

Szegedi Tudományegyetem
Természettudományi és Informatikai Kar
Bolyai Intézet
Alkalmazott és Numerikus Matematika Tanszék

TDK DOLGOZAT

Szabotőr baktériumok a rákterápiában:
egy differenciálegyenletes modell

Készítette:

Geretovszky Anna Réka

I. éves alkalmazott matematikus

MSc szakos hallgató

Témavezető:

Dr. Röst Gergely

tanszékvezető

egyetemi docens

Szeged
2024

Tartalomjegyzék

1. Motiváció	3
2. A differenciálegyenletes modell	6
2.1. A modell megkonstruálása	6
2.2. Jóldefiniáltság	8
3. A globális dinamika teljes leírása	10
4. Illesztés adatpontokra	24
5. A modell lehetséges továbbfejlesztései	28
5.1. Általánosabb növekedési ráta	28
5.2. További potenciális általánosítások	29
5.3. Irányításelméleti megközelítés	30
6. Saját eredmények, diszkusszió	33
7. Köszönetnyilvánítás	34
Irodalomjegyzék	35

1. Motiváció

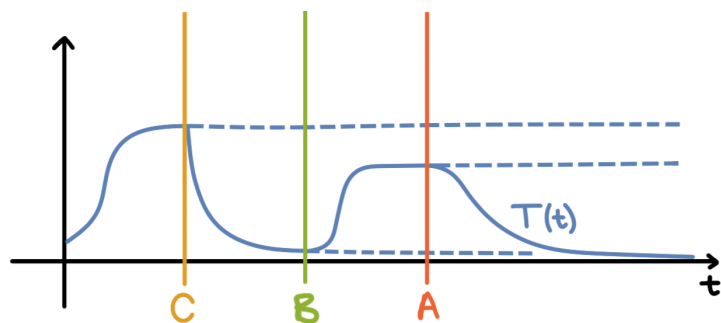
Napjaink egyik legnagyobb orvosi kihívása a rákbetegségek kezelése. Többféle módszer létezik, hogy ezektől a káros sejtektől megszabadítsuk a beteg szervezetét, melyek közül az egyik a kemoterápia. Ez a kezelés kémiai eszközökkel veszi fel a versenyt a daganattal, kiemelt szerepe van például a nem műthető területen lévő daganatok elleni harcban. Azon alapul, hogy a kemoterápiás gyógyszer elpusztítja a gyorsan osztódó sejteket, ami a rákos sejtek egyik fő tulajdonsága. Viszont nem korlátozódik a daganatsejtekre, így a szervezet ép részeit is károsítja és számos mellékhatással rendelkezik, tehát fontos megtalálni a lehető leghatékonyabb kezelést, hogy minimalizálni tudjuk a kemoterápiás gyógyszerek mennyiségét.

A dolgozat motivációja a Science folyóiratban megjelent [2] tanulmány, melyben azt az új tudományos felismerést írják le, hogy mikroorganizmusok befolyásolni tudják a rákos tumorsejteket célzó kemoterápiás kezelések hatékonyságát. A beteg szervezetében bizonyos (nem feltétlen rosszindulatú) baktériumok képesek metabolizálni a kemoterápiás gyógyszert. Hétköznapi szóhasználatból szólna, a baktériumok "megeszik" a rákellenes orvosságot, és ezzel szabotálják a kezelést, hiszen így a gyógyszer nem tud hatni. Ilyen esetekben a kemoterápiát antibiotikus kúrával kell egészíteni, ami lecsökkenti – vagy akár teljesen ki is irtja – a szabotáló baktériumpopulációt, megteremtve ezzel a lehetőségét a hatékonyabb kemoterápiás kezelésnek. Azonban az antibiotikumot sem szabad túlzásba vinni, egyrészt a beteg legyengült immunrendszeréből adódóan, másrészt pedig annak megelőzése érdekében, hogy a szervezet rezisztenssé váljon ezekre a gyógyszerekre. Fontos tehát, hogy megtaláljuk az antibiotikum és a kemoterápiás gyógyszer adagolásának optimális kombinációját a beteg életének megmentése érdekében.

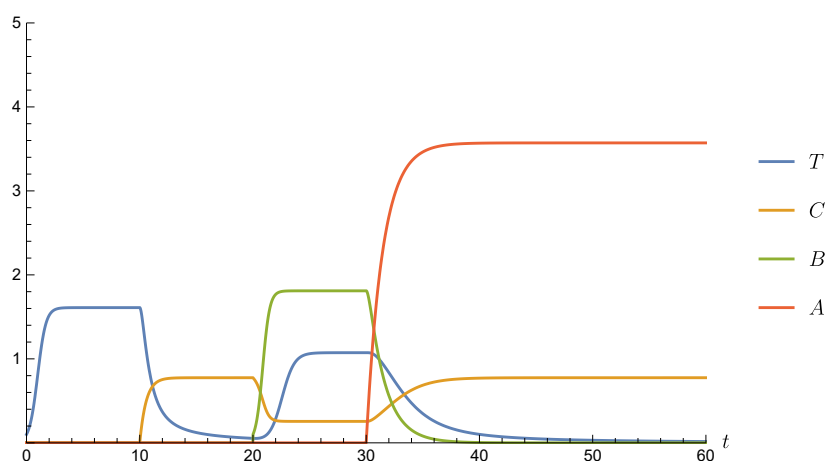
Jelen dolgozatban az említett biológiai mechanizmusok matematikai formában való megjelenítésére egy új dinamikus modellt konstruálunk. A modell négy differenciálegyenlethez álló nemlineáris rendszer, ami kifejezi a tumor méretének, a szabotőr baktériumok populációjának, valamint a kemoterápiás gyógyszer és az antibiotikum koncentrációjának időbeli változását. Három kombinált küszöbparaméter segítségével karakterizáljuk a kezelés négy lehetséges kimenetelét, amelyeket a tumor illetve a baktériumpopuláció kihalása vagy perzisztenciája jellemez. Meghatározzuk milyen terápiával érhetjük el az optimális eredményt, amikor sikerül kiirtanunk a tumort és a baktériumokat is. Megadjuk a teljes bifurkációs diagramot, ahol egyszeres és kétszeres transzkritikus bifurkációk választják szét az eseteket. A dolgozat fő eredménye, hogy mind a négy scenárió

esetén igazoljuk az adott egyensúlyi helyzet globális aszimptotikus stabilitását, ahová a megoldások konvergálnak.

Megmutatjuk, hogy a modell jól leírja egereken végzett kísérletek eredményeit. Végül megvizsgáljuk a modell lehetséges kiterjesztéseit általánosabb tumornövekedés, farmakokinetika és farmakodinamika figyelembe vételével. Ezek jóval bonyolultabb rendszerekhez vezetnek, de pontosabb képet adhatnak a szervezetben végbemenő folyamatokról. Megmutatjuk, hogy a kvalitatív eredményeink egy része a bonyolultabb modellekre is kiterjeszthető.



1. ábra. A biológiai intuíció alapján egy lehetséges scenárió a tumor méretének ($T(t)$) változására a különböző külső hatások megjelenésekor. Kezdetben a tumor növekedését látjuk, majd C időpontban indul a kemoterápiás kezelés. Ezért a tumor mérete csökkenni kezd, a B időpontban azonban a páciens megfertőződik a baktériummal. Mivel a baktérium szabotálja a kezelést, a tumor ismét növekedésnek indul. Az A időponttól kapott antibiotikum kezelést azonban megszünteti ezt a problémát, és a tumor mérete ismét csökken.



2. ábra. A tumor változása a különböző külső hatások megjelenésének függvényében a modellünk egy numerikus szimulációjában. Hasonló viselkedést találtunk, mint amit az 1. ábrán illusztráltunk.

2. A differenciálegyenletes modell

2.1. A modell megkonstruálása

Igyekszünk egy minél egyszerűbb modellt felállítani, ami viszont már tartalmazza az összes lényeges biológiai és farmakológiai komponenst. A lehetséges továbbfejlesztésekkel illetve általánosabb modellekkel az 5. fejezetben foglalkozunk majd. A modelleink megkonstruálásánál egyenletes térbeli eloszlást és jólkevert rendszert feltételezünk, így közönséges differenciálegyenleteket használunk.

Modelleinket lépésről lépésre fogjuk felépíteni. Mechanisztikus modelleket használunk, amelyek (biológiai) feltételezésekből indulnak ki, és ahol minden változónak és paraméternek van valamilyen biológiai jelentése. Így meg tudjuk magyarázni az egyenletek jelentéseit, és meg tudjuk indokolni, hogy miért ilyen módon írtuk fel őket. Továbbá így, amikor módosítani szeretnénk a rendszert, úgy tudjuk átalakítani a modellt, hogy az új részek és módosítások valóban tükrözzék a kívánt változást.

Jelölje a tumorsejtek mennyiségét az idő függvényében $T(t)$. Ezen változó definiálását nagyban befolyásolja, hogy milyen típusú rákot modellezünk, valamint az is hatással van rá, hogy a tumorsejtek milyen környezetben növekednek (pl. emberi szervezet vagy laboratóriumi környezet). A [7] cikkben számos különböző rákos megbetegedést modelleztek eltérő függvényekkel, valós adatokra illesztve. Az esetek jelentős részében a $T'(t) = rT^a(t)$ hatványmodellt találták a legpontosabbnak, ennek a modellnek viszont több hátránya is van. Egyrészt a szerzők is kiemelik, hogy ez rendkívül érzékeny a paraméterezésre, ezért ennek használatát nem javasolják. Másrészt azzal a feltételezéssel élünk, hogy a tumor az emberi szervezetben nem növekedhet akármeddig (létezik egy maximális kapacitás), ennek pedig ellentmond ez az egyenlet. Ezen felül pedig nem egy mechanisztikus modelltől van szó, hiszen a -nak nincs semmilyen biológiai jelentése, így jelen munkánkhoz ezt elvetjük. A hatványmodell mellett a logisztikus modell is jól teljesített, főleg azon ráktípusok esetében, melyeket a [2] cikkben vizsgált kemoterápiás gyógyszerrel szokás kezelni. Utóbbit fogjuk most használni a tumormennyiség változásának leírására:

$$T'(t) = r_T T(t) (K_T - T(t)),$$

ahol r_T a tumor növekedési rátája, K_T pedig a környezet eltartóképessége. A környezet itt azt a szervet vagy szövetet jelenti, amelyben a tumor növekszik.

