

## A THROMBOCYTA-KÉPZÉS SZABÁLYOZÁSÁNAK MATEMATIKAI MODELLEZÉSE\*

46  
2  
Eller József, Győri István, Zöllei Magdolna<sup>2</sup>, Krizsa Ferenc<sup>2</sup>  
Szegedi Orvostudományi Egyetem Számítástechnikai Központja és  
II. sz. Belgyógyászati Klinikája

### Bevezetés

A thrombocyta-képzés szabályozásának mechanizmusáról ma még sokkal kevesebb ismeretanyag áll rendelkezésre, mint egyéb vérképzési folyamatokról /pl. erythropoesis/. Ez tükröződik abban is, hogy csak az utóbbi években jelentek meg a szakirodalomban a folyamat matematikai modellezésével foglalkozó publikációk. Wichmann és mtsai [7] 1979-ben, ill. Mapyuk [5] 1980-ban egy-egy négy kompartmentet /elkötelezett őssejtek, megakaryocyták, thrombocyták és thrombopoetin/ tartalmazó modellt adtak meg, és modelljeiket /egymástól különböző/ késleltetett argumentumu differenciálegyenletrendszerekkel irták le. Később Wichmann és Gerhardt [8] a thrombocyta-pusztulás részfolyamatát egy kétdimenziós Von Foerster-féle parciális differenciálegyenletrendszerral modellezték, külön kompartmentnek tekintve a lépben ill. a vérben levő thrombocytákat.

Az alábbiakban ismerttetendő modellünket az említett munkákra támaszkodva fejlesztettük ki [2], az ott közölt modellek általunk alkalmasnak ítélt elemeinek adaptálásával, ill. a következő lényeges módosításokkal:

- a proliferációs és a maturációs folyamatot is a sejtpopulációk kinetikájának modellezésében jól bevált Von Foerster-egyenlettel írjuk le, amely lehetővé teszi az osztódási és az érési idő pontosabb beépítését a modellbe;
- modellünk figyelembe veszi az elhalt thrombocytákból keletkező un. kalonok kísérletileg igazolt maturációt fékező hatását is.

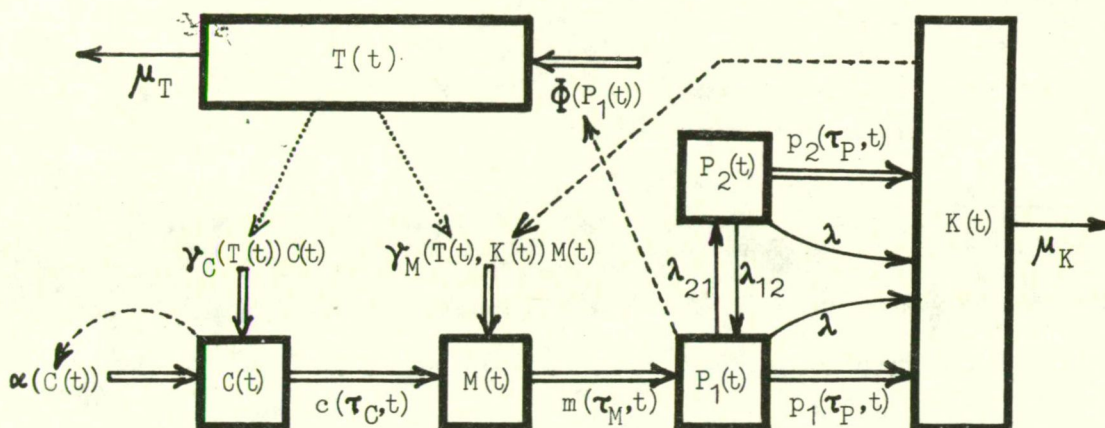
A modell leírása után röviden ismertetjük a modellegyenletek tulajdonságait, majd kitérünk az egyenletek numerikus megoldásához használt módszerekre és bemutatunk a modell számítógépes szimulációja során kapott két tipikus eredményt. Végül függelékben ismertetjük az alkalmazott Von Foerster-féle populációkinetikai egyenletet és a közelítésére felhasznált approximációs technikát.

