

Univerzita Karlova v Praze
Matematicko-fyzikální fakulta

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE



Adéla Matajová

Analýza matematického modelu přestavby kosti a cévní stěny.

Matematický ústav UK

Vedoucí bakalářské práce: prof. Ing. František Maršík, DrSc.

Studijní program: Matematika

Studijní obor: Obecná matematika

Praha 2016

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů, literatury a dalších odborných zdrojů.

Beru na vědomí, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména skutečnost, že Univerzita Karlova v Praze má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona.

V dne

Podpis autora

Ráda bych poděkovala vedoucímu své práce, prof. Ing. Františku Maršíkovi, DrSc., za cenné rady, připomínky a zajímavé konzultace. Děkuji též konzultantům Bc. Marku Netušilovi a Ing. Václavu Klikovi, Ph.D.

Název práce: Analýza matematického modelu přestavby kosti a cévní stěny.

Autor: Adéla Matajová

Ústav: Matematický ústav UK

Vedoucí bakalářské práce: prof. Ing. František Maršík, DrSc., Ústav termomechaniky AV ČR, v. v. i.

Abstrakt: Kost je dynamická tkáň, která se po celý život obměňuje. Tomuto složitému biologickému procesu, zajišťujícímu mimo jiné adaptaci kosti na mechanickou zátěž, říkáme remodelace kosti. Právě pro onu složitost nebyl dosud plně biomechanicky popsán, bylo ovšem formulováno několik zjednodušujících matematických modelů. Tato práce si klade za cíl představit a zanalyzovat jeden z aktuálních modelů kostní přestavby. Tento model popisuje remodelaci pomocí pěti chemických rovnic. Použitím biotermodynamických zákonů odvodíme z těchto rovnic soustavu obyčejných diferenciálních rovnic. Následně provedeme jejich kvalitativní analýzu, přičemž pozornost obrátíme především k existenci, jednoznačnosti a stabilitě stacionárního řešení. V závěru práce nastíníme vliv mechanické zátěže na remodelaci a také souvislost s přestavbou cévní stěny.

Klíčová slova: obyčejné diferenciální rovnice, kvalitativní analýza, kostní přestavba

Title: Mathematical analysis of bone and vascular remodelling model.

Author: Adéla Matajová

Department: Mathematical Institute of Charles University

Supervisor: prof. Ing. František Maršík, DrSc., Institute of Thermomechanics ASCR, v. v. i.

Abstract: Bone is a tissue that is constantly being renewed during the whole life. This complex biological process, controlling among others adaptation to environmental loads, is called bone remodelling. It is due to this complexity that the process hasn't been fully biomechanically described yet. However, several mathematical models of bone remodelling have been conjectured, one of which we will introduce and analyze in this thesis. The model describes bone metabolism by five chemical equations. Using the biotermodynamical laws we will derive from these equations a system of ordinary differential equations. Then we will effectuate a qualitative analysis, while focusing on existence, uniqueness and stability of a stationary solution. Finally the impact of the mechanical loading on bone remodelling will be outlined. We will also mention the relation with vascular remodelling.

Keywords: ordinary differential equations, qualitative analysis, bone remodelling

Obsah

1	Proces remodelace kosti a jeho popis chemickými rovnicemi	3
1.1	Fyziologie kosti	3
1.2	Uvedení do problému remodelace	3
1.2.1	Resorpce	3
1.2.2	Novotvorba	4
1.2.3	Stimulus	4
1.3	Popis chemickými rovnicemi	4
2	Odvození diferenciálních rovnic užitím biotermodynamiky	7
2.1	V obecném případě	7
2.2	Aplikace na problém remodelace	9
3	Kvalitativní analýza odvozených rovnic	14
3.1	Principy kvalitativní analýzy	14
3.2	Existence a jednoznačnost stacionárního řešení	15
3.3	Stabilita stacionárního řešení	19
4	Vliv mechanické zátěže na remodelaci	23
	Seznam použité literatury	26
	Seznam použitých zkratk a označení	27

Úvod

Během celého života probíhá v lidském těle neustálá obměna kostní tkáně, tzv. remodelace. Tento složitý biologický proces je velmi významný, zajišťuje totiž adaptaci kosti na změny jejího zatížení, opravuje drobná poškození kosti, předchází únavě materiálu a v neposlední řadě se podílí na metabolismu vápníku a fosfátů. Remodelace kosti má tři fáze: nejprve přichází stimulus například ve formě fyzické zátěže, na který pak naše tělo reaguje tím, že odstraňuje starou kost a následně na stejném místě vytváří kost novou, lépe přizpůsobenou nastalým podmínkám. Tyto dva děje, resorpce a novotvorba, jsou úzce spojeny, přichází bezprostředně po sobě.

Problému přestavby kosti, který je natolik složitý, že doposud nebyl přesně biomechanicky vyjádřen, se v nedávné době věnovalo mnoho praktických i teoretických výzkumů. Speciálně bylo formulováno několik matematických modelů popisujících proces remodelace. V této práci budeme pracovat s jedním z nejnovějších modelů, jehož autory jsou Václav Klika, Maria Angelés Pérez, José Manuel García-Aznar, František Maršík a Manuel Doblaré (viz [1]). Tento model představuje 5 chemických rovnic, které popisují biochemické procesy přestavby kosti. Užitím mocného nástroje, chemické kinetiky a nerovnovážné termodynamiky, lze tyto rovnice převést na soustavu diferenciálních rovnic, popisujících změny koncentrací jednotlivých látek účastnících se přestavby kosti.

Náplní této práce bude odvození těchto rovnic, kvalitativní analýza zjednodušené soustavy a zkoumání vlivu mechanické zátěže na kostní přestavbu. V závěru práce také zmíníme souvislost mezi kostní a cévní přestavbou. Práce může dále sloužit k sestavení iterativního programu pro numerický výpočet různých režimů chování kosti, jehož vstupem budou klinická data.

1. Proces remodelace kosti a jeho popis chemickými rovnicemi

1.1 Fyziologie kosti

Zdravá lidská kost je nehomogenní, anizotropní biomateriál žlutobílé barvy. Je složena ze čtyř vrstev. Na povrchu kosti se nachází první z nich, okostice (periost), která má hlavně krycí, růstovou a zásobovací funkci. Druhou je kostní tkáň, která může být buď tvrdá a hustá – tu nazýváme kompakta, anebo houbovitá, takzvaná spongióza. Houbovitá kostní tkáň se nachází především v dutině dlouhých kostí. Skládá se z trámců a plotének, které jsou rozloženy a orientovány tak, aby kostem umožňovaly co nejlépe odolávat tlaku a tahu. Dále je součástí kosti tenká vazivová blána zvaná endost. Konečně se zde nachází také kostní dřev, která zajišťuje tvorbu krve a je rovněž zdrojem multipotentních kmenových buněk (mesenchymální buňky), potřebných pro regeneraci osteoklastů, osteoblastů, myocytů atd. Tyto buňky mají zásadní význam pro lidské tělo.

Kostní tkáň se skládá z kostních buněk, což jsou hlavně osteoblasty, osteoklasty a osteocyty, a dále z vazivových vláken a amorfní mezibuněčné hmoty.

1.2 Uvedení do problému remodelace

Jak již bylo nastíněno v úvodu, remodelace kosti je proces, na jehož počátku je stimulus, na který organismus odpovídá resorpcí staré kostní tkáně a bezprostřední tvorbou nové. Tento děj trvá celkem 9 – 10 měsíců, přičemž ročně se přestaví 28 % spongiózy a 4 % kompakty. Pojďme nyní průběh přestavby popsat podrobněji.

Hlavními aktéry jsou již zmíněné osteoklasty, v roli ničitele, a osteoblasty, v roli stavitele. Jsou seskupeny do „stavebních oddílů“, které provádí odbourávání a novotvorbu kosti v časové a prostorové koordinaci. Tato rovnováha je velmi důležitá, je-li narušena a převládá-li aktivita osteoklastů, dochází k řídnutí kosti (osteoporóza), naopak při snížení činnosti osteoklastů se kosti stávají tvrdými a velmi křehkými (osteopetróza).

1.2.1 Resorpce

Prekurzory osteoklastů, preosteoklasty, se nachází v krevním oběhu, z něhož se uvolní poblíž místa, které má být dějištěm resorpce. Zde se slučují do mnohojaderných buněk – nezralých osteoklastů.

Aby byly osteoklasty takto aktivovány, je třeba, aby se na receptor RANK, který exprimují, navázal protein, tzv. RANK-ligand (dále RANK-L), nacházející se na povrchu osteoblastů. Zde se však zároveň vyskytuje také osteoprotegerin (OPG), který se rovněž váže s RANK-L, čímž brzdí aktivaci osteoklastů. Osteoblasty tedy mohou korigovat resorpci díky množství OPG a RANK-L, které tvoří. Faktory, které brání resorpci, jako jsou vitamín D3, hormon parathyroid, prostaglandin, interleukin nebo kortikosteroid, vlastně jen zvyšují hladinu tvorby OPG a snižují hladinu RANK-L. Nerovnováha v koncentraci RANK-L vzhledem ke koncentraci OPG spouští reakci směsi buněk RANKL-RANK-OPG (tuto směs

značíme RR) s mononukleárními buňkami MCELL (Mononuclear Cell), které pak zvyšují koncentraci mononukleárních osteoklastů MNOC. MNOC je směs prekursorů osteoklastů a aktivních osteoklastů, která odbourává starou kost (Old_bone).

Zralý osteoklast se potom napojí na kostní matrix přes membránový receptor integrin beta3. Do prostoru mezi membránou osteoklastu a kostí uvolní osteoklast ionty H^+ , které rozpouští přítomné minerály, čímž dochází k degradaci anorganické složky kosti, a následně rozmělní matrix, degraduje tedy i složka organická. Takto osteoklasty odbourávají kostní tkáň. Jedná-li se o přestavbu kompakty, vyhloubí osteoklasty v kosti tunel, v případě spongiózy jsou to pak spíše jamky.

