Matematičko modeliranje ateroskleroze

Borić, Fran

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:633873

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

PRIRODOSLOVNO–MATEMATIČKI FAKULTET

MATEMATIČKI ODSJEK

Fran Borić

MATEMATIČKO MODELIRANJE ATEROSKLEROZE

Diplomski rad

Voditelj rada:
prof. dr. sc. Josip Tambača

Zagreb, rujan 2023.

Ovaj diplomski rad obranjen je dana _____ pred ispitnim povjerenstvom u sastavu:

1. _____, predsjednik
2. _____, član
3. _____, član

Povjerenstvo je rad ocijenilo ocjenom _____.

Potpisi članova povjerenstva:

1. _____
2. _____
3. _____

Ovaj rad posvećujem svim prijateljima koji su bili ovdje uz mene tijekom cijelog studiranja, svojim roditeljima i pogotovo djedu, koji je uz najbolje viceve razbijao napetosti kolokvijskih tjedana.

Sadržaj

Sadržaj **iv**

Uvod **2**

1 1D model **3**
1.1 Uvod u 1D model 3
1.2 Kinetički sustav 4
1.3 Analiza modela i rješenja 10
1.4 Numeričke simulacije 16

2 2D model **23**
2.1 Uvod u 2D model 23
2.2 Egzistencija rješenja 24
2.3 Pozitivnost i usporedba rješenja 32
2.4 Numeričke simulacije 36

A Programski paket FEniCS **43**

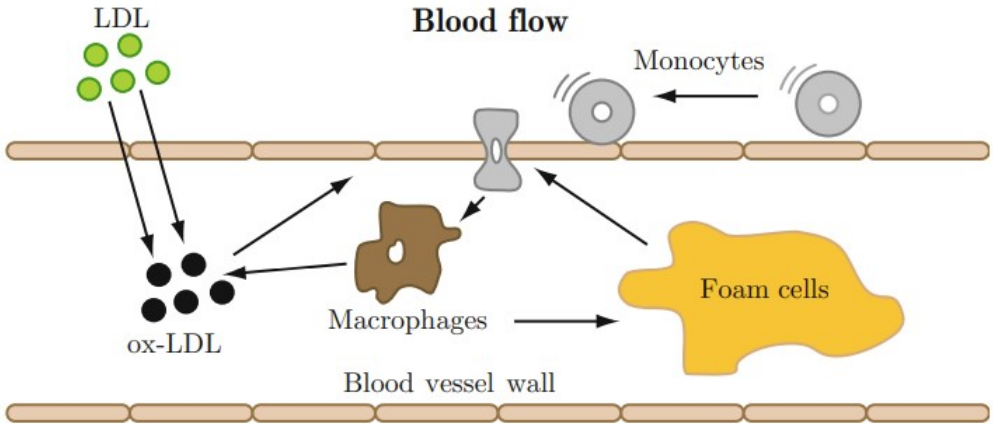
Bibliografija **45**

Uvod

Ateroskleroza je kronična i kompleksna kardiovaskularna bolest zadebljanja stijenke arterija. Prirodan tijek bolesti započinje visokim razinama "lošeg kolesterola" u krvi, takozvanim lipoproteinima niske gustoće (LDL - low density lipoprotein). Zbog različitih čimbenika, od kojih su najčešći visoki krvni tlak, dijabetes, pušenje i razni upalni procesi, često dolazi do oštećenja unutarnjeg dijela stijenke, takozvane intime. U takvoj, oštećenoj, stijenci, uz kombinaciju s prirodnim ili višim tlakom u arteriji, počinje se nakupljati LDL. Jednom kada se nađe unutar stijenke, LDL počinje oksidirati (ox-LDL). Budući da se oksidacija može dogoditi i u krvotoku, taj prodor dovodi do nakupljanja LDL-a, ali i ox-LDL-a unutar stijenke što, s obzirom na to da su to strana tijela, čini da oštećena stijenka započne lučiti kemijske signale citokine, koji signaliziraju tijelu da se u tom dijelu razvija upala. Tijelo kao pravi uhodani stroj šalje imunosne, bijele, krvne stanice, koje prodiru u stijenku krvne žile gdje postaju makrofagi, stanice koje u suštini "jedu" strana tijela i tako ih uništavaju. Ovdje dolazimo do velikog problema, a to je nusprodukt tog uništavanja, pjenaste stanice koje se vrlo brzo nakupe u stijenci i prouzrokuju još veću reakciju okolnog tkiva u otpuštanju još više citokina, što ponovno uzrokuje dotok još veće količine imunosnih stanica. Vidimo da ovo vodi do cirkularnog ponašanja, takozvanog autoamplifikacijskog fenomena u kojem tijelo, pokušavajući riješiti gorući problem, zapravo pogorša situaciju. Jednom kada se u stijenci nakupi dovoljno stranog tijela, pjenastih stanica, LDL-a, ox-LDL-a, kreće promjena cijele strukture stijenke, mišići se pomiču, intima se mijenja i dolazi, uz kontinuirano povećanje naslaga, do vlaknastog zadebljanja, fibrozne kapice. Time se mijenja cjevasta struktura krvne žile, zbog čega, pak, dolazi do visoke razine stresa na stijenku, ali i na tu kapicu. U najgorim, ali, nažalost, čestim slučajevima dolazi do puknuća kapice, čime se velik dio mase oslobađa u krv nerijetko dovodeći do infarkta. Drugim riječima, dolazi do prekida dovoda krvi, a time i kisika i hranjivih tvari, u neki dio tijela, zbog čega tkivo počinje odumirati. Zbog tog upalnog procesa ateroskleroza se smatra upalnom bolesti. Detalji se mogu vidjeti na Slici 0.1.

