



MARIA WAŻEWSKA-CZYŻEWSKA i ANDRZEJ LASOTA (Kraków)

Matematyczne problemy dynamiki układu krwinek czerwonych

0. Wstęp. Celem pracy jest konstrukcja modelu procesu tworzenia się i rozpadu krwinek czerwonych, uwzględniającego w jak najszerszym wymiarze dostępny biologiczno-lekarski materiał eksperymentalny.

Praca składa się z czterech części. W części pierwszej podane są podstawowe fakty biologiczne, umożliwiające czytelnikowi niespecjaliście orientację w mechanizmie tworzenia się i rozpadu krwinek. Część druga poświęcona jest konstrukcji modelu analitycznego, który ogólnie rzecz biorąc, składa się z liniowego równania różniczkowego cząstkowego rzędu pierwszego i nieliniowego równania całkowego. W części trzeciej podane są pewne najprostsze własności matematyczne tego modelu i wynikające stąd biologiczne konsekwencje. W części czwartej przedstawiony jest model zredukowany, który daje się opisać przez nieliniowe równanie różniczkowe zwyczajne rzędu pierwszego z opóźnionym parametrem. Własności tego prostego na pozór równania są interesujące zarówno z matematycznego, jak i biologicznego punktu widzenia. W szczególności dowód istnienia rozwiązań okresowych wymaga tu zastosowania niebanalnej wersji twierdzenia o punktach stałych. Problem stabilności tego okresowego rozwiązania jest otwarty. Zagadnienie to jest o tyle ważne, że istnienie stabilnego okresowego rozwiązania dawałoby teoretyczne wytłumaczenie pewnego typu chorób krwi.

1. Wprowadzające uwagi biologiczno-medyczne. Krwinki czerwone, czyli tak zwane erytrocyty, powstają w szpiku kostnym. Komórką macierzystą erytrocytu jest niezróżnicowana komórka szpiku. Pod wpływem specyficznej substancji o charakterze zbliżonym do hormonów, tak zwanej erytropoetyny, niezróżnicowana komórka szpiku zaczyna syntetyzować hemoglobinę i tym samym przekształcać się w erytrocyt. Proces ten wymagający jeszcze dodatkowych podziałów komórki, a w końcu wydalenia jej jądra trwa kilka dni (w warunkach normalnych 3–4 dni). Opuszczając szpik kostny nowo narodzony erytrocyt przedostaje się do krążenia.

W miarę upływu czasu w krążących erytrocytach wyczerpują się ich rezerwy enzymatyczne i energetyczne. Dochodzi do zmian degeneracyjnych. Zmienia się struktura molekularna błony komórkowej. Erytrocyt ulega procesowi starzenia,

a w końcu obumiera i zostaje z krążenia eliminowany. U zdrowego człowieka czasokres przeżycia krwinki czerwonej wynosi około 120 dni.

W warunkach chorobowych erytrocyty mogą ginąć po krótszym okresie czasu. Tak na przykład krwinki ludzi obarczonych pewnymi defektami genetycznymi, warunkującymi inną strukturę biochemiczną, starzeją się szybciej niż krwinki normalne. W innych schorzeniach, o charakterze nabytym, czynniki zewnątrzkrwinkowe uszkadzające erytrocyty mogą niszczyć również krwinki młode.

Zauważono, że w organizmie człowieka zdrowego, przebywającego w stałych warunkach, istnieje bardzo silna tendencja do utrzymywania ilości krążących erytrocytów na stałym poziomie. Nagłe zmniejszenie tej ilości, na przykład wskutek upustu krwi czy też gwałtownego nasilenia procesu niszczenia erytrocytów, prowadzi do wyraźnego pobudzenia procesu ich tworzenia w szpiku kostnym [12]. Od momentu zmiany ilości krążących erytrocytów do momentu pojawienia się przeciwstawnej odpowiedzi wyrównawczej w formie np. wzrostu ilości erytrocytów po jej uprzednim spadku, musi upłynąć pewien czas, potrzebny do przekształcenia niezróżnicowanej komórki szpiku w dojrzały erytrocyt. Układ krwinek czerwonych działa więc na zasadzie sprzężenia zwrotnego z opóźnionym parametrem. Należy jednak dodać, że optimum, do jakiego ten układ steruje, może również ulec zmianie. Podstawową bowiem funkcją dojrzałych krwinek czerwonych jest zaopatrywanie organizmu w tlen. Jeśli zapotrzebowanie na tlen się zwiększy (np. podczas wypraw wysokogórskich, chorób narządu oddechowego etc.), układ krwiotwórczy również podnosi produkcję erytrocytów. Fakty te z eksperymentalnego punktu widzenia są dość dobrze zbadane ([6], [11]).

Przedstawiony powyżej materiał doświadczalny stał się podstawą prób matematycznego prognozowania przebiegu zachowania się ilości erytrocytów w zależności od zakłóceń, jakim uległ układ krwinek czerwonych. Interesujące rozważania dotyczące tego problemu czytelnik może znaleźć w pracach [3], [5], [7], [10], [11].

2. Ogólny opis modelu. Celem obecnej pracy jest podanie modelu, który przy wprowadzeniu możliwie małej ilości stałych, posiadających określony sens biologiczny, dawałby możliwie wszechstronne możliwości prognozowania przebiegów ilości krwinek. Podstawową ideą jest skojarzenie dobrze znanego równania Von Foerстера [3] z warunkiem całkowym (7) określającym charakter sprzężenia zwrotnego.

Oznaczmy przez $N(t, a)$ ilość krwinek czerwonych w krwiobiegu, które w chwili t nie przekraczają wieku a . Przez $N(t) = \lim_{a \rightarrow \infty} N(t, a)$ oznaczmy ogólną ilość krwinek. Wówczas funkcja:

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

jest gęstością rozkładu wiekowego krwinek i spełnia warunek:

$$(1) \quad \int_0^{\infty} n(t, s) ds = N(t).$$

Obrazowo można powiedzieć, i jest to tym precyzyjniejsze, im jednostka czasu jest krótsza, że $n(t, a)$ jest ilością krwinek w wieku a .

Krwinki, które w chwili t były w wieku a , są w chwili $t+h$ w wieku $a+h$. Różnica: $n(t, a) - n(t+h, a+h)$ oznacza więc ilość krwinek w wieku a , które zginęły w przedziale czasowym $(t, t+h)$. Intensywność $i(t, a)$ destrukcji krwinek w wieku a w chwili t określamy przez przejście graniczne:

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

iloraz

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

oznacza prawdopodobieństwo, że krwinka, która w chwili t jest w wieku a , zginie do chwili $t+1$. Nazwijmy go współczynnikiem destrukcji.