1.2.2 Novotvorba

Preosteoblasty se rodí z mezenchymálních buněk v kostní dřeni nebo okostici. Zralý osteoblast vylučuje osteoid (nemineralizovaná kostní tkáň), který se koncentricky nabaluje na stěny tunelu (nebo jamky) a potom se mineralizuje. Mineralizace má dvě fáze – primární a sekundární. Primární mineralizací se tvoří nezralá vláknitá kost, kterou budeme dále označovat jako novou kost. Ta ještě nemůže být podrobena resorpci. Teprve sekundární mineralizace dává vzniknout zralé kosti, kterou budeme nazývat stará kost. Ta již může být resorbována.

Zralá kostní tkáň je pak uspořádána do tzv. lamel, které jsou tvořeny osteoidem spolu se svazky kolagenních vláken zalitých do amorfni mezibuněčné hmoty. Vlivem vrstvení osteoidu se během remodelace prostor tunelu či jamky neustále zužuje, až se proces zastaví. V případě kompaktní kosti zůstane ve středu malý tunýlek – tzv. Haversův kanál. Tudy prochází cévy a nervy, které vedou z okostice. Haversův kanál spolu s koncentrickými lamelami tvoří osteon – základní stavební jednotku kosti.

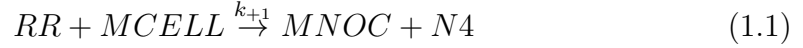
1.2.3 Stimulus

Aby organismus spustil odpověď ve formě remodelace, je třeba, aby buňky dostaly nějaký signál. O to se starají osteocyty a zploštělé buňky (již neaktivní osteoblasty, které tvoří většinu vnějšího povrchu kosti), navzájem dobře propojené, které fungují jako antény detekující deformaci. Reagují hlavně na příliv buněk obsažených v tekutině, tzv. bone fluid. Podrážděné buňky vysílají signál po mezibuněčné síti a iniciují přísun prostaglandinů (aktivní lipidy, které podporují, popř. zpomalují zánětlivé reakce) a dalších látek potřebných pro stavbu nové kosti. Ty stimulují osteoblasty a nepřímo redukuje činnost osteoklastů tím, že omezují tvorbu RANK-L preosteoblasty.

1.3 Popis chemickými rovnicemi

Složitý proces remodelace, zahrnující 16 biochemických komponent N_1, N_2, \dots, N_{16} , může být charakterizován 5 chemickými reakcemi ((1.2), (1.6), (1.8), (1.10), (1.12)), které jsou popsány následujícími rovnicemi.

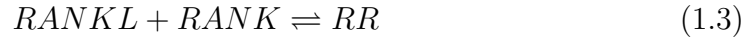
1. rovnice popisuje, jak se preosteoklasty (MCELL) slučují do mnohojaderných osteoklastů (MNOC).



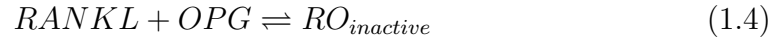
Při označení $N1 := RR$, $N2 := MCELL$, $N3 := MNOC$ dostáváme tedy:



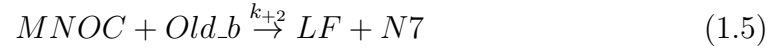
To je umožněno díky navázání proteinu RANK-L na receptor RANK: tuto interakci zde značíme RR.



Pro doplnění uveďme také antagonistický efekt osteoprotegerinu.



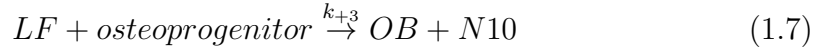
2. rovnice vyjadřuje rozměňňování staré kosti (Old_b) osteoklasty, přičemž vznikají lokální faktory (LF).



Označíme-li $N5 := Old_b$, $N6 := LF$, lze psát:



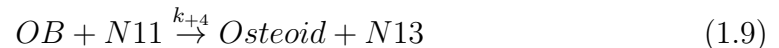
3. rovnice zachycuje diferenciaci preosteoblastu (osteoprogenitor) za účasti lokálních faktorů na osteoblast (OB).



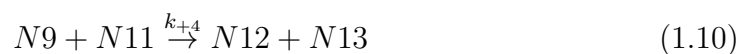
Při označení $N8 := osteoprogenitor$, $N9 := OB$ tedy platí:



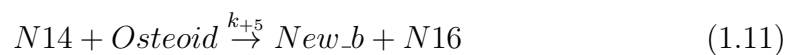
4. rovnice popisuje děj, kdy osteoblast stimulovaný substancí N11 vylučuje osteoid.



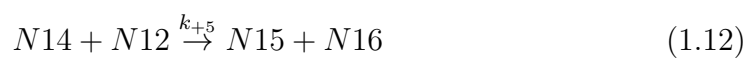
Při označení $N12 := Osteoid$ tedy dostáváme:



5. rovnice zachycuje, jak se osteoid díky vhodné substanci (N14) osifikuje – tvoří se nová kost (New_b).



Označíme-li $N15 := New_b$, můžeme psát:



N4, N7, N10, N13 a N16 jsou vedlejší produkty.

k_{+i} je rychlostní konstanta i -té reakce (přímé).

2. Odvození diferenciálních rovnic užitím biotermodynamiky

2.1 V obecném případě

Mějme obecnou soustavu s chemických rovnic. Odvodíme soustavu diferenciálních rovnic, která vyjadřuje změnu koncentrací jednotlivých substancí v čase, tak jako to bylo provedeno v [4].

ϱ -tou chemickou rovnicí lze zapsat:

$$\sum_{\alpha=1}^r \nu_{\varrho\alpha} C_{\alpha} \rightleftharpoons \sum_{\alpha=1}^r \nu'_{\varrho\alpha} C_{\alpha}, \quad \varrho = 1, 2, \dots, s$$

kde:

- $\nu_{\varrho\alpha} \leq 0$, $\nu'_{\varrho\alpha} \geq 0$ jsou stechiometrické koeficienty vstupních a výstupních chemických látek
- C_{α} jsou chemické substance.

Pokud C_{α} do ϱ -té reakce nevstupuje, bude $\nu_{\varrho\alpha} = 0$, pokud není jejím produktem, pak $\nu'_{\varrho\alpha} = 0$ a nezúčastňuje-li se reakce vůbec, bude $\nu_{\varrho\alpha} = \nu'_{\varrho\alpha} = 0$.

Ze zákona zachování hmotnosti pro ϱ -tou reakci

$$\sum_{\alpha=1}^r \nu_{\varrho\alpha} M_{\alpha} = \sum_{\alpha=1}^r \nu'_{\varrho\alpha} M_{\alpha},$$

kde M_{α} je molekulová hmotnost α -té substance, lze odvodit, že platí

$$dm_{\alpha} = \nu_{\varrho\alpha} M_{\alpha} d\tilde{\xi}_{\varrho},$$

kde $\tilde{\xi}_{\varrho}$ je extenze nebo-li stupeň rozvinutí ϱ -té chemické reakce, m_{α} hmotnost α -té substance.

Definujeme rychlost ϱ -té chemické reakce w_{ϱ} :

$$\frac{d\tilde{\xi}_{\varrho}}{dt} = \frac{dm_1}{\nu_{\varrho 1} M_1 dt} = \frac{d\mathcal{N}_1}{\nu_{\varrho 1} dt} = \dots = \frac{d\mathcal{N}_r}{\nu_{\varrho r} dt} =: w_{\varrho},$$

kde \mathcal{N}_{α} , $\alpha = 1, 2, \dots, r$ jsou látková množství.

Vztáhneme-li $\tilde{\xi}_{\varrho}$ a w_{ϱ} na jednotku objemu, lze psát:

$$\frac{d\tilde{\xi}_{\varrho}}{dt} = \frac{dn_1}{\nu_{\varrho 1} dt} = \dots = \frac{dn_r}{\nu_{\varrho r} dt} = w_{\varrho}, \quad (2.1)$$

kde n_{α} , $\alpha = 1, 2, \dots, r$ jsou molární koncentrace jednotlivých látek.

Odted' již budeme uvažovat $\nu_{\rho\alpha} \geq 0$, $\nu'_{\rho\alpha} \geq 0$. Celková změna koncentrace α -té látky je pak:

$$\frac{dn_{\alpha}}{dt} = \sum_{\rho=1}^s (\nu'_{\rho\alpha} - \nu_{\rho\alpha}) w_{\rho} . \quad (2.2)$$

Definujeme také afinitu ρ -té chemické reakce

$$A_{\rho} = \sum_{\alpha=1}^r \nu_{\rho\alpha} M_{\alpha} \mu_{\alpha} - \sum_{\alpha=1}^r \nu'_{\rho\alpha} M_{\alpha} \mu_{\alpha} ,$$

kde μ_{α} je chemický potenciál. Ten je definován jako změna vnitřní energie soustavy vyvolaná změnou látkového množství. Rozdíl chemických potenciálů můžeme pokládat za příčinu chemické reakce (podobně jako teplotní rozdíl je příčinou toho, že přechází teplo z jednoho tělesa do druhého). Afinita tedy představuje jakousi hnací sílu chemické reakce.

Nyní bychom chtěli vyjádřit rychlost w_{ρ} pomocí koncentrací, abychom po dosazení do vztahu (2.2) dostali soustavu diferenciálních rovnic pro koncentrace.

Řada metabolických reakcí probíhá jen s malými změnami tlaku p a teploty T . Uvažujme nyní tyto veličiny konstantní. V rovnovážném stavu (z definice afinity) platí $A_{\rho} = 0$, $\rho = 1, 2, \dots, s$.

Označme $n_{eq\alpha}$ rovnovážnou koncentrací reakční komponenty α .

V blízkosti rovnovážného stavu tedy platí

$$\frac{n_{\alpha} - n_{eq\alpha}}{n_{eq\alpha}} \ll 1 .$$

Vztah afinity a rychlosti lze aproximovat lineárně:

$$k_{\rho} A_{\rho} = w_{\rho} .$$

V blízkosti rovnovážného stavu lze tedy uvažovat $w_{\rho} = 0$.