A kemoterápiás gyógyszer koncentrációját az idő függvényében jelölje $C(t)$. Ebben a fejezetben konstans (γ) gyógyszeradagolással dolgozunk, valamint feltételezzük, hogy a gyógyszer a koncentrációjával arányosan (μ rátával) szívódik fel illetve ürül ki a szervezetből. A gyógyszer megjelenése hatással van a tumor méretére is: a tömeghatás elvét feltételezve a tumor a gyógyszerkoncentrációval és a tumorsejtek mennyiségével arányosan (δ rátával) pusztul. Tehát a tumorra és a kemoterápiás gyógyszerre vonatkozó egyenletrendszerünk a következő:

$$\begin{cases} T'(t) = r_T T(t) (K_T - T(t)) - \delta T(t) C(t) \\ C'(t) = \gamma - \mu C(t). \end{cases}$$

A baktériumpopuláció méretét jelölje $B(t)$ az idő függvényében. Ezt hagyományosan logisztikus egyenlettel szokás modellezni, így teszünk most is, a baktériumok növekedési rátáját r_B , míg a környezet eltartóképességét K_B jelöli. A dolgozat alapfelvetése, hogy a baktérium metabolizálja a kemoterápiás gyógyszer egy részét, így csökken a hatóanyag mennyisége. Feltételezzük, hogy a csökkenés ebben az esetben is a gyógyszer koncentrációjával és a baktériumpopuláció méretével arányos (λ rátával). Az így kapott egyenletrendszer:

$$\begin{cases} T'(t) = r_T T(t) (K_T - T(t)) - \delta T(t) C(t) \\ C'(t) = \gamma - \mu C(t) - \lambda C(t) B(t) \\ B'(t) = r_B B(t) (K_B - B(t)). \end{cases}$$

Végül pedig a baktériumok elpusztítására használt antibiotikum koncentrációját jelölje az idő függvényében $A(t)$. Ennél is konstans (α) adagolással dolgozunk, valamint a kemoterápiás gyógyszer esetéhez hasonlóan az antibiotikum is a saját mennyiségével arányosan (σ rátával) ürül. A baktériumpopulációt az antibiotikum szokásosan az antibiotikum koncentrációjával illetve a baktériumok mennyiségével arányosan (θ rátával) pusztítja. Így kapjuk a jelenséget leíró első egyenletrendszerünket:

$$\begin{cases} T'(t) = r_T T(t) (K_T - T(t)) - \delta T(t) C(t) \\ C'(t) = \gamma - \mu C(t) - \lambda C(t) B(t) \\ B'(t) = r_B B(t) (K_B - B(t)) - \theta B(t) A(t) \\ A'(t) = \alpha - \sigma A(t). \end{cases} \quad (1)$$

Az egyenletrendszer felállításához használt nemnegatív paramétereket az 1. táblázat foglalja össze.

vált./param.	a változó/paraméter jelentése
T	tumorméret
C	a kemoterápiás gyógyszer koncentrációja
B	baktériumpopuláció
A	antibiotikum-koncentráció
r_T	a tumor növekedési rátája
K_T	a környezet eltartóképessége a tumor esetében
δ	a kt. gyógyszer által elpusztított tumor
γ	a kemoterápiás gyógyszer adagolása
μ	a kt. gyógyszer felszívódása illetve kiürülése a szervezetből
λ	a baktériumok által metabolizált kt. gyógyszer
r_B	a baktériumpopuláció növekedési rátája
K_B	a környezet eltartóképessége a baktériumpop. esetében
θ	az antibiotikum által megölt baktériumok
α	az antibiotikum adagolása
σ	az antibiotikum felszívódása illetve kiürülése a szervezetből

1. táblázat. Az (1) egyenletrendszer változói és paraméterei.

2.2. Jóldefiniáltság

A jelenséget leíró egyenletrendszerünkben olyan változókat definiáltunk, melyek egy populáció méretét vagy egy gyógyszer koncentrációját adják meg az idő függvényében. Ezek nyilván csak akkor adhatnak reális értéket, ha nemnegatívak. Emiatt fontos még az elején megmutatnunk, hogy nemnegatív kezdeti feltételekből indulva – ami esetünkben mindenképpen teljesülni fog – a megoldások végig nemnegatívak maradnak. Ehhez Horst R. Thieme [11] könyvében található alábbi tétel lesz a segítségünkre.

2.1. Tétel. Legyen adott $\mathbb{R}^n$ -en az $x' = F(t, x)$ differenciálegyenlet-rendszer, ahol $x(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))^T$, $F(t, x) = (F_1(t, x), \dots, F_n(t, x))^T$, valamint $F(t, x)$ értelmezve van minden $t \geq 0$ és $x \in \mathbb{R}^n$ esetén. Tegyük fel, hogy az

$$\begin{cases} x' = F(t, x) \\ x(t_0) = x_0 \end{cases}$$

kezdetiérték-problémának létezik egyértelmű megoldása minden $x_0 \in [0, \infty)^n$ kezdeti feltétel és $t_0 \geq 0$ esetén. Továbbá tegyük fel, hogy minden $i = 1, \dots, n$ -re teljesül, hogy

$$F_i(t, x) \geq 0, \text{ ha } x \in [0, \infty)^n, x_i = 0 \text{ és } t \geq 0.$$

Ekkor $x(t) \in [0, \infty)^n$ minden $t \geq t_0 \geq 0$ -ra, melyre értelmezve van, tetszőleges $x(t_0) \in [0, \infty)^n$ kezdeti feltétel esetén.

2.2. Állítás. Az (1) egyenletrendszer jóldefiniált, azaz nemnegatív kezdeti értékek esetén egyértelmű megoldások léteznek a $[t_0, \infty)$ intervallumon, valamint ezek végig korlátosak és nemnegatívok maradnak.

Bizonyítás. Legyen $x(t) = (T(t), C(t), B(t), A(t))^T$ és

$$F(t, x) = \begin{pmatrix} r_T T (K_T - T) - \delta TC \\ \gamma - \mu C - \lambda CB \\ r_B B (K_B - B) - \theta BA \\ \alpha - \sigma A \end{pmatrix}.$$

Ekkor az $x' = F(t, x)$ egyenletrendszer teljesíti a Picard-Lindelöf tétel feltételeit: mivel $T(t), C(t), B(t)$ és $A(t)$ folytonosak, így F minden komponense is az, valamint tetszőleges F_i tetszőleges x_j szerinti parciális deriváltja szintén folytonos ($i, j \in \{1, 2, 3, 4\}$). Ezért bármely $x(t_0)$ kezdeti feltételhez tartozó kezdetiérték-problémának valamilyen intervallumon létezik és egyértelmű a megoldása. Az egyenletrendszer ekkor teljesíti a 2.1. Tétel nemnegativitási feltételeit is, például $T = 0$ esetén $F_1 = 0$, $C = 0$ esetén $F_2 = \gamma > 0$, és így tovább. Ebből adódik, hogy nemnegatív kezdeti feltételek esetén a megoldásaink is nemnegatívok lesznek.

A következőkben megmutatjuk, hogy ezek a megoldások korlátosak is. Amikor $T(t) \geq K_T$, akkor $T'(t) < 0$, ami miatt $\limsup_{t \rightarrow \infty} T(t) \leq K_T$. Hasonlóan helyzet áll fent $C(t)$, $B(t)$ és $A(t)$ esetében, rendre a $\frac{\gamma}{\mu}$, K_B és $\frac{\alpha}{\sigma}$, konstansokkal. Azaz $\limsup_{t \rightarrow \infty} C(t) \leq \frac{\gamma}{\mu}$, $\limsup_{t \rightarrow \infty} B(t) \leq K_B$ és $\limsup_{t \rightarrow \infty} A(t) \leq \frac{\alpha}{\sigma}$.

Tehát beláttuk, hogy a megoldások tetszőleges kezdeti érték esetén korlátosak, így a Picard-Lindelöf tétel egyik ismert következménye szerint a megoldások nem csak lokálisak, hanem léteznek a teljes $[t_0, \infty)$ intervallumon is. $\square$

3. A globális dinamika teljes leírása

3.1. Definíció. Defináljuk a következő küszöbértékeket:

$$\begin{aligned}\mathcal{F}_1 &= \frac{K_B \sigma r_B}{\theta} - \alpha, \\ \mathcal{F}_2 &= \frac{K_T \mu r_T}{\delta} - \gamma, \\ \mathcal{F}_3 &= \frac{K_T \left(\mu + \lambda \left(K_B - \frac{\theta \alpha}{\sigma r_B} \right) \right) r_T}{\delta} - \gamma.\end{aligned}$$

3.2. Definíció. Legyen $E_* = (T_*, C_*, B_*, A_*)$ egyensúlyi helyzet. A következő típusait definiáljuk:

- E_0 : triviális egyensúlyi helyzet, mikor a tumor és a baktériumok is kihalnak, azaz $T_* = 0$ és $B_* = 0$;
- E_T : tumormentes egyensúlyi helyzet, mikor a tumor kihal, de a baktériumpopuláció nem, azaz $T_* = 0$ és $B_* > 0$;
- E_B : baktériummentes egyensúlyi helyzet, mikor a baktériumok kihalnak, de a tumor nem, azaz $T_* > 0$ és $B_* = 0$;
- E_{coex} : együttélő egyensúlyi helyzet, mikor sem a tumor, sem a baktériumok nem halnak ki, azaz $T_* > 0$ és $B_* > 0$.

3.3. Tétel (Egyensúlyi helyzetek). Az (1) egyenletrendszerben szereplő paraméterek pontosan karakterizálják, hogy melyik egyensúlyi helyzetek léteznek, azaz a kezelés lehetséges kimeneteleit:

1. eset: ha $\mathcal{F}_1 > 0$ és $\mathcal{F}_3 > 0$

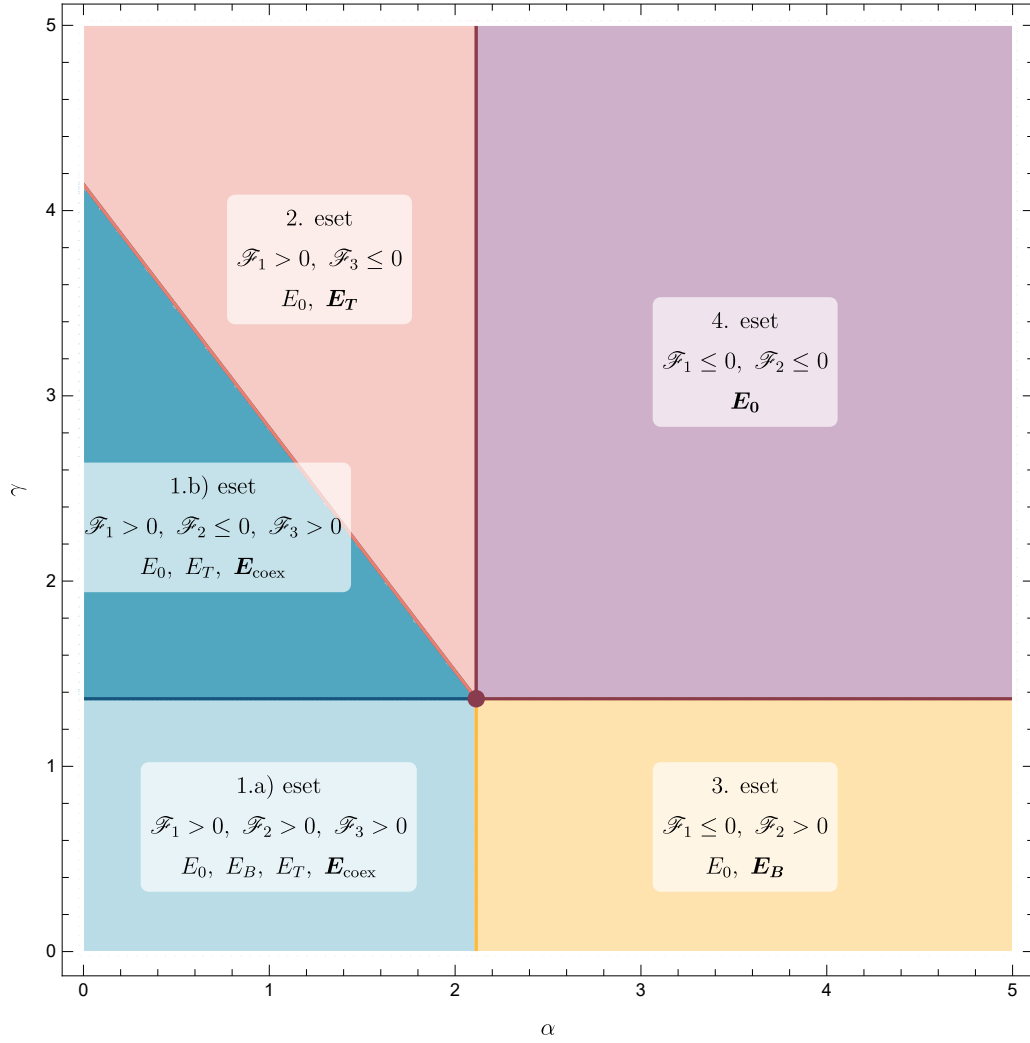
- a) ha $\mathcal{F}_2 > 0$, akkor mind a négy típusú egyensúlyi helyzet létezik;
- b) ha $\mathcal{F}_2 \leq 0$, akkor az E_0 , E_T és E_{coex} egyensúlyi helyzetek léteznek;

2. eset: ha $\mathcal{F}_1 > 0$ és $\mathcal{F}_3 \leq 0$, akkor az E_0 és E_T egyensúlyi helyzetek léteznek;

3. eset: ha $\mathcal{F}_1 \leq 0$ és $\mathcal{F}_2 > 0$, akkor az E_0 és E_B egyensúlyi helyzetek léteznek;

4. eset: ha $\mathcal{F}_1 \leq 0$ és $\mathcal{F}_2 \leq 0$, akkor csak az E_0 egyensúlyi helyzet létezik.

