

Un model de dinàmica de poblacions per a l'anèmia aplàstica

Àngel Calsina

L'anèmia aplàstica és una greu malaltia de la sang que consisteix en grans fluctuacions de la quantitat de glòbuls vermells, i en particular, en disminucions dràstiques del nombre d'aquests, sense que se'n vegin però afectades les propietats individuals. La disminució de la quantitat d'hemoglobina en sang és doncs deguda a una disminució del nombre de glòbuls vermells *madurs* i no a cap problema intrínsec d'aquests ni a la manca de ferro com en d'altres anèmies comunes. Tot i que hi ha anèmies aplàstiques d'origen genètic també són freqüents les causades per una lesió del moll de l'os, òrgan on es produeixen els hematies a partir de cèl·lules *precursoras indiferenciades* o cèl·lules *mare*. Sovint aquesta afectació del moll de l'os és deguda a l'exposició a radiacions, sigui per accident, sigui per radioteràpia.

Des de la dècada del 70 es coneix un model (veure [1]) que explica aquestes fluctuacions observades en la *població* de glòbuls vermells. Tot i que es tracta, en la versió més simple, d'una equació lineal, és també una equació en derivades parcials i per tant no és gens senzill de fer-ne veure el sentit en un text elemental. Així i tot ho intentarem.

Comencem dient que les equacions diferencials són equacions on la incògnita no és pas un nombre o una col·lecció finita de nombres com en el cas dels sistemes d'equacions algebraïques sinó que és una funció. A més, les equacions diferencials són relacions en les que intervenen a banda de la funció incògnita, la seva derivada. Si la funció incògnita és una funció de més d'una variable, llavors les derivades respecte cadascuna de les variables es diuen derivades parcials i una equació diferencial que les contingui s'anomena *en derivades parcials*.

En els models matemàtics de fenòmens que evolucionen (que canvien),

una de les variables independents és certament el temps i és per això que el temps és la major part de vegades la variable independent de les equacions diferencials *ordinàries* (per a funcions d'una sola variable). Pel mateix, en la majoria de models matemàtics sobre fenòmens on interessen els valors de magnituds distribuïdes de manera no necessàriament homogènia (respecte l'espai, per exemple), les equacions que intervenen són en derivades parcials puix que hi ha, a més del temps, almenys una variable independent *d'estructura* (espacial o d'altres, com veurem més endavant).

Per a comprendre els aspectes quantitius de l'anèmia aplàstica (dels quals ja n'hem esmentat la importància) no és suficient amb estudiar l'evolució del nombre de glòbuls vermells madurs sinó que juga un paper fonamental el període de desenvolupament i el nombre d'hematies en cadascuna de les etapes de maduració. De fet pot pensar-se en mesurar d'alguna manera el grau de *maduresa* o de diferenciació de les cèl·lules, per fixar idees per exemple mesurant el contingut d'hemoglobina d'un glòbul vermell en formació respecte a un valor de referència que pot ser el contingut d'un glòbul vermell madur. Això donarà per a cada cèl·lula un valor $x \in [0, 1]$, corresponent el valor 0 a una cèl·lula completament indiferenciada i el valor 1 a un glòbul vermell madur. L'equació en derivades parcials que serveix per modelar la situació de la què estem parlant és de fet una llei de conservació. Les lleis de conservació formen una família d'equacions en derivades parcials molt freqüents que responen a principis físics tan coneguts com ara la conservació de la massa, la conservació de l'energia o la de la càrrega elèctrica però que de fet tenen un àmbit d'aplicació més general que vindria a correspondre, parlant col·loquialment, a la frase de sentit comú "d'on no n'hi ha no en raja".

La situació és sempre com la descrivim a continuació. Se suposa la existència d'una *funció densitat* $u(t, x)$ del temps t i d'una variable *d'estructura* x que sovint és l'espai físic (llavors x és tridimensional). En canvi, en el cas en el què estem interessats, i en molts d'altres en especial en dinàmica de poblacions, aquesta variable x , que sol ser unidimensional, no és espai físic sinó una altra mesura que "estructura" els individus, com ara l'edat, la mida o, com dèiem abans, el grau de maduresa. La funció u és tal que la seva integral respecte x sobre un interval $[a, b]$ dona el nombre d'individus (la massa, la càrrega, etc.) que hi ha (tals que la seva x pertany) a l'interval $[a, b]$ a l'instant de temps t . Això i un cert balanç de matèria són suficients per escriure una llei de conservació per a u . La cosa va com mostrem a continuació.