Odtud a z dalších vztahů uvedených v [4] vyplyne důležitý vztah pro rychlost chemické reakce – tzv. Zákon aktivních hmot:

$$w_{\rho} = k_{+\rho} \prod_{\alpha=1}^r n_{\alpha}^{\nu_{\rho\alpha}} - k_{-\rho} \prod_{\alpha=1}^r n_{\alpha}^{\nu'_{\rho\alpha}} , \quad (2.3)$$

kde jsme definovali

$$k_{+\rho} = k_{\rho} RT \prod_{\alpha=1}^r n_{eq\alpha}^{-\nu_{\rho\alpha}} , \quad k_{-\rho} = k_{\rho} RT \prod_{\alpha=1}^r n_{eq\alpha}^{-\nu'_{\rho\alpha}} ,$$

kde R je univerzální plynová konstanta a T je teplota.

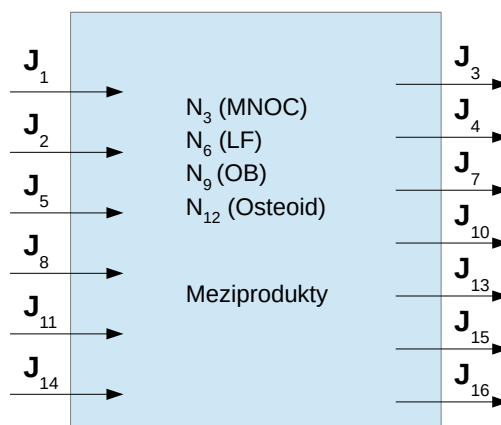
2.2 Aplikace na problém remodelace

Pro větší přehlednost budeme používat značení $\frac{dn_\alpha}{dt} = \dot{n}_\alpha$.

Užitím vztahu (2.2) pro rovnice (1.2),(1.6),(1.8),(1.10) a (1.12) snadno dostaneme tyto rovnice:

$$\begin{array}{ll}
 \dot{n}_1 = -w_1 & \dot{n}_9 = w_3 - w_4 \\
 \dot{n}_2 = -w_1 & \dot{n}_{10} = w_3 \\
 \dot{n}_3 = w_1 - w_2 & \dot{n}_{11} = -w_4 \\
 \dot{n}_4 = w_1 & \dot{n}_{12} = w_4 - w_5 \\
 \dot{n}_5 = -w_2 & \dot{n}_{13} = w_4 \\
 \dot{n}_6 = w_2 - w_3 & \dot{n}_{14} = -w_5 \\
 \dot{n}_7 = w_2 & \dot{n}_{15} = w_5 \\
 \dot{n}_8 = -w_3 & \dot{n}_{16} = w_5
 \end{array}$$

Tyto rovnice reprezentují změny koncentrací jednotlivých substancí v elementárním objemu kosti. Některé látky se ovšem netvoří v místě remodelace, ale jsou přinášeny např. krví a podobně jiné mohou být unášeny pryč. Tyto toky musíme do rovnic zahrnout. Schématicky je situace popsána na Obrázku 2.1.



Obrázek 2.1: Schéma toků některých látek účastnících se remodelace

Při uvážení všech možných toků dostáváme soustavu:

$$\begin{array}{ll}
 \dot{n}_1 = -w_1 + J_1 & \dot{n}_9 = w_3 - w_4 \\
 \dot{n}_2 = -w_1 + J_2 & \dot{n}_{10} = w_3 - J_{10} \\
 \dot{n}_3 = w_1 - w_2 - J_3 & \dot{n}_{11} = -w_4 + J_{11} \\
 \dot{n}_4 = w_1 - J_4 & \dot{n}_{12} = w_4 - w_5 \\
 \dot{n}_5 = -w_2 + J_5 & \dot{n}_{13} = w_4 - J_{13} \\
 \dot{n}_6 = w_2 - w_3 & \dot{n}_{14} = -w_5 + J_{14} \\
 \dot{n}_7 = w_2 - J_7 & \dot{n}_{15} = w_5 - J_{15} \\
 \dot{n}_8 = -w_3 + J_8 & \dot{n}_{16} = w_5 - J_{16}
 \end{array}$$

Uvažujeme $J_i > 0$ pro všechna $i = 1, \dots, 16$. Znaménko před J_i naznačuje, zda látka přitéká (+), nebo odtéká (-). Látky N_6, N_9, N_{12} jsou meziprodukty, vznikají během reakcí a jsou následně spotřebovány – jejich tok je nulový. To ovšem neplatí pro $N_3 = MNOC$, jež je také meziproduktem. Tok J_3 totiž představuje apoptózu mnohjaderných osteoklastů, která má nemalý význam v celém procesu.

Toky J_i považujeme pro jednoduchost za konstantní v čase. Experimenty potvrzují, že blízko stacionárního stavu, který budeme studovat, je tento předpoklad oprávněný.

Zkoumejme nyní rovnice právě pro onen stacionární stav, tedy pro případ, kdy změny koncentrací jsou nulové ($\forall i : \dot{n}_i = 0$) a zjistíme, jak jsou na sobě toky závislé.

$$\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & J_1 \\ -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & J_2 \\ 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & -J_3 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & -J_4 \\ 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & J_5 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & -J_7 \\ 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & J_8 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & -J_{10} \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & J_{11} \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & -J_{13} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & J_{14} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -J_{15} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -J_{16} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} w_1 \\ w_2 \\ w_3 \\ w_4 \\ w_5 \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (2.4)$$

Snadno nahlédneme, že:

$$J_1 = J_2 = J_4 = J_3 + J_5,$$

$$J_5 = J_7 = J_8 = J_{10} = J_{11} = J_{13} = J_{14} = J_{15} = J_{16}.$$

Tedy pouze dva toky jsou nezávislé, vyberme např. J_3 a J_{15} .

Dále si všimněme, že ve skutečnosti stačí zanalyzovat pouze změny koncentrací pěti vhodně zvolených substancí, protože koncentrace ostatních na nich závisí. Vybereme $n_2 = n_{MCELL}$, $n_5 = n_{Old.bone}$, $n_9 = n_{OB}$, $n_{12} = n_{Osteoid}$, $n_{15} = n_{New.bone}$, neboť příslušné látky hrají v přestavbě kosti hlavní roli.

Zbýlé derivace koncentrací vyjádříme pomocí pěti zvolených.

$$\begin{aligned}
\dot{n}_1 &= \dot{n}_2 \\
\dot{n}_3 &= -\dot{n}_2 + \dot{n}_5 \\
\dot{n}_4 &= -\dot{n}_2 \\
\dot{n}_6 &= -\dot{n}_5 - (\dot{n}_9 + \dot{n}_{12} + \dot{n}_{15}) \\
\dot{n}_7 &= -\dot{n}_5 \\
\dot{n}_8 &= -\dot{n}_9 - \dot{n}_{12} - \dot{n}_{15} \\
\dot{n}_{10} &= \dot{n}_9 + \dot{n}_{12} + \dot{n}_{15} \\
\dot{n}_{11} &= -\dot{n}_{12} - \dot{n}_{15} \\
\dot{n}_{13} &= \dot{n}_{12} + \dot{n}_{15} \\
\dot{n}_{14} &= -\dot{n}_{15} \\
\dot{n}_{16} &= \dot{n}_{15}.
\end{aligned}$$

Časovou integrací získáme následující systém:

$$\begin{aligned}
n_1 &= n_2 + B_1 \\
n_3 &= -n_2 + n_5 + B_3 \\
n_4 &= -n_2 + B_4 \\
n_6 &= -n_5 - (n_9 + n_{12} + n_{15}) + B_6 \\
n_7 &= -n_5 + B_7 \\
n_8 &= -n_9 - n_{12} - n_{15} + B_8 \\
n_{10} &= n_9 + n_{12} + n_{15} + B_{10} \\
n_{11} &= -n_{12} - n_{15} + B_{11} \\
n_{13} &= n_{12} + n_{15} + B_{13} \\
n_{14} &= -n_{15} + B_{14} \\
n_{16} &= n_{15} + B_{16}.
\end{aligned} \tag{2.5}$$

kde $B_1, B_3, B_4, B_6, B_7, B_8, B_{10}, B_{11}, B_{13}, B_{14}, B_{16}$ jsou konstanty, které jsou určeny počátečními koncentracemi substancí.

Z řešení soustavy (2.4) plyne, že pro zvolené substance platí:

$$\begin{aligned}
\dot{n}_2 &= -w_1 + J_3 + J_{15} \\
\dot{n}_5 &= -w_2 + J_{15} \\
\dot{n}_9 &= w_3 - w_4 \\
\dot{n}_{12} &= w_4 - w_5 \\
\dot{n}_{15} &= w_5 - J_{15}.
\end{aligned}$$

Nyní bychom chtěli použít zákon aktivních hmot (2.3) a vyjádřit tak rychlosti chemických reakcí pomocí koncentrací. Nicméně v případě kosti je důležité

brát v potaz vliv dynamické zátěže na průběh remodelace, což má za následek, že zákon aktivních hmot přechází do podoby:

$$w_{\varrho} = k_{+\varrho} \prod_{\alpha=1}^r n_{\alpha}^{\nu_{e\alpha}} - k_{-\varrho} \prod_{\alpha=1}^r n_{\alpha}^{\nu'_{e\alpha}} + l_{\varrho\nu} d_{(1)}, \quad (2.6)$$

kde $l_{\varrho\nu}$ je konstanta a $d_{(1)}$ první invariant tenzoru rychlosti deformace, vyjadřující rychlost objemové změny.