Az eseteket a 3. ábra szemlélteti.



3. ábra. A 3.3. Tételben szereplő négy lehetséges eset ábrázolása. A határoló (fél)egyeneselek egyenletei: függőleges: $\mathcal{F}_1 = 0$, vízszintes: $\mathcal{F}_2 = 0$, bal oldali ferde: $\mathcal{F}_3 = 0$. Az ábra az $r_T = 1,71$, $K_T = 1,61$, $\delta = 3,59$, $\mu = 1,78$, $\lambda = 2$, $r_B = 1,81$, $K_B = 1,81$, $\theta = 1,085$, $\sigma = 0,7$, valamint $\alpha, \gamma \in [0, 5]$ paraméterezés mellett készült. Félkövérrel jelöltük minden eset globálisan aszimptotikusan stabil egyensúlyi helyzetét.

Bizonyítás. Akkor kapjuk meg az (1) egyenletrendszer egy (T^*, C^*, B^*, A^*) egyensúlyi helyzetét, ha mind a négy egyenlet jobboldala egyszerre veszi

fel a 0 értéket:

$$\begin{cases} 0 = r_T T^* (K_T - T^*) - \delta T^* C^* \\ 0 = \gamma - \mu C^* - \lambda C^* B^* \\ 0 = r_B B^* (K_B - B^*) - \theta B^* A^* \\ 0 = \alpha - \sigma A^*. \end{cases}$$

Ekkor az utolsó egyenletből kapjuk, hogy $A^* = \frac{\alpha}{\sigma}$, ezt visszaírva a harmadik egyenletbe:

$$\begin{aligned} 0 &= r_B B^* (K_B - B^*) - \theta \frac{\alpha}{\sigma} B^* \\ &= r_B B^* \left(\left(K_B - \frac{\theta \alpha}{\sigma r_B} \right) - B^* \right), \end{aligned}$$

ahonnan kétféle esetet kapunk az egyensúlyi helyzet B komponensére:

$$B_1^* = 0 \text{ és } B_2^* = K_B - \frac{\theta \alpha}{\sigma r_B}.$$

Mivel $B(t)$ nemnegatív, ezért B_2^* csak akkor létezhet, ha $K_B - \frac{\theta \alpha}{\sigma r_B} \geq 0$, ami pont akkor teljesül, ha $\mathcal{F}_1 \geq 0$. A továbbiakban feltesszük, hogy $\mathcal{F}_1 > 0$, azaz B_2^* pozitív, az egyenlőség esetére pedig később térünk ki. Most az egyensúlyi helyzet lehetséges B komponenseit a $C(t)$ -re vonatkozó egyenletbe visszaírva:

$$\begin{aligned} 0 &= \gamma - \mu C^* - \lambda B^* C^* \\ &= \gamma - (\mu + \lambda B^*) C^*, \end{aligned}$$

ahonnan $C^* = \frac{\gamma}{\mu + \lambda B^*}$, azaz

$$\begin{aligned} C_1^* &= \frac{\gamma}{\mu + \lambda B_1^*} = \frac{\gamma}{\mu} \text{ és} \\ C_2^* &= \frac{\gamma}{\mu + \lambda B_2^*} = \frac{\gamma}{\mu + \lambda \left(K_B - \frac{\theta \alpha}{\sigma r_B} \right)}, \end{aligned}$$

ahol $C_2^* > 0$ létezéséhez szintén szükséges az $\mathcal{F}_1 > 0$ feltétel. Végül pedig az első egyenletbe visszahelyettesítve a kapott C^* értékeket:

$$\begin{aligned} 0 &= r_T T^* (K_T - T^*) - \delta C^* T^* \\ &= r_T T^* \left(\left(K_T - \frac{\delta}{r_T} C^* \right) - T^* \right), \end{aligned}$$

amiből az egyensúlyi helyzet T komponensének lehetséges értékei: $T_1^* = 0$ és $T_2^* = K_T - \frac{\delta}{r_T} C^*$, azaz

$$\begin{aligned} T_{2,1}^* &= K_T - \frac{\delta}{r_T} C_1^* = K_T - \frac{\delta\gamma}{\mu r_T} \text{ és} \\ T_{2,2}^* &= K_T - \frac{\delta}{r_T} C_2^* = K_T - \frac{\delta\gamma}{\left(\mu + \lambda \left(K_B - \frac{\theta\alpha}{\sigma r_B}\right)\right) r_T}. \end{aligned}$$

Mivel $T(t)$ nemnegatív, ezért T_2^* létezéséhez $K_T - \frac{\delta}{r_T} C^* \geq 0$ -nak állnia kell, de B_2^* esetéhez hasonlóan itt is a szigorú egyenlőtlenséggel dolgozunk, hogy T_2^* pozitív legyen. $T_{2,1}^*$ esetén a $K_T - \frac{\delta}{r_T} C^* > 0$ feltétel éppen $\mathcal{F}_2 > 0$ -nak, míg $T_{2,2}^*$ esetén $\mathcal{F}_3 > 0$ -nak felel meg, valamint utóbbi létezéséhez szükséges a C_2^* -tól öröklött $\mathcal{F}_1 > 0$ kritérium is.

Külön vizsgáljuk azokat az eseteket, mikor valahol egyenlőség van. Ha $\mathcal{F}_1 = 0$, akkor $B_1^* = B_2^* = 0$, azaz a baktériumok kihalnak. Ha pedig $\mathcal{F}_2 = 0$ vagy $\mathcal{F}_3 = 0$, abból rendre $T_{2,1}^* = 0$ illetve $T_{2,2}^* = 0$ következik, tehát a tumor kihal ezekben az esetekben.

Kapjuk tehát, hogy ha $\mathcal{F}_1 \leq 0$, akkor nincs pozitív B_2^* . Ha emellett $\mathcal{F}_2 \leq 0$, akkor nincs pozitív T_2^* sem, így csak az E_0 egyensúlyi helyzet létezik, ellenkező esetben pedig E_0 és E_B is léteznek. Ha $\mathcal{F}_1 > 0$, akkor létezik pozitív B_2^* . Ilyenkor $\mathcal{F}_3 \leq 0$ esetén ismételtlen nincs pozitív T_2^* , azaz csak az E_0 és E_T egyensúlyi helyzetek léteznek. Ha pedig $\mathcal{F}_3 > 0$, akkor két eset lehetséges: $\mathcal{F}_2 \leq 0$, ekkor nem létezik a $B = 0$ -hoz tartozó pozitív T_2^* , így csak E_0 , E_T és E_{coex} léteznek, míg ellenkező esetben mind a négy típusú egyensúlyi helyzet létezik. $\square$

3.4. Állítás. *Tényleg csak öt lehetséges eset van, mivel a 3. ábrán a három egyenes, $\mathcal{F}_1 = 0$, $\mathcal{F}_2 = 0$ és $\mathcal{F}_3 = 0$ egy pontban metszi egymást.*

Bizonyítás. $\mathcal{F}_1 = 0$ -ból adódik, hogy $\tilde{\alpha} = \frac{K_B \sigma r_B}{\theta}$, amit visszaírva $\mathcal{F}_3 = 0$ -ba kapjuk, hogy

$$\begin{aligned} \mathcal{F}_3(\tilde{\alpha}) &= \frac{K_T \left(\mu + \lambda \left(K_B - \frac{\theta \tilde{\alpha}}{\sigma r_B} \right) \right) r_T}{\delta} - \gamma \\ &= \frac{K_T \left(\mu + \lambda \left(K_B - \frac{\theta K_B \sigma r_B}{\theta \sigma r_B} \right) \right) r_T}{\delta} - \gamma \\ &= \frac{K_T (\mu + \lambda \cdot 0) r_T}{\delta} - \gamma = \frac{K_T \mu r_T}{\delta} - \gamma = \mathcal{F}_2(\tilde{\alpha}), \end{aligned}$$

azaz az $\mathcal{F}_1 = 0$ és $\mathcal{F}_3 = 0$ egyenesek éppen az $\mathcal{F}_2 = 0$ egyenesen metszik egymást. $\square$

Tehát láttuk, hogy az (1) egyenletrendszerünknek négy lehetséges típusú egyensúlyi helyzete van, és megmutattuk, hogy a paraméterek függvényében mikor melyik létezik. A továbbiakban ezen egyensúlyi helyzetek globális aszimptotikus stabilitását, valamint a megoldások ezekhez való konvergenciáját fogjuk vizsgálni. Ehhez a Gerald Teschl Ordinary Differential Equations and Dynamical Systems című könyvében ([10]) megtalálható 1.3. Tételt fogjuk felhasználni, amiből kiindulva tudjuk majd elemezni az egyenletrendszerünk megoldásainak viselkedését.

3.5. Tétel. *Tegyük fel, hogy f lokálisan Lipschitz-folytonos x szerint, t -ben egyenletesen. Legyenek $x(t)$ és $y(t)$ olyan differenciálható függvények, melyekre*

$$x(t_0) \leq y(t_0), \quad x'(t) - f(t, x(t)) \leq y'(t) - f(t, y(t)), \quad t \in [t_0, \tilde{t}),$$

akkor $x(t) \leq y(t)$ minden $t \in [t_0, \tilde{t})$ esetén. Sőt, ha $x(t) < y(t)$ valamely t -re, akkor ez minden későbbi időpillanatra igaz marad.

Ebből a tételből következik az alábbi állítás, amit a későbbiekben használni fogunk.

3.6. Következmény. *Legyenek f és g lokálisan Lipschitz-folytonos függvények, illetve $x(t)$ és $y(t)$ olyan differenciálható függvények, melyekre*

$$x'(t) = f(x(t)), \quad y'(t) = g(y(t)), \quad \text{valamint } x(t_0) \leq y(t_0), \quad t \in [t_0, \tilde{t}).$$

Tegyük fel, hogy $f(x) \leq g(x)$ teljesül minden x esetén, ekkor $x(t) \leq y(t)$ minden $t \in [t_0, \tilde{t})$ -ra.

Bizonyítás. Mivel $x'(t) = f(x(t))$ és $y'(t) = g(y(t))$, így

$$x'(t) - f(x(t)) = 0 = y'(t) - g(y(t)).$$

Tudjuk, hogy $f(x) \leq g(x)$ fennáll minden x esetén, így

$$x'(t) - f(x(t)) = y'(t) - g(y(t)) \leq y'(t) - f(y(t)).$$

Ekkor f , $x(t)$ és $y(t)$ teljesítik a 3.5. Tétel feltételeit, ahonnan kapjuk, hogy $x(t) \leq y(t)$ minden $t \in [t_0, \tilde{t})$ -ra. $\square$

Ennek a következménynek a többszöri felhasználásával igazoljuk majd a 3.9. Tételt, ami a dolgozat fő eredménye.