Teorijski model koji ćemo promotriti govori nam hoće li uopće doći do ateroskleroze. Promatrat ćemo koncentracije makrofaga i citokina tijekom vremena i u slučaju povećanja tih koncentracija moći ćemo zaključiti da se ateroskleroza razvila. U slučaju pada koncentracije dolazimo do zaključka da se, srećom, upala povukla, što znači da nije došlo do

razvitka kronične upale.



Slika 0.1: Jednostavni prikaz formiranja ateroskleroze. LDL penetrira stijenke krvne žile, aktivira receptore na površini entodelnih stanica, što rezultira regrutacijom monocita. Monociti se transformiraju u makrofage, a nakon toga i u pjenaste stanice koje ostaju u intimi. (Izvor: [8])

Poglavlje 1

1D model

1.1 Uvod u 1D model

Jednodimenzionalni model ateroskleroze opisan je koncentracijom već spomenutih makrofaga i citokina na nekom intervalu. Taj interval predstavlja arterijsku stijenku, u ovom slučaju upravo intimu te stijenke. Kako intima čini prosječno 5 % – 10 % debljine stijenke, 1D model vrlo je dobar u predikcijama razvoja bolesti. Definirajmo našu zadaću. Neka je M oznaka za koncentraciju makrofaga i A oznaka za koncentraciju citokina. Jednadžbe modela dane su sa

$$\begin{cases} \dfrac{\partial M}{\partial t} &= d_1 \dfrac{\partial^2 M}{\partial x^2} + f_1(A) - \lambda_1 M, \\ \dfrac{\partial A}{\partial t} &= d_2 \dfrac{\partial^2 A}{\partial x^2} + f_2(A) M - \lambda_2 A. \end{cases} \tag{1.1}$$

Postoji nekoliko nepoznanica u modelu. Za početak, definirat ćemo dvije funkcije

$$f_1(A) = \frac{\alpha_1 + \beta_1 A}{1 + A/\tau_1}, \tag{1.2}$$

$$f_2(A) = \frac{\alpha_2 A}{1 + A/\tau_2}. \tag{1.3}$$

Obje funkcije modeliraju povećanje koncentracije pripadajuće tvari, ali i obje ovise samo o koncentraciji citokina. Razlog tomu je taj što postojanje citokina implicira postojanje makrofaga, a potonje rezultira povećanjem koncentracije citokina. Time smo objasnili i zašto je uz funkciju f_2 član M. Objasnimo sada i konstante:

- kao vrijednost funkcije f_1 u trenutku kada je $A = 0$, tj. u trenutku prije početka upale, α_1 nam označava regrutaciju monocita

- β_1 objašnjava fenomen autoamplifikacije i utjecaj citokina na povećanje koncentracije makrofaga
- α_2 označava lučenje citokina
- τ_1 označava vrijeme stvaranja fibrozne kapice
- τ_2 označava vrijeme u kojem tijelo počinje inhibirati upalu.

Članovi $-\lambda_1 M$ i $-\lambda_2 A$ predstavljaju degradaciju imunosnih stanica M i citokina A, a članovi $d_1 \frac{\partial^2 M}{\partial x^2}$ i $d_2 \frac{\partial^2 A}{\partial x^2}$ opisuju njihovu difuziju ili premještanje u intimi.

Svi parametri modela, $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \tau_1, \tau_2, \lambda_1, \lambda_2, d_1, d_2$, po pretpostavci su nenegativni. Kako bismo podobno opisali regrutaciju imunosnih citokina, funkcija $f_1(A)$ mora biti rastuća, pa uvodimo i uvjet koji nam to osigurava

$$\tau_1 > \frac{\alpha_1}{\beta_1}. \tag{1.4}$$

1.2 Kinetički sustav

U ovom dijelu želja nam je provjeriti u kojim će se slučajevima, odnosno za koje će se vrijednosti parametara razviti upalni proces. Tražimo ekvilibrije kinetičkog dijela našeg sustava (1.1). Taj je sustav dan kao

$$\begin{cases} \dfrac{\partial M}{\partial t} &= f_1(A) - \lambda_1 M, \\ \dfrac{\partial A}{\partial t} &= f_2(A)M - \lambda_2 A. \end{cases} \tag{1.5}$$

Izokline ovog sustava definirane su pomoću jednadžbi

$$\begin{aligned} f_1(A) - \lambda_1 M &= 0 \\ f_2(A)M - \lambda_2 A &= 0 \end{aligned} \quad \rightarrow \quad \begin{aligned} M &= \frac{f_1(A)}{\lambda_1} \\ M &= \frac{\lambda_2 A}{f_2(A)} \end{aligned}$$

što nam daje prirodnu definiciju pomoćnih funkcija $F_1(A) \equiv \frac{f_1(A)}{\lambda_1}$ i $F_2(A) \equiv \frac{\lambda_2 A}{f_2(A)}$.

Broj točaka ekvilibrija ovisi o parametrima modela. Jednostavnim raspisom

$$A = 0 \rightarrow F_2(0) = 0,\ F_1(0) = \frac{\alpha_1}{\lambda_1}$$

možemo doći do prvog ekvilibrija, točke $E_0 = \left(0, \frac{\alpha_1}{\lambda_1}\right)$. Sasvim je očito da je to ekvilibrij za proizvoljan izbor parametara. Provjerimo je li to stabilan ili nestabilan ekvilibrij. Pripadna Jakobijeva matrica dana je kao

$$J_{E_0} = \begin{bmatrix} -\lambda_1 & f'(0) \\ 0 & \alpha_2 \frac{\alpha_1}{\lambda_1} - \lambda_2 \end{bmatrix}.$$

Iz nje odmah možemo iščitati i svojstvene vrijednosti

$$\mu_1 = -\lambda_1, \quad \mu_2 = \alpha_2 \frac{\alpha_1}{\lambda_1} - \lambda_2.$$

Primjećujemo da je svojstvena vrijednost μ_1 uvijek negativna, pa stabilnost ovisi o μ_2. Jednostavnim računom dobivamo da je μ_2 negativna za $\frac{\alpha_1}{\lambda_1} < \frac{\lambda_2}{\alpha_2}$, pa je u tom slučaju ekvilibrij E_0 stabilan. U slučaju $\frac{\alpha_1}{\lambda_1} > \frac{\lambda_2}{\alpha_2}$ je nestabilan.