Užitím tohoto upraveného vzorce pak dostaneme systém obyčejných diferenciálních rovnic:

$$\begin{aligned} \dot{n}_2 &= -k_{+1}n_1n_2 + k_{-1}n_3n_4 + J_3 + J_{15} - l_{1\nu}d_{(1)} \\ \dot{n}_5 &= -k_{+2}n_3n_5 + k_{-2}n_6n_7 + J_{15} - l_{2\nu}d_{(1)} \\ \dot{n}_9 &= k_{+3}n_6n_8 - k_{-3}n_9n_{10} - k_{+4}n_9n_{11} + k_{-4}n_{12}n_{13} + l_{3\nu}d_{(1)} - l_{4\nu}d_{(1)} \\ \dot{n}_{12} &= k_{+4}n_9n_{11} - k_{-4}n_{12}n_{13} - k_{+5}n_{12}n_{14} + k_{-5}n_{15}n_{16} + l_{4\nu}d_{(1)} - l_{5\nu}d_{(1)} \\ \dot{n}_{15} &= k_{+5}n_{12}n_{14} - k_{-5}n_{15}n_{16} - J_{15} + l_{5\nu}d_{(1)}. \end{aligned}$$

Ještě si systém rovnic trochu zjednodušíme. Víme, že dopředné reakce procesu remodelace jsou mnohem rychlejší než ty zpětné, tedy:

$$k_{-1} \ll k_{+1}, \quad k_{-2} \ll k_{+2}, \quad k_{-3} \ll k_{+3}, \quad k_{-4} \ll k_{+4}, \quad k_{-5} \ll k_{+5}.$$

Pro zjednodušení tedy lze uvažovat $k_{-1} = k_{-2} = k_{-3} = k_{-4} = k_{-5} = 0$.

S touto úpravou a dosazením vztahů (2.5) do předchozí soustavy dostáváme kýžený systém obyčejných diferenciálních rovnic, popisující změnu koncentrací našich pěti substancí:

$$\begin{aligned} \dot{n}_2 &= -k_{+1}(n_2 + B_1)n_2 + J_3 + J_{15} - l_{1\nu}d_{(1)} \\ \dot{n}_5 &= -k_{+2}(-n_2 + n_5 + B_3)n_5 + J_{15} - l_{2\nu}d_{(1)} \\ \dot{n}_9 &= k_{+3}(-n_5 - (n_9 + n_{12} + n_{15}) + B_6)(-n_9 - n_{12} - n_{15} + B_8) - \\ &\quad - k_{+4}(-n_{12} - n_{15} + B_{11})n_9 + l_{3\nu}d_{(1)} - l_{4\nu}d_{(1)} \\ \dot{n}_{12} &= k_{+4}(-n_{12} - n_{15} + B_{11})n_9 - k_{+5}(-n_{15} + B_{14})n_{12} + l_{4\nu}d_{(1)} - l_{5\nu}d_{(1)} \\ \dot{n}_{15} &= k_{+5}(-n_{15} + B_{14})n_{12} - J_{15} + l_{5\nu}d_{(1)}. \end{aligned}$$

V následující kapitole provedeme kvalitativní analýzu této soustavy. Předtím ale převedeme rovnice do bezrozměrného tvaru, podobně jako to bylo provedeno v [5]. Přenásobíme všechny rovnice výrazem $1/(k_{+2}n_{B_0}^2)$, kde $n_{B_0} = n_{5_0} + n_{15_0}$, neboli n_{B_0} představuje počáteční koncentraci kostní tkáně. Zdefinujeme nové, bezrozměrné veličiny, n_i předefinujeme:

$$\tau := t \cdot k_{+2}n_{B_0},$$

$$\beta_1 := \frac{B_1}{n_{B_0}}, \quad \beta_3 := \frac{B_3}{n_{B_0}}, \quad \beta_6 := \frac{B_6}{n_{B_0}}, \quad \beta_8 := \frac{B_8}{n_{B_0}}, \quad \beta_{11} := \frac{B_{11}}{n_{B_0}}, \quad \beta_{14} := \frac{B_{14}}{n_{B_0}},$$

$$\delta_1 := \frac{k_{+1}}{k_{+2}}, \quad \delta_3 := \frac{k_{+3}}{k_{+2}}, \quad \delta_4 := \frac{k_{+4}}{k_{+2}}, \quad \delta_5 := \frac{k_{+5}}{k_{+2}},$$

$$D_1 := \frac{l_{1\nu}d(1)}{k_{+2}n_{B_0}^2}, \quad D_2 := \frac{l_{2\nu}d(1)}{k_{+2}n_{B_0}^2}, \quad D_3 := \frac{l_{3\nu}d(1)}{k_{+2}n_{B_0}^2}, \quad D_4 := \frac{l_{4\nu}d(1)}{k_{+2}n_{B_0}^2}, \quad D_5 := \frac{l_{5\nu}d(1)}{k_{+2}n_{B_0}^2},$$

$$\mathcal{J}_3 = \frac{J_3}{k_{+2}n_{B_0}^2}, \quad \mathcal{J}_{New.B} := \frac{J_{15}}{k_{+2}n_{B_0}^2},$$

$$n_2 := \frac{n_2}{n_{B_0}}, \quad n_5 := \frac{n_5}{n_{B_0}}, \quad n_9 := \frac{n_9}{n_{B_0}}, \quad n_{12} := \frac{n_{12}}{n_{B_0}}, \quad n_{15} := \frac{n_{15}}{n_{B_0}}.$$

Nyní tedy můžeme psát:

$$\frac{dn_2}{d\tau} = -\delta_1(n_2 + \beta_1)n_2 + \mathcal{J}_3 + \mathcal{J}_{New.B} - D_1$$

$$\frac{dn_5}{d\tau} = -(-n_2 + n_5 + \beta_3)n_5 - D_2 + \mathcal{J}_{New.B}$$

$$\frac{dn_9}{d\tau} = \delta_3(-n_5 - (n_9 + n_{12} + n_{15}) + \beta_6)(-n_9 - n_{12} - n_{15} + \beta_8) - \delta_4(-n_{12} - n_{15} + \beta_{11})n_9 + D_3 - D_4$$

$$\frac{dn_{12}}{d\tau} = \delta_4(-n_{12} - n_{15} + \beta_{11})n_9 - \delta_5(-n_{15} + \beta_{14})n_{12} + D_4 - D_5$$

$$\frac{dn_{15}}{d\tau} = \delta_5(-n_{15} + \beta_{14})n_{12} - \mathcal{J}_{New.B} + D_5.$$

3. Kvalitativní analýza odvozených rovnic

3.1 Principy kvalitativní analýzy

Mějme soustavu n diferenciálních rovnic 1.řádu.

$$\begin{aligned}\frac{du_1(t)}{dt} &= a_1(u_1(t), u_2(t), \dots, u_n(t), \lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_m, t) \\ &\vdots \\ \frac{du_n(t)}{dt} &= a_n(u_1(t), u_2(t), \dots, u_n(t), \lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_m, t)\end{aligned}$$

s počáteční podmínkou

$$\begin{aligned}u_1(t_0, \lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_m) &= c_1 \\ &\vdots \\ u_n(t_0, \lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_m) &= c_n,\end{aligned}$$

kde a_1, \dots, a_n jsou známé funkce, $\lambda_1, \dots, \lambda_m$ parametry.

Řešení této soustavy je pak n funkcí $u_i(t, \lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_m, c_1, c_2, \dots, c_n)$ pro $i = 1, 2, \dots, n$, závislých na parametrech $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_m$ a počátečních podmínkách c_1, c_2, \dots, c_n .

Vektorový zápis této soustavy je pak:

$$\frac{du(t)}{dt} = a(u(t), \lambda, t), \tag{3.1}$$

kde $u(t) = (u_1(t), u_2(t), \dots, u_n(t))$, $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_m)$.

Při hledání stacionárního stavu řešíme soustavu s dodatečnou podmínkou $a(u, \lambda) = 0$.

Uvažujme nyní fixní parametr λ_0 .

Definice. Řekneme, že stacionární řešení $\bar{u}(\lambda_0)$ je stabilní, jestliže pro každé okolí U_1 bodu $\bar{u}(\lambda_0)$ existuje takové okolí U bodu $\bar{u}(\lambda_0) \in U$, že každé řešení $u(t, \lambda_0)$ s $u(t_0, \lambda_0) \in U$ je definováno a leží v U_1 pro každé $t \geq t_0$. Pokud navíc existuje okolí U_2 bodu $\bar{u}(\lambda_0)$, že pro každé řešení $u(t, \lambda_0) \in U_2$ platí $\lim_{t \rightarrow \infty} u(t, \lambda_0) = \bar{u}(\lambda_0)$, pak říkáme, že řešení je asymptoticky stabilní.

Jinými slovy, pokud se počáteční odchylka od stacionárního řešení s časem „moc nezvětšuje“, nazveme ono stacionární řešení stabilním, pokud navíc platí, že tato odchylka konverguje k nule, jedná se o asymptotickou stabilitu.

Věta (O linearizované stabilitě).

Nechť $\bar{u} = u(\lambda_0)$ je stacionární řešení soustavy (3.1) a nechť $a(u) \in C^1(U(\bar{u}))$. Bud' $M := \nabla a(\bar{u})$. Platí-li $\forall \zeta \in \sigma(M)$ (tj. pro všechna vlastní čísla matice M): $\text{Re}(\zeta) < 0$, pak \bar{u} je asymptoticky stabilní řešení rovnice (3.1).

Bod (\bar{u}, λ_0) nazveme bifurkačním bodem, jestliže v tomto bodě dochází k větvení (mnohoznačnosti) stacionárního řešení. Nutnou podmínkou pro bifurkaci je, aby $\det(\nabla a(\bar{u})) = 0$.

Provést kvalitativní analýzu systému rovnic vlastně znamená:

- nalézt stacionární řešení $\bar{u} = u(\lambda_0)$ a určit případné bifurkační body,
- zjistit počet těchto řešení,
- vyšetřit stabilitu stacionárního stavu.