3.7. Definíció. Legyen $f : U \rightarrow \mathbb{R}^n$ egy $U \subset \mathbb{R}^n$ nyílt intervallumon értelmezett folytonosan differenciálható függvény, és legyen $\phi(t, x_0)$ az $x' = f(x)$, $x(0) = x_0$ kezdetiérték-probléma megoldása. Ekkor az x^* egyensúlyi helyzet stabil, ha tetszőleges $\varepsilon > 0$ esetén létezik $\delta > 0$ úgy, hogy ha $\|x_0 - x^*\| < \delta$, akkor $\|\phi(t, x_0) - x^*\| < \varepsilon$ minden $t \geq 0$ esetén. Ha ezenfelül létezik $\sigma > 0$ úgy, hogy $\|x_0 - x^*\| < \sigma$ esetén $\phi(t, x_0) \rightarrow x^*$, ha $t \rightarrow \infty$, akkor az x^* egyensúlyi helyzet aszimptotikusan stabil.

3.8. Definíció. Az x^* egyensúlyi helyzet globálisan aszimptotikusan stabil a D tartományon, ha lokálisan stabil és globálisan attraktív D -n, azaz tetszőleges D -beli kezdeti érték esetén x^* -hoz konvergálnak a megoldások.

Jelölje $\mathbb{R}^+$ a pozitív, $\mathbb{R}_0^+$ pedig a nemnegatív valós számok halmazát.

3.9. Tétel (Konvergencia és stabilitás). Legyen $D \subseteq (\mathbb{R}_0^+)^4$, valamint legyen $(T(t_0), C(t_0), B(t_0), A(t_0)) \in D$. Ekkor a 2. táblázatban karakterizált egyensúlyi helyzetek globálisan aszimptotikusan stabilak a megadott D tartományokon, és a megoldások mindig ezek valamelyikéhez konvergálnak.

Bizonyítás. Még korábban feltételeztük, hogy a kezdeti értékeink nemnegatívak. Könnyű látni az egyenletrendszerből, hogy $T(t_0) = 0$ esetén a megoldás $T(t) \equiv 0$, $B(t_0) = 0$ esetén pedig $B(t) \equiv 0$. Ez azt jelenti, hogy ez a két függvény mindig 0 értéket fog felvenni, bárhog is választjuk meg az egyenletrendszer paramétereit, így nem tudnak pozitív értékekhez konvergálni. Ha $B(t_0) = 0$, akkor az 1. és 2. esetekben figyelembe kell vennünk $\mathcal{F}_2$ előjelét is, hiszen $B(t) \equiv 0$ miatt nem létezhet a pozitív $T_{2,2}^*$, és $T_{2,1}^*$ létezését $\mathcal{F}_2$ előjele dönti el. Az 1. esetben már korábban megtettük ezt a szétválasztást (a) és b) részesetek), a 2. esetben pedig a $\mathcal{F}_1 > 0$ és $\mathcal{F}_3 \leq 0$ feltételekből következik $\mathcal{F}_2 \leq 0$, tehát csak $T_1^* = 0$ létezhet.

Mivel $T(t_0) = 0$ vagy $B(t_0) = 0$ esetén a vizsgált jelenség nem is jönne létre, így a továbbiakban feltételezhetjük, hogy $T(t_0), B(t_0) \in \mathbb{R}^+$ és $C(t_0), A(t_0) \in \mathbb{R}_0^+$, azaz a $D = \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}_0^+ \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}_0^+$ tartományon dolgozunk, ami a legérdekesebb. A 2. táblázatban felsorolt többi eset is hasonlóan bizonyítható.

Tekintsük először az antibiotikum-mennyiséget leíró $A(t)$ függvényre vonatkozó $A'(t) = \alpha - \sigma A(t)$ egyenletet, ami egy inhomogén lineáris egyenlet, így a megoldása

$$A(t) = \frac{(\sigma A(t_0) - \alpha) e^{\sigma(t_0-t)} + \alpha}{\sigma},$$

amiből

$$\lim_{t \rightarrow \infty} A(t) = \frac{\alpha}{\sigma}.$$

Eset D		1. eset		2. eset	3. eset	4. eset
$\mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}_0^+ \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}_0^+$	E_{coex} $= (T_{2,2}^*, C_2^*, B_2^*, A^*)$		E_T $= (0, C_2^*, B_2^*, A^*)$	E_B $= (T_{2,1}^*, C_1^*, 0, A^*)$	E_0 $= (0, C_1^*, 0, A^*)$	
	E_T $= (0, C_2^*, B_2^*, A^*)$		E_T $= (0, C_2^*, B_2^*, A^*)$	E_0 $= (0, C_1^*, 0, A^*)$	E_0 $= (0, C_1^*, 0, A^*)$	
$\mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}_0^+ \times \{0\} \times \mathbb{R}_0^+$	a)	b)	E_0 $= (0, C_1^*, 0, A^*)$	E_B $= (T_{2,1}^*, C_1^*, 0, A^*)$	E_0 $= (0, C_1^*, 0, A^*)$	
	E_B $= (T_{2,1}^*, C_1^*, 0, A^*)$					
$\{0\} \times \mathbb{R}_0^+ \times \{0\} \times \mathbb{R}_0^+$	E_0 $= (0, C_1^*, 0, A^*)$		E_0 $= (0, C_1^*, 0, A^*)$	E_0 $= (0, C_1^*, 0, A^*)$	E_0 $= (0, C_1^*, 0, A^*)$	

2. táblázat. Az (1) egyenletrendszer lehetséges stabil egyensúlyi helyzetek.

Ekkor az egyenletből leolvasható az egyensúlyi helyzet A komponense: $A^* = \frac{\alpha}{\sigma}$, és látjuk, hogy $A(t)$ tart A^* -hoz, azaz bármely $\varepsilon_1 > 0$ esetén létezik t_1 , hogy

$$\text{ha } t > t_1, \text{ akkor } \frac{\alpha}{\sigma} - \varepsilon_1 < A(t) < \frac{\alpha}{\sigma} + \varepsilon_1.$$

Következésként a $B'(t) = r_B B(t) (K_B - B(t)) - \theta B(t) A(t)$ egyenletet nézzük, ami a baktériumpopuláció változását írja le. Legyenek

$$\begin{aligned} \underline{B}'_\varepsilon(t) &= r_B \underline{B}_\varepsilon(t) (K_B - \underline{B}_\varepsilon(t)) - \theta \underline{B}_\varepsilon(t) \left(\frac{\alpha}{\sigma} + \varepsilon \right) \\ &= r_B \underline{B}_\varepsilon(t) \left(\left(K_B - \frac{\theta}{r_B} \left(\frac{\alpha}{\sigma} + \varepsilon \right) \right) - \underline{B}_\varepsilon(t) \right) \\ \text{és} \\ \overline{B}'_\varepsilon(t) &= r_B \overline{B}_\varepsilon(t) (K_B - \overline{B}_\varepsilon(t)) - \theta \overline{B}_\varepsilon(t) \left(\frac{\alpha}{\sigma} - \varepsilon \right) \\ &= r_B \overline{B}_\varepsilon(t) \left(\left(K_B - \frac{\theta}{r_B} \left(\frac{\alpha}{\sigma} - \varepsilon \right) \right) - \overline{B}_\varepsilon(t) \right). \end{aligned}$$

A $\underline{B}_\varepsilon(t)$ -re és $\overline{B}_\varepsilon(t)$ -re vonatkozó egyenleteink még mindig logisztikusak lesznek, ha $K_B > \frac{\theta}{r_B} \left(\frac{\alpha}{\sigma} + \varepsilon \right)$, tehát a megoldásaik:

$$\begin{aligned} \underline{B}_\varepsilon(t) &= \frac{\underline{B}_\varepsilon(t_0) \left(K_B - \frac{\theta}{r_B} \left(\frac{\alpha}{\sigma} + \varepsilon \right) \right)}{\underline{B}_\varepsilon(t_0) + \left(\left(K_B - \frac{\theta}{r_B} \left(\frac{\alpha}{\sigma} + \varepsilon \right) \right) - \underline{B}_\varepsilon(t_0) \right) e^{\left(K_B - \frac{\theta}{r_B} \left(\frac{\alpha}{\sigma} + \varepsilon \right) \right) r_B (t_0 - t)}}, \\ \overline{B}_\varepsilon(t) &= \frac{\overline{B}_\varepsilon(t_0) \left(K_B - \frac{\theta}{r_B} \left(\frac{\alpha}{\sigma} - \varepsilon \right) \right)}{\overline{B}_\varepsilon(t_0) + \left(\left(K_B - \frac{\theta}{r_B} \left(\frac{\alpha}{\sigma} - \varepsilon \right) \right) - \overline{B}_\varepsilon(t_0) \right) e^{\left(K_B - \frac{\theta}{r_B} \left(\frac{\alpha}{\sigma} - \varepsilon \right) \right) r_B (t_0 - t)}}. \end{aligned}$$

Mivel $t > t_1$ esetén $\underline{B}'_{\varepsilon_1}(t) \leq B'(t) \leq \overline{B}'_{\varepsilon_1}(t)$, így a kezdeti értékek speciális $\underline{B}_{\varepsilon_1}(t_0) = \overline{B}_{\varepsilon_1}(t_0) = B(t_0)$ választásával a 3.6. Következményből adódik, hogy $\underline{B}_{\varepsilon_1}(t) \leq B(t) \leq \overline{B}_{\varepsilon_1}(t)$. Vegyük észre, hogy

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \underline{B}_{\varepsilon_1}(t) = K_B - \frac{\theta}{r_B} \left(\frac{\alpha}{\sigma} + \varepsilon_1 \right),$$

illetve

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \overline{B}_{\varepsilon_1}(t) = K_B - \frac{\theta}{r_B} \left(\frac{\alpha}{\sigma} - \varepsilon_1 \right).$$

Ebből következik, hogy

$$K_B - \frac{\theta}{r_B} \left(\frac{\alpha}{\sigma} + \varepsilon_1 \right) \leq \liminf_{t \rightarrow \infty} B(t) \leq \limsup_{t \rightarrow \infty} B(t) \leq K_B - \frac{\theta}{r_B} \left(\frac{\alpha}{\sigma} - \varepsilon_1 \right).$$

Mivel ez az egyenlőtlenség tetszőleges $\varepsilon_1 > 0$ esetén fennáll, így azt kapjuk, hogy ha $K_B - \frac{\theta\alpha}{\sigma r_B} > 0$, azaz $\mathcal{F}_1 > 0$ teljesül, akkor

$$\lim_{t \rightarrow \infty} B(t) = K_B - \frac{\theta\alpha}{\sigma r_B} = B_2^*,$$

különben pedig

$$\lim_{t \rightarrow \infty} B(t) = 0 = B_1^*,$$

azaz $B(t)$ konvergál a 2. táblázatban karakterizált egyensúlyi helyzetek B komponenseinek valamelyikéhez.

A kemoterápiás gyógyszer változását leíró egyenletet tekintjük következőnek: $C'(t) = \gamma - \mu C(t) - \lambda C(t)B(t)$. A két lehetséges esetet B határértékére külön tekintjük.

1. $B(t) \rightarrow B_1^* = 0$, azaz $\forall \varepsilon_2 > 0 \exists t_2 :$

ha $t > t_2$, akkor $-\varepsilon_2 < B(t) < \varepsilon_2$.