Nastavljamo potragu za ostalim ekvilibrijima. Uz, radi lakšeg zapisa, definiranje pomoćnih parametara

$$\alpha = \frac{\lambda_2}{\alpha_2}, \quad \beta = \frac{\lambda_2}{\alpha_2 \tau_2},$$

ostale ekvilibrije nalazimo na standardan način, rješavanjem sljedeće jednadžbe

$$F_1(A) = F_2(A) \to \frac{\beta}{\tau_1} A^2 + \left(\frac{\alpha}{\tau_1} + \beta - \frac{\beta_1}{\lambda_1}\right) A + \alpha - \frac{\alpha_1}{\lambda_1} = 0. \tag{1.6}$$

Srećom, kvadratne jednadžbe znamo rješavati bez previše muke, pa uz iščitane vrijednosti

$$b = \left(\frac{\alpha}{\tau_1} + \beta - \frac{\beta_1}{\lambda_1}\right), \quad a = \frac{\beta}{\tau_1}, \quad c = \alpha - \frac{\alpha_1}{\lambda_1},$$

znamo da produkt rješenja p i suma rješenja s zadovoljavaju jednakosti

$$p = \frac{c}{a} = \left(\alpha - \frac{\alpha_1}{\lambda_1}\right) \frac{\tau_1}{\beta}, \quad s = \frac{-b}{a} = \left(\frac{\beta_1}{\lambda_1} - \frac{\alpha}{\tau_1} - \beta\right) \frac{\tau_1}{\beta}.$$

Također zapišimo i diskriminantu Δ_A naše jednadžbe, koja će nam dati odgovor na to koliko realnih rješenja, a time i koliko realnih ekvilibrija, imamo u ovisnosti o parametrima.

$$\begin{aligned}
\Delta_A &= b^2 - 4ac, \\
\Delta_A &= \left(\frac{\alpha}{\tau_1} + \beta - \frac{\beta_1}{\lambda_1}\right)^2 - 4\frac{\beta}{\tau_1}\left(\alpha - \frac{\alpha_1}{\lambda_1}\right), \\
\Delta_A &= \beta^2 + 2\left(2\frac{\alpha_1}{\lambda_1 \tau_1} - \frac{\beta_1}{\lambda_1} - \frac{\alpha}{\tau_1}\right)\beta + \left(\frac{\alpha}{\tau_1} - \frac{\beta_1}{\lambda_1}\right)^2.
\end{aligned}$$

Primjećujemo da postoji nekoliko mogućih rješenja. Iz definicije p možemo iščitati da za $\alpha = \frac{\lambda_2}{\alpha_2} < \frac{\alpha_1}{\lambda_1}$ vrijedi $p < 0$. Nas ne zanimaju negativna rješenja jer nam negativni ekvilibrij ne daje nikakvu osnovu za biološku interpretaciju. Stoga uzimamo samo pozitivno rješenje koje ćemo označiti s A_r, a tako ćemo označiti i pripadajući ekvilibrij $E_r = (A_r, M_r)$. Kao i za E_0 postavljamo pitanje je li to stabilan ili nestabilan ekvilibrij. Pripadna Jakobijeva matrica dana je kao

$$J_{E_r} = \begin{bmatrix} -\lambda_1 & f_1'(A_r) \\ f_2(A_r) & f_2'(A_r)\frac{\lambda_2 A_r}{f_2(A_r)} - \lambda_2 \end{bmatrix}.$$

Računamo njezinu determinantu

$$\det(J_{E_r}) = \lambda_1\lambda_2 - \lambda_1 f_2'(A_r)\frac{\lambda_2 A_r}{f_2(A_r)} - f_2(A_r)f_1'(A_r).$$

Zbog konkavnosti funkcije $F_1(A)$ i činjenice da je $F_2(A)$ pravac dobivamo nejednakost $F_1'(A_r) < F_2'(A_r)$. Njezin je raspis

$$F_1'(A_r) < F_2'(A_r), \tag{1.7}$$

$$\frac{f_1'(A_r)}{\lambda_1} < \frac{\lambda_2 f_2(A_r) - \lambda_2 f_2'(A_r)A_r}{(f_2(A_r))^2}, \tag{1.8}$$

$$f_2'(A_r)\frac{\lambda_2 A_r}{f_2(A_r)} < \lambda_2 - \frac{f_1'(A_r)f_2(A_r)}{\lambda_1}. \tag{1.9}$$

To nam garantira da za determinantu vrijedi $\det(J_{E_r}) > 0$ zbog implikacije

$$\left.\begin{aligned} f_2'(A_r) &= \frac{\alpha_2}{(1 + A_r/\tau_2)^2} && > 0 \\ f_2(A_r) &= \frac{\alpha_2 A_r}{1 + A_r/\tau_2} && > 0 \end{aligned}\right\} \implies \lambda_2 - \frac{f_1'(A_r)f_2(A_r)}{\lambda_1} > f_2'(A_r)\frac{\lambda_2 A_r}{f_2(A_r)} > 0, \tag{1.10}$$