El canvi entre els instants de temps propers t i $t+h$ del nombre d'individus entre a i b ,

$$\int_a^b u(t+h, x) dx - \int_a^b u(t, x) dx$$

és degut a “entrades” d'individus per l'extrem a i a “sortides” d'individus per l'extrem b , a més de possibles causes alienes al “moviment sobre x ” com ara naixements (producció, formació), morts (degeneració, transformació), emigració (entrades, sortides), etc. Suposem per simplicitat que el “moviment sobre x ” només és possible cap a la dreta, o en d'altres paraules, que podem parlar d'una velocitat $c(x)$ dels individus respecte la dimensió x , sempre positiva. Llavors els individus que entre els instants t i $t+h$ travessen el punt a són aproximadament, si la funció c és contínua i h petit, els mateixos que a l'instant t es troben entre els punts $a - c(a)h$ i a (és a dir, en un interval de longitud $c(a)h$). El nombre d'aquests individus és doncs aproximadament, si la funció u és contínua, $u(t, a)c(a)h$. Un argument anàleg es pot fer per estimar el nombre d'individus que surten pel punt b . El balanç de matèria es fa doncs així:

$$\int_a^b u(t+h, x) dx - \int_a^b u(t, x) dx \cong \\ c(a)u(t, a)h - c(b)u(t, b)h + \text{naixements} - \text{morts} + \text{emigració neta}$$

Si ara reunim en una funció $f(t, x)$ la *taxa neta* de canvi *demogràfic* (naixements, morts, emigració), per unitat de temps i de la variable x , de manera que podrem escriure

$$\text{naixements} - \text{morts} + \text{emigració neta} = \left(\int_a^b f(t, x) dx \right) h,$$

dividim per h l'equació de balanç, suposem que la funció $c(x)u(t, x)$ és derivable i utilitzem el teorema de Barrow (en sentit contrari a l'habitual), obtindrem

$$\int_a^b \frac{u(t+h, x) - u(t, x)}{h} dx \cong \int_a^b -\frac{\partial}{\partial x}(c(x)u(t, x)) dx + \int_a^b f(t, x) dx$$

D'una banda l'aproximació és cada vegada millor com més petit és h , mentre que l'integrand de l'esquerra tendeix a la derivada respecte t quan h

tendeix a 0. Per això podem escriure, en el límit quan h es fa 0 i suposant certa regularitat addicional,

$$\int_a^b \left(\frac{\partial u}{\partial t}(t, x) + \frac{\partial}{\partial x}(c(x)u(t, x) - f(t, x)) \right) dx = 0$$

Finalment, com aquesta igualtat s'ha de complir qualssevol que siguin a i b , se'n dedueix

$$\frac{\partial u}{\partial t}(t, x) + \frac{\partial}{\partial x}(c(x)u(t, x)) - f(t, x) = 0$$

En el cas que ens ocupa, sent $u(t, x)$ la densitat de glòbuls vermells amb un grau de maduresa x a temps t , raons empíriques fan pensar que la velocitat de maduració c creix des del valor 0, de forma que per simplicitat prenem $c(x) = x$, mentre que el terme f es redueix essencialment a la divisió cel·lular (s'ha d'advertir que si bé els glòbuls vermells madurs no tenen nucli i no es reproduïxen, sí que ho fan en etapes anteriors de desenvolupament). La manera més senzilla de modelar aquesta reproducció és suposar que el nombre de divisions per unitat de temps és proporcional al nombre de cèl·lules presents i *que les cèl·lules filles hereten el grau de maduresa de la cèl·lula mare*. Aquí cal dir que no s'ha de prendre la paraula *mare* en el sentit d'abans ni, per altra banda, s'ha de pensar en l'herència en el sentit que té habitualment en Genètica sinó simplement en el fet que, després de cada divisió d'una cèl·lula de maduresa x , tindrem dues cèl·lules de maduresa també x . Aquestes simplificacions permeten escriure l'equació següent

$$\frac{\partial u}{\partial t}(t, x) + \frac{\partial}{\partial x}(x u(t, x)) = b u(t, x) \quad (1)$$

on b és la taxa *relativa* (és a dir, per càpita) de divisions cel·lulars, que suposem constant, independent de x i més gran que 1.

Com és habitual en la modelització matemàtica, conèixer la llei física de canvi en la magnitud observada (l'equació diferencial corresponent) no és suficient per determinar el comportament del sistema en un cas concret. Cal també el coneixement addicional de l'estat d'aquest sistema en un temps que convencionalment anomenem *inicial*. En el cas de les equacions en derivades parcials, l'estat del sistema no és un nombre ni una col·lecció finita de nombres com passa en el cas de les equacions diferencials ordinàries (per exemple, penseu que en la dinàmica d'una partícula, la condició inicial ve definida