Legyenek

$$\underline{C}_\varepsilon'(t) = \gamma - \mu \underline{C}_\varepsilon(t) - \lambda \underline{C}_\varepsilon(t) \varepsilon = \gamma - (\mu + \lambda \varepsilon) \underline{C}_\varepsilon(t)$$

és

$$\overline{C}_\varepsilon'(t) = \gamma - \mu \overline{C}_\varepsilon(t) + \lambda \overline{C}_\varepsilon(t) \varepsilon = \gamma - (\mu - \lambda \varepsilon) \overline{C}_\varepsilon(t)$$

A $\underline{C}_\varepsilon(t)$ -re és $\overline{C}_\varepsilon(t)$ -re vonatkozó egyenleteink még mindig inhomogén lineárisak, ha $\mu - \lambda \varepsilon > 0$, tehát a megoldásaik:

$$\underline{C}_\varepsilon(t) = \frac{((\mu + \lambda \varepsilon) \underline{C}_\varepsilon(t_0) - \gamma) e^{(\mu + \lambda \varepsilon)(t_0 - t)} + \gamma}{\mu + \lambda \varepsilon},$$

$$\overline{C}_\varepsilon(t) = \frac{((\mu - \lambda \varepsilon) \overline{C}_\varepsilon(t_0) - \gamma) e^{(\mu - \lambda \varepsilon)(t_0 - t)} + \gamma}{\mu - \lambda \varepsilon}.$$

Mivel $t > t_2$ esetén $\underline{C}_{\varepsilon_2}'(t) \leq C'(t) \leq \overline{C}_{\varepsilon_2}'(t)$, így a kezdeti értékek $\underline{C}_{\varepsilon_2}(t_0) = \overline{C}_{\varepsilon_2}(t_0) = C(t_0)$ választásával a 3.6. Következmenyből $\underline{C}_{\varepsilon_2}(t) \leq C(t) \leq \overline{C}_{\varepsilon_2}(t)$ adódik. Vegyük észre, hogy

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \underline{C}_{\varepsilon_2}(t) = \frac{\gamma}{\mu + \lambda \varepsilon_2},$$

illetve

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \bar{C}_{\varepsilon_2}(t) = \frac{\gamma}{\mu - \lambda \varepsilon_2}.$$

Mivel $\varepsilon_2 > 0$ tetszőleges volt, így

$$\lim_{t \rightarrow \infty} C(t) = \frac{\gamma}{\mu} = C_1^*.$$

2. $B(t) \rightarrow B_2^* = K_B - \frac{\theta \alpha}{\sigma r_B}$, azaz $\forall \varepsilon_3 > 0 \exists t_3$:

$$\text{ha } t > t_3, \text{ akkor } K_B - \frac{\theta \alpha}{\sigma r_B} - \varepsilon_3 < B(t) < K_B - \frac{\theta \alpha}{\sigma r_B} + \varepsilon_3.$$

Ezen korlátok használatával az 1. esethez hasonlóan definiálhatunk $\underline{C}(t)$ és $\bar{C}(t)$ függvényeket, majd a 3.6. Következmény ismételt használatával adódik, hogy ebben az esetben

$$\lim_{t \rightarrow \infty} C(t) = \frac{\gamma}{\mu + \lambda \left(K_B - \frac{\theta \alpha}{\sigma r_B} \right)} = C_2^*.$$

Láthatjuk, hogy ekkor is a 2. táblázatban karakterizált egyensúlyi helyzetek C komponenseinek valamelyikéhez tart $C(t)$.

Végül pedig a tumort leíró $T'(t) = r_T T(t) (K_T - T(t)) - \delta T(t) C(t)$ egyenletet tekintjük. A korábban elvégzett, $B(t)$ -re vonatkozó számoláshoz teljesen analóg módon kapjuk a következőket.

1. $C(t) \rightarrow C_1^* = \frac{\gamma}{\mu}$ esetén a $K_T - \frac{\delta \gamma}{\mu r_T} > 0$, azaz $\mathcal{F}_2 > 0$ esetben kapjuk, hogy

$$\lim_{t \rightarrow \infty} T(t) = K_T - \frac{\delta \gamma}{\mu r_T} = T_{2,1}^*,$$

különben pedig

$$\lim_{t \rightarrow \infty} T(t) = 0 = T_1^*.$$

2. $C(t) \rightarrow C_2^* = \frac{\gamma}{\mu + \lambda \left(K_B - \frac{\theta \alpha}{\sigma r_B} \right)}$ esetén következik, hogy ha $\mathcal{F}_3 > 0$, akkor

$$\lim_{t \rightarrow \infty} T(t) = K_T - \frac{\delta \gamma}{\left(\mu + \lambda \left(K_B - \frac{\theta \alpha}{\sigma r_B} \right) \right) r_T} = T_{2,2}^*,$$

különben pedig

$$\lim_{t \rightarrow \infty} T(t) = 0 = T_1^*.$$

Azaz $T(t)$ is minden esetben egy olyan helyre konvergál, ami egy, a 2. táblázatban karakterizált egyensúlyi helyzet T komponense.

Kaptuk tehát, hogy mind a négy függvény a 2. táblázatban karakterizált egyensúlyi helyzetek megfelelő komponenseihez tart, azaz a megoldások konvergálnak. A továbbiakban az egyensúlyi helyzetek globális aszimptotikus stabilitását vizsgáljuk. Ehhez a konvergenciát a fentiekben levezettük, már csak azt kell igazolnunk, hogy tetszőleges ε -környezethez létezik egy megfelelő δ -környezet (3.7. Definíció), ezt komponensenként, a közrefogó függvények használatával fogjuk megtenni. Tekintsük a pozitív $B_2^* = K_B - \frac{\theta\alpha}{\sigma r_B}$ -t, a többi hasonló számolások után adódik. Legyen $\varepsilon > 0$ adott és legyen $\varepsilon' = \varepsilon \frac{r_B}{\theta}$, ekkor

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \underline{B}_{\varepsilon'}(t) = K_B - \frac{\theta}{r_B} \left(\frac{\alpha}{\sigma} + \varepsilon' \right) = B_2^* - \varepsilon,$$

és

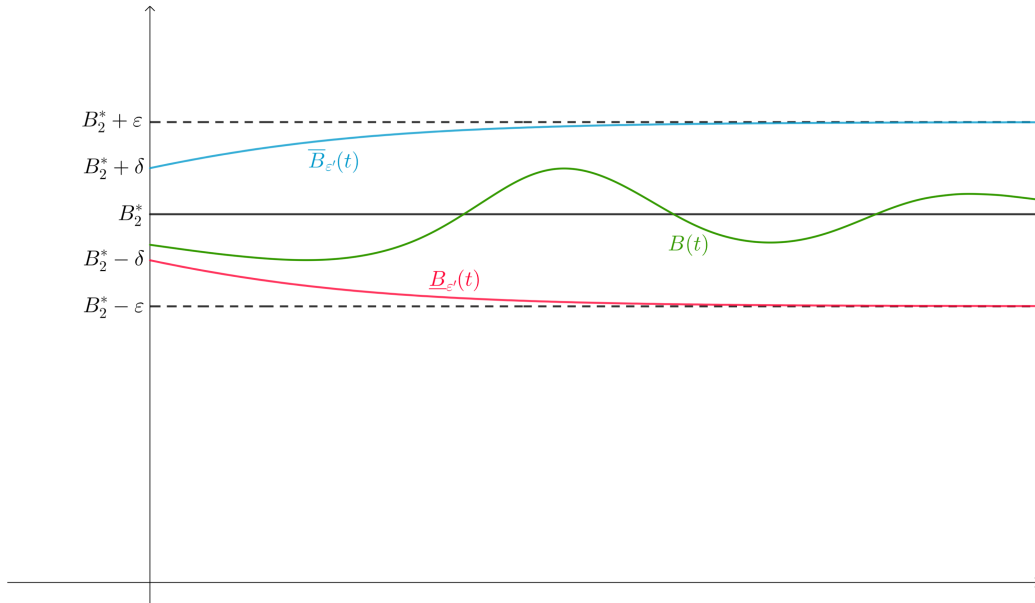
$$\lim_{t \rightarrow \infty} \overline{B}_{\varepsilon'}(t) = K_B - \frac{\theta}{r_B} \left(\frac{\alpha}{\sigma} - \varepsilon' \right) = B_2^* + \varepsilon.$$

Legyen $0 < \delta < \varepsilon$ tetszőleges, valamint $B(t_0) \in (B_2^* - \delta, B_2^* + \delta)$. Most tekintsük a rendre a $B_2^* - \delta$ és $B_2^* + \delta$ pontokból induló $\underline{B}_{\varepsilon'}(t)$ és $\overline{B}_{\varepsilon'}(t)$ függvényeket, azaz legyen

$$\underline{B}_{\varepsilon'}(t_0) = B_2^* - \delta \text{ és } \overline{B}_{\varepsilon'}(t_0) = B_2^* + \delta.$$

Tudjuk, hogy a logisztikus egyenlet pozitív egyensúlyi helyzete aszimptotikusan stabil, és a megoldások monoton módon konvergálnak hozzá. Ez jelen esetben azt jelenti, hogy a $B_2^* - \delta$ -ből induló $\underline{B}_{\varepsilon'}(t)$ függvény monoton csökkenve fog $B_2^* - \varepsilon$ -hoz konvergálni, a $B_2^* + \delta$ -ből induló $\overline{B}_{\varepsilon'}(t)$ függvény pedig monoton növekvő módon fog $B_2^* + \varepsilon$ -hoz konvergálni. Azaz mindkét függvény a $(B_2^* - \varepsilon, B_2^* + \varepsilon)$ intervallumban fog maradni. Mivel a 3.6. Következmény feltételei teljesülnek, kapjuk, hogy $\underline{B}_{\varepsilon'}(t) \leq B(t) \leq \overline{B}_{\varepsilon'}(t)$, így $B(t)$ szintén a $(B_2^* - \varepsilon, B_2^* + \varepsilon)$ intervallumban marad, amit be akartunk látni. Ezt a közrefogást a 4. ábra illusztrálja.

A fennmaradó esetekben az egyensúlyi helyzetek pozitív komponenseinél analóg módon megmutatható, hogy a megfelelő függvények közelről indítva közel is maradnak. Egy 0 komponens, például B_1^* esetében pedig a $\overline{B}_{\varepsilon}(t)$ és a konstans 0 függvényeket használjuk közrefogó függvényeknek. Mivel a függvények nem távolodnak el a megfelelő komponensektől, így könnyű látni, hogy a megoldások is az egyensúlyi helyzetek ε sugarú környezetében maradnak. Tehát a korábbiakban karakterizált egyensúlyi helyzetek globálisan aszimptotikusan stabilak D -n a megfelelő esetekben. $\square$



4. ábra. Globálisan aszimptotikusan stabil egyensúlyi helyzet egy komponensének viselkedése.

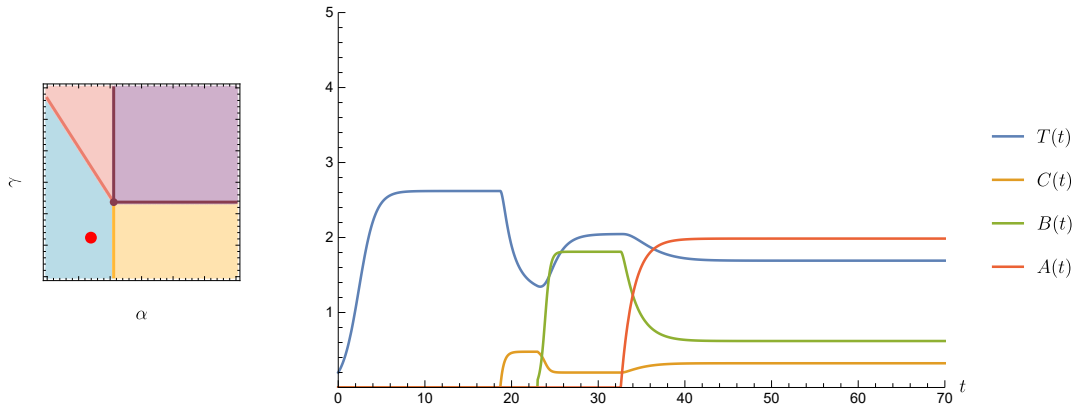
3.10. Megjegyzés (Bifurkációk). Transzkritikus bifurkációnak nevezzük azt a szituációt, amikor egy paraméter változtatása során egy stabil és egy instabil egyensúlyi helyzet összehalmozik, és a kritikus pontban stabilitást cserélnek (magasabb dimenziós rendszereknél valamilyen alterben történik mindez) [9].