što nam daje

$$\det(J_{E_r}) > \lambda_1\lambda_2 - \lambda_1\left(\lambda_2 - \frac{f_1'(A_r)f_2(A_r)}{\lambda_1}\right) - f_2(A_r)f_1'(A_r) = 0.$$

Zaključujemo da su obje svojstvene vrijednosti ili negativne, što nam daje stabilan ekvilibrij, ili pozitivne, što nam daje nestabilan ekvilibrij. Kako bismo na jednostavan način odredili predznake svojstvenih vrijednosti, promotrit ćemo trag matrice J_{E_r}

$$\mathrm{tr}(J_{E_r}) = -\lambda_1 - \lambda_2 + f_2'(A_r)\frac{\lambda_2 A_r}{f_2(A_r)}.$$

Sada ponovno primijenimo nejednakost $F_1'(A_r) < F_2'(A_r)$, tj. posljednju nejednakost (1.10), nad tragom $\mathrm{tr}(J_{E_r})$ i dobivamo $\mathrm{tr}(J_{E_r}) < -\lambda_1 < 0$, a time i da je E_r stabilan ekvilibrij.

Prelazimo na slučaj $p > 0$. Tražimo pozitivna rješenja (1.6) iz istog razloga kao i prije. Biološki nas ne zanimaju negativna rješenja. Sjetimo se da nam slučaj $p > 0$ znači da je $\frac{\alpha_1}{\lambda_1} < \frac{\lambda_2}{\alpha_2} = \alpha$. Sada nam je, doduše, bitno da je i $s > 0$, pa uvodimo i pretpostavku $\alpha < \frac{\beta_1\tau_1}{\lambda_1}$, kombinirano

$$\frac{\alpha_1}{\lambda_1} < \alpha < \frac{\beta_1\tau_1}{\lambda_1}. \tag{1.11}$$

Promatramo moguće vrijednosti diskriminante Δ_A. Tom problemu pristupamo jednako kao i jednadžbi (1.6), što znači da ćemo promotriti njegovu diskriminantu. Parametar β uzimamo kao nepoznanicu, pa dobivamo

$$\Delta_\beta = 4\left(\frac{\alpha_1}{\lambda_1\tau_1} - \frac{\beta_1}{\lambda_1}\right)\left(\frac{\alpha_1}{\lambda_1\tau_1} - \frac{\alpha}{\tau_1}\right).$$

Naravno, zanimaju nas samo pozitivne realne vrijednosti diskriminante Δ_A, pa želimo da je Δ_β pozitivna. Kombinacija pretpostavke (1.11) i pretpostavke (1.4) daje pozitivnost Δ_β. Pozitivne vrijednosti Δ_A dobivamo preko nulišta za jednadžbu $\Delta_A = 0$

$$\beta_- = \left(\sqrt{\frac{\beta_1}{\lambda_1} - \frac{\alpha_1}{\tau_1\lambda_1}} - \sqrt{\frac{\alpha}{\tau_1} - \frac{\alpha_1}{\tau_1\lambda_1}}\right)^2,$$
$$\beta_+ = \left(\sqrt{\frac{\beta_1}{\lambda_1} - \frac{\alpha_1}{\tau_1\lambda_1}} + \sqrt{\frac{\alpha}{\tau_1} - \frac{\alpha_1}{\tau_1\lambda_1}}\right)^2.$$

Za ta nulišta očito vrijedi

$$\beta_- < \frac{\beta_1}{\lambda_1} - \frac{\alpha}{\tau_1} < \beta_+. \tag{1.12}$$

Sada, budući da želimo da vrijedi $s > 0$, mora vrijediti

$$\beta < \beta_+,$$

tako da drugu mogućnost odbacujemo. Ostaju nam mogućnosti $\beta > \beta_-$ i $0 < \beta < \beta_-$. Možemo odbaciti slučaj $\beta > \beta_-$ s obzirom na to da nam on daje $\Delta_A < 0$, tj. imaginarna rješenja (1.6). Stoga nam preostaje samo $0 < \beta < \beta_-$ za koje vrijedi $p > 0$ i $s > 0$, pa imamo dva pozitivna rješenja A_l i A_r gdje je $A_l < A_r$, a time i dva pripadna ekvilibrija $E_l = (A_l, M_l)$ i $E_r = (A_r, M_r)$. Budući da smo za E_r već provjerili stabilnost, provjerimo stabilnost ekvilibrija E_l. Jakobijeva matrica slična je kao i za E_r

$$J_{E_l} = \begin{bmatrix} -\lambda_1 & f_1'(A_l) \\ f_2(A_l) & f_2'(A_l)\frac{\lambda_2 A_l}{f_2(A_l)-\lambda_2} \end{bmatrix}.$$

Već otprije znamo da je determinanta dana s

$$\det(J_{E_l}) = \lambda_1\lambda_2 - \lambda_1 f_2'(A_l)\frac{\lambda_2 A_l}{f_2(A_l)} - f_2(A_l)f_1'(A_l).$$

Već smo prije napomenuli da u slučaju ekvilibrija E_r vrijedi $F_1'(A_r) < F_2'(A_r)$. Iz istih razloga, konkavnosti $F_1(A)$ i činjenice da je $F_2(A)$ pravac, u ovom slučaju vrijedi obrnuta nejednakost $F_1'(A_l) > F_2'(A_l)$, a time i obrnuta nejednakost (1.8)

$$\frac{f_1'(A_l)}{\lambda_1} < \frac{\lambda_2 f_2(A_l) - \lambda_2 f_2'(A_l)A_l}{(f_2(A_l))^2}.$$