### A modell ismertetése

A thrombocyta-képzés folyamata röviden a következőképp vázolható: a csontvelőben levő pluripotens őssejtek egy részéből thrombocyta-irányban elkötelezett őssejtek keletkeznek, ezek néhány osztódást követően maturáló óriássejtekké, megakaryocytákká alakulnak, majd az érés befejeződésével thrombocytákká esnek szét és a vérbe kerülnek. A vérben levőkön kívül a thrombocyták jelentős hányada a lépben raktározódik, és a két thrombocyta-kompartment között folyamatos kétirányú diffúzió van. Az elkötelezett őssejtek osztódását és a megakaryocyták érését a thrombopoetin hormon stimulálja; ezenkívül kimutatták az elpusztult thrombocytákból keletkező kalonok maturációt gátló hatását is.

\* Jelen munka az Egészségügyi Minisztérium 12/4-21/499. támogatási számú tárcaszintű kutatási témájában készült.

A folyamatra kidolgozott, hat kompartmentet tartalmazó matematikai modellünk sémája az 1. ábrán látható, míg a modellben szereplő mennyiségek jelentését az 1. táblázat foglalja össze /lásd a függelékét a Von Foerster-egyenlettel kapcsolatos jelölések és fogalmak jobb megértéséhez/.



1.Ábra. A modell sémája

(A nyilak jelentése:  $\cdots \rightarrow$  ill.  $-\cdots \rightarrow$  - stimuláló ill. gátló hatású szabályozás;  $\Rightarrow$  ill.  $\rightarrow$  - transzport, ahol a feltüntetett mennyiség rendre abszolút ill. (kiáramlás esetén) relatív áramlási sebességet jelöl.)

KOMPARTMENT	Teljes méret [N(t)]	Kor szerinti eloszlás sűrűségf.-e [n(a,t)]	Max. élet-tartam [τ]	Születési (input) sebesség [n(0,t)]	Relatív növekedési tényező [γ(t)]	Diffúzióból eredő növekedés sebessége
Elkötelezett őssejtek	C(t)	c(a,t)	τ <sub>C</sub>	c(0,t)=α(C(t))	γ <sub>C</sub> (T(t))	—
Megakaryocyták	M(t)	m(a,t)	τ <sub>M</sub>	m(0,t)=c(τ <sub>C</sub> ,t)	γ <sub>M</sub> (T(t),K(t))	—
Keringő thrombocyták	P <sub>1</sub> (t)	p <sub>1</sub> (a,t)	τ <sub>P</sub>	p <sub>1</sub> (0,t)=m(τ <sub>M</sub> ,t)	-λ	λ <sub>12</sub> P <sub>2</sub> (t)-λ <sub>21</sub> P <sub>1</sub> (t)
Lépbeli thrombocyták	P <sub>2</sub> (t)	p <sub>2</sub> (a,t)	τ <sub>P</sub>	p <sub>2</sub> (0,t)=0	-λ	λ <sub>21</sub> P <sub>1</sub> (t)-λ <sub>12</sub> P <sub>2</sub> (t)
Kalonok	K(t)	(—)	∞	$\sum_{i=1}^2 [p_i(\tau_P, t) + \lambda P_i(t)]$	-μ <sub>K</sub>	—
Thrombopoetin	T(t)	(—)	∞	Φ(P <sub>1</sub> (t))	-μ <sub>T</sub>	—

1.Táblázat. A modell jelölései

A modell megalkotásához felhasznált főbb feltevések - az egyes kompartmentek sorrendjében - az alábbiak:

Elkötelezett őssejtek |C|

-- A kor szerinti megoszlás időbeli változását a

$$\frac{\partial}{\partial a} c(a,t) + \frac{\partial}{\partial t} c(a,t) = \gamma_C(T(t)) c(a,t), \quad a \in [0, \tau_C], \quad t \geq 0 \quad (1)$$

Von Foerster-egyenlettel írjuk le.