Z naszych definicji mamy

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

korzystając z twierdzenia o wartości średniej

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

otrzymujemy stąd natychmiast

$$(2) \quad \frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial a} = -\lambda(t, a)n.$$

Jest to równanie znalezione przez H. Von Foerстера jeszcze w 1959 roku [3] i używane przez H. G. Weissą i G. Zajicką [11] w nieco zmodyfikowanej postaci. Z powyższego wyprowadzenia widać, że jest ono wyłączną konsekwencją definicji współczynnika destrukcji.

Funkcja $n(t, a)$ dla $a = 0$ ma jeszcze jedną prostą interpretację biologiczną. Jest ona równa produkcji krwinek $p(t)$ w chwili t przypadającej na jednostkę czasu. Mamy więc:

$$(3) \quad n(t, 0) = p(t).$$

Równanie (2) oraz warunek początkowy (3) wystarczają dla wyznaczenia funkcji $n(t, a)$ przy znanym $p(t)$. Uzyskujemy w ten sposób pierwszą część modelu: sprzężenie pomiędzy produkcją krwinek p i gęstością rozkładu n . Symbolicznie można je zapisać za pomocą strzałki narysowanej linią ciągłą



Dla znalezienia sprzężenia zwrotnego zaznaczonego na rysunku linią przerywaną zaczniemy od definicji stopnia pobudzenia układu krwinkotwórczego. Pochodna

$\frac{dp(t)}{dt}$ oznacza przyrost produkcji układu krwinkotwórczego w jednostce czasu.

Iloraz

$$(4) \quad S(t) = \frac{1}{p(t)} \frac{dp}{dt}$$

oznacza przyrost produkcji takiej części układu krwinkotwórczego, która daje produkcję jednostkową. Będziemy go nazywali *stopniem pobudzenia układu krwinkotwórczego*. Wiadomo, że zmiana ilości krwinek w krwiobiegu powoduje pobudzenie (lub zahamowanie) układu krwinkotwórczego, który po czasie potrzebnym na wykształcenie dojrzałego erytrocytu zmienia efektywnie produkcję krwinek. Charakter tej zależności nie jest w swym aspekcie ilościowym wyczerpująco eksperymentalnie zbadany. Ponieważ naszym celem jest konstrukcja modelu możliwie prostego, przyjmijmy, że stopień pobudzenia układu krwinkotwórczego $S(t)$ jest proporcjonalny do zmiany ogólnej ilości krwinek w krwiobiegu:

$$(5) \quad S(t) = -\frac{d}{dt} \gamma N(t-h),$$

gdzie γ jest współczynnikiem proporcjonalności, a przez h oznaczono opóźnienie, z jakim działa układ krwinkotwórczy. Z wzoru (5) od razu widać, że ubytkowi krwinek odpowiada wzrost pobudzenia, a przyrostowi krwinek jego zahamowanie. Wzór ten pozwala znaleźć poszukiwane sprzężenie zwrotne.

Istotnie, korzystając z (4) i (5) mamy:

$$(6) \quad \frac{d}{dt} p(t) = -p(t) \frac{d}{dt} \gamma N(t-h),$$

a stąd

$$(7) \quad p(t) = \varrho e^{-\gamma N(t-h)},$$

gdzie ϱ jest stałą całkowania. Zestawiając wzory (1), (2), (3) i (7) dostajemy:

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

$$(8) \quad n(t, 0) = p(t), \quad (b)$$

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

Jest to poszukiwany układ ze sprzężeniem zwrotnym. Występują w nim trzy współczynniki λ , ϱ , γ . Znaczenie λ zostało podane przy wyprowadzaniu równania (2). Jest to prawdopodobieństwo, że krwinka, która w chwili t jest w wieku a , zginie do chwili $t+1$. Współczynnik γ charakteryzuje pobudliwość układu krwinkotwórczego. Jego znaczenie biologiczne łatwo wynika z wzoru (6); jest to względny przyrost produkcji układu krwinkotwórczego $\Delta p/p$ spowodowany jednostkową

zmianą ilości krwinek w jednostce czasu. Znaczenie współczynnika ϱ jest bardziej skomplikowane. Związane jest ono z zapotrzebowaniem organizmu na tlen. Im to zapotrzebowanie jest większe, tym większy jest współczynnik ϱ . Dokładny charakter tej zależności zostanie wyjaśniony w dalszej części pracy dotyczącej modelu zredukowanego.

3. Własności matematyczne modelu i wynikające stąd biologiczne konsekwencje

3.1. Rozwiązanie stacjonarne, postać współczynnika λ . Znajdziemy teraz stacjonarne (niezależne od czasu) rozwiązanie układu (8). Ponieważ $n(t, a)$, $p(t)$ oraz $\lambda(t, a)$ w rozwiązaniu stacjonarnym nie zależą od czasu, położmy:

$$n(t, a) = \bar{n}(a), \quad p(t) = \bar{p} \quad \text{oraz} \quad \lambda(t, a) = \bar{\lambda}(a).$$

Mamy wtedy:

$$(9) \quad \bar{n}(a) = \bar{p} \exp \left\{ - \int_0^a \bar{\lambda}(s) ds \right\},$$

oraz

$$(10) \quad \bar{p} = \varrho \exp \left\{ - \gamma \bar{p} \int_0^\infty \exp \left[- \int_0^a \bar{\lambda}(s) ds \right] da \right\}.$$

Oznaczmy przez $E(\sigma)$ rozwiązanie równania przestępnego

$$(11) \quad -\sigma E + e^{-E} = 0 \quad \text{dla} \quad \sigma > 0.$$

Kilka interesujących wartości funkcji $E(\sigma)$ podano w tablicy I. Za pomocą funkcji $E(\sigma)$ szukane rozwiązanie stacjonarne wyraża się wzorem

$$\bar{n}(a) = \frac{1}{\gamma c} E \left(\frac{1}{\gamma c} \right) \exp \left\{ - \int_0^a \bar{\lambda}(s) ds \right\},$$

gdzie

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

Dla dalszego badania rozwiązania stacjonarnego ważna jest postać funkcji $\bar{\lambda}(a)$, która decyduje o charakterze rozwiązania. Powinna ona być wygodna z punktu widzenia analitycznego, a równocześnie dobrze zgadzać się z danymi doświadczalnymi. Okazuje się, że oba te warunki spełnia znana od dawna w teorii śmiertelności i używana także w teorii niezawodności krzywa Gomperta [2] postaci:

$$(12) \quad \bar{\lambda}(a) = K e^{\alpha a}.$$

Jest przy tym godnym uwagi fakt, że pewne ogólne zasady teorii niezawodności stosują się również do zjawiska rozpadu krwinek. W takim ujęciu stała K oznacza współczynnik destrukcji krwinek w chwili początkowej, natomiast stałą α stanowiącą logarytm naturalny względnego współczynnika destrukcji w jednostce czasu:

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

można zinterpretować jako „podatność erytrocytów na rozpad”, zależną od ich wieku.