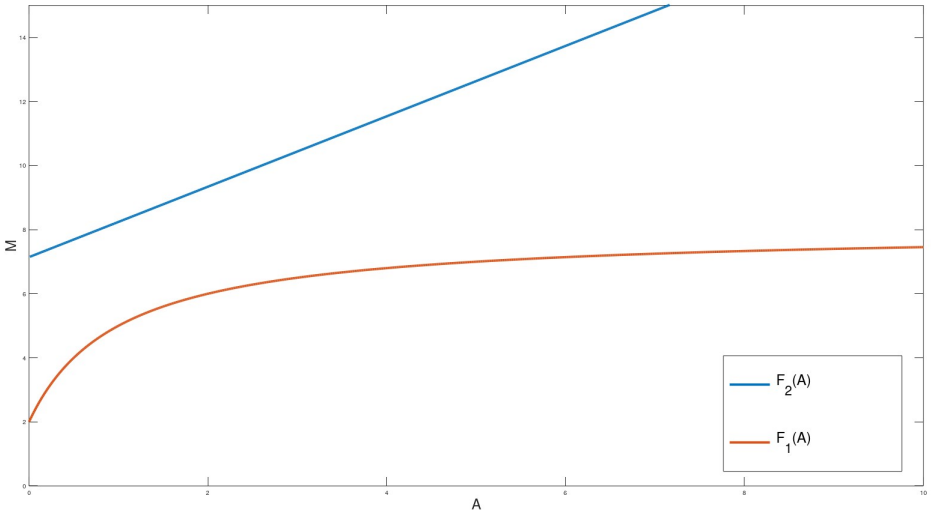
To nam garantira da je $\det(J_{E_l}) < 0$, a time i nestabilnost ekvilibrija E_l.

Preostaje nam još samo slučaj $\frac{\beta_1\tau_1}{\lambda_1} < \alpha$. Ali već otprije znamo da za njega vrijedi $p > 0$ i $s < 0$, dakle nemamo pozitivno rješenje, a time ni još jedan ekvilibrij.

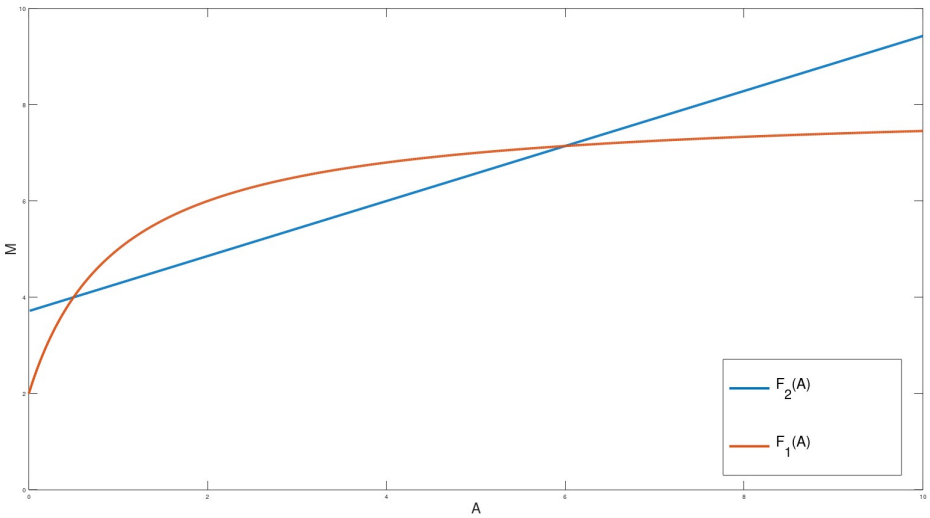
Biološka interpretacija

Sada ćemo pobrojati naše prethodne rezultate i dati njihova biološka značenja. Za proizvoljne parametre uvijek imamo ekvilibrij E_0, njega možemo shvatiti kao normalno, neupalno, stanje koje karakterizira niska, štoviše nepostojeća, koncentracija citokina i slabu normalnu koncentraciju makrofaga. U slučaju $\frac{\alpha_1}{\lambda_1} < \frac{\lambda_2}{\alpha_2}$ i $\beta_- < \beta$ je taj ekvilibrij stabilan i ne postoji mogućnost razvitka ateroskleroze. Taj slučaj vidimo na Slici 1.1. Uz $\frac{\alpha_1}{\lambda_1} < \frac{\lambda_2}{\alpha_2}$ i $0 < \beta < \beta_-$ je to i dalje stabilan ekvilibrij, pa, iako se jave naznake upale, neće se nužno razviti ateroskleroza, ali uz dovoljno velike perturbacije, povećanja razine kolesterola, povećanje tlaka, veće oštećenje stijenke doći će do autoamplifikacijskog fenomena i tu promatramo drugi stabilni ekvilibrij E_r. Stoga taj ekvilibrij smatramo upalnim stanjem, stanjem u kojem se u potpunosti razvila ateroskleroza. Slučaj u kojem imamo ta dva stabilna ekvilibrija zovemo bistabilnim slučajem i prikazan je na Slici 1.2. U posljednjem slučaju $\frac{\lambda_2}{\alpha_2} < \frac{\alpha_1}{\lambda_1}$ neovisno o jačini perturbacije na neupalno stanje E_0 dolazi do upale i imamo ekvilibrij E_r. Taj slučaj zovemo monostabilan i prikazan na Slici 1.3.