A mi modellünkben azokban a pontokban, ahol a küszöbparaméterek előjele megváltozik, transzkritikus bifurkációkat figyelhetünk meg. Jellemzően egy egyensúly pozitív komponense nullává válik a kritikus pontban, és előjelet is váltana, ekkor azonban az egyensúly kívül kerül a biológiailag értelmes tartományból, így csak a tartomány határáig követjük. Mivel az egyensúlyi helyzeteket és stabilitásukat explicit le tudtuk írni, így ezeket a bifurkációkat is nyomon tudjuk követni: mind az egyensúlyok találkozásait, mind a stabilitásváltásokat.

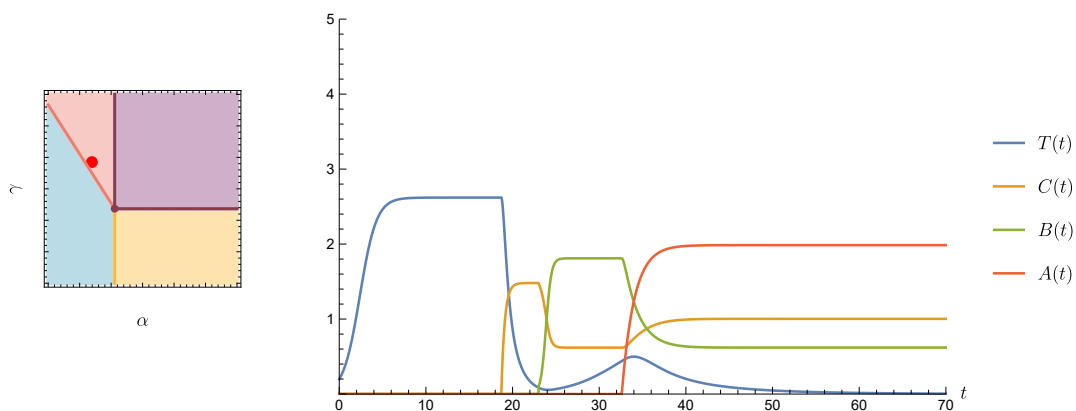
- Az 1.a) és 1.b) esetek között, azaz mikor $\mathcal{F}_2$ vált előjelet. Ha növeljük γ -t, akkor a pozitív $T_{2,1}^*$ csökkenni fog, amíg el nem éri a 0-t. Tehát ha $\mathcal{F}_2$ nempozitívvá válik, akkor E_B beleolvad E_0 -ba.
- Az 1.b) és 2. esetek között, azaz mikor $\mathcal{F}_3$ vált előjelet. Ha növeljük γ -t, akkor a pozitív $T_{2,2}^*$ csökkenni fog, amíg el nem éri a 0-t. Tehát ha $\mathcal{F}_3$ nempozitívvá válik, akkor E_{coex} beleolvad E_T -be.

- A 3. és 4. esetek között, azaz mikor $\mathcal{F}_2$ vált előjelet. Ha növeljük γ -t, akkor a pozitív $T_{2,1}^*$ csökkenni fog, amíg el nem éri a 0-t. Tehát ha $\mathcal{F}_2$ nempozitívvá válik, akkor E_B beleolvad E_0 -ba.
- Az 1.a) és 3. esetek között, azaz mikor $\mathcal{F}_1$ vált előjelet. Ha növeljük α -t, akkor a pozitív B_2^* csökkenni fog, amíg el nem éri a 0-t. Ebben az esetben tehát ha $\mathcal{F}_3$ nempozitívvá válik, akkor két transzkritikus bifurkáció történik egyidejűleg: E_{coex} és E_T rendre beleolvadnak E_B -be és E_0 -ba.
- A 2. és 4. esetek között, azaz mikor $\mathcal{F}_1$ vált előjelet. Ha növeljük α -t, akkor a pozitív B_2^* csökkenni fog, amíg el nem éri a 0-t. Tehát ha $\mathcal{F}_1$ nempozitívvá válik, akkor E_T beleolvad E_0 -ba.

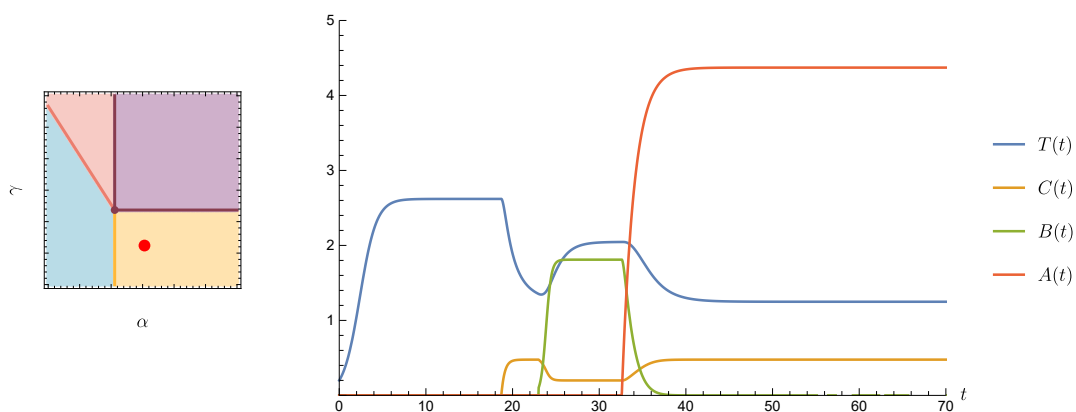
Tehát a kezelésnek a küszöbértékek előjelei szerint tényleg négy lehetséges kimenetele van, ezeket az 5.-8. ábrák szemléltetik, amelyek az $r_T = 0,4$, $K_T = 2,62$, $\delta = 1,15$, $\mu = 2,6$, $\lambda = 2$, $r_B = 1,81$, $K_B = 1,81$, $\theta = 1,085$, $\sigma = 0,7$, valamint $\alpha \in \{1,39, 3,06\}$, $\gamma \in \{1,24, 3,85\}$ paraméterezés mellett készültek. Az ábrák bal oldalán a színes négyzetben ($\alpha \in [0, 6], \gamma \in [0, 6]$) a piros pont az aktuális (α, γ) értéket mutatja.



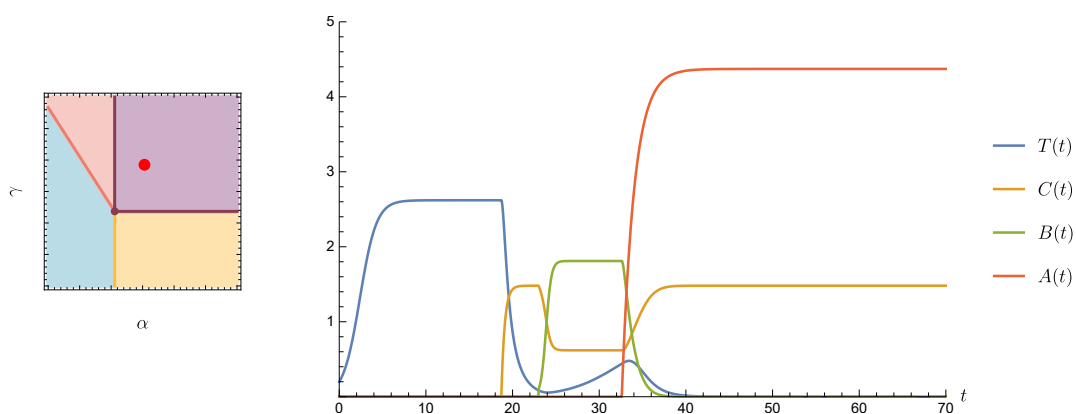
5. ábra. A baktériumpopuláció és a tumor is túléli. Itt $\alpha = 1,39$ és $\gamma = 1,24$.



6. ábra. A baktériumok túlélnek, de a tumor kihal. Itt $\alpha = 1,39$ és $\gamma = 3,85$.



7. ábra. A baktériumok kihalnak, de a tumor túlél. Itt $\alpha = 3,06$ és $\gamma = 1,24$.



8. ábra. A baktériumpopuláció és a tumor is kihal. Itt $\alpha = 3,06$ és $\gamma = 3,85$.

4. Illesztés adatpontokra

A [2] cikkben vastagbélrákos sejteket ültettek be egerek bőre alá és annak növekedését figyelték meg, ennek segítségével teszteljük a modelünk egy egyszerűsített változatát. Egy kilenc napos intervallumban mérték a tumor gyarapodását, miközben a leírás szerint a tumort a negyedik és a kilencedik nap Gemcitabine gyógyszerrel kezelték, majd az első napi mennyiséghez arányosított relatív tumormennyiséget ábrázolták az idő függvényében ([2] cikk, 1.B ábra). Viszont a képaláírás és a mért adatok egymásnak ellentmondó információt szolgáltatottak: egyrészt a hetedik-nyolcadik nap környékén indokolatlan csökkenés következett be a tumormennyiségben, másrészt a kilencedik nap után már nem végeztek több mérést. Ha valóban aznap adták volna be a második adag kemoterápiát, akkor további méréseket kellett volna végezniük a hatás megfigyeléséhez. Így azzal a feltételezéssel élünk, hogy a második gyógyszeres kezelés már a kilencedik nap előtt megtörtént. Az említett ábrán két adatsor látható, mi azzal az esettel foglalkozunk most, mikor nincs kiegészítő antibiotikus kezelés.

A

$$\begin{cases} T'(t) = r_T T(t) (K_T - T(t)) - \delta T(t) C(t) \\ C'(t) = \gamma - \mu C(t) - \lambda C(t) B(t) \\ B'(t) = r_B B(t) (K_B - B(t)) \end{cases}$$

egyenletrendszeren a következő néhány módosítást hajtjuk végre. A tumor változását leíró egyenletünk lényegében ugyanaz marad, csak egy kicsit átalakítjuk benne a paramétereket:

$$T'(t) = r T(t) \left(1 - \frac{T(t)}{K_T} \right) - \delta T(t) C(t),$$

ahol $r = r_T K_T$. Ezen a viszonylag rövid időtartamon, antibiotikum hiányában a baktériumpopuláció méretét konstansnak feltételezzük, azaz

$$B'(t) = 0.$$

Végül pedig a kísérlethez hasonlóan a kemoterápiás gyógyszert most nem folyamatosan fogjuk adni, hanem a t_1 és t_2 időpontokban adunk be egy-egy adagot. Így ezt a két időpillanatot leszámítva a kemoterápiás gyógyszer változását a

$$C'(t) = -\mu C(t) - \lambda C(t) B(t) = -(\mu + \lambda B(t)) C(t)$$

egyenlet írja le. Mivel $B(t) = B_0$ konstans, ezért $\mu + \lambda B(t)$ is, így bevezethetünk egy új paramétert. Legyen

$$C'(t) = -\varphi B_0 C(t), \text{ ahol } \varphi = \frac{\mu + \lambda B_0}{B_0},$$

és ekkor gondolhatunk φ -re egyfajta kombinált csökkenési rátaként. Tehát ezeket a módosításokat mind eszközölve a kapott új egyenletrendszerünk:

$$\begin{cases} T'(t) = rT(t) \left(1 - \frac{T(t)}{K_T}\right) - \delta T(t)C(t) \\ C'(t) = -\varphi B_0 C(t) \\ B'(t) = 0 \end{cases}, \text{ ha } t \notin \{t_1, t_2\}, \quad (2)$$

$$\begin{cases} T(t^+) = T(t^-) \\ C(t^+) = C(t^-) + p \\ B(t^+) = B(t^-) \end{cases}, \text{ ha } t \in \{t_1, t_2\},$$

ahol t_i^+ az az időpillanat, mikor beadjuk a p adag kemoterápiás gyógyszert, t_i^- pedig a beadást közvetlenül megelőző utolsó pillanat $i = 1, 2$ esetén. Ez egy úgynevezett impulzív differenciálegyenlet-rendszer, ahol az impulzusok a gyógyszer pillanatszerű beadásából adódnak, ami ugrásszerűen megemeli a koncentrációt.