Z (12) i (9) dostajemy:

$$(13) \quad n_0(a) \stackrel{\text{def}}{=} \frac{n(a)}{n(0)} = \exp \left\{ -\frac{K}{\alpha} [\exp(\alpha a) - 1] \right\}.$$

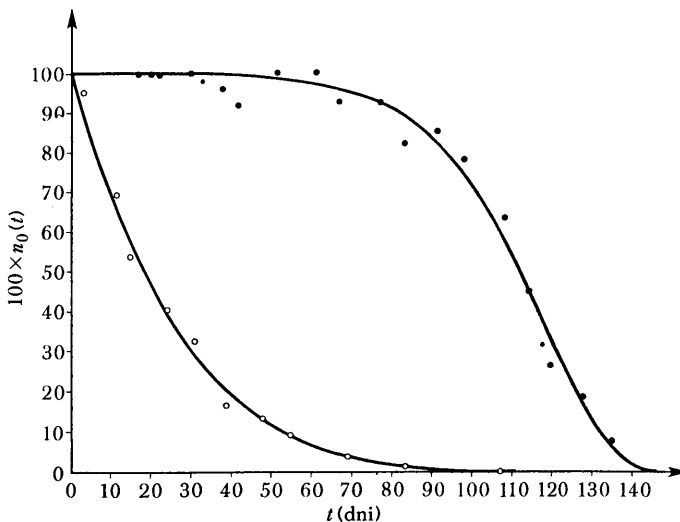
Funkcję $n_0(a)$ będziemy nazywać *unormowanym rozwiązaniem stacjonarnym*.

Rozpatrzmy teraz funkcję $n_0(t)$, która powstaje przez formalną zamianę zmiennej a na t . Można jej nadać ważną z punktu widzenia eksperymentalnego interpretację. Jeżeli w chwili $t = 0$ oznaczymy (np. za pomocą znacznika izotopowego) krwinki, których wiek a w tej chwili był równy zeru, to $n_0(t)$ będzie przedstawiać stosunek ilości krwinek, które dotrwały do chwili t , do ogólnej (wstępnej) ilości krwinek oznaczonych, czyli tak zwaną „krzywą rozpadu populacji jednowiekowej erytrocytów”.

Zgodnie z wzorem (13) mamy:

$$(13a) \quad n_0(t) = \exp \left\{ -\frac{K}{\alpha} [\exp(\alpha t) - 1] \right\}.$$

Rodzina funkcji (13a) zależna od parametrów K i α pozwala na dobre przybliżanie wykresów eksperymentalnych. Przykład takiego przybliżenia przedstawiono na ry-



Rys. 1. Krzywe rozpadu populacji jednowiekowej erytrocytów

●—● zdrowy mężczyzna: $K = 3,467 \cdot 10^{-5}$, $\alpha = 6,344 \cdot 10^{-2}$
 ○—○ niedokrwistość sierpowata: $K = 3,404 \cdot 10^{-2}$, $\alpha = 8,887 \cdot 10^{-3}$

sunku 1. Analizie poddano tu dwie krzywe otrzymane przez Shemina i Rittenberga [9] kolejno u zdrowego mężczyzny i chorego na tak zwaną niedokrwistość sierpowatą charakteryzującą się znacznym skróceniem czasu przeżywania erytrocytów. Kropki oznaczają punkty otrzymane z pomiaru, a linie ciągłe krzywe teoretyczne, dane wzorem (13a) dla danych pod rysunkiem wartości K i α , dopasowane metodą

najmniejszych kwadratów. Widać dobrą zgodność krzywych z punktami doświadczalnymi.

Uzyskiwanie eksperymentalne krzywych jednowiekowych łączy się z koniecznością stosowania trudnych technik izotopowych. Ponadto, ponieważ wbudowanie znacznika w nowo powstające krwinki wymaga pewnego czasu (normalnie około 10, a w stanach chorobowych w przybliżeniu 3–14 dni), otrzymane wykresy nie są nigdy dokładnie „jednowiekowe”. Dobrze więc, że parametry K i α można wyznaczać nie tylko w przedstawiony powyżej sposób, ale również wykorzystując znacznie łatwiejsze do eksperymentalnego wyznaczania „krzywe rozpadu krwinek różnowiekowych”. Sposób uzyskiwania takich krzywych jest następujący:

1) w dniu $t = 0$ pobiera się porcję krwinek znajdujących się aktualnie w krążeniu (reprezentatywną pod względem rozkładu wiekowego dla całkowitej populacji aktualnie krążących krwinek);

2) uzyskaną porcję znaczy się radioizotopem i wprowadza z powrotem do krążenia;

3) w kolejnych dniach wyznacza się ilość krwinek znaczonych, które przeżyły do tegoż dnia; wreszcie

4) oblicza się iloraz ilości krwinek znaczonych, które przeżyły do dnia t , przez ogólną ilość krwinek znaczonych wprowadzonych do ustroju w dniu $t = 0$. Wykres krwinek różnowiekowych przedstawiony jest przez funkcję:

$$(14) \quad N_1(t) = \frac{1}{N} \int_t^{\infty} \bar{n}(s) ds, \quad N = \int_0^{\infty} \bar{n}(s) ds.$$

Korzystając z wzoru (13) funkcję $N_1(t)$ można zapisać w postaci:

$$(14a) \quad N_1(t) = \frac{-\text{Ei}\left(-\frac{K}{\alpha} e^{at}\right)}{-\text{Ei}\left(-\frac{K}{\alpha}\right)},$$

gdzie Ei oznacza funkcję wykładniczo całkową.

Oznaczając przez T średni czas życia krwinek:

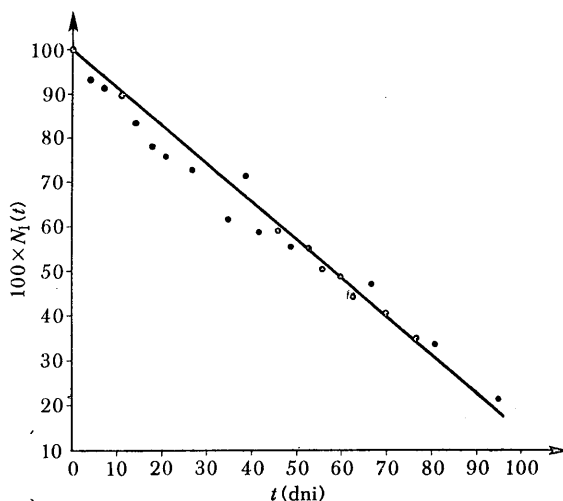
$$(15) \quad T = \int_0^{\infty} n_0(t) dt = \frac{1}{\alpha} e^{\frac{K}{\alpha}} \left[-\text{Ei}\left(-\frac{K}{\alpha}\right) \right]$$

możemy zapisać (14a) w prostszej postaci:

$$(14b) \quad N_1(t) = \frac{e^{\frac{K}{\alpha}}}{\alpha T} \left[-\text{Ei}\left(-\frac{K}{\alpha} e^{at}\right) \right].$$