3.2 Existence a jednoznačnost stacionárního řešení

Hledáme řešení, které je neměnné s časem. To nás vede na systém:

$$0 = -\delta_1(\bar{n}_2 + \beta_1)\bar{n}_2 + \mathcal{J}_3 + \mathcal{J}_{New_B} - D_1 \quad (3.2)$$

$$0 = -(-\bar{n}_2 + \bar{n}_5 + \beta_3)\bar{n}_5 - D_2 + \mathcal{J}_{New_B} \quad (3.3)$$

$$0 = \delta_3(-\bar{n}_5 - (\bar{n}_9 + \bar{n}_{12} + \bar{n}_{15}) + \beta_6)(-\bar{n}_9 - \bar{n}_{12} - \bar{n}_{15} + \beta_8) - \delta_4(-\bar{n}_{12} - \bar{n}_{15} + \beta_{11})\bar{n}_9 + D_3 - D_4 \quad (3.4)$$

$$0 = \delta_4(-\bar{n}_{12} - \bar{n}_{15} + \beta_{11})\bar{n}_9 - \delta_5(-\bar{n}_{15} + \beta_{14})\bar{n}_{12} + D_4 - D_5 \quad (3.5)$$

$$0 = \delta_5(-\bar{n}_{15} + \beta_{14})\bar{n}_{12} - \mathcal{J}_{New_B} + D_5. \quad (3.6)$$

Pokud má systém řešení, neznamená to ještě, že je toto řešení vhodné pro náš problém. Je totiž nutné, aby $\bar{n}_i > 0, i = 1, 2, 3, 4, 5$, neboť se jedná o koncentrace.

Poznamenejme také, že z definice bezrozměrných veličin a z rovnice (2.5) nebo z fyzikálního významu dotyčných veličin plyne:

(P)

$$\begin{aligned} \beta_1 &\in \mathbb{R}, \beta_3 \in \mathbb{R}, \\ \beta_6 &> 0, \beta_8 > 0, \beta_{11} > 0, \beta_{14} > 0, \\ \delta_1 &> 0, \delta_3 > 0, \delta_4 > 0, \delta_5 > 0, \\ \mathcal{J}_{New_B} &> 0, \mathcal{J}_3 > 0, \\ D_i &\in \mathbb{R}, i = 1, 2, 3, 4, 5. \end{aligned}$$

Předpokládejme, že existuje kladné řešení, tj. existují $\bar{n}_2 > 0, \bar{n}_5 > 0, \bar{n}_9 > 0, \bar{n}_{12} > 0, \bar{n}_{15} > 0$ řešící systém rovnic (3.2)-(3.6). Jak zajistit, aby i zbylé normalizované koncentrace byly kladné?

Pro $\bar{n}_4, \bar{n}_7, \bar{n}_{10}, \bar{n}_{13}, \bar{n}_{16}$ toho docílíme nastavením vhodných příslušných počátečních koncentrací.

Následují podmínky na $\mathcal{J}_{New_B}, \mathcal{J}_3, D_1, D_2, D_3, D_4, D_5$, které jsou ekvivalentní s tím, že koncentrace $\bar{n}_1, \bar{n}_3, \bar{n}_6, \bar{n}_8, \bar{n}_{11}, \bar{n}_{14}, \bar{n}_{16}$ jsou kladné:

- Víme, že $\delta_1 > 0$, $\bar{n}_2 + \beta_1 = \bar{n}_1$, $\bar{n}_2 > 0$, tedy z rovnice (3.2) plyne (P1) : $\mathcal{J}_3 + \mathcal{J}_{New_B} > D_1 \Leftrightarrow \bar{n}_1 > 0$.
- Podobně z rovnice (3.3) dostáváme podmínku (P2) : $\mathcal{J}_{New_B} > D_2 \Leftrightarrow \bar{n}_3 > 0$.
- Sečtením rovnic (3.4), (3.5) a (3.6) dostáváme (P3) : $\mathcal{J}_{New_B} > D_3 \Leftrightarrow \bar{n}_6 \cdot \bar{n}_8 > 0$.
- Sečtením rovnic (3.5) a (3.6) získáme podmínku (P4) : $\mathcal{J}_{New_B} > D_4 \Leftrightarrow \bar{n}_{11} > 0$.
- Konečně z rovnice (3.6) plyne (P5) : $\mathcal{J}_{New_B} > D_5 \Leftrightarrow \bar{n}_{14} > 0$.
- Vraťme se ještě k podmínce (P3). Abychom měli zajištěno, že $\bar{n}_6 > 0$ a $\bar{n}_8 > 0$ (a tedy že nejsou obě záporné), je třeba ještě nastavit vhodně počáteční koncentraci β_8 , a to tak, že $\beta_8 + \beta_{10} - \bar{n}_{10} > 0$ (to plyne z 2.5). Tuto podmínku označme (P6).

Tvrzení 3.1

Při pevně zvolených počátečních podmínkách $\beta_1, \beta_3, \beta_6, \beta_8, \beta_{11}, \beta_{14}$ a parametrech $D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, \mathcal{J}_{New_B}, \mathcal{J}_3$ splňujících (P) a za platnosti podmínek (P1) - (P6) existuje právě jedno řešení soustavy rovnic (3.2) - (3.6), splňující $\bar{n}_i > 0$, $i = 2, 5, 9, 12, 15$.

Důkaz

Stacionární řešení $\bar{n} = (\bar{n}_2, \bar{n}_5, \bar{n}_9, \bar{n}_{12}, \bar{n}_{15})$ přímo nalezneme a zároveň vyloučíme existenci jiného.

\bar{n}_2 získáme explicitně vyřešením (3.3) jakožto kvadratické rovnice v proměnné \bar{n}_2 . Vyjde:

$$\bar{n}_2 = \frac{\beta_1 \delta_1 \pm \sqrt{(\beta_1 \delta_1)^2 + 4\delta_1(\mathcal{J}_3 + \mathcal{J}_{New_B} - D_1)}}{-2\delta_1}.$$

Jmenovatel je záporný, $\delta_1 > 0$, $\beta_1 > 0$ a platí podmínka (P1) a my chceme \bar{n}_2 kladné. Tedy pouze druhé řešení (s mínusem) dává smysl:

$$\begin{aligned} \bar{n}_2 &= \frac{\beta_1 \delta_1 - \sqrt{(\beta_1 \delta_1)^2 + 4\delta_1(\mathcal{J}_3 + \mathcal{J}_{New_B} - D_1)}}{-2\delta_1} \\ \Rightarrow \bar{n}_2 &= \frac{-\beta_1 + \sqrt{\beta_1^2 + \frac{4(\mathcal{J}_3 + \mathcal{J}_{New_B} - D_1)}{\delta_1}}}{2}. \end{aligned}$$

Na základě znalosti \bar{n}_2 můžeme z rovnice (3.3) obdobně dostat \bar{n}_5 :

$$\bar{n}_5 = \frac{(\beta_3 - \bar{n}_2) \pm \sqrt{(\beta_3 - \bar{n}_2)^2 + 4(\mathcal{J}_{New.B} - D_2)}}{-2}.$$

Bez ohledu na znaménko $(\beta_3 - \bar{n}_2)$ platí

$$|(\beta_3 - \bar{n}_2)| < \sqrt{(\beta_3 - \bar{n}_2)^2 + 4(\mathcal{J}_{New.B} - D_2)},$$

neboť musí být splněna podmínka (P2).

Požadavku \bar{n}_5 kladné vyhovuje tedy pouze jediné řešení:

$$\begin{aligned}\bar{n}_5 &= \frac{(\beta_3 - \bar{n}_2) - \sqrt{(\beta_3 - \bar{n}_2)^2 + 4(\mathcal{J}_{New.B} - D_2)}}{-2} \\ \Rightarrow \bar{n}_5 &= \frac{\bar{n}_2 - \beta_3 + \sqrt{(\beta_3 - \bar{n}_2)^2 + 4(\mathcal{J}_{New.B} - D_2)}}{2}.\end{aligned}$$

Dále sečtením rovnice (3.5) a (3.6) dostáváme:

$$\delta_4(-\bar{n}_{12} - \bar{n}_{15} + \beta_{11})\bar{n}_9 = \mathcal{J}_{New.B} - D_4, \quad (3.7)$$

$$-\bar{n}_{12} - \bar{n}_{15} = \frac{\mathcal{J}_{New.B} - D_4}{\delta_4 \bar{n}_9} - \beta_{11}. \quad (3.8)$$

Dosazením vztahu (3.8) do rovnice (3.4) získáme:

$$0 = \delta_3(-\bar{n}_5 - (\bar{n}_9 + \bar{n}_{12} + \bar{n}_{15}) + \beta_6)(-\bar{n}_9 - \bar{n}_{12} - \bar{n}_{15} + \beta_8) - \mathcal{J}_{New.B} + D_3.$$

Pro přehlednější řešení této rovnice zavedme následující substituci:

$$y = -\bar{n}_{12} - \bar{n}_{15} - \bar{n}_9 + \beta_8,$$

$y > 0$, neboť platí podmínka (P6): $-\bar{n}_{12} - \bar{n}_{15} - \bar{n}_9 + \beta_8 = \beta_8 + \beta_{10} - \bar{n}_{10} > 0$.