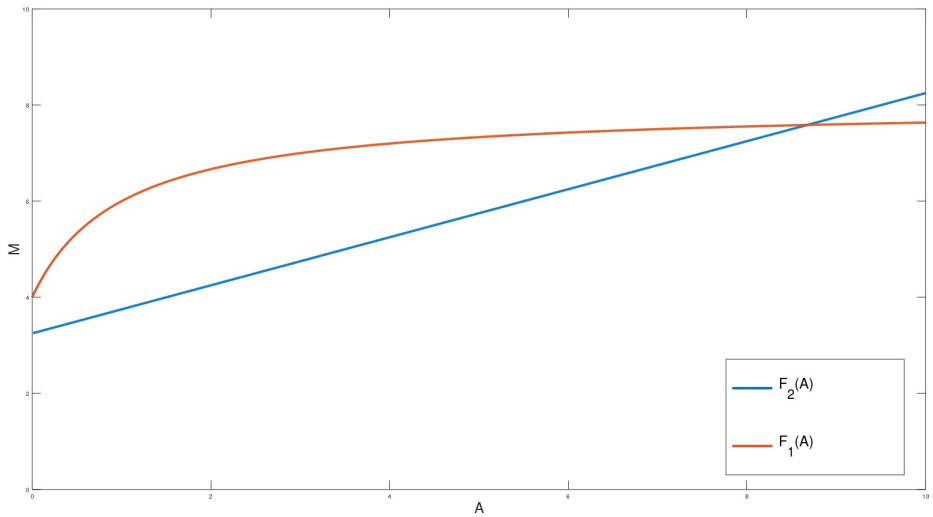
Medicinski gledano, najvažniji faktor je početna koncentracija kolesterola, tj. njegove inačice ox-LDL-a, opisanog kao parametar α_1. U okvirima modela bi to značilo uz niske koncentracije kolesterola (α_1) imamo neupalni slučaj, stabilni ekvilibrij E_0. Uz ne toliko niske koncentracije kolesterola (α_1) dolazi do mogućnosti razvijanja upale, bistabilni slučaj sa stabilnim ekvilibrijima E_0 i E_r i tu sve više ulaze i drugi faktori. Sa visokim koncentracijama kolesterola (α_1) je upala neupitna neovisno o promjenama dokom neupalnog stanja.



Slika 1.1: Slučaj kada je $\frac{\alpha_1}{\lambda_1} < \frac{\lambda_2}{\alpha_2} < \frac{\beta_1\tau_1}{\lambda_1}$ i $\frac{\lambda_2}{\alpha_2\tau_2} > \left(\sqrt{\frac{\beta_1}{\lambda_1} - \frac{\alpha_1}{\tau_1\lambda_1}} - \sqrt{\frac{\lambda_2}{\alpha_2\tau_1} - \frac{\alpha_1}{\tau_1\lambda_1}}\right)^2$, jedini, stabilan ekvilibrij, je točka E_0 (sjecište $F_1(A)$ i osi M). Neupalni slučaj.



Slika 1.2: Slučaj kada je $\frac{\alpha_1}{\lambda_1} < \frac{\lambda_2}{\alpha_2} < \frac{\beta_1\tau_1}{\lambda_1}$ i $0 < \frac{\lambda_2}{\alpha_2\tau_2} < \left(\sqrt{\frac{\beta_1}{\lambda_1} - \frac{\alpha_1}{\tau_1\lambda_1}} - \sqrt{\frac{\lambda_2}{\alpha_2\tau_1} - \frac{\alpha_1}{\tau_1\lambda_1}}\right)^2$, stabilni ekvilibriji su točke E_0 (sjecište $F_1(A)$ i osi M) i točka E_r (desno sjecište $F_1(A)$ i $F_2(A)$), a nestabilni ekvilibrij je E_l (lijevo sjecište $F_1(A)$ i $F_2(A)$). Ovo je bistabilan slučaj.



Slika 1.3: Slučaj kada je $\frac{\lambda_2}{\alpha_2} < \frac{\alpha_1}{\lambda_1}$, nestabilan ekvilibriji je točka E_0 (sjecište $F_1(A)$ i osi M), a stabilan točka E_r (sjecište $F_1(A)$ i $F_2(A)$). Ovo je monostabilan slučaj.

1.3 Analiza modela i rješenja

Sada ćemo utvrditi neka svojstva rješenja sustava (1.1). Pretpostavka o monotonosti članova f_1 i f_2 i svojstva Laplace-ovog operatora nam omogućuje usporedbu rješenja $M(x,t), A(x,t))$ sustava (1.1) sa drugim funkcijama kako bismo razumjeli njihovu evoluciju [1]. Najviše nas zanima kako će se rješenja ponašati u ovisnosti o početnim uvjetima. U duhu prijašnje analize ekvilibrija, želimo pokazati da u slučaju vrijednosti početnih uvjeta između ekvilibrija E_0 i E_r, rješenje neće izaći izvan dosega tih ekvilibrija. Za te usporedbe koristit ćemo tehniku gornjeg i donjeg rješenja [6]. Za funkciju $\overline{u} \in C([0,T] \times [0,L]) \bigcap C^{1,2}(\langle 0,T\rangle \times \langle 0,L\rangle)$ kažemo da je gornje rješenje generalne zadaće

$$\begin{aligned} u_t - D\Delta u &= f(x,u), && \text{unutar } \langle 0,T\rangle \times \langle 0,L\rangle, \\ \mathcal{B}u &= h(t,x), && \text{na rubu od } \langle 0,L\rangle, \\ u(0,x) &= u_0(x), \end{aligned}$$

ako zadovoljava sljedeće nejednakosti

$$\begin{aligned} \overline{u}_t - D\Delta\overline{u} &\geq f(x,\overline{u}), && \text{unutar } \langle 0,T\rangle \times \langle 0,L\rangle, \\ \mathcal{B}\overline{u} &\geq h(t,x), && \text{na rubu od } \langle 0,L\rangle, \\ \overline{u}(0,x) &\geq u_0(x). \end{aligned}$$