Rodzina funkcji (14a) zależna od parametrów K i α pozwala również na dobre przybliżenie wykresów eksperymentalnych. Przykład takiego przybliżenia pokazano na rysunku 2. Kropki przedstawiają dane eksperymentalne uzyskane przez pierw-

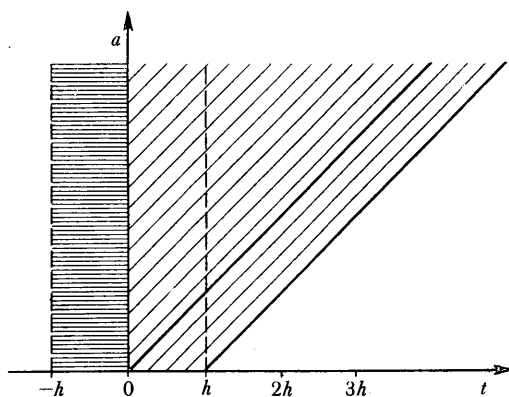
szego z autorów podczas badania rozpadu populacji różnowiekowej erytrocytów za pomocą radioizotopu chromu (^{51}Cr) u zdrowego mężczyzny. Linia ciągła przedstawia rozwiązanie równania (14a) dla $K = 3,200 \cdot 10^{-6}$ i $\alpha = 8,292 \cdot 10^{-2}$,



Rys. 2. Krzywa rozpadu populacji różnowiekowej erytrocytów

dopasowane metodą najmniejszych kwadratów. Widać dobrą zgodność krzywej z punktami doświadczalnymi.

3.2. Rozwiązania niestacjonarne. Znalazienie ogólnego rozwiązania układu (8) dla $t > 0$ wymaga, zgodnie z równaniem (8c), znajomości nie tylko współczynników λ, γ, ϱ , ale także znajomości samego rozwiązania dla $t \leq 0$ (albo przynajmniej dla



Rys. 3. Rozwiązanie układu (8) metodą charakterystyk

$-h \leq t \leq 0$). Jest to ogólna własność układów z opóźnionym parametrem. Ma ona w tym przypadku prosty sens biologiczny, ponieważ przebieg zmian ilości krwinek dla $t > 0$ uwarunkowany jest zachowaniem się tej wielkości w chwilach wcześniejszych.

Przedstawiamy teraz metodę efektywnego rozwiązania układu (8). Znajomość funkcji $n(t, a)$ dla $-h \leq t \leq 0$, $0 \leq a$, to jest w pasie zakreskowanym poziomo na rysunku 3, pozwala na znalezienie funkcji $p(t)$ dla $0 \leq t \leq h$. Wystarczy w tym celu użyć wzoru (8c). Położmy:

$$(16) \quad m(a) = n(0, a).$$

Korzystając z metody charakterystyk, znajdujemy z łatwością postać rozwiązania równania (8a) wyznaczonego przez warunki (8b), oraz (16). Mamy mianowicie:

$$(17) \quad n(t, a) = m(a-t) \exp \left\{ - \int_0^t \lambda(s, a+s-t) ds \right\} \quad \text{dla} \quad 0 \leq t \leq a; 0 \leq a,$$

$$(18) \quad n(t, a) = p(t-a) \exp \left\{ - \int_0^a \lambda(t+s-a, s) ds \right\} \quad \text{dla} \quad t-h \leq a \leq t; 0 \leq a.$$

Wzory te dają rozwiązanie w obszarze zakreskowanym na rysunku 3 liniami skośnymi, a więc w szczególności w pasie $0 \leq t \leq h$, $0 \leq a$. Teraz znowu korzystając ze wzoru (8c) znajdujemy $p(t)$ dla $h \leq t \leq 2h$. Metoda charakterystyk pozwala przedłużyć rozwiązanie na pas $h \leq t \leq 2h$, $0 \leq a$. W ten sposób, krok po kroku, można znaleźć rozwiązanie dla wszystkich $0 \leq t$, $0 \leq a$. Proces ten nie jest trudny do zrealizowania za pomocą maszyn cyfrowych. Okazuje się, że otrzymane w ten sposób przebiegi rozkładów wiekowych erytrocytów $n(t, a)$ w stanach niestacjonarnych są interesujące z medycznego punktu widzenia. Mogą one służyć jako podstawa teoretyczna do analizy zagadnienia, czy i w jakim stopniu, wstępny rozkład wiekowy erytrocytów może wpływać na zachowanie się krzywych przeżycia krwinek różnowiekowych uzyskiwanych metodami izotopowymi. Zagadnieniu temu będzie poświęcona osobna publikacja.

Badanie analityczne układu (8) dla długich przedziałów czasowych jest dość trudne, a w szczególności nie jest łatwe podanie twierdzeń opisujących zachowanie się asymptotyczne rozwiązań. Istnieje np. podejrzenie, że układ (8) może mieć rozwiązanie okresowe względem t przy λ , ϱ i γ niezależnych od czasu. Rozwiązania takie mogą się pojawić, jeśli h jest dostatecznie duże. Nie ma jednakże jeszcze dowodu istnienia tych rozwiązań.

4. Model zredukowany

4.1. W wielu przypadkach interesuje nas przede wszystkim zachowanie się ogólnej ilości krwinek w czasie, to jest funkcji $N(t)$. Mając to na uwadze wprowadźmy współczynnik:

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

Wyrażenie w liczniku oznacza ilość krwinek, które zostały zniszczone w jednostce czasu, a mianownik oznacza całkowitą ilość krwinek w krwioobiegu. Tak więc μ jest prawdopodobieństwem zniszczenia krwinki w jednostce czasu.

Całkując względem a równanie (2) w przedziale $[0, \infty)$ dostajemy:

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

Uwzględniając wzór (1) $\left(\int_0^{\infty} n(t, s) ds = N(t)\right)$ można pierwszy składnik napisać w postaci

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

Wykonując całkowanie drugiego składnika i przyjmując naturalne z punktu widzenia biologicznego założenie, że $\lim_{a \rightarrow \infty} n(t, a) = 0$, mamy

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

Stąd i z definicji współczynnika μ dostajemy ostatecznie:

$$(19) \quad \frac{d}{dt} N(t) = -\mu N(t) + \varrho e^{-\gamma N(t-h)}.$$

Jest to poszukiwane równanie dla ogólnej ilości krwinek w krwioobiegu, uwzględniające sprzężenie zwrotne. Zawiera ono 4 stałe specyficzne: μ, ϱ, γ, h , których interpretację już znamy.