-- A thrombopoetin stimuláló hatását a  $\gamma_C$  növekedési tényezõn keresztül vesszük figyelembe, melyrõl feltesszük, hogy nemnegatív monoton nõvõ függvénye  $T(t)$ -nek.

-- Feltesszük, hogy az elkötelezett õssejtek születési /keletkezési/ sebességére az elkötelezett õssejtek összmenyisége részérõl negatív visszacsatolás érvényesül, azaz  $c(0,t)=\alpha(C(t))$ , ahol  $\alpha$  nemnegatív monoton csökkenõ függvény /sejttultermelés gátlása/.

-- A  $\tau_C$  idõvel elõbb elkötelezetté vált õssejtek leszármazottai átlépnek a megakaryocytá-kompartmentbe.

Megakaryocyták /M/

-- Az alkalmazott Von Foerster-egyenlet:

$$\frac{\partial}{\partial a}m(a,t) + \frac{\partial}{\partial t}m(a,t) = \gamma_M(T(t),K(t))m(a,t), \quad a \in [0, \tau_M], \quad t \geq 0. \quad (2)$$

-- A thrombopoetin stimuláló és a kalonok gátló hatását a megakaryocyták /cytoplazmájának/ növekedésére a  $\gamma_M$  növekedési tényezõben vesszük figyelembe, melyrõl feltesszük, hogy  $T(t)$ -nek nõvõ,  $K(t)$ -nek csökkenõ nemnegatív függvénye.

-- A  $\tau_M$  életkoru megakaryocyták thrombocytákká szétesve a vérbe kerülnek. A megakaryocyták mennyiségének mérésére nem a darabszámot választjuk egységnek, hanem a thrombocytá-tartalmat.

Thrombocyták a vérben /P<sub>1</sub>/ és a lépben /P<sub>2</sub>/

-- E két thrombocytá-kompartment kinetikáját a

$$\frac{\partial}{\partial a} \begin{bmatrix} p_1(a,t) \\ p_2(a,t) \end{bmatrix} + \frac{\partial}{\partial t} \begin{bmatrix} p_1(a,t) \\ p_2(a,t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\lambda - \lambda_{21} & \lambda_{12} \\ \lambda_{21} & -\lambda - \lambda_{12} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_1(a,t) \\ p_2(a,t) \end{bmatrix} \quad (3)$$

kétdimenziós Von Foerster-egyenlettel írjuk le / $a \in [0, \tau_p], t \geq 0$ /, ahol a  $\lambda_{12}$  és  $\lambda_{21}$  /relativ/ transzportegyütthatóju tagok reprezentálják a két kompartment közti diffúziót.

-- A  $\tau_p$  életkor elérésekor bekövetkező "fiziológias halál" mellett Wichmann és Gerhardts [8] nyomán feltételezünk egy kortól független, állandó  $\lambda$  /relativ/ intenzitású thrombocytá-veszteséget is, melyet szintén (3) jobboldalában vettünk figyelembe.

Kalon-kompartment /K/

-- A kalonok az elpusztuló thrombocytákból származnak. Ha a kalonokat úgy mérjük, hogy egységnyi thrombocytából egységnyi kalon keletkezik, akkor a kalonok keletkezési sebessége egyenlõ a thrombocyták pusztulási gességével.

-- Feltesszük, hogy a kalonok lebomlása lineáris kinetikát követ,  $\mu_K$  eliminációs állandóval.

E feltevésünk mellett a kalon-kompartmentet a

$$\dot{K}(t) = [\lambda P_1(t) + \lambda P_2(t) + p_1(\tau_p, t) + p_2(\tau_p, t)] - \mu_K K(t), \quad t \geq 0 \quad (4)$$

differentiálegyenlettel írjuk le.