Analogno se definira donje rješenje $\underline{u}$ iste zadaće, ali su nejednakosti obrnute. S obzirom na tu definiciju, sasvim je jasno da je bilo koje rješenje zadaće njegovo gornje, ali i donje rješenje. Posljedica je da gornje i donje rješenje postoje ako postoji rješenje zadaće. Ideja metode gornjeg i donjeg rješenja se nalazi u konstrukciji niza

$$\begin{aligned} u_t^k - D\Delta u^k + cu^k &= cu^{k-1} + f(x, u^{k-1}), && \text{unutar } \langle 0, T\rangle \times \langle 0, L\rangle, \\ \mathcal{B}u^k &= h(t, x), && \text{na rubu od } \langle 0, L\rangle, \\ u^k(0, x) &= u_0(x), \end{aligned}$$

za konstantu c, i promatranja što će se desiti ako kao početnu iteraciju uvrstimo gornje ili donje rješenje. Zaključak se svodi da u slučaju $\underline{u} \leq \overline{u}$ je rješenje sustava u postoji i nalazi se u intervalu $\underline{u} \leq u \leq \overline{u}$, a ako vrijedi jednakost onda je rješenje jedinstveno [6].

Primjenjujući takvu definiciju na sustav (1.1), kao gornje i donje rješenje uvodimo parove funkcija $(\overline{M}, \overline{A})$ i $(\underline{M}, \underline{A})$ u prostoru $C([0, T] \times [0, L]) \bigcap C^{1,2}((0, T) \times (0, L))$. Za njih, naravno, vrijedi $\overline{M} \geq \underline{M}$, $\overline{A} \geq \underline{A}$ i analogne nejednakosti njihovim uvrštavanjem u sustav (1.1)

$$\frac{\partial \overline{M}}{\partial t} - d_1 \frac{\partial^2 \overline{M}}{\partial x^2} - f_1(\overline{A}) + \lambda_1 \overline{M} \geq 0 \geq \frac{\partial \underline{M}}{\partial t} - d_1 \frac{\partial^2 \underline{M}}{\partial x^2} - f_1(\underline{A}) + \lambda_1 \underline{M}, \tag{1.13}$$

$$\frac{\partial \overline{A}}{\partial t} - d_2 \frac{\partial^2 \overline{A}}{\partial x^2} - f_2(\overline{A})\overline{M} + \lambda_2 \overline{A} \geq 0 \geq \frac{\partial \underline{A}}{\partial t} - d_2 \frac{\partial^2 \underline{A}}{\partial x^2} - f_2(\underline{A})\underline{M} + \lambda_1 \underline{A}, \tag{1.14}$$

$$\frac{\partial \overline{M}}{\partial x} \geq 0 \geq \frac{\partial \underline{M}}{\partial x}, \quad \frac{\partial \overline{A}}{\partial x} \geq 0 \geq \frac{\partial \underline{A}}{\partial x} \quad \text{u } x = 0 \text{ i } x = L, \tag{1.15}$$

$$\overline{M}(x, 0) \geq M_0(x) \geq \underline{M}(x, 0), \quad \overline{A}(x, 0) \geq A_0(x) \geq \underline{A}(x, 0). \tag{1.16}$$

Sada nastavljamo s već opisanom tehnikom gornjeg i donjeg rješenja, pa za (M_k, A_k) kreiramo iteracije

$$\frac{\partial M_k}{\partial t} - d_1 \frac{\partial^2 M_k}{\partial x^2} + \lambda_1 M_k = f_1(A_{k-1}), \tag{1.17}$$

$$\frac{\partial A_k}{\partial t} - d_2 \frac{\partial^2 A_k}{\partial x^2} + \lambda_2 A_k = f_2(A_{k-1}) M_{k-1}, \tag{1.18}$$

$$\frac{\partial M_k}{\partial x} = 0, \frac{\partial A_k}{\partial x} = 0 \text{ na } x = 0 \text{ i } x = L, \tag{1.19}$$

$$M_k(x, 0) = M_0(x), \quad A_k(x, 0) = A_0(x). \tag{1.20}$$

Uz prethodno već poznatu nejednakost (1.11) znamo da za $A \geq 0$ vrijedi

$$\alpha_1 \leq f_1(A) \leq \beta_1\tau_1, \tag{1.21}$$
$$0 \leq f_2(A) \leq \alpha_2\tau_2. \tag{1.22}$$

S tim u vidu kombiniranjem jednadžbe (1.17) i nejednakosti (1.21) imamo motivaciju za gornje rješenje $\overline{M}$

$$\overline{M} = \frac{\beta_1\tau_1}{\lambda_1}.$$

Isto tako ćemo doći i do $\overline{A}$, $\underline{A}$ i $\underline{M}$, pa dobivamo sljedeće vrijednosti,

$$(\overline{M}, \overline{A}) = \left(\frac{\beta_1\tau_1}{\lambda_1}, \frac{\beta_1\tau_1\alpha_2\tau_2}{\lambda_1\lambda_2}\right), \quad (\underline{M}, \underline{A}) = \left(\frac{\alpha_1}{\lambda_1}, 0\right).$$

Provjera je jednostavna, naprosto uvrstimo gornje rješenje u lijevi dio nejednakosti (1.13) i (1.14) i dobijemo

$$\lambda_1\overline{M} - f_1(\overline{A}) \overset{(1.21)}{\geq} \beta_1\tau_1 - \beta_1\tau_1 = 0,$$

$$\lambda_2\overline{A} - f_2(\overline{A})\overline{M} \overset{(1.22)}{\geq} \frac{\beta_1\tau_1\alpha_2\tau_2}{\lambda_1} - \alpha_2\tau_2\frac{\beta_1\tau_1}{\lambda_1} = 0.$$

Analogno za donje rješenje

$$\lambda_1\underline{M} - f_1(\underline{A}) \overset{(1.21)}{\leq} \alpha_1 - \alpha_1 = 0,$$

$$\lambda_2\underline{A} - f_2(\underline{A})\underline{M} \overset{(1.22)}{\leq} f_2(0)\frac{\alpha_1}{\lambda_1} \overset{(1.3)}{=} 0.$$