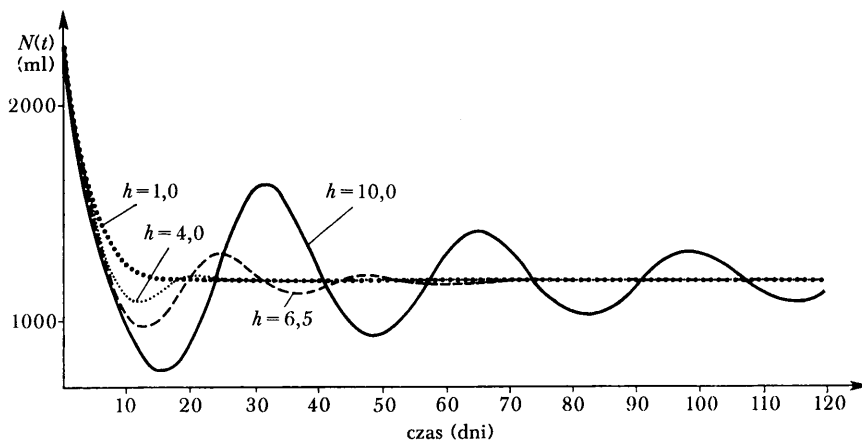
Zauważmy teraz, że przez zmianę jednostki czasu i jednostki objętości można ilość stałych zredukować do dwu. Przyjmujemy mianowicie

$$(20) \quad u(x) = \gamma N\left(\frac{x}{\gamma \varrho}\right); \quad \sigma = \frac{\mu}{\gamma \varrho}; \quad r = h \varrho \gamma$$

i dostajemy

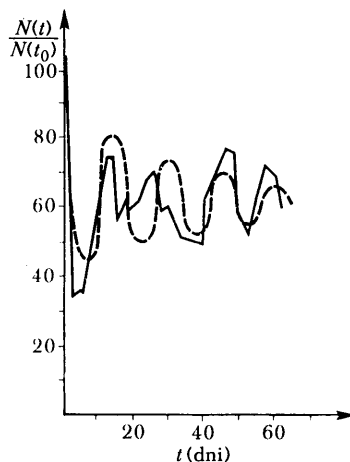
$$(21) \quad \frac{du(x)}{dx} = -\sigma u(x) + e^{-u(x-r)}; \quad \sigma > 0; \quad r > 0.$$

4.2. Eksperymentalna weryfikacja układu zredukowanego. Równanie (19) daje się łatwo całkować numerycznie, co pozwala wygodnie porównywać wyniki teoretyczne z danymi eksperymentalnymi. Zanim jednak przejdziemy do tego typu porównań, warto na prostym przykładzie przyrzeć się przebiegowi rozwiązań równania (19). Rysunek 4 przedstawia rozwiązania tego równania odpowiadające sytuacji, w której znalazł się ustrój, gdy nagle w chwili $t = 0$ wzrósł dziesięciokrotnie współczynnik destrukcji μ . Taka sytuacja jest możliwa na przykład w ostrej kryzie hemolitycznej. Dla $t < 0$ $N(t)$ jest równe rozwiązaniu stacjonarnemu, które odpowiada wielkościom: $\mu_1 = 0,01$ dzień⁻¹, $\gamma = 0,0015$ ml⁻¹, $\varrho = \mu N e^{\gamma N} = 724,5$ ml/dzień, $N = 2300$ ml. Przyjęte wartości N i μ stanowią wartości normalne dla zdrowego człowieka. Przyjęta wartość γ została ustalona na podstawie próby porównania krzywych eksperymentalnych i teoretycznych. Dla $t > 0$ rysunek przedstawia rodzinę rozwiązań



Rys. 4. Rozwiązania równania (19) odpowiadające kryzie hemolitycznej

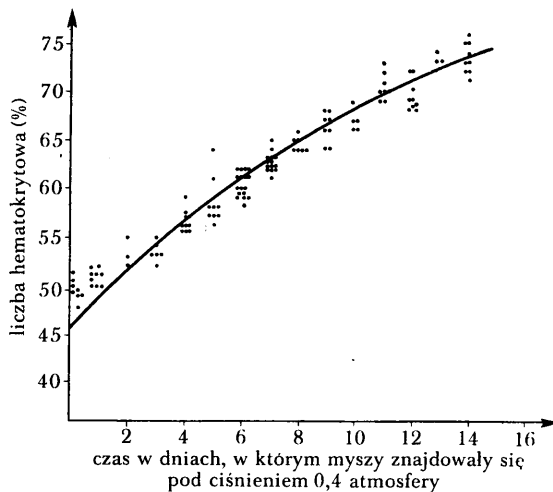
odpowiadającą tej samej wartości początkowej $N = 2300$ ml i tym samym, podanym wyżej, współczynnikom γ i ϱ przy różnych wartościach opóźnienia h i przy $\mu_2 = 0,1$ dzień⁻¹. Jak widać, wszystkie krzywe dążą do tego samego stanu równowagi. Zbieżność ta jest tym szybsza, im h jest mniejsze. Dla bliskiej normie fizjologicznej wartości czasu opóźnienia $h = 4$ dni widać wyraźnie oscylacje o okresie około 20 dni, co dobrze zgadza się ze spostrzeżeniami eksperymentalnymi [8]. Nowym stanem równowagi jest $N = 1189$ ml. Widać więc, że przy dziesięciokrotnym wzroście współczynnika destrukcji ogólna ilość krwinek uległa zaledwie dwukrotnemu zmniejszeniu. Jest to również fakt obserwowany eksperymentalnie [12]. Ilustruje on dużą stabilność reakcji adaptacyjnych ustroju. Zbieżność teorii z doświadczeniem została tu osiągnięta głównie dzięki przyjęciu sprzężenia zwrotnego, postaci (8c), między stanem ilości krwinek czerwonych i ich produkcją.



Rys. 5. Eksperymentalny i teoretyczny przebieg oscylacji ilości erytrocytów przy sztucznie wzbudzonej niedokrwistości hemolitycznej

Na rysunku 5 przedstawiono rozwiązanie równania (19) bliskie konkretnym wynikom eksperymentalnym uzyskanym w pracy [8]. Eksperyment ten polegał na podawaniu królikom przeciwciał skierowanych przeciwko ich własnym krwinkom, co powodowało wyraźny wzrost współczynnika μ . Krzywa ciągła odpowiada wynikom eksperymentalnym. Krzywa przerywana jest rozwiązaniem równania (19), które odpowiada wartościom: $h = 4,5$ dnia, $\varrho = 97,4$ ml/dzień, $N(t_0) = 67,5$ ml, $\gamma = 0,067$ ml $^{-1}$, oraz $\mu_1 = 0,014$ dzień $^{-1}$ dla $t < 0$ i $\mu_2 = 0,140$ dzień $^{-1}$ dla $t \geq 0$. Warto zaznaczyć, że liczby h , μ_1 i N_0 odpowiadają znanym wartościom fizjologicznym królika. Dopasowanie krzywej nastąpiło przez odpowiedni dobór współczynnika γ , oraz współczynnika μ_2 . Współczynnik γ po pomnożeniu przez wielkość równą ilorazowi erytrocytów zdrowego człowieka przez ilość krwinek królika jest bliski wartości współczynnika γ użytej przy konstrukcji rysunku 4.