Řešíme tedy kvadratickou rovnicí pro y :

$$0 = (y - \bar{n}_5 + \beta_6 - \beta_8)y + \frac{-\mathcal{J}_{New.B} + D_3}{\delta_3},$$

$$0 = y^2 + (-\bar{n}_5 + \beta_6 - \beta_8)y + \frac{-\mathcal{J}_{New.B} + D_3}{\delta_3},$$

$$y = \frac{\bar{n}_5 - \beta_6 + \beta_8 \pm \sqrt{(-\bar{n}_5 + \beta_6 - \beta_8)^2 - 4\frac{-\mathcal{J}_{New.B} + D_3}{\delta_3}}}{2}.$$

Z (P3) plyne $-4\frac{-\mathcal{J}_{New.B} + D_3}{\delta_3} > 0$ a tedy má-li být $y > 0$, vyhovuje pouze první řešení (plusové).

$$\Rightarrow y = \frac{\bar{n}_5 - \beta_6 + \beta_8 + \sqrt{(-\bar{n}_5 + \beta_6 - \beta_8)^2 - 4\frac{-\mathcal{J}_{New.B} + D_3}{\delta_3}}}{2}.$$

Nyní vyjádříme y ze vztahu (3.7) a tím získáme rovnici pro \bar{n}_9 .

$$y + \beta_{11} + \bar{n}_9 - \beta_8 = \frac{\mathcal{J}_{New.B} - D_4}{\delta_4 \bar{n}_9},$$

$$(\bar{n}_9)^2 + (y + \beta_{11} - \beta_8) \bar{n}_9 - \frac{\mathcal{J}_{New.B} - D_4}{\delta_4} = 0,$$

$$\bar{n}_9 = \frac{-y - \beta_{11} + \beta_8 \pm \sqrt{(y + \beta_{11} - \beta_8)^2 + 4 \frac{\mathcal{J}_{New.B} - D_4}{\delta_4}}}{2}.$$

Pro $\bar{n}_9 > 0$ opět přichází v úvahu pouze první řešení (plusové), neboť platí (P4).

$$\Rightarrow \bar{n}_9 = \frac{-y - \beta_{11} + \beta_8 + \sqrt{(y + \beta_{11} - \beta_8)^2 + 4 \frac{\mathcal{J}_{New.B} - D_4}{\delta_4}}}{2}.$$

Nyní si z rovnice (3.8) vyjádříme \bar{n}_{15} :

$$\bar{n}_{15} = -\bar{n}_{12} - \frac{\mathcal{J}_{New.B} - D_4}{\delta_4 \bar{n}_9} + \beta_{11}.$$

Dosadíme tento vztah do rovnice (3.6) a tu dále upravujeme:

$$0 = \delta_5 (\bar{n}_{12} + \frac{\mathcal{J}_{New.B} - D_4}{\delta_4 \bar{n}_9} - \beta_{11} + \beta_{14}) \bar{n}_{12} - \mathcal{J}_{New.B} + D_5,$$

$$0 = \bar{n}_{12}^2 + (\frac{\mathcal{J}_{New.B} - D_4}{\delta_4 \bar{n}_9} - \beta_{11} + \beta_{14}) \bar{n}_{12} + \frac{D_5 - \mathcal{J}_{New.B}}{\delta_5}.$$

Označme pro zpřehlednění:

$$E = \frac{\mathcal{J}_{New.B} - D_4}{\delta_4 \bar{n}_9} - \beta_{11} + \beta_{14},$$

$$F = \frac{D_5 - \mathcal{J}_{New.B}}{\delta_5}$$

$$\Rightarrow \bar{n}_{12} = \frac{-E \pm \sqrt{E^2 - 4F}}{2}.$$

Z podmínky (P5) je vidět, že $F < 0$ a tedy smysl má pouze plusové řešení.

$$\Rightarrow \bar{n}_{12} = \frac{-\frac{\mathcal{J}_{New.B} - D_4}{\delta_4 \bar{n}_9} + \beta_{11} - \beta_{14} + \sqrt{(\frac{\mathcal{J}_{New.B} - D_4}{\delta_4 \bar{n}_9} - \beta_{11} + \beta_{14})^2 + 4(\frac{\mathcal{J}_{New.B} - D_5}{\delta_5})}}{2}.$$

Ze vztahu (3.8) pak už snadno získáme vyjádření pro \bar{n}_{15} :

$$\Rightarrow \bar{n}_{15} = \frac{-\frac{\mathcal{J}_{New.B} - D_4}{\delta_4 \bar{n}_9} + \beta_{11} + \beta_{14} - \sqrt{(\frac{\mathcal{J}_{New.B} - D_4}{\delta_4 \bar{n}_9} - \beta_{11} + \beta_{14})^2 + 4(\frac{\mathcal{J}_{New.B} - D_5}{\delta_5})}}{2}.$$

□

Pro konkrétní fyzikálně přípustné parametry a počáteční podmínky tedy existuje jediné stacionární řešení soustavy rovnic remodelace kosti.

3.3 Stabilita stacionárního řešení

Stacionární řešení představuje jakousi rovnováhu, kdy se nemění koncentrace jednotlivých substancí. Nyní ukážeme, že pokud tuto rovnováhu trochu narušíme, po čase se opět nastolí. Nebo-li ukážeme, že stacionární řešení je asymptoticky stabilní.

Chtěli bychom použít **větu O linearizované stabilitě**. Sestavíme tedy matici M z této věty, vyčíslíme ji v \bar{n} a najdeme její vlastní čísla. Ukážeme, že jejich reálné části jsou záporné a použijeme větu.

Označme $a = (a_1, a_2, a_3, a_4, a_5)$ vektor pravé strany našeho systému ODR. Tedy:

$$\begin{aligned} a_1(n, \lambda_0) &= -\delta_1(n_2 + \beta_1)n_2 + \mathcal{J}_3 + \mathcal{J}_{New_B} - D_1 \\ a_2(n, \lambda_0) &= -(-n_2 + n_5 + \beta_3)n_5 - D_2 + \mathcal{J}_{New_B} \\ a_3(n, \lambda_0) &= \delta_3(-n_5 - (n_9 + n_{12} + n_{15}) + \beta_6)(-n_9 - n_{12} - n_{15} + \beta_8) - \\ &\quad - \delta_4(-n_{12} - n_{15} + \beta_{11})n_9 + D_3 - D_4 \\ a_4(n, \lambda_0) &= \delta_4(-n_{12} - n_{15} + \beta_{11})n_9 - \delta_5(-n_{15} + \beta_{14})n_{12} + D_4 - D_5 \\ a_5(n, \lambda_0) &= \delta_5(-n_{15} + \beta_{14})n_{12} - \mathcal{J}_{New_B} + D_5. \end{aligned}$$

kde $\lambda_0 = (\mathcal{J}_3, \mathcal{J}_{New_B}, D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, \beta_1, \beta_3, \beta_6, \beta_8, \beta_{11}, \beta_{14})$ je fixní parametr a $n = (n_2, n_5, n_9, n_{12}, n_{15})$.

Prvky matice M vypadají následovně:

- $m_{1,1} = \frac{\partial a_1}{\partial n_2}(\bar{n}, \lambda_0) = -\delta_1(\beta_1 + 2\bar{n}_2)$
- $m_{1,2} = \frac{\partial a_1}{\partial n_5}(\bar{n}, \lambda_0) = 0 = m_{1,3} = m_{1,4} = m_{1,5} = m_{2,3} = m_{2,4} = m_{2,5} = m_{3,1} = m_{4,1} = m_{4,2} = m_{5,1} = m_{5,2} = m_{5,3}$
- $m_{2,1} = \frac{\partial a_2}{\partial n_2}(\bar{n}, \lambda_0) = \bar{n}_5$
- $m_{2,2} = \frac{\partial a_2}{\partial n_5}(\bar{n}, \lambda_0) = -(-\bar{n}_2 + \beta_3 + 2\bar{n}_5)$
- $m_{3,2} = -\delta_3(-\bar{n}_9 - \bar{n}_{12} - \bar{n}_{15} + \beta_8)$
- $m_{3,3} = \delta_3(2\bar{n}_9 + 2\bar{n}_{12} + 2\bar{n}_{15} + \bar{n}_5 - \beta_6 - \beta_8) + \delta_4(\bar{n}_{12} + \bar{n}_{15} - \beta_{11})$
- $m_{3,4} = \delta_3(2\bar{n}_9 + 2\bar{n}_{12} + 2\bar{n}_{15} + \bar{n}_5 - \beta_6 - \beta_8) + \delta_4(\bar{n}_9)$
- $m_{3,5} = \delta_3(2\bar{n}_9 + 2\bar{n}_{12} + 2\bar{n}_{15} + \bar{n}_5 - \beta_6 - \beta_8) + \delta_4(\bar{n}_9)$
- $m_{4,3} = \delta_4(-\bar{n}_{12} - \bar{n}_{15} + \beta_{11})$
- $m_{4,4} = -\delta_4(\bar{n}_9) - \delta_5(-\bar{n}_{15} + \beta_{14})$
- $m_{4,5} = -\delta_4(\bar{n}_9) + \delta_5(\bar{n}_{12})$
- $m_{5,4} = \delta_5(-\bar{n}_{15} + \beta_{14})$
- $m_{5,5} = -\delta_5(\bar{n}_{12})$.

Spočtáme determinant $M - \zeta I$ a položíme ho roven nule. Vyjde:

$$\begin{aligned} \det(M - \zeta I) = & (\delta_1(\beta_1 + 2\bar{n}_2) + \zeta) \cdot (-\bar{n}_2 + \beta_3 + 2\bar{n}_5) + \zeta \cdot \\ & \cdot (\delta_3(2\bar{n}_9 + 2\bar{n}_{12} + 2\bar{n}_{15} + \bar{n}_5 - \beta_6 - \beta_8) - \zeta) \cdot \\ & \cdot (\delta_4(-\bar{n}_9 + \bar{n}_{12} + \bar{n}_{15} - \beta_{11}) - \zeta) \cdot (-\delta_5(\bar{n}_{12} - \bar{n}_{15} + \beta_{14}) - \zeta) = 0 \end{aligned}$$

Získáváme vlastní čísla matice M , zřejmě všechna reálná:

- $\zeta_1 = -\delta_1(\beta_1 + 2\bar{n}_2)$
- $\zeta_2 = -(-\bar{n}_2 + \beta_3 + 2\bar{n}_5)$
- $\zeta_3 = \delta_3(2\bar{n}_9 + 2\bar{n}_{12} + 2\bar{n}_{15} + \bar{n}_5 - \beta_6 - \beta_8)$
- $\zeta_4 = \delta_4(-\bar{n}_9 + \bar{n}_{12} + \bar{n}_{15} - \beta_{11})$
- $\zeta_5 = -\delta_5(\bar{n}_{12} - \bar{n}_{15} + \beta_{14})$.