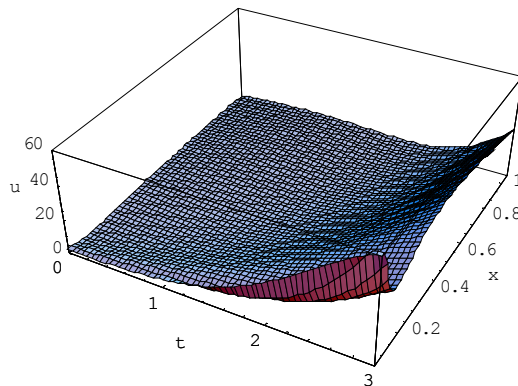
per una posició i una velocitat, o sigui dos vectors de tres components, sis nombres per tant) sinó que és una funció $u_0(x)$ de la (les) variable(s) no temporal(s). En definitiva, el *problema ben posat*, tant des del punt de vista del significat físic (biològic) com del matemàtic, és trobar una funció $u(t, x)$ per a $t \geq 0$ i $x \in [0, 1]$ que satisfaci l'equació (1) i la relació $u(0, x) = u_0(x)$.

Notem que la gràfica de la funció solució u serà una superfície projectable al primer quadrant del pla (t, x) mentre que els perfils $x \rightarrow u(t, x)$ donaran la distribució de la població de glòbuls vermells respecte el grau de maduresa x per a cada valor del temps (l'*estat* del sistema a l'instant t). En canvi, els perfils $t \rightarrow u(t, x)$ donaran l'evolució temporal per a un valor donat del grau de maduresa x , en particular, $u(t, 1)$ mesura la quantitat de glòbuls vermells que maduren (completament) per unitat de temps a l'instant t i és una indicació fiable del nombre de glòbuls vermells madurs en sang.

Un *problema de valor inicial* com el descrit en el paràgraf anterior per a una equació en derivades parcials no és generalment gens fàcil de resoldre. De fet molt sovint els matemàtics s'han de conformar amb provar l'existència i unicitat de solució i en calcular-la aproximadament per mètodes numèrics amb l'ajut dels ordinadors. Excepcionalment i afortunadament per als nostres interessos però, el nostre problema sí té una solució explícita que ve donada per la fórmula $u(t, x) = e^{(b-1)t} u_0(e^{-t}x)$ com es pot comprovar fàcilment fent ús de les regles de la derivada del producte i de la funció composta.

Notem que, per a valors fixos de x , la funció $u(t, x)$ creix exponencialment (recordem que b és més gran que 1) sempre que $u_0(0)$ sigui positiu:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{(1-b)t} u(t, x) = \lim_{t \rightarrow \infty} u_0(e^{-t}x) = u_0(0)$$



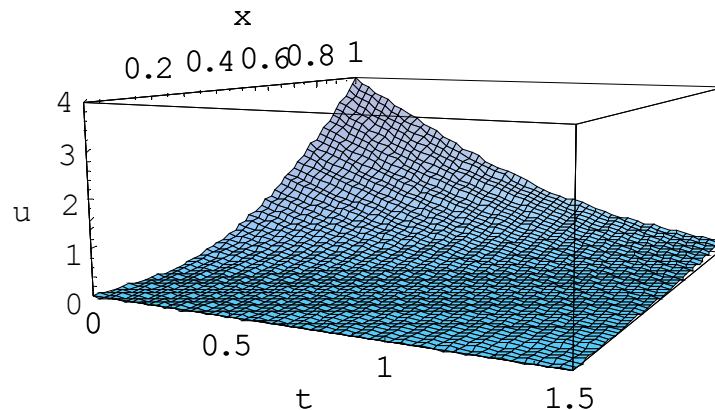
Gràfica de $u(t, x)$ corresponent a una condició inicial $u_0(x)$ tal que $u_0(0) > 0$

Aquesta situació correspon a l'absència de malaltia i l'aparentment anòmal creixement exponencial només és un reflex de la hipòtesi de linealitat que hem fet sobre el nombre de divisions (l'hem suposat proporcional, amb constant de proporcionalitat b , al nombre de cèl·lules) i seria només realista per a valors moderats del temps.

En canvi la situació és ben diferent si $u_0(0) = 0$. Observem per cert que això és el que correspon a una afectació del moll de l'os i la consegüent destrucció de les cèl·lules precursors. En aquest cas el comportament per a temps grans de la solució u depèn exclusivament del comportament de la condició inicial prop de $x = 0$. Per exemple la solució u tendeix a 0 quan el temps tendeix a l'infinit si $u_0(x) \leq Cx^\alpha$ i $\alpha > b - 1$, és a dir, si u_0 és prou petit quan x s'acosta a 0. En efecte,

