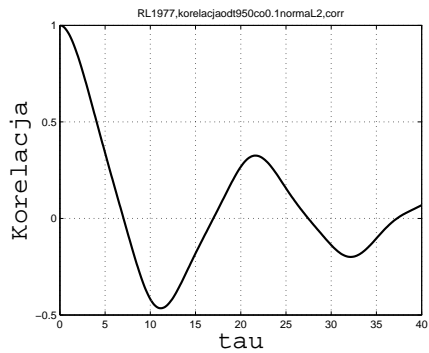
(b)



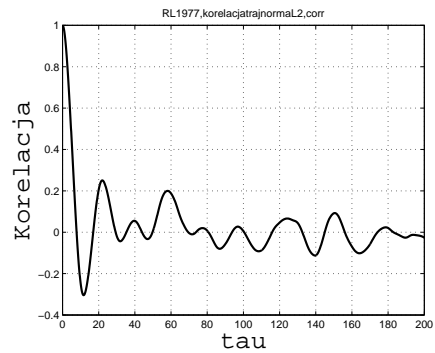
(c)



(d)



(e)



(f)

Rysunek 12: Szybkie zanikanie korelacji w normach dla zbiorów trajektorii (a): norma supremum (c): norma  $L^1$  (e): norma  $L^2$  oraz dla trajektorii i jej przesunięcia czasowego (b): norma supremum (d): norma  $L^1$  (f): norma  $L^2$

# Uwagi końcowe

W rozprawie doktorskiej rozważono model dynamiki odpowiedzi erytropoetycznej sformułowany przez A. Lasotę. Model dzięki odpowiedniej formie sprzężenia zwrotnego z opóźnionym argumentem pozwala na zadawanie zarówno prawidłowego fizjologicznie monotonicznie malejącego charakteru odpowiedzi erytropoetycznej, jak i charakteru zaburzonego niemonotonicznego (unimodalnego) odpowiadającego medycznie patologicznym warunkom zaistniałym w organizmie, bądź stanowi bliskiemu śmierci organizmu. W takich krytycznych stanach organizmu obserwowane są nieregularne zmiany ilości krążących w krwiobiegu erytrocytów, podczas gdy prawidłowo działający układ krwiotwórczy ma bardzo silną tendencję do utrzymywania ilości erytrocytów na stałym poziomie. A. Lasota podejrzewał, że jedną z możliwych przyczyn tej nieregularnej dynamiki może być konkretna struktura układu. Formalizując chodzi o istnienie miar niezmienniczych o nietrywialnych własnościach ergodycznych, z czego wynika, że układ jest chaotyczny w określonym sensie. A. Lasota postawił hipotezę dotyczącą istnienia takich miar w sformułowanym przez siebie (i badanym w tej rozprawie) modelu odpowiedzi erytropoetycznej (5). Z punktu widzenia matematycznego hipoteza w języku teorii ergodycznej stawia problem istnienia chaotycznych rozwiązań pewnej klasy równań różniczkowych z opóźnieniem, dodatkowo wydaje się ona być uogólnieniem na tę klasę równań wcześniejszej hipotezy S.M. Ułama o nietrywialnych własnościach ergodycznych odwzorowań odcinka  $[0, 1]$  w siebie.

Główne oryginalne wyniki tej rozprawy doktorskiej to:

- Monograficzne opracowanie podstaw badania chaosu przy użyciu narzędzi teorii ergodycznej.
- Zaprojektowanie odpowiednich eksperymentów obliczeniowych na niskowymiarowych odwzorowaniach (jedno, dwu i trójwymiarowych), dla których istnienie własności ergodycznych jest udowodnione matematycznie, w celu numerycznego znalezienia "symptomów" chaosu wynikającego z własności ergodycznych.
- Szczegółowe opracowanie wiadomości biologiczno-medycznych dotyczących funkcjonowania i budowy układu odpowiedzi erytropoetycznej.

Autor uznaje opracowania monograficzne wymienionych zagadnień za jeden z wyników tej rozprawy, ponieważ omówione zagadnienia nie są szeroko znane (o czym można się przekonać uczestnicząc w konferencjach i seminariach zarówno krajowych jak i zagranicznych), a ponadto są integralną częścią analizy przeprowadzonej na głównym obiekcie badań tej rozprawy czyli równaniu (5).

- Wyprowadzenie zależności (13) na pobudzenie układu produkcji erytrocytów, gdy ta produkcja zadana jest unimodalną funkcją odpowiadającą nietypowej erytropoezie. Dzięki otrzymanej zależności można lepiej zrozumieć rolę potęgi  $s$  (która według wiedzy autora nie była wcześniej interpretowana w literaturze) występującej w funkcji unimodalnej badanego równania (5). Reprezentuje ona stopień zaburzenia normalnej odpowiedzi erytropoetycznej. Wyliczony wzór dobrze wpasowuje się w dotychczasowe wyniki A. Lasoty i M. Ważewskiej-Czyżewskiej bowiem dla  $s = 0$  otrzymane równanie (13) przyjmuje postać podanej przez nich zależności na pobudzenie układu dla nieliniowości odpowiadającej normalnej erytropoezie, gdy jednak  $s > 0$  zależność odpowiedzi erytropoetycznej zniekształca się, a pobudzenie jest wyhamowywane i to wyhamowywanie jest tym większe im większe jest  $s$ . A. Lasota i M. Ważewska-Czyżewska wyprowadzili monotonicznie malejącą zależność dla normalnej odpowiedzi erytropoetycznej wprowadzając zależność na pobudzenie układu. Autor otrzymał wzór (13) poprzez zastosowanie rozumowania odwrotnego, to znaczy dla danej nieliniowości unimodalnej wyliczony został stopień pobudzenia układu.