Thrombopoetin /T/

-- A thrombopoetin képzésére a keringő thrombocyták gátló hatást fejtenek ki, úgyhogy a keletkezési sebesség,  $\phi$ , monoton csökkenő módon függ  $P_1(t)$ -től.

-- A thrombopoetin-elimináció sebessége  $\mu_T T(t)$ .

Ezek alapján a thrombopoetinre vonatkozó egyenletünk:

$$\dot{T}(t) = \phi(P_1(t)) - \mu_T T(t), \quad t \geq 0. \quad (5)$$

Megjegyezzük, hogy a (4)-(5) egyenletek felfoghatók olyan integrált Von Foerster-egyenletként, ahol a maximális életkor  $\tau = \infty$ , s így ez nem okoz idő-késleltetést az egyenletekben. Más a helyzet az (1)-(3) Von Foerster-egyenleteknél, melyek integrált alakja a függelék alapján

$$\dot{C}(t) = \alpha(C(t)) - c(\tau_C, t) + \gamma_C(T(t))C(t) \quad (6)$$

$$\dot{M}(t) = c(\tau_C, t) - m(\tau_M, t) + \gamma_M(T(t), K(t))M(t) \quad (7)$$

$$\dot{P}(t) = p(0, t) - p(\tau_P, t) + \Lambda P(t) \quad (8)$$

ahol  $\underline{P}(t) = [P_1(t), P_2(t)]^T$ ,  $p(a, t) = [p_1(a, t), p_2(a, t)]^T$ ,  $a \in [0, \tau_P]$  és  $\Lambda$  a (3) egyenlet jobboldalán szereplő  $2 \times 2$ -es mátrix. Ha a (4) és a (6)-(8) egyenletekben szereplő  $c(\tau_C, t)$ ,  $m(\tau_M, t)$  és  $p(\tau_P, t)$  output sebességeket a függelék (F2) képlete alapján kifejezzük a születési sebességekkel és a  $t=0$ -hoz tartozó kezdeti sűrűségfüggvényekkel, akkor - mint az könnyen ellenőrizhető - a (4)-(8) modell-egyenletrendszer egy késleltetett argumentumu integro-differenciálegyenletrendszert fog képezni [3].

A modell-egyenletek tulajdonságai

A modell gyakorlati alkalmazhatóságának szükséges feltétele, hogy az egyenletek megoldásai rendelkezzenek bizonyos alapvető matematikai /egzisztencia-unicitás/, az állapotváltozók fizikai jelentéséből adódó /nemnegativitás/, ill. a biológiai ismereteknek megfelelő /egyensúlyi helyzethez való konvergencia/ tulajdonságokkal. Ezirányu vizsgálataink eredményeit [3]-ban közöltük, itt csak röviden összefoglaljuk őket, mellőzve a matematikai precizitást:

-- Az  $\alpha$ ,  $\gamma_C$ ,  $\gamma_M$  és  $\phi$  szabályozó függvényekre tett szokásos Lipschitz-feltételek mellett a modell-egyenleteknek bármely nemnegatív kezdeti állapothoz pontosan egy megoldása tartozik, amely nemnegatív és korlátos a  $[0, \infty)$  intervallumon.

-- Ha a szabályozó függvényekre teljesül a folytonosság és a szigorú monotonitás feltétele, akkor a modell-egyenletekhez pontosan egy egyensúlyi állapot /azonos konstans megoldás/ tartozik.

-- Ha a szabályozó függvények az

$$\begin{aligned} \alpha(x) &= A_S \exp(-B_S x) + C_S, & \phi(x) &= A_P \exp(-B_P x) \\ \gamma_C(x) &= A_C + B_C x, & \gamma_M(x, Y) &= A_M + B_M x + C_M \exp(-D_M Y) \end{aligned} \quad (9)$$

formulákkal adottak, akkor a modell paramétereire tett alkalmas nagyságrendi feltételek mellett az egyensulyi állapot aszimptotikusan exponenciálisan stabilis.