Kolejną próbę przybliżenia wyników doświadczalnych przez rozwiązanie równania (19) pokazano na rysunku 6. Dane eksperymentalne, przedstawione za pomocą kropek pochodzą z pracy [6]. Pokazują one zależność liczby hematokrytowej (czyli wartości wyrażającej procentową zawartość masy krwinkowej w jednostce objętości pełnej krwi) od czasu pobytu myszy BDF $_1$ w pomieszczeniu o wartości ciśnienia atmosferycznego obniżonej do 0,4 wartości nominalnej, a więc w warunkach obniżonego ciśnienia parcjalnego tlenu.



Rys. 6. Wzrost ilości erytrocytów spowodowany zwiększonym zapotrzebowaniem organizmu na tlen

Dopasowywanie rozwiązań równania (19) do przedstawionych danych eksperymentalnych wykonano przy założeniu, że w czasie trwania doświadczenia objętość krążącej krwi nie uległa zmianie; tylko bowiem w takim przypadku liczbę hematokrytową można uważać za reprezentatywną dla ilości krążących erytrocytów, którą określa równanie (19). W naszym modelu kinetyki układu krwinek czerwonych, zjawisku zwiększenia zapotrzebowania organizmu na tlen odpowiada wzrost współ-

czynnika ϱ . Najlepsze dopasowanie rozwiązania równania (19) do danych eksperymentalnych uzyskano przy tym dla wartości parametrów: $N_0 = 1,0$ ml (normalna objętość krążących erytrocytów zdrowej myszy), $\mu = 0,01$ dzień⁻¹, $\gamma = 1,15$ ml⁻¹, $\varrho_1 = 0,03$ ml/dzień dla $t < 0$, oraz $\varrho_2 = 0,20$ ml/dzień dla $t \geq 0$. Zgodność danych doświadczalnych i teoretycznych jest jak widać dobra, z wyjątkiem dwu pierwszych grup punktów eksperymentalnych uzyskanych bezpośrednio po umieszczeniu zwierząt w warunkach niedotlenienia. Ten natychmiastowy (mający miejsce już po upływie kilku godzin) wzrost liczby hematokrytowej nie był bowiem prawdopodobnie jedynie wyrazem zwiększenia ilości krążących erytrocytów. Mógł on nastąpić wskutek wyrzutu do krążenia krwinek zalegających w zbiorniku, jaki stanowi śledziona, albo też być wynikiem zagęszczenia krwi, spowodowanym wzmożeniem akcji oddechowej w warunkach zmniejszonego ciśnienia parcjalnego tlenu.

4.3. Własności asymptotyczne rozwiązań równania (21). Zaczniemy od dwu bardzo prostych twierdzeń dotyczących istnienia, jednoznaczności i ograniczoności rozwiązań. Równanie (21), jak każde równanie z opóźnionym parametrem, może być rozpatrywane wraz z warunkiem początkowym postaci

$$(22) \quad u(x) = \varphi(x) \quad \text{dla} \quad -r \leq x \leq 0, \quad .$$

gdzie φ jest daną funkcją określoną na odcinku $[-r, 0]$. Przez rozwiązanie równania (21) z warunkiem (22) rozumiemy funkcję u określoną i ciągłą w przedziale $[-r, \infty)$, która dla $-r \leq x \leq 0$ spełnia (22), a dla $x \geq 0$ jest różniczkowalna i spełnia (21).

TWIERDZENIE 1. *Dla każdej funkcji ciągłej φ , określonej w przedziale $[-r, 0]$, istnieje dokładnie jedno rozwiązanie równania (21) z warunkiem początkowym (22). Jeżeli $\varphi(x) \geq 0$ dla $-r \leq x \leq 0$, to $u(x) > 0$ dla $x > 0$.*

D o w ó d. Niezależnie od ogólnej teorii równań z opóźnionym parametrem można dowieść twierdzenia 1 prostą indukcją. Przy zadanych wartościach $u(x)$ dla $x \in ((n-1)r, nr]$ wartości $u(x)$ w przedziale $(nr, (n+1)r]$ wyznaczone są jednoznacznie na podstawie równania (21) wzorem

$$(23) \quad u(x) = u(nr)e^{-\sigma(x-nr)} + e^{-\sigma x} \int_{nr}^x e^{\sigma s - u(s-r)} ds.$$

Wzór ten pozwala więc na wyznaczenie i to jednoznacznie rozwiązania $u(x)$ krok po kroku na całej osi liczbowej. Widać również, że z warunku $\varphi(x) = u(x) \geq 0$ dla $x \in [-r, 0]$ wynika $u(x) > 0$ w każdym z następnych przedziałów.

TWIERDZENIE 2. *Dla każdej ciągłej funkcji początkowej (określonej na $[-r, 0]$) rozwiązanie równania (21) jest ograniczone na całej półprostej $x \geq -r$. Co więcej, u spełnia nierówność*

$$(24) \quad \frac{1}{\sigma} e^{-1/\sigma} < \liminf_{x \rightarrow \infty} u(x) \leq \limsup_{x \rightarrow \infty} u(x) < \frac{1}{\sigma}.$$

LEMAT. *Jeżeli dla pewnego rozwiązania u równania (21) zachodzą nierówności*

$$(25) \quad m < \liminf_{x \rightarrow \infty} u(x) \leq \limsup_{x \rightarrow \infty} u(x) < M,$$

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

$$(26) \quad \frac{1}{\sigma} e^{-M} \liminf_{x \rightarrow \infty} u(x) \leq \limsup_{x \rightarrow \infty} u(x) \frac{1}{\sigma} e^{-m}.$$

D o w ó d l e m a t u. Z warunku (25) wynika, że dla pewnego $\theta > 1$ oraz $L > 0$ zachodzi nierówność:

$$m/\theta \leq u(x) \leq \theta M \quad \text{dla} \quad x \geq L.$$

Z równania (21) otrzymujemy więc natychmiast

$$e^{-\theta M} \leq u'(x) + \sigma u(x) \leq e^{-m/\theta} \quad \text{dla} \quad x \geq L+r,$$

a stąd

$$\left(u(L_1) - \frac{1}{\sigma} e^{-\theta M} \right) e^{\sigma(L_1-x)} + \frac{1}{\sigma} e^{-\theta M} \leq u(x),$$

oraz

$$u(x) \leq \left(u(L_1) - \frac{1}{\sigma} e^{-m/\theta} \right) e^{\sigma(L_1-x)} + \frac{1}{\sigma} e^{-m/\theta} \quad \text{dla} \quad x \geq L_1 = L+r.$$

Przechodząc do granicy przy $x \rightarrow \infty$ dostajemy nierówność (26), co kończy dowód lematu.