Wyniki w zakresie weryfikacji obliczeniowej hipotezy A. Lasoty dotyczącej nietrywialnych własności ergodycznych równania (5). W szczególności wyznaczenie zakresu parametrów, dla których:

- symulacje wskazują na istnienie gładkiej niezmienniczej gęstości granicznej w odpowiednio wybranych przestrzeniach,
- symulacje wskazują na podstawową własność systemów ergodycznych tzn., że średnie czasowe wzdłuż pojedynczych trajektorii są równe średnim po zbiorze trajektorii,

- symulacje wskazują, że trajektorie układu (5) są niestabilne (układ jest wrażliwy na małą zmianę warunków początkowych),
- symulacje wskazują, że układ (5) wykazuje bardzo szybki zanik do zera funkcji korelacji dla zbiorów trajektorii i dla pojedynczych trajektorii i ich przesunięć czasowych, co jest typowe dla układów mieszających. Brak korelacji sugeruje również, że atraktor przyciągający trajektorie nie ma prostej struktury,
- zanik korelacji do zera dla pojedynczych trajektorii odpowiada definicji trajektorii turbulentnych w sensie Bass'a,
- dla wybranych trójwymiarowych podprzestrzeni udaje się pokazać, że układ zachowuje się podobnie do opisywanych w literaturze klasycznych eskperymentów labolatoryjnych przedstawiających własność mieszania,
- w świetle przedstawionej w rozprawie teorii symulacje sugerują, że układ może być chaotyczny w sensie Auslander'a i Yorke'a.

Z punktu widzenia matematycznego uzyskane wyniki obliczeniowe sugerują, że dla wyznaczonego zakresu parametrów istnieje atraktor o nieprostej strukturze, wspierający niezmienniczą miarę mieszającą oraz, że prawie każda trajektoria układu jest turbulentna w sensie Bass'a. W konsekwencji układ może być również chaotyczny w sensie Auslander'a i Yorke'a. Zatem przedstawione wyniki numeryczne popierają hipotezę A. Lasoty o istnieniu nietrywialnych własności ergodycznych układu. Z punktu widzenia biologiczno-medycznego wyniki sugerują, że w warunkach zaburzonej erytropoezy mogą wystąpić nieregularne zmiany ilości krążących w krwiobiegu erytrocytów. Jest to zjawisko, które jest przeciwieństwem reakcji prawidłowo działającego układu krwiotwórczego, który ma bardzo silną tendencję do utrzymywania ilości krwinek czerwonych na stałym poziomie. Z tego między innymi względu wydaje się prawdopodobne, że długotrwałe utrzymywanie się w organiźmie stanu, któremu towarzyszą nieregularne zmiany ilości krążących w krwiobiegu erytrocytów nie jest możliwe.

# Lista opublikowanych prac

## Publikacje w czasopismach:

1. Mitkowski, P.J. 2010. Sprzężenia zwrotne w systemach dynamicznych, PAUza Akademicka, tygodnik Polskiej Akademii Umiejętności, Nr 82, s. 2.
2. Mitkowski, P.J. 2008. Analysis of Bethenod's phenomenon dynamics, Archives of Electrical Engineering, VOL. LVII, No. 2. s. 107-116.
3. Mitkowski, P.J. 2008. Uwagi o Równaniu Lasoty-Ważewskiej, Automatyka, tom 12, zeszyt 2, s. 339 - 347. Errata (do t. 12, z. 2, 2008, s.339) w Automatyka t. 13, z. 1, 2009, s. 102.
4. Mitkowski, P.J. i Mitkowski, W. 2008. Homogenization of One Dimensional Elliptic System, Computer Methods in Material Science, Vol. 8, No. 3. s. 160-164, Wydawnictwo Akapit.
5. Suliga, M., Pietrzyk, M. i Mitkowski, P.J. 2003. Ocena rozwiązania 2D i 3D równania dyfuzji z ruchomą granicą w zastosowaniu do modelowania przemian fazowych, Rudy i metale nieżelazne, 48, 10-11, s. 517-521.

## Publikacje w materiałach konferencyjnych (po wygłoszeniu referatów przez P.J. Mitkowskiego - z wyjątkiem poz. 5):

1. Mitkowski, P.J. i Ogorzałek, M.J. 2010. Evolution of density of states for delay blood cell production model, materiały konferencji International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA 2010), 5-8 września, Kraków, s. 71-74.
2. Mitkowski, P.J. i Mitkowski, W. 2010. Analysis of the blood production structured model with delay feedback, materiały konferencji The Third Conference on Computational and Mathematical Population Dynamics (CMPD3 2010), 31 maja - 4 czerwca, Bordeaux, Francja, s. 174.
3. Mitkowski, P.J. 2010. Numerical analysis of existence of invariant and ergodic measure in the model of dynamics of red blood cell's production system, materiały konferencji IV European Conference on Computational Mechanics, Palais de Congres, Paryż, Francja, 16-21 maja.