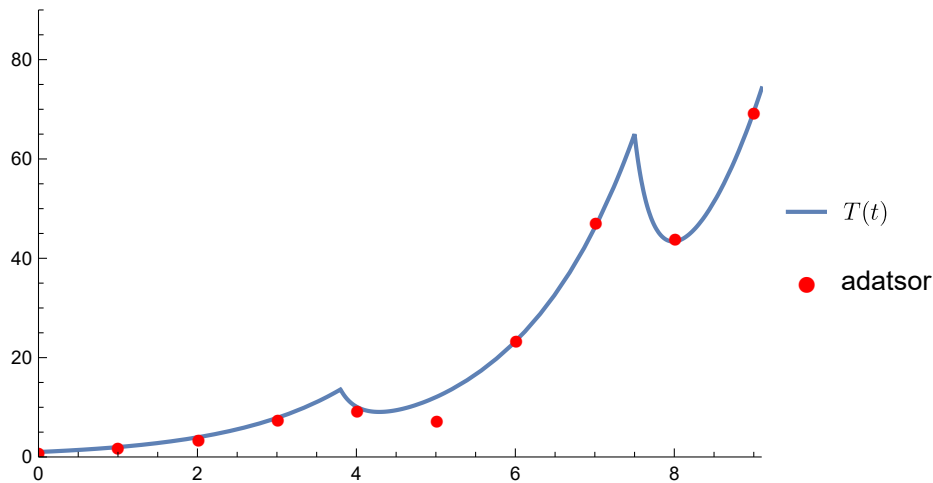
A (2) egyenletrendszer paramétereit a Wolfram Mathematica szoftver (12.2 verzió) FindFit eljárásának segítségével optimalizáltuk. Ez a legkisebb négyzetek módszere alapján keresi a legjobb paramétereket: a megfelelő koordinátákhoz tartozó függvényértékeknek az adatpontoktól való eltéréseinek négyzetösszege legyen minimális. Mivel nem tudjuk, hogy az adott napokon a tumormennyiség mérése illetve a kemoterápiás gyógyszer beadása melyik napszakban (illetve egymáshoz képest mikor) történt, ezért a modell illesztésekor a gyógyszerbeadás időpontja is bizonyos korlátok között optimalizálandó paraméter. Tehát az $r, K_T, \delta, \varphi, t_1, t_2$ illetve p paramétereket optimalizáltuk, és első körben a következő feltételezésekkel éltünk:

- minden paraméter pozitív,
- a baktériumok konstans mennyisége $B(t) = B_0 = 22$ egység (ez φ -vel skálázható, így igazából lényegtelen a mennyisége),
- a kemoterápiás gyógyszer beadásának időpontjaira az adatsor változása alapján a korlátok $3,8 < t_1 < 4,5$ illetve $6,8 < t_2 < 7,5$.

Mivel az eljárás egy sokdimenziós paraméterterben keres, így többször belefutott lokális minimumokba, amik nem szolgáltatnak jó közelítéseket. Ezért több különböző feltételezés mellett újabb futtatásokat végeztünk, melyek közül a legkisebb hibát az alábbi két extra feltétel mellett kaptuk:

- a tumor esetében a kapacitás $K_T > 400$ egység,
- egy adagnyi kemoterápiás gyógyszer $p = 45$ egység.

Ebben az esetben az adatpontok és a megfelelő függvényértékek között a négyzetes eltérés mindössze 24,7869, amely jóval jobb az egyéb illesztéseknél, melyek közül a legjobbak is jellemzően 50 és 100 közötti hibákat produkáltak. Az adatsor és a legjobb rá illesztett grafikon a 9. ábrán látható. Az így kapott $r, K_T, \delta, \varphi, t_1, t_2$ paramétereket fixálva még megpróbáltunk javítani p értékén, de ez az optimalizálás a kiindulási 45-ös értéket adta vissza.



9. ábra. A legjobb illesztett függvény. A paraméterek értékei: $r = 0,6867$, $K_T = 51831,9$, $\delta = 0,06312$, $\varphi = 0,1325$, a kezelési időpontok pedig $t_1 = 3,8$ és $t_2 = 7,5$ nap.

Hogy realiztikusabbá tegyük a modellt, a tumor változására vonatkozó egyenletben a gyógyszerfelszívódásra vonatkozó $-\delta T(t)C(t)$ tagot a Hill-típusú

$$-\delta T(t) \frac{(C(t))^{n_1}}{m + (C(t))^{n_2}}$$

tagra cseréltük. Ebben az esetben viszont nem sikerült megközelíteni a (2) egyenletrendszer által produkált legjobb hibát számtalan extra feltevés

mellett sem: jellemzően két- és háromjegyű hibákat kaptunk, melyek közül a legjobbak is 50-60 körül voltak. Ez mutatja, hogy jól állítottuk fel a modellünket, a bonyolultabb egyenletek nem feltétlen jelentenek pontosabb, jobb eredményeket.

5. A modell lehetséges továbbfejlesztései

5.1. Általánosabb növekedési ráta

Az (1) egyenletrendszer felállításakor különböző feltételezésekkel élünk, melyek közül az egyik az volt, hogy a tumor illetve a baktériumpopuláció növekedését logisztikus egyenlettel modelleztük. Ehelyett viszont használhatunk általánosabb függvényeket néhány egyszerű – és biológiailag reális – feltevés mellett, amelyek biztosítják, hogy a korábbi eredményeink igazak maradjanak.

Legyen $f(T(t))$ a t időpillanatban a $T(t)$ tumormérethez tartozó növekedési ráta, ekkor a tumort leíró egyenletünk:

$$T'(t) = f(T(t))T(t).$$

Kell, hogy f egy folytonos, monoton csökkenő függvény, de ez egy logikus feltevés, hiszen minél nagyobb a tumor, annál kevesebb tápanyag és erőforrás jut egy tumorsejtnek. Valamint feltesszük azt is, hogy f -nek van egy pozitív zérushelye, T^0 . Ekkor $f(T^0)$ lesz a nemtriviális (hiszen $T = 0$ mindig egyensúly) egyensúlyi helyzete első komponense, hiszen $T'(t) = f(T^0)T(t) = 0$, és ez nyilván akkor is fennáll, ha az f függvény bonyolultsága miatt esetleg T^0 nem explicit kifejezhető. $T(t) < T^0$ esetén $f(T(t))$ pozitív, tehát a tumor nő, míg $T(t) > T^0$ esetén $f(T(t))$ negatív, így a tumor csökken, tehát $f(T(t))$ tényleg $f(T^0)$ -ba tart. A baktériumok esetében hasonló feltételekkel definiálható a $g(B(t))$ függvény. Ekkor az egyenletrendszerünk a következőképpen módosul:

$$\begin{cases} T'(t) = f(T(t))T(t) - \delta T(t)C(t) \\ C'(t) = \gamma - \mu C(t) - \lambda C(t)B(t) \\ B'(t) = g(B(t))B(t) - \theta B(t)A(t) \\ A'(t) = \alpha - \sigma A(t). \end{cases} \quad (3)$$

Az (1) egyenletrendszer esetéhez hasonlóan belátható, hogy nemnegatív kezdeti értékek esetén a (3) egyenletrendszer megoldásai is nemnegatívak és korlátosak lesznek. A 3.3. Tétel és a 3.9. Tétel állításai érvényben maradnak, azaz az általánosabb f és g függvények esetén is az egyensúlyi helyzetek léteznek és a megoldások mindig ezek valamelyikéhez konvergálnak. A bizonyítások szinte ugyanúgy végigvezethetők mindkét esetben. A 3.3. Tétel bizonyításában kihasználjuk, hogy f és g monoton csökkenőek és egy pozitív zérushelyük van. Tekintsük például azt a lépést,

mikor az egyensúlyi helyzet C komponensét, C^* -ot visszaírjuk a tumorra vonatkozó egyenletünkbe:

$$T'(t) = f(T(t))T(t) - \delta C^* T(t) = T(t) (f(T(t)) - \delta C^*),$$

ekkor pozitív T komponensből ismét legfeljebb egy lehet az egyensúlyi helyzetben, hiszen az f -re vonatkozó feltételek miatt $f(T(t)) - \delta C^*$ -nak is egy zérushelye van. A konvergencia igazolásához a 3.9. Tétel bizonyításához hasonlóan f és g folytonossága miatt itt is lehet használni az összehasonlítási elvet (két oldalról közrefogható a függvény tetszőleges $\pm\varepsilon$ -os verziókkal) és a 3.6. Következményt.

Példák f (és hasonló módon g) függvényekre:

- logisztikus egyenlet: $f(T(t)) = r_T (K_T - T(t))$,
- Richards-féle növekedési modell, ami a logisztikus egy általánosítása: $f(T(t)) = r_T K_T \left(1 - \left(\frac{T(t)}{K_T}\right)^q\right)$, ahol $q > 0$.
- Gompertz-függvény: egy másik gyakran használt növekedési modell, mely esetén a tumor növekedését a $T'(t) = r_T \ln\left(\frac{K_T}{T(t)}\right) T(t)$ függvény írja le, ahonnan $f(T(t)) = r_T \ln\left(\frac{K_T}{T(t)}\right)$.

5.2. További potenciális általánosítások

Az (1) egyenletrendszer felállításakor azt feltételeztük, hogy az antibiotikum a koncentrációjával egyenesen arányosan pusztítja a baktériumokat. A valóságban viszont nem feltétlen lineáris összefüggés áll fent, gyakran szigmoid függvényeket, mint például a Hill-függvényt, szokták használni dózis-hatás görbék leírásához. Ilyenkor az antibiotikum kisebb koncentráció esetén kevésbé hatékonyan pusztítja a baktériumokat, valamint a gyógyszer hatásosságának van egy maximális felső határa, aminél jobban nem tudja. Ekkor a baktériumpopuláció változását leíró függvényünk a következőképpen módosul:

$$B'(t) = r_B B(t) (K_B - B(t)) - H(A(t)) B(t),$$

ahol $H(x) = \frac{ax^n}{b+x^n}$ egy Hill-függvény. Viszont ahogy azt a 4. fejezetben már említettük, ezek a függvények nem minden esetben adnak jobb eredményt.