D o w ó d t w i e r d z e n i a 2. Z równania (21) wynika, że $u'(x) \geq -\sigma u(x)$. Musi więc być

$$(27) \quad u(x) \geq \varphi(0) e^{-\sigma x} \geq -|\varphi(0)| \quad \text{dla} \quad x \geq 0.$$

Z równania (21) wynika również, że

$$u'(x) \leq -\sigma u(x) + e^{|\varphi(0)|} \quad \text{dla} \quad x \geq 0,$$

co pociąga za sobą

$$(28) \quad u(x) \leq \left(\varphi(0) - \frac{1}{\sigma} e^{|\varphi(0)|} \right) e^{-\sigma x} + \frac{1}{\sigma} e^{|\varphi(0)|}.$$

Nierówności (27) i (28) dowodzą ograniczoności $u(x)$. Istnieją zatem liczby skończone m i M takie, że zachodzi nierówność (25). Można więc teraz skorzystać z lematu. Z nierówności (26) wynika, że $\liminf_{x \rightarrow \infty} u(x) > 0$. W szczególności można więc przyjąć, że $m > 0$. Ale w takim razie z (26) wynika natychmiast (24), co kończy dowód twierdzenia 2.

Zajmiemy się teraz problemem stabilności rozwiązania stacjonarnego (niezależnego od czasu). Z równania (21) wynika, że jeżeli u nie jest zależne od czasu, to musi być $\sigma u = \exp(-u)$, a stąd

$$(29) \quad u = E(\sigma).$$

Ogólnie mówiąc, rozwiązanie (29) jest stabilne, jeśli σ jest duże lub jeśli r jest małe.

Twierdzenie 3. Jeżeli $\sigma > 1/e$, to każde rozwiązanie u równania (21) zmierza do rozwiązania stacjonarnego, to jest

$$(30) \quad \lim_{x \rightarrow \infty} u(x) = E(\sigma).$$

D o w ó d. Połóżmy

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

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

Z twierdzenia 2 i lematu wynika, że

$$(31) \quad \alpha_n(\sigma) \leq \liminf_{x \rightarrow \infty} u(x) \leq \limsup_{x \rightarrow \infty} u(x) \leq \beta_n(\sigma), \quad n = 0, 1, 2, \dots$$

Elementarny rachunek pokazuje, że

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \alpha_n(\sigma) = \lim_{n \rightarrow \infty} \beta_n(\sigma) = E(\sigma) \quad \text{dla} \quad \sigma > 1/e$$

co kończy dowód twierdzenia 3.

Można łatwo obliczyć, że

$$(32) \quad \lim_{n \rightarrow \infty} \alpha_n(\sigma) < E(\sigma) < \lim_{n \rightarrow \infty} \beta_n(\sigma) \quad \text{dla} \quad \sigma < 1/e.$$

Nierówność ta sugeruje, że dla dostatecznie małych σ rozwiązanie stacjonarne nie jest już asymptotycznie stabilne. Fakt ten wynika z interesującego twierdzenia należącego do S. N. Chow [1] (twierdzenie 5). Można jednak pokazać, że dla każdego $\sigma > 0$ rozwiązanie (29) jest stabilne, gdy r jest dostatecznie małe. Mamy mianowicie następujące

Twierdzenie 4. *Jeżeli $r < \sigma/(1 + \sigma)$, to wszystkie rozwiązania równania (21) spełniają warunek (30).*

D o w ó d. Niech u będzie ustalonym rozwiązaniem równania (21). Z nierówności (24) wynika, że $u(x) > 0$ dla dostatecznie dużych wartości x .

Położmy $V = u - E(\sigma)$. Mamy wtedy

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

Korzystając z twierdzenia o wartości średniej możemy przepisać to ostatnie równanie w postaci

$$(33) \quad V'(x) = -\sigma V(x) - k(x)V(x-r), \quad k(x) = e^{-z(x)},$$

gdzie $z(x)$ zawarte jest pomiędzy $u(x-r)$ oraz $E(\sigma)$. Wynika stąd w szczególności, że $0 < k(x) < 1$ dla x dostatecznie dużych. Łatwo pokazać teraz następującą implikację

$$(34) \quad \limsup_{x \rightarrow \infty} |V(x)| < M \Rightarrow \limsup_{x \rightarrow \infty} |V(x)| < \frac{\sigma + 1}{\sigma} Mr.$$

Istotnie, z pierwszej z nierówności (34) wynika, że

$$|V'(x)| \leq (\sigma + k(x))M \quad \text{dla} \quad x > L_1,$$

gdzie L_1 jest odpowiednio dobraną stałą. Z równania (33) dostajemy:

$$\begin{aligned} |V'(x) + (\sigma + k(x))V(x)| &\leq k(x)|V(x) - V(x-r)| = \\ &= rk(x)|V'(x-r)| \leq k(x)(\sigma + k(x))M \quad \text{dla} \quad x \geq L_1 + r, \end{aligned}$$

a stąd

$$\limsup_{x \rightarrow \infty} |V(x)| \leq \frac{\limsup [k(x)(\sigma + k(x))]}{\liminf (\sigma + k(x))} Mr \leq \frac{\sigma + 1}{\sigma} Mr$$

co kończy dowód (34). Z implikacji tej wynika natychmiast, że $\lim_{x \rightarrow \infty} V(x) = 0$, jeżeli tylko $r(\sigma + 1)/\sigma < 1$. Zgodnie z definicją V , kończy to dowód twierdzenia 4.

Z twierdzeń 3 i 4 wynika, że dla dużych wartości σ i małych r równanie (21) nie ma nietrywialnych rozwiązań okresowych. Problem istnienia takich rozwiązań dla r dostatecznie dużych został pozytywnie rozstrzygnięty przez S. N. Chow [1], który wykazał, że prawdziwe jest następujące

Twierdzenie 5 (S. N. Chow). *Załóżmy, że $0 < \sigma < 1/e$. Wtedy istnieje liczba*

$$(35) \quad R > \frac{2}{\sigma E(\sigma)}$$

taka, że dla każdego $r \geq R$ istnieje nietrywialne (różne od stałej) okresowe rozwiązanie równania (21) w okresie większym od $2r$.

Dowód powyższego twierdzenia można znaleźć w cytowanej pracy [1]. Warto zauważyć, że jest on nietrywialny i wymagał skonstruowania specjalnego aparatu twierdzeń o punkcie stałym dla równań różniczkowo-funkcyjnych. Z twierdzenia S. N. Chow nie wynika bezpośrednio, czy oszacowanie stałej r podane w nierówności (35) jest precyzyjne. Również problem jednoznaczności rozwiązania okresowego (z dokładnością do przesunięcia) i jego stabilności jest otwarty.