Ukážeme, že jsou všechna vlastní čísla záporná.

- Víme $\delta_1 > 0$, $\bar{n}_2 > 0$, podmínka (P1) dává $(\beta_1 + \bar{n}_2) > 0 \Rightarrow \zeta_1 < 0$.
- $\bar{n}_5 > 0$, z platnosti (P2) máme $-\bar{n}_2 + \beta_3 + \bar{n}_5 > 0 \Rightarrow \zeta_2 < 0$.
- $\delta_3 > 0$, (P3) a (P6) dávají $\bar{n}_6 > 0$, $\bar{n}_8 > 0 \Rightarrow -\bar{n}_6 - \bar{n}_8 = 2\bar{n}_9 + 2\bar{n}_{12} + 2\bar{n}_{15} + \bar{n}_5 - \beta_6 - \beta_8 < 0 \Rightarrow \zeta_3 < 0$.
- $\delta_4 > 0$, $-\bar{n}_9 < 0$, (P4) implikuje $\bar{n}_{12} + \bar{n}_{15} - \beta_{11} < 0 \Rightarrow \zeta_4 < 0$.
- $\delta_5 > 0$, $\bar{n}_{12} > 0$, (P5) dává $-\bar{n}_{15} + \beta_{14} > 0 \Rightarrow \zeta_5 < 0$.

\Rightarrow Z věty O linearizované stabilitě tedy plyne, že je stacionární řešení \bar{n} asymptoticky stabilní.

Znamená to, že zadáme-li libovolné fyzikálně přípustné parametry a počáteční koncentrace „blízko“ hodnotám pro příslušný stacionární stav, bude se systém vyvíjet tak, že dříve nebo později stacionárního stavu dosáhne. To vylučuje existenci periodického řešení v blízkosti stacionárního stavu.

Z toho, že jsou vlastní čísla matice M pro libovolné parametry nenulová, také plyne, že neexistují žádné bifurkační body. To jen potvrzuje jednoznačnost stacionárního řešení (viz **Tvrzení 3.1**).

Bezrozměrné parametry popisující rychlosti chemických reakcí, toky a vztahy mezi počátečními koncentracemi substancí $N_1, N_3, N_4, N_6, N_7, N_8, N_{10}, N_{11}, N_{13}, N_{14}, N_{16}$ a substancí $N_2, N_5, N_9, N_{12}, N_{15}$ (vyjádřené pomocí parametrů β_i) lze naměřit nebo odvodit z fyzikální/biologické podstaty problému. Podrobně to bylo provedeno v [7]. Pro vykreslení následujících grafů byly použity hodnoty, ke kterým autoři [7] dospěli, přičemž mechanická zátěž byla uvažována nulová.

Pro tyto konkrétní hodnoty lze spočítat stacionární řešení díky explicitním vzorečkům uvedeným v důkazu **Tvrzení 3.1**. Vyjde:

$$\bar{n}_2 = 1.2564 \cdot 10^{-4}$$

$$\bar{n}_5 = 0.0159$$

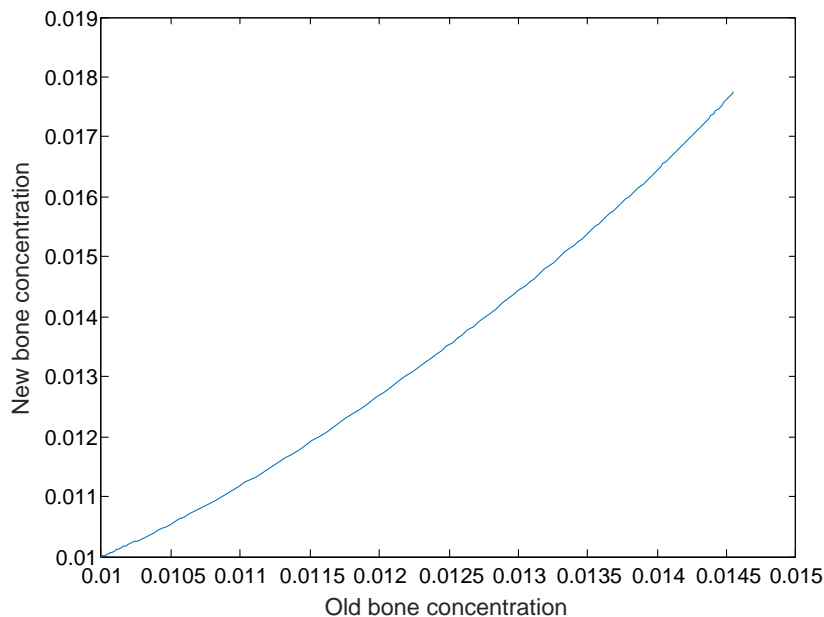
$$\bar{n}_9 = 2 \cdot 10^{-3}$$

$$\bar{n}_{12} = 0.0728$$

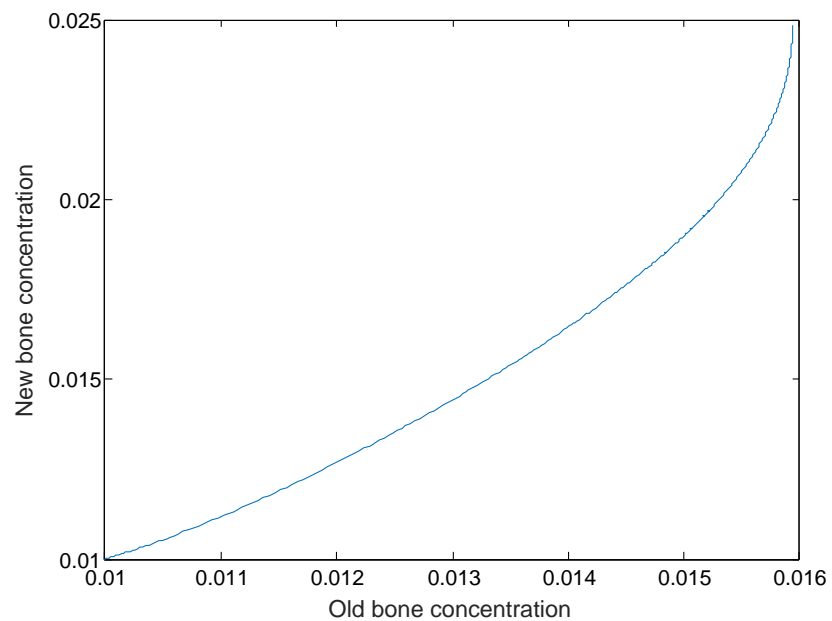
$$\bar{n}_{15} = 0.0250.$$

Poznamenejme ještě, že vztah mezi bezrozměrným časem τ a reálným časem t je takový, že hodnota $\tau = 1.9$ odpovídá jednomu dni.

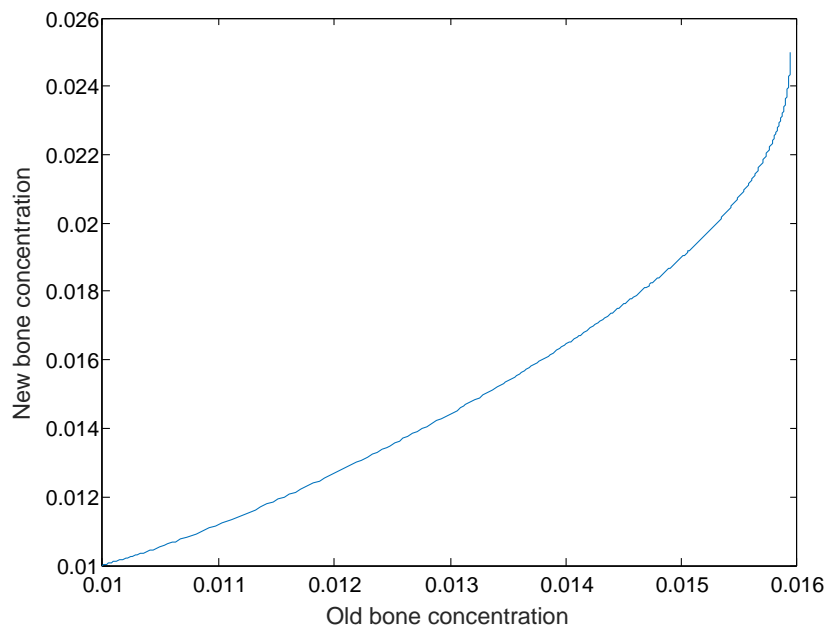
Provedeme následující experiment: Koncentraci nové a staré kosti vychýlíme ze stacionárního stavu (volíme $n_5 = n_{15} = 0.01$, s ostatními hodnotami nehýbeme) a sledujeme, jak se budou v čase tyto koncentrace vyvíjet. **Obrázek 3.1** ukazuje tento vývoj po dobu 50 dní, **Obrázek 3.2** po čas 315 dní a **Obrázek 3.3** po dobu 10 000 dní. Pozorujeme, že se koncentrace po čase opravdu ustálily na hodnotách stacionárního stavu, což potvrzuje asymptotickou stabilitu stacionárního řešení. Dále je vidět, že mezi druhým a třetím grafem není prakticky žádný rozdíl, což je v souladu s tím, že kostní přestavba trvá přibližně 315 dní.



Obrázek 3.1: Vývoj koncentrace staré a nové kosti po dobu 50 dní



Obrázek 3.2: Vývoj koncentrace staré a nové kosti po dobu 315 dní



Obrázek 3.3: Vývoj koncentrace staré a nové kosti po dobu 10 000 dní

4. Vliv mechanické zátěže na remodelaci

V poslední kapitole představíme účinky mechanické zátěže na kostní přestavbu.