#### Számítógépes szimuláció

A modell-egyenletek numerikus megoldásánál a (4)-(8) retardált integro-differenciálegyenletrendszer helyett a parciális differenciálegyenleteket tartalmazó (1)-(5) rendszerből indultunk ki. Az (1)-(3) Von Foerster-egyenleteket a függelékben leírt módon, közönséges differenciálegyenletrendszerekkel approximáltuk. Az így kapott egyesített közönséges differenciálegyenletrendszer numerikus integrálására a Runge-Kutta-Fehlberg módszert alkalmaztuk.

A szimulációhoz a szabályozó függvényeket a (9) képletek szerint választottuk. A modell-paraméterek értékeinek megválasztásánál az a probléma merül fel, hogy egy normális thrombocytopoosis-kinetika szimulációjához a paraméterek 'normálértékeinek' ismeretére lenne szükség. Az orvosi irodalom adataira támaszkodva, a paramétereket úgy választottuk meg, hogy jó közelítéssel teljesüljenek a

$$\begin{aligned} \tau_C &= 150, & \tau_M &= 70, & \tau_P &= 240 & [\text{óra}] \\ \exp(\tau_C \gamma_C(T^*)) &= 2^4 & & & & & / \text{elkötelezett \u00f3ssejtek \u00e1tlagosan 4} \\ & & & & & & / \text{oszt\u00f3d\u00e1son mennek keresztül/} \\ \exp(\tau_M \gamma_M(T^*, K^*)) &= 4000 & & & & & / \text{egy megakaryocyt\u00e1 \u00e1tlag 4000} \\ & & & & & & / \text{thrombocyt\u00e1t produk\u00e1l/} \\ P_2^*/P_1^* &= 1/3 & & & & & / = \text{a l\u00e9pben \u00e9s a v\u00e9rben lev\u0151 thrombocyt\u00e1k} \\ & & & & & & / \text{ar\u00e1nya norm\u00e1l\u00e1llapotban/} \end{aligned}$$