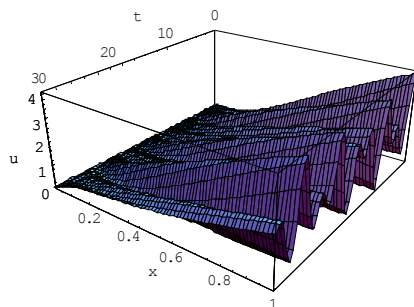
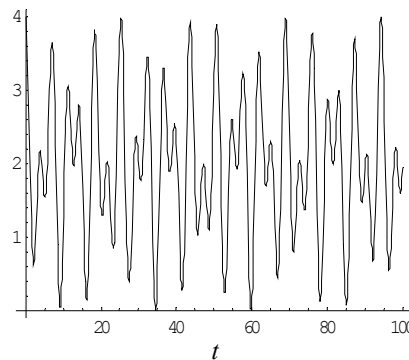
$$u(t, x) = e^{(b-1)t}u_0(e^{-t}x) \leq e^{(b-1)t}C^\alpha e^{-\alpha t}x^\alpha = C^\alpha x^\alpha e^{(b-1-\alpha)t} \rightarrow_{t \rightarrow \infty} 0.$$

Aquest cas, en el que la destrucció inicial de cèl·lules indiferenciades és molt important, porta a l'extinció de la població de glòbuls vermells i per tant a un desenllaç fatal.



Extinció dels glòbuls vermells per a una condició inicial satisfent $u_0(x) \leq Cx^\alpha$ i $\alpha > b - 1$.

Per últim la solució pot comportar-se de forma més complicada, exhibint solucions periòdiques, quasi-periòdiques i també caòtiques en casos intermedis en què la condició inicial tendeix lentament (i oscil·latòriament) a 0 quan x tendeix a 0 com es veu a les figures següents, que reflecteixen característiques típiques de l'anèmia aplàstica. Aquesta situació correspondria a una lesió menys greu del moll de l'os en la què s'haurien destruït la majoria de les cèl·lules poc diferenciades, però no totes, i la distribució inicial d'aquestes després de la lesió seria molt irregular.

Gràfica de $u(t, x)$ Gràfica de $u(t, 1)$

A la darrera figura de la dreta es pot observar com d'estrany és el comportament de la densitat de glòbuls vermells a punt de madurar. La població de glòbuls vermells madurs té el mateix comportament dinàmic amb la consegüent alteració de la salut de la persona malalta.

Des del punt de vista purament matemàtic ens trobem davant d'un fenomen inesperat com és l'aparició de caos en una equació lineal. És pot provar per exemple que les solucions pateixen el que s'anomena *dependència sensible respecte condicions inicials*, és a dir, el cèlebre efecte papallona: canvis tan petits com es vulgui en les condicions inicials produeixen canvis de mida fixada a priori en les solucions per a temps prou grans.

El fenomen del caos determinista en els sistemes d'equacions diferencials ordinàries va lligat necessàriament a la presència de termes no lineals i és només possible si el nombre d'equacions és almenys tres. Dit d'una altra manera, en sistemes dinàmics a temps continu de dimensió finita els comportaments estranys de les solucions només són possibles en equacions no lineals i si l'*espai d'estats* és almenys de dimensió tres. El primer exemple de comportament impredecible en sistemes deterministes va ser observat numèricament per E. Lorenz el 1963 en un model de tres equacions diferencials ordinàries relacionat amb la meteorologia. En canvi acabem de veure que en sistemes dinàmics definits per equacions en derivades parcials l'aparició de caos és possible fins i tot quan les equacions són lineals. Però cal recordar que en les equacions en derivades parcials, l'estat del sistema ve donat per una funció i per tant l'*espai d'estats*, per exemple l'espai de les funcions contínues a l'interval $[0, 1]$, és un espai vectorial de dimensió infinita.

Una explicació senzilla del que està passant en les darreres figures és pensar que la complicació que observem a la funció $u(t, 1)$ és de fet ja present, encara que amagada en un entorn del punt $x = 0$, en la condició inicial

$u_0(x)$. El sistema converteix una “complicació” (produïda per la lesió del moll de l'os) en la distribució inicial de les cèl·lules respecte el grau de diferenciació, inobservable perquè està reduïda a relativament poques cèl·lules poc diferenciades, en una “complicació” en la distribució temporal del nombre de cèl·lules madures, desgraciadament ben observable perquè produeix símptomes clínics. Això és el que permet la infinito-dimensionalitat de l'espai de funcions al que pertany u_0 .

Referències

- [1] Mackey M.C. *Unified hypothesis for the origin of aplastic anemia and periodic hematopoiesis*. Blood 51(5), 941-956 (1978).



A. Calsina
Dept. de Matemàtiques
Universitat Autònoma de Barcelona
08193 Bellaterra
acalsina@mat.uab.cat

Publicat el 18 de setembre de 2006