Mechanická zátěž může být definována jako silově deformační vliv okolního prostředí na živý organismus, vyvolávající specifickou odezvu. Pro kosti je mechanická zátěž zásadní. Její nedostatek vede k akceleraci remodelace s převahou resorpce. Setkáváme se s tím například u kosmonautů, kterým ve stavu beztíže kosti řídnu. Při přetěžování se naopak kostní tkáň nestačí obnovovat, objevují se mikropraskliny, což může vést k plastické deformaci kosti nebo k únavové fraktuře. Přiměřená mechanická zátěž je tedy velice důležitá pro zdravé kosti.

Odpověď kosti na zátěž závisí na velikosti a směru působících sil, druhu napětí, které je v kosti vyvoláno, rychlosti, se kterou zatížení kosti dosáhne svého maxima, době, po níž zatížení trvá, a také na frekvenci zátěže. Anisotropie kosti je dána především orientací jejích osteonů. Ty dobře odolávají tlakovým a tahovým silám působícím rovnoběžně s jejich podélnou osou, ne už tak silám smykovým a torzním. Pokud jsou kolagenní vlákna uspořádána podélně, kost lépe odolává tahu, pokud příčně, pak lépe snáší namáhání v krutu. Zajímavé je, že to platí i naopak: Právě remodelací se kost přizpůsobuje tomu, jaké síly na ni působí. Tato adaptace je nejlépe viditelná v případě trabekulární (spongiózní) kosti, kde jsou kostní trámce uspořádány podél siločar, v nichž se namáhání kosti uplatňuje. Experimenty také ukazují, že buňky přednostně reagují na vysoké relativní deformace, mění se v rychlém tempu a nepravidelně. Tedy např. při tenise a jiných nárazových sportech dochází k výraznější reakci na zátěž než při běhu. Zvýšenou osteogenezi při nárazových sportech buňky kost připravují na to, že může přijít nečekaná velká zátěž ve formě pádů, skoků nebo prudkých pohybů.

Mechanický stimulus budeme vyjadřovat pomocí bezrozměrné veličiny ξ zvané „daily strain history“ (v grafu níže (Obrázek 4.1) označeno zkratkou DSH). Pro D_i použité v uvedeném modelu pak platí vztah:

$$D_i = \frac{D_{i,ref}}{\xi_{ref}} \xi, \quad i = 1, 2, 3, 4, 5.$$

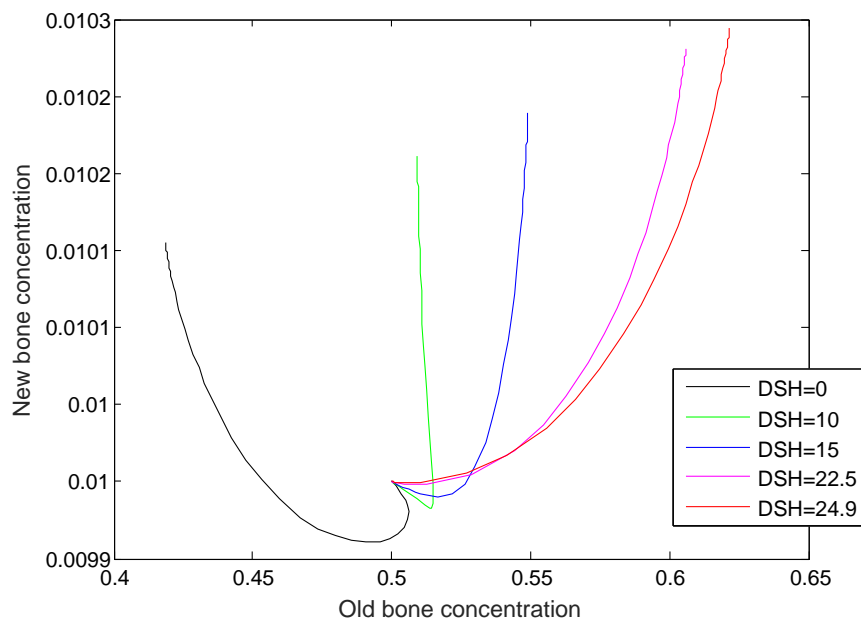
kde $\xi_{ref} = 22.5$ je hodnota, která byla vybrána jako referenční pro zátěž kosti zdravého jedince. Za mezní hodnotu je považováno $\xi = 25$. Pro vyšší hodnoty zátěže již dochází k poškození kosti.

Referenční hodnoty $D_{i,ref}$ byly uvedeny v [1]:

$$\begin{aligned} D_{1,ref} &= -4.58 \\ D_{2,ref} &= 1.16 \cdot 10^{-4} \\ D_{3,ref} &= -1.31 \cdot 10^{-2} \\ D_{4,ref} &= -5.22 \cdot 10^{-3} \\ D_{5,ref} &= 2.04 \cdot 10^{-4}. \end{aligned}$$

Následující graf ukazuje vývoj koncentrace nové a staré kosti pro různé hodnoty „daily strain history“ s počátečním stavem $n_5 = 0.5$ (koncentrace staré

kosti), $n_{15} = 0.01$ (koncentrace nové kosti). Pozorujeme, že při nulové a nízké zátěži kost spíše ochabuje, při větším namáhání se zpevňuje.



Obrázek 4.1: Vývoj koncentrace staré a nové kosti po dobu jednoho dne pro různé hodnoty mechanického stimulu

Závěr

Cílem práce bylo zanalyzovat jeden ze současných matematických modelů kostní přestavby. Nejdůležitější biochemické děje, odehrávající se během procesu remodelace, byly vyjádřeny pomocí pěti chemických rovnic a následně užitím biotermodynamiky převedeny na systém obyčejných diferenciálních rovnic, představujících časový vývoj koncentrací jednotlivých substancí účastnících se přestavby. Našli jsme jediné stacionární řešení této soustavy a prokázali jeho asymptotickou stabilitu. Bylo také pojednáno o vlivu mechanické zátěže na kostní přestavbu.

V případné další práci by bylo zajímavé studovat souvislost mezi remodelací kostní tkáně a kalcifikací cévní stěny. Ukládání vápníku do cévní stěny doprovází různé metabolické poruchy včetně aterosklerózy – nemoci, při které dochází ke kornatění cév, které může vést až k infarktu nebo k mrtvici. Ukazuje se, že mechanismus kalcifikace cév není nepodobný přestavbě kostní tkáně. Vědecký článek „Rationale for the role of osteoclast-like cells in arterial calcification“ (viz [6]) předkládá hypotézu, že existují cévní buňky podobné osteoklastům, jejichž rolí je resorpce minerálů, a také buňky podobné osteoblastům, které naopak zajišťují jejich ukládání. Usazování vápníku tedy může být, spíše než jako patologický proces, vnímáno jako lokální nerovnováha mezi těmito dvěma skupinami buněk, resp. jejich aktivitou.

Seznam použité literatury

- [1] Václav Klika, Maria Angelés Pérez, José Manuel García-Aznar, František Maršík, Manuel Doblaré, *A coupled mechano-biochemical model for bone adaptation*, J. Math. Biol. 2014 Dec; 69(6-7):1383-429. doi: 10.1007/s00285-013-0736-9. Epub 2013 Nov 12.
- [2] Alexander G. Robling, Alesha B. Castillo and Charles H. Turner, *Biomechanical and Molecular Regulation of Bone Remodeling*, Annual Review of Biomedical Engineering, Volume 8, 2006
- [3] Lemaire V, Tobin FL, Greller LD et al., *Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling*, J Theoret Biol, 229, 2004, p. 293 – 309.
- [4] Maršík F., *Biotermodynamika*, Academia Praha, 1998
- [5] Klika V, Diploma thesis: *Mathematical and numerical analysis of differential equations of bone remodelling*, 2005-2006
- [6] Doherty et al., *Rationale for the role of osteoclast-like cells in arterial calcification*, 2002
- [7] Klika V, Maršík F, *A thermodynamic model of bone remodelling: the influence of dynamic loading together with biochemical control*, 2010

Seznam použitých zkratek a označení

RANK		receptor aktivující nukleární faktor κ B
RANK-L		ligand receptoru RANK
RR		interakce RANK -RANK-L
OPG		osteoprotegerin
MCELL		mononukleární buňky
MNOC		směs prekurzorů osteoklastů
H+		vodíkový kation
<i>Old_bone</i>		stará kost
<i>New_bone</i>		nová kost
LF		lokální faktory
OB		osteoblast
$\sigma(M)$		spektrum matice M
k_{+i}	$[kmol^2 \cdot m^{-3} \cdot J^{-1} \cdot s^{-1}]$	rychlostní konstanta i -té přímé reakce
k_{-i}	$[kmol^2 \cdot m^{-3} \cdot J^{-1} \cdot s^{-1}]$	rychlostní konstanta i -té zpětné reakce
$\nu_{\rho\alpha}$	[1]	stechiometrický koeficient α -té látky jakožto reaktantu v ρ -té reakci
$\nu'_{\rho\alpha}$	[1]	stechiometrický koeficient α -té látky jakožto produktu v ρ -té reakci
C_α		označení α -té chemické komponenty
M_α	$[kg \cdot kmol^{-1}]$	molekulová hmotnost α -té substance
m_α	$[kg]$	hmotnost α -té substance
$\tilde{\xi}_\rho$	$[kmol \cdot m^{-3}]$	stupeň rozvinuté ρ -té chemické reakce
\mathcal{N}_α	$[kmol]$	látkové množství α -té substance
n_α	$[kmol \cdot m^{-3}]$	molární koncentrace α -té substance
μ_α	$[J \cdot kg^{-1}]$	chemický potenciál
A_ρ	$[J \cdot kmol^{-1}]$	Afinita ρ -té chemické reakce
w_ρ	$[kmol \cdot m^{-3} \cdot s^{-1}]$	rychlost ρ -té chemické reakce
R	$[J \cdot kmol^{-1} \cdot K^{-1}]$	univerzální plynová konstanta
T	$[K]$	teplota
J_i	[1]	zobecněný termodynamický tok
$l_{\rho\nu}$		konstanta
$d_{(1)}$	$[s^{-1}]$	rychlost objemové změny
ξ	[1]	daily strain history