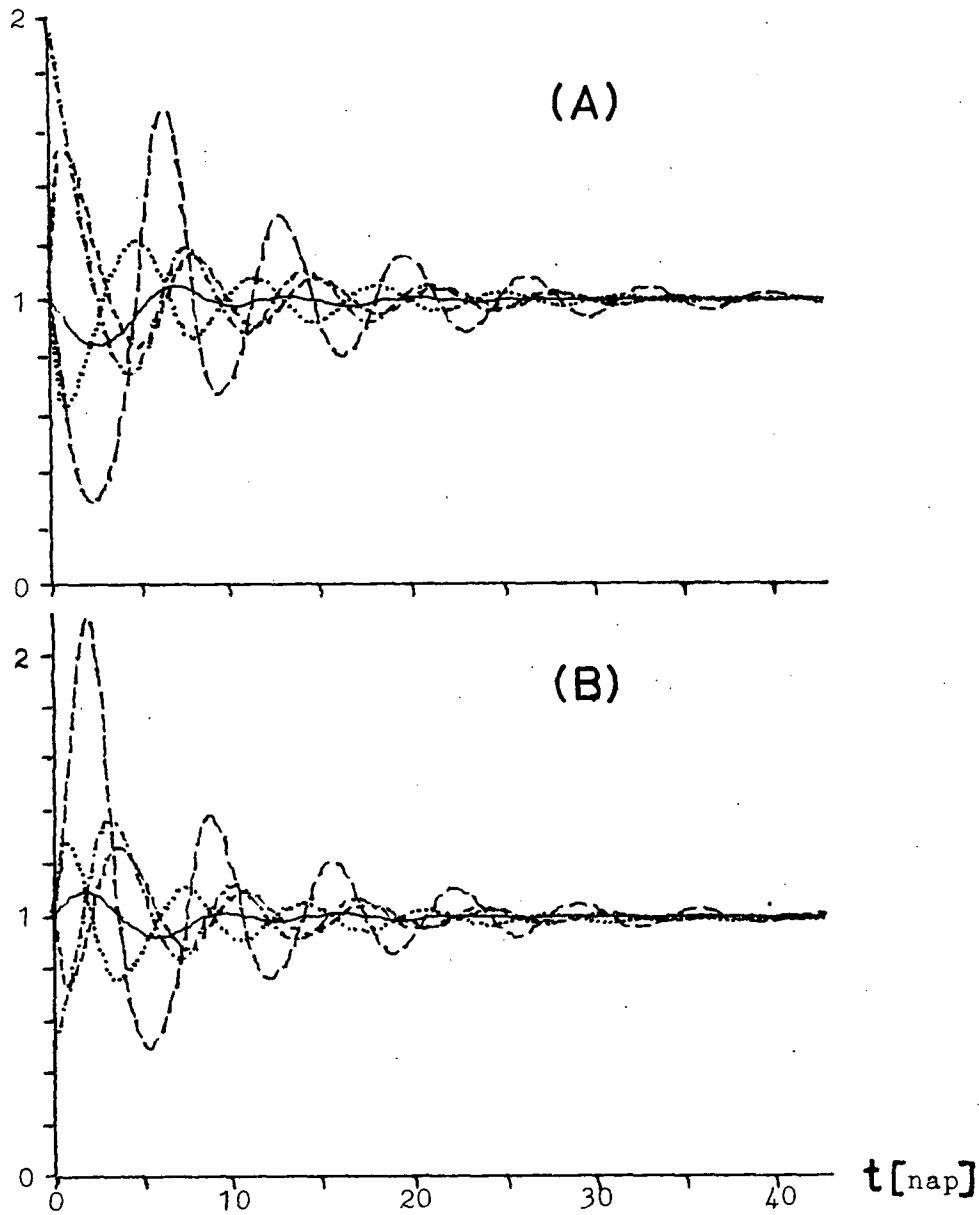
rel\u00e1ci\u00f3k, ahol a \* fel\u00fcld\u00edj\u00e9s az egyensulyi \u00e9rt\u00e9kre utal. A fenti felt\u00e9telek teljes\u00edt\u00e9se ut\u00e1n megmaradt szabads\u00e1gi fokok tekintet\u00e9ben a param\u00e9terek v\u00e1laszt\u00e1sa \u00f6nk\u00e9nyes volt.

A 2. \u00e1bra az egyensulyi \u00e1llapot\u00e1ból a t=0 id\u0151pillanatban k\u00e9tf\u00e9lek\u00e9ppen kimozd\u00edtott rendszer kinetik\u00e1j\u00e1nak szimul\u00e1ci\u00f3j\u00e1val kapott eredm\u00e9nyeket mutatja /P<sub>2</sub>(t) kiv\u00e9tel\u00e9vel/.

Az (A) esetben pillanatszer\u00fc thrombocyt\u00e1-input \u00e1ltal okozott ideiglenes thrombocytosis, a (B) esetben pedig hirtelen thrombocyt\u00e1-veszt\u00e9sb\u0151l ered\u0151 /ideiglenes/ thrombocytopeni\u00e1t szimul\u00e1ltunk. Az \u00e1llapotv\u00e1ltoz\u00f3kat a megfelel\u0151 egyensulyi \u00e9rt\u00e9kekkel norm\u00e1ltuk.