4. Mitkowski, P.J. i Mitkowski, W. 2010. Approximation of the basis function at determination of effective conductivity coefficient of elliptic system using asymptotic homogenization, materiały konferencji IV European Conference on Computational Mechanics, Palais de Congres, Paryż, Francja, 16-21 maja.
5. Mitkowski, P.J. i Ogorzałek, M.J. 2010. Ergodic Properties of The Model of Dynamics of Blood-Forming System, materiały konferencji 3rd International Conference on Dynamics, Vibration and Control (ICDVC 2010), Shanghai-Hangzhou.
6. Mitkowski, P.J. i Mitkowski, 2010. Wyznaczanie efektywnego współczynnika przewodności jednowymiarowego systemu eliptycznego metodą asymptotycznej homogenizacji (Calculation of effective conductivity of one-dimensional elliptic system using method of asymptotic homogenization), materiały konferencji KomPlasTech 2010 10-13 stycznia.
7. Mitkowski, P.J. i Mitkowski, W 2008. Homogenization of layered materials, materiały XV Konferencji Informatyka w Technologii Metali, KomPlasTech 2008, Korbielów 6-9 stycznia, Ed. F. Grosman, M. Hyrcza-Michalska Wyd. Naukowe Akapit, Kraków, s. 99-106.
8. Mitkowski, P.J. 2008. Analysis of Periodic Solutions in Lasota-Ważewska Equation, materiały konferencji International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA 2008), 7-10 września, Budapeszt, Węgry, s. 57-60.
9. Mitkowski, P.J. 2008. Simulations of Lasota-Ważewska equation, materiały Krajowej Konferencji Zastosowań Matematyki w Biologii i Medycynie, Leszno koło Warszawy, 17-20 września, Editorial Boar: Marek Bodnar, Urszula Foryś, Uniwersytet Warszawski, Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki, s. 92-97.
10. Mitkowski, P.J. 2008. Mathematical Models of Biological Systems, materiały III Konferencji naukowo-technicznej doktorantów i młodych naukowców "Młodzi naukowcy wobec wyzwań współczesnej techniki", Politechnika Warszawska 22-24 września, s. 423-427.
11. Mitkowski, P.J. 2007. Analysis of Bethonod's system, materiały konferencji Computer Methods and Systems (CMS 2007), 21-23 października, Kraków, Ed. R. Tadeusiewicz, A. Ligęza, M. Szymkat, s. 289-294.

# Wykaz wybranych referatów wygłoszonych przez P.J. Mitkowskiego w toku pracy nad rozprawą doktorską:

1. Polska Akademia Umiejętności w Krakowie, 22 kwietnia 2009 roku. Referat na seminarium dla młodych naukowców. Prowadzący: Prof. dr hab. Andrzej Białas (Prezes PAU), Prof. dr hab. Andrzej Szczeklik (Wiceprezes PAU). Autor referatu: Paweł J. Mitkowski, Tytuł referatu:

*"Nieliniowe układy dynamiczne"*

2. Polska Akademia Umiejętności w Krakowie, 28 października 2009 roku. Referat na seminarium dla młodych naukowców. Prowadzący: Prof. dr hab. Andrzej Białas (Prezes PAU), Prof. dr hab. Andrzej Szczeklik (Wiceprezes PAU). Autor referatu: Paweł J. Mitkowski, Tytuł referatu:

*"Chaos w układach biologicznych, błędy pomiarowe czy struktura układu"*

3. Polska Akademia Umiejętności w Krakowie, 18 listopada 2009 roku. Referat na seminarium dla młodych naukowców. Prowadzący: Prof. dr hab. Andrzej Białas (Prezes PAU), Prof. dr hab. Andrzej Szczeklik (Wiceprezes PAU). Autor referatu: Paweł J. Mitkowski, Tytuł referatu:

*"Rozprawa doktorska  
(głos w dyskusji)"*

4. Polska Akademia Umiejętności w Krakowie, 9 marca 2011 roku. Referat na seminarium dla młodych naukowców. Prowadzący: Prof. dr hab. Andrzej Białas (Prezes PAU), Prof. dr hab. Andrzej Szczeklik (Wiceprezes PAU). Autor referatu: Paweł J. Mitkowski, Tytuł referatu:



*"Deterministyczna natura przypadkowości"*

5. Instytut Matematyczny Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, 11 kwietnia 2011 roku. Referat na seminarium "Biologia obliczeniowa". Prowadzący: Prof. dr hab. Ryszard Rudnicki. Autor referatu: Paweł J. Mitkowski, Tytuł referatu:

*"Chaos w ujęciu teorii ergodycznej w modelu erytropoezy-aspekty obliczeniowe"*