Zauważmy na koniec, że podane przez nas dowody twierdzeń 1, 2, 3, 4 mogą być z łatwością otrzymane przy użyciu standardowej techniki równań funkcyjnych, np. tej, która jest zawarta w książce [4]. Podaliśmy jednak dowody dlatego, że, jak się wydaje, są one krótsze i bardziej elementarne niż stosowanie bardzo „odgórnego” aparatu funkcji Lapunowa w teorii równań różniczkowo-funkcjonalnych. Ponadto, jak to zwykle bywa przy bezpośrednich dowodach, otrzymuje się nieco lepsze oszacowania. Wreszcie ostatnim argumentem za podaniem tych dowodów był fakt, że czytelnik korzystając z tego rozdziału i pracy S. N. Chow ma kompletny zestaw faktów, wraz z dowodami, znanych dla równania (21).

4.4. Biologiczna interpretacja nierówności (35) występującej w twierdzeniu S. N. Chow. Jak widać z tablicy I, funkcja $E(\sigma)$ jest malejąca. Łatwo się zresztą o tym przekonać ze wzoru (11), na podstawie twierdzenia o funkcjach uwikłanych. Ponieważ

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

więc funkcja $\frac{2}{\sigma E(\sigma)}$ jest również malejąca. Oznacza to, że można się spodziewać

rozwiązań okresowych tym wcześniej (to jest, dla mniejszych opóźnień r), im σ jest większe, ale nie przekraczające wartości $1/e$.

Wróćmy teraz do wzorów (20). Przy ich użyciu nierówność

$$r > \frac{2}{\sigma E(\sigma)}$$

może być zapisana w postaci:

$$(36) \quad h > \frac{2}{E\left(\frac{\mu}{\varrho\gamma}\right)\mu}.$$

Przed interpretacją musimy się zastrzec, że warunek ten jest tylko nierównością i nie wiadomo do jakiego stopnia oszacowanie h podane przez tę nierówność jest dokładne. Niemniej jest rzeczą interesującą, jakie wielkości przyjmuje prawa strona tej nierówności w rozmaitych sytuacjach klinicznych. Tak np. u zdrowego człowieka mamy: $\mu = 0,01$, $\varrho\gamma = 1,1$. Stąd z nierówności (36) wynika warunek:

$$h > 58 \text{ dni},$$

fizjologicznie niemożliwy. Oznacza to, że w zdrowym organizmie nie mogą się pojawić trwałe oscylacje ilości krwinek. Załóżmy, że w stanie hemolizy współczynnik μ osiąga na przykład wartość: 0,35. Przyjmując niezmiennione wartości ϱ i γ (*de facto* ϱ w tych warunkach jest nawet większe ze względu na efekt niedotlenienia) otrzymamy:

$$h > 5 \text{ dni},$$

$$\sigma = \frac{\mu}{\varrho\gamma} = 0,318 < \frac{1}{e} = 0,368.$$

Oznacza to, że pojawienie się nie zanikających oscylacji jest teoretycznie możliwe w stanach bardzo ostrej hemolizy przebiegającej z wydłużeniem czasu dojrzewania prekursorów erytrocytów. Podana powyżej wartość współczynnika destrukcji stanowi przy tym wartość bliską „granicznej”. Jej zmniejszanie powoduje wydłużenie wymaganego dla pojawienia się trwałych oscylacji czasu dojrzewania erytrocytów h . Gdy natomiast wartość współczynnika μ wzrasta, na przykład do notowanej w stanach ostrej hemolizy wartości 0,7, mamy:

$$\sigma = \frac{\mu}{\varrho\gamma} = 0,636 > \frac{1}{e} = 0,368$$

i zgodnie z twierdzeniem 3 pojawienie się nie zanikających oscylacji jest niemożliwe.

Reasumując można powiedzieć, że trwałe oscylacje ilości krążących erytrocytów są niemożliwe zarówno u człowieka zdrowego, jak i przy skrajnie silnej hemolizie. Mogą się one natomiast pojawić w stanach ostrej hemolizy z przedłużonym okresem dojrzewania erytrocytów. Utrzymywanie się jednakże takiego stanu w organizmie człowieka jest przez dłuższy czas niemożliwe.

Tablica I

σ	$E(\sigma)$	σ	$E(\sigma)$	σ	$E(\sigma)$
0,010	3,385	0,100	1,746	1,000	0,567
0,020	2,861	0,200	1,326	5,000	0,169
0,030	2,565	0,300	1,105	6,000	0,144
0,040	2,360	0,400	0,959	7,000	0,126
0,050	2,205	0,500	0,853	8,000	0,112
0,060	2,081	0,600	0,771	9,000	0,100
0,070	1,977	0,700	0,706	10,000	0,091
0,080	1,889	0,800	0,652	11,000	0,084
0,090	1,812	0,900	0,606	12,000	0,077

Bibliografia

- [1] S. N. Chow, *Existence of Periodic Solutions of Autonomous Functional Differential Equations*, J. Differential Equations 15 (1974), str. 350–378.
- [2] H. F. Dorn, *Mortality*, rozdział w książce: *The Study of Population; An Inventory and Appraisal*, redaktorzy P. M. Hauser i O. D. Duncan, The University of Chicago Press, Chicago, Illinois, USA, 1959, str. 437–471.
- [3] H. Von Foerster, *Some Remarks on Changing Populations, The Kinetics of Cellular Proliferation*, redaktor F. Stohlman, Jr., Grune Stratton, New York–London 1959, str. 382–407.
- [4] J. K. Hale, *Functional Differential Equations*, Springer-Verlag, New York 1971.
- [5] J. Kirk, J. S. Orr i C. S. Hope, *A Mathematical Analysis of Red Blood Cell and Bone Marrow Stem Cell Control Mechanisms*, Brit. J. Haemat. 15 (1968), str. 35–46.
- [6] B. I. Lord i M. J. Murphy, Jr., *Hematopoietic Stem Cell Regulation II. Chronic Effects of Hypoxic-Hypoxia on CFU Kinetics*, Blood 42 (1973), str. 89–98.
- [7] A. Morley, E. A. King-Smith i F. Stohlman, Jr., *The Oscillatory Nature of Hemopoiesis*, Symposium on Hemopoietic Cellular Proliferation, redaktor F. Stohlman, Jr., 1969, str. 3–14.
- [8] J. S. Orr, J. Kirk, K. G. Gray i J. R. Anderson, *A Study of the Interdependence of Red Cell and Bone Marrow Stem Cell Populations*, Brit. J. Haemat. 15 (1968), str. 23–34.
- [9] D. Shemin i D. Rittenberg, *The Life Span of the Human Red Blood Cell*, J. Biol. Chem. 166 (1946), str. 627–636.
- [10] M. Ważewska-Czyżewska, *A New Mathematical Formulation of the Process of Production and Destruction of Erythrocytes*, Pol. Med. Sc. and Hist. Bulletin 9 (1966), str. 148–151.
- [11] G. H. Weiss i G. Zajicek, *Kinetics of Red Blood Cells following Hemolysis*, J. Theoret. Biol. 23 (1969), str. 475–491.
- [12] W. J. Williams, E. Beutler, A. J. Erslew i R. W. Rundles, *Hematology*, McGraw-Hill Book Company, New York 1972.