#### F\u00dcGGELEK: A Von Foerster-egyenlet \u00e9s approxim\u00e1ci\u00f3ja

Legyen egy popul\u00e1ci\u00f3ban a t id\u0151pontban a \u00e9s a+Δa k\u00f6zti \u00e9letkoru egyedek s\u00e1ma n(a,t)Δa+o(Δa) \u00e9s legyen τ>0 az egyedek maxim\u00e1lis lehets\u00e9ges \u00e9letkora. Ez esetben n(0,t) a sz\u00fclet\u00e9si sebess\u00e9g, azaz a 0 \u00e9letkoru egyedek keletkez\u00e9si sebess\u00e9ge, n(τ,t) a maxim\u00e1lis \u00e9letkoru egyedek popul\u00e1ci\u00f3b\u00f3l val\u00f3 kil\u00e9p\u00e9si sebess\u00e9ge \u00e9s N(t)=∫<sub>0</sub><sup>τ</sup>n(a,t)da a teljes popul\u00e1ci\u00f3 m\u00e9rete, azaz n(a,t) /mint 'a' függv\u00e9nye/ a popul\u00e1ci\u00f3 t id\u0151pontbeli kor szerinti megoszl\u00e1s\u00e1nak s\u00fcrt\u00e9sgf\u00fcggv\u00e9nye.



2. Ábra. Thrombocytopoesis-kinetika szimulált görbéi

(A): thrombocytosis, (B): thrombocytopenia

Görbék jelentése:  $\frac{C(t)}{C^*}$   $\frac{M(t)}{M^*}$   $\frac{P_1(t)}{P_1^*}$   $\frac{K(t)}{K^*}$   $\frac{T(t)}{T^*}$

Tegyük fel, hogy a  $t$  időpontban a és  $a+\Delta a$  közti életkoru egyedekek száma  $\Delta t$  idő elteltével az

$$[n(a,t)\Delta a + o(\Delta a)][1 + \gamma(t)\Delta t + o(\Delta t)]$$

értékre változik. Ekkor a populáció kor szerinti megoszlásának idő-

beli változását a Von Foerster [6] által megadott

$$\frac{\partial}{\partial a}n(a,t) + \frac{\partial}{\partial t}n(a,t) = \gamma(t)n(a,t), \quad a \in [0, \tau], \quad t \geq 0 \quad (F1)$$

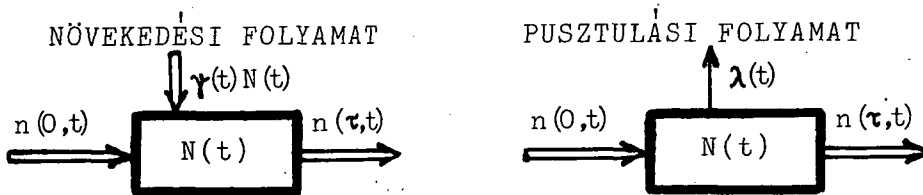
parciális differenciálegyenlet írja le. Könnyen ellenőrizhető, hogy (F1) megoldása a következő formula szerint fejezhető ki a peremfeltételekkel:

$$n(a,t) = \begin{cases} \exp\left(\int_0^t \gamma(s) ds\right) n(a-t, 0), & 0 \leq t \leq a \\ \exp\left(\int_{t-a}^t \gamma(s) ds\right) n(0, t-a), & t \geq a \end{cases} \quad (F2)$$

ahol  $n(a,0)$  ( $a \in [0, \tau]$ ) a kezdeti sűrűségfüggvény. Szintén egyszerűen származtatható (F1)-ből az alábbi integrált Von Foerster-egyenlet:

$$\dot{N}(t) = n(0,t) - n(\tau,t) + \gamma(t)N(t), \quad t \geq 0. \quad (F3)$$

$\gamma(t) \geq 0$  esetben növekedési,  $\gamma(t) = -\lambda(t) \leq 0$  esetben pedig pusztulási folyamatról beszélünk; (F3) mindkét esetben egy-egy kompartment-modell egyenletének tekinthető, amelyek sémája az F1. ábrán látható.