Az eddigi összes egyenletrendszerünk felállításánál hallgatólagosan azzal a feltételezéssel is éltünk, hogy a baktériumok bár metabolizálják a

kemoterápiás gyógyszert, de ez érdeemben nem növeli a baktériumpopuláció növekedési rátáját. A [2] cikkben nem találtunk erre utaló információt, de természetesen ez a jelenség is előfordulhat. Ebben az esetben a baktériumpopuláció változását leíró egyenletben megjelenik egy újabb tag:

$$B'(t) = r_B B(t) (K_B - B(t)) - \theta B(t) A(t) + \eta B(t) C(t),$$

ahol feltételezzük, hogy a baktériumok a pillanatnyi kemoterápiás gyógyszer mennyiségével arányosan profitálnak a gyógyszerből, $\eta > 0$ pedig ennek a profitnak a mértékét leíró paraméter.

A differenciálegyenletes modellek megkonstruálásánál egyenletes térbeli eloszlást és teljes elkeveredést feltételezünk mind a tumorsejtek és a baktériumok, mind a gyógyszerek esetén. Ez viszont a valóságban nem teljesen így van, ezért a problémát érdemes lehet a térbeliséget figyelembe vevő modellek segítségével is vizsgálni.

5.3. Irányításelméleti megközelítés

Mivel a gyógyszeres beavatkozásokkal az a célunk, hogy a rendszer dinamikáját a páciens számára kedvező irányba befolyásoljuk, a jelenséget érdemes irányításelméleti szempontból is vizsgálni. Ekkor az

$$\begin{cases} x'(t) = f(x(t)) + Mu(t) \\ x(0) = x_0 \end{cases}$$

rendszerben $x(t) = (T(t), C(t), B(t), A(t))^T$, míg $u(t) = (\gamma(t), \alpha(t))^T$, azaz az $u(t)$ irányításunk a kemoterápiás gyógyszer és az antibiotikum adagolásából áll össze, illetve

$$f(x(t)) = \begin{pmatrix} r_T T(t) (K_T - T(t)) - \delta T(t) C(t) \\ -\mu C(t) - \lambda C(t) B(t) \\ r_B B(t) (K_B - B(t)) - \theta B(t) A(t) \\ -\sigma A(t) \end{pmatrix}$$

és

$$M = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 1 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}.$$

A célunk, hogy a rendszert eljuttassuk egy olyan állapotba, ahol $T(t)$ egy előre meghatározott küszöb alá kerül. Konstans $u(t)$ esetén erre teljes választ adnak a 3. fejezet eredményei, a páciensek esetében azonban az adagolás tipikusan időfüggő. Emellett az irányítással szemben olyan igények is felmerülnek, hogy minél rövidebb idő alatt és minél kevesebb mellékhatással érjük el a kívánt állapotot. Ilyen típusú problémafelvetés esetén a két fő feladat egy megfelelő, u -tól és T -tól függő költségfüggvény megkonstruálása, illetve ehhez az optimális irányítás megtalálása, amely mellett a költség minimális. Tehát a $[t_0, \tilde{t}]$ időintervallumon végzett kezelés esetén a költségfüggvény általános alakja

$$P(u(t)) = \int_{t_0}^{\tilde{t}} r(x(t), u(t)) dt + q(x(\tilde{t})),$$

ahol az integrálos tag fejezi ki a gyógyszerek káros mellékhatásainak költségét, az utolsó tag pedig egy végköltség, ami a tumor méretétől függ a kezelés végén. Az ilyen költségfüggvények egyik gyakori formája

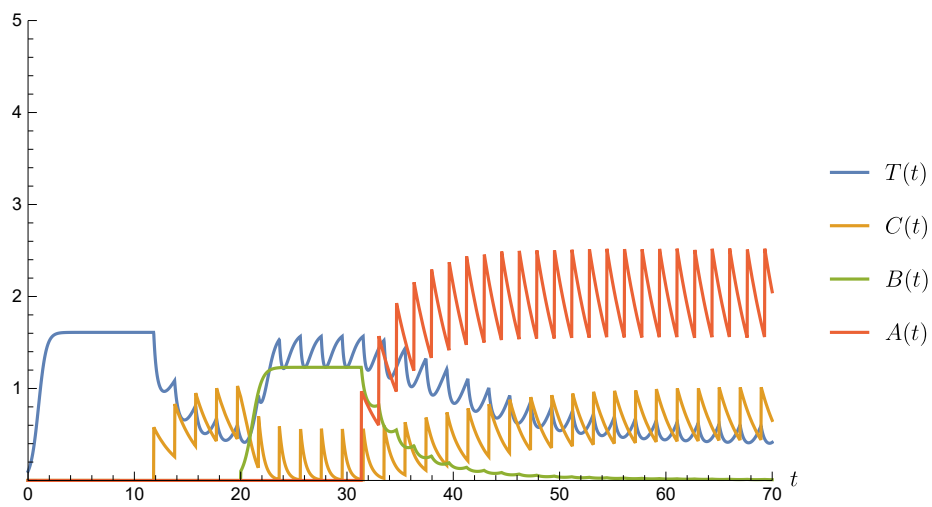
$$P(u(t)) = \int_{t_0}^{\tilde{t}} (w_\gamma \gamma^2(t) + w_\alpha \alpha^2(t)) dt + x(\tilde{t}),$$

azaz a kezelés során összesen felhasznált gyógyszerek mennyisége w_γ és w_α súlyokkal, illetve a kezelés végén a megmaradó tumor mérete játszik benne szerepet. Optimális irányítási módszereket újabban egyre gyakrabban használnak különböző biológiai [4], és kifejezetten rákkutatási [8] problémákra is, így ez egy ígéretes további kutatási irány.

Ahogy a 4. fejezetben tettük, a gyógyszerek folytonos adagolása helyett beadhatunk belőlük időnként egy-egy adagot. Ezt időszakosan, valamilyen rendszer szerint érdemes ilyenkor tenni, például a beteg minden reggel beveszi az antibiotikumot. Ekkor a $\gamma(t)$ és $\alpha(t)$ függvényeinket a következő formában írhatjuk fel:

$$\gamma(t) = \sum_{i=1}^{n_C} p_i^C \delta(t - t_i^C) \text{ és } \alpha(t) = \sum_{k=1}^{n_A} p_k^A \delta(t - t_k^A),$$

ahol $\delta(t)$ a Dirac-delta, t_i^C és t_k^A rendre a kemoterápiás gyógyszer és az antibiotikum bevitelének időpontjai, p_i^C és p_k^A pedig az ezekhez az időpontokhoz tartozó dózisok. Ez az irány további megfontolásokat igényel, például hogy milyen időbeli eltolással érdemes bevenni az antibiotikumot és a kemoterápiás gyógyszert. Néhány szimuláció lefuttatása után kijelenthetjük, hogy ilyen esetben is elérhető a korábbi négy lehetséges kimenetel, ezek közül az egyiket a 10. ábra mutatja.



10. ábra. Az impulzív modell illusztrációja egy olyan esetben, amikor a baktériumpopuláció kihal, de a tumor megmarad.

6. Saját eredmények, diszkusszió

A dolgozatunkat egy közelmúltbeli biológiai felfedezés motiválta, mely szerint bizonyos baktériumok képesek metabolizálni a kemoterápiás gyógyszereket. Így az adott baktérium jelenléte szabotálja a kezelést, hiszen a metabolizált gyógyszer nem fogja kifejteni a tumorellenes hatását. Ezen probléma kapcsán a következő eredményeket értük el a dolgozatban.

- A jelenség leírására konstruáltunk egy új matematikai modellt, amely egy nemlineáris differenciálegyenletrendszer. A modellünk követi a tumor, a kemoterápiás szer koncentrációja, a baktériumpopuláció, valamint az antibiotikum koncentrációjának változását, valamint ki-fejezi az ezen komponensek közötti interakciókat.
- Megvizsgáltuk a rendszer lehetséges dinamikáit. Bevezettünk három összetett küszöbparamétert, és megmutattuk, hogy ezek előjelei karakterizálják az egyensúlyi helyzeteket és a hosszútávú viselkedést. Négy lehetséges kimenetelt találtunk, melyeket a tumor illetve a baktériumpopuláció kihalása vagy perzisztenciája jellemez. Ezeket explicit leírtuk és egy bifurkációs diagramon valamint numerikus megoldásokkal is szemléltettük.
- A különböző esetek közötti átmenetekben megvizsgáltuk a bifurkációk típusait: szimpla illetve egyidejűleg végbemenő transzkritikus bifurkációkat figyeltünk meg.
- A négy esethez igazoltuk a megfelelő egyensúlyi helyzetek globális aszimptotikus stabilitását. A bizonyítás fő eszköze egy összehasonlítási elv iteratív alkalmazása volt.
- Egy konkrét, rákos egereken végzett biológiai kísérletet reprodukáltunk, melyhez a modellegyenleteket impulzív tagokkal egészítettük ki. A [2] cikkből kinyert adatok alapján paraméterbecslést végeztünk, és egy jó illesztést kaptunk. A kezelések időpontjait a biológiai publikációban nem írtak le precízen, ezen időpontokat paramétereként tekintve a modellillesztés során sikerült őket pontosítani.
- Végül a modell lehetséges általánosításait és továbbfejlesztéseit tárgyaltuk, bizonyos eredményeket ezekre is kiterjesztettünk.

A dolgozatban használt numerikus számításokat, szimulációkat a Wolfram Mathematica program 12.2.-es verziójával végeztük. A kódok az alábbi GitHub linken megtekinthetők:

<https://github.com/annageretovszky/szabotor-GAR>.

7. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Röst Gergelynek az érdekes témáért, valamint hasznos észrevételeiért és tanácsaiért, amivel a dolgozat elkészülését segítette.

A dolgozat a Kulturális és Innovációs Minisztérium ÚNKP-23-2 kód-számú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL



Források és hivatkozások

- [1] Attila Dénes, Sadegh Marzban és Gergely Röst. “Global analysis of a cancer model with drug resistance due to Lamarckian induction and microvesicle transfer”. *Journal of Theoretical Biology* 527 (2021).
- [2] Leore T. Geller és tsai. “Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine”. *Science* 357.63568 (2017), 1156–1160. old.
- [3] Yang Kuang, John D. Nagy és Steffen E. Eikenberry. *Introduction to Mathematical Oncology*. 1. kiad. Chapman & Hall/CRC, 2016.
- [4] Suzanne Lenhart és John T. Workman. *Optimal Control Applied to Biological Models*. Chapman & Hall/CRC, 2007.
- [5] Russel C Rockne és tsai. “The 2019 mathematical oncology roadmap”. *Physical Biology* 16.4 (2019).
- [6] Gergely Röst és AmirHosein Sadeghimanesh. “Exotic bifurcations in three connected populations with Allee effect”. *International Journal of Bifurcation and Chaos* 31.13 (2021).
- [7] Elizabeth A. Sarapata és Lisette de Pillis. “A Comparison and Catalog of Intrinsic Tumor Growth Models”. *Bulletin of Mathematical Biology* 76.8 (2014), 2010–2024. old.
- [8] Heinz Schättler és Urszula Ledzewicz. *Optimal Control for Mathematical Models of Cancer Therapies*. 1. kiad. Springer, 2015.
- [9] Steven H. Strogatz. *Nonlinear Dynamics and Chaos: With Applications to Physics, Biology, Chemistry, and Engineering*. Westview Press, 1994.
- [10] Gerald Teschl. *Ordinary Differential Equations and Dynamical Systems*. American Mathematical Society, 2012.
- [11] Horst R. Thieme. *Mathematics in Population Biology*. Princeton University Press, 2003.
- [12] *What is Chemotherapy?* URL: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/chemotherapy/what-chemotherapy?> (elérés dátuma 2024. 04. 16.).
- [13] *Wikipedia: Chemotherapy*. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Chemotherapy> (elérés dátuma 2024. 04. 12.).