F1. Ábra

(A nyilak jelentése ugyanaz, mint az 1. ábránál)

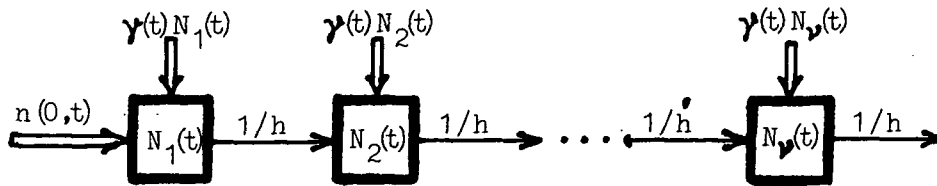
Tekintsük most a  $[0, \tau]$  intervallum  $h = \tau/v$  lépésközzel való ekvidisztáns beosztását és jelölje  $N_i(t)$  az  $i$ -edik kor-intervallumba eső egyedek számát. Ekkor teljesülnek az (F3)-mal analóg

$$\dot{N}_i(t) = n((i-1)h, t) - n(ih, t) + \gamma(t)N_i(t), \quad t \geq 0$$

egyenletek, melyekből az  $N_i(t) = \int_{ih-h}^{ih} n(a,t) da + n(ih, t)h$ ,  $i=1, \dots, v$ , approximáció alkalmazásával a következő közelítő közönséges differenciálegyenletrendszer nyerjük:

$$\dot{N}_i(t) \approx \frac{1}{h}N_{i-1}(t) - \frac{1}{h}N_i(t) + \gamma(t)N_i(t), \quad i=1, \dots, v, \quad (F4)$$

ahol  $N_0(t) = hn(0,t)$ . Az (F4) integrálásával nyert  $\tilde{N}_i(t)$  közelítő megoldásokból  $N(t)$  közelítését a  $\sum_{i=1}^v \tilde{N}_i(t)$  összegzéssel kapjuk. Megjegyezzük, hogy a fenti közelítés lényegében ekvivalens az egyenesek módszerének [1] az (F1) parciális differenciálegyenletre való alkalmazásával, amelyre a konvergencia ( $h \rightarrow 0$ ) bizonyított. Azonban az (F4) közelítő egyenleteknek egy kompartment-modell is megfeleltethető, melynek sémáját az F2. ábrán láthatjuk.



F2.Ábra

Irodalom

- [1] Berezin I.S., Zhidkov N.P.: Computing Methods, Vol. I. Pergamon Press, Oxford, 1965.
- [2] Eller J., Györi I., Zöllei M., Krizsa F.: A mathematical model of thrombopoiesis. Abstracts of the 19th Congress of the International Society of Haematology, Budapest, Aug. 1-7, 1982, p. 343.
- [3] Györi I., Eller J., Zöllei M., Krizsa F.: Properties of a mathematical model of thrombopoiesis based on the Von Foerster approach. Proc. IFIP TC7 Working Conf., Moscow, 1982 /eds. G.I. Marchuk, L.N. Belykh/ North Holland, Amsterdam. /megjelenés alatt/
- [4] Krizsa F., Kelemen E., Cserháti I., Lajtha L.: Specific thrombopoietic inhibition by syngeneic platelet homogenates. Biomedicine 27: 145-148, 1977.
- [5] Марчук Г.И.: Математические модели в иммунологии. Наука, Москва, 1980, pp. 200-206.
- [6] Von Foerster H.: Some remarks on changing populations. In: The Kinetics of Cellular Proliferation /ed. F. Stohlman Jr./ Grune & Stratton, New York - London, 1959, pp. 382-407.
- [7] Wichmann H.-E., Gerhardt M.D., Spechtmeyer H., Gross R.: A mathematical model of thrombopoiesis in rats. Cell Tissue Kinet. 12: 551-567, 1979.
- [8] Wichmann H.-E., Gerhardt M.D.: Platelet survival curves in man considering the splenic pool. J. Theor. Biology 88: 83-101, 1981.