Uzmemo li kao početnu iteraciju gornje ili donje rješenje, zbog jedinstvenosti rješenja sustava (1.1), niz (M_k, A_k) je monoton i konvergira prema rješenju sustava (1.1) [6]. Jedinstvenost slijedi iz lokalne Lipschitzovosti f_1 i f_2. Ovo sve nas navodi na pretpostavku da uz početne uvjete odozgo ograničene gornjim i odozdo ograničene donjim rješenjem bi i rješenje naše zadaće trebalo biti tako ograničeno

$$(M(x,t), A(x,t)) \in \left[\frac{\alpha_1}{\lambda_1}, \frac{\beta_1\tau_1}{\lambda_1}\right] \times \left[0, \frac{\beta_1\tau_1\alpha_2\tau_2}{\lambda_1\lambda_2}\right].$$

Zapravo ovaj pravokutnik ograničenih funkcija možemo identificirati sa područjem u faznom prostoru u prikladnom funkcijskom prostoru npr. $L^2(\Omega) \times L^2(\Omega)$ ili $L^\infty(\Omega) \times L^\infty(\Omega)$. Svaka početna točka u pravokutniku daje trajektoriju u pravokutniku. Tu tvrdnju dokazujemo u sljedećoj propoziciji.

Propozicija 1.3.1. *Uz kao prije definirane funkcije f_1 i f_2 i pretpostavku* (1.4) *uzimamo interval $\Omega = \langle 0, L\rangle$. Za sve početne podatke $(M_0(x), A_0(x))$ unutar pravokutnika $\left[\frac{\alpha_1}{\tau_1}, \frac{\beta_1\tau_1}{\lambda_1}\right]\times \left[0, \frac{\beta_1\tau_1\alpha_2\tau_2}{\lambda_1\lambda_2}\right] \subset L^\infty(\Omega)\times L^\infty(\Omega)$, pripadajuće rješenje $(M(x,t), A(x,t))$ sustava* (1.1) *je također u tom pravokutniku, tj. zadovoljava sljedeće*

$$\frac{\alpha_1}{\lambda_1} \leq M(x,t) \leq \frac{\beta_1\tau_1}{\lambda_1}, \quad 0 \leq A(x,t) \leq \frac{\beta_1\tau_1\alpha_2\tau_2}{\lambda_1\lambda_2}. \tag{1.23}$$

Dokaz. Ponukani definicijom iteracija (1.17)-(1.20) definiramo sljedeću pomoćnu zadaću

$$\frac{\partial M}{\partial t} - d_1\frac{\partial^2 M}{\partial x^2} + \lambda_1 M = \beta_1\tau_1 \tag{1.24}$$

$$\frac{\partial A}{\partial t} - d_2\frac{\partial^2 A}{\partial x^2} + \lambda_2 A = \alpha_2\tau_2 M_1 \tag{1.25}$$

$$\frac{\partial M}{\partial x} = 0, \quad \frac{\partial A}{\partial x} = 0 \ \text{ na } x = 0 \text{ i } x = L \tag{1.26}$$

$$M(x,0) = M_1, \quad A(x,0) = A_1, \tag{1.27}$$

Rješenje (M_1, A_1) te zadaće je gornje rješenja naše početne zadaće (1.1), $M_1 = \frac{\beta_1\tau_1}{\lambda_1}$ i $A_1 = \frac{\beta_1\tau_1\alpha_2\tau_2}{\lambda_1\lambda_2}$. S obzirom na to da želimo pokazati da vrijede nejednakosti (1.23) uzmimo razliku jednadžbe (1.24) i pripadajuće jednadžbe zadaće (1.1) i množimo ju sa $(M - M_1)^+$, uz oznaku $u^+ = \max\{0, u\}$ i želimo pokazati da je taj pozitivni dio jednak nuli što će nam dati tvrdnju. Integriranjem tog izraza po Ω na lijevoj strani dobivamo sljedeće

$$\int_\Omega \left(\frac{\partial}{\partial t}(M - M_1)\right)(M-M_1)^+ - d_1\int_\Omega \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2}(M - M_1)\right)(M-M_1)^+ + \lambda_1\int_\Omega (M-M_1)(M-M_1)^+.$$

U sva tri člana sasvim očito možemo zamijeniti $(M - M_1)$ sa $(M - M_1)^+$ s obzirom na to da su integrali u suprotnom nula. Za treći član onda automatski dobijemo

$$\lambda_1\int_\Omega \left|(M - M_1)^+\right|^2.$$

Drugi član je malo kompliciraniji, u njemu koristimo parcijalnu integraciju i činjenicu da su na rubu derivacije nula. To nam daje sljedeći, zbog parcijalne integracije pozitivni, član

$$+d_1\int_\Omega \left|\frac{\partial}{\partial x}(M - M_1)^+\right|^2.$$

I za prvi član zbog jednakosti $\frac{1}{2}(f^2)' = \frac{1}{2}f\cdot f'$ dobijemo

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\int_\Omega \left|(M - M_1)^+\right|^2.$$

Desna strana je očita i zbog nejednakosti (1.21) je manja od nule, pa dobivamo sljedeći izraz

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\int_\Omega \left|(M-M_1)^+\right|^2 + d_1\int_\Omega \left|\frac{\partial}{\partial x}(M-M_1)^+\right|^2 + \lambda_1\int_\Omega \left|(M-M_1)^+\right|^2 = \int_\Omega (f_1(A)-\beta_1\tau_1)(M-M_1)^+ \leq 0.$$

Stoga slijedi i da je $\frac{d}{dt}\int_\Omega |(M-M_1)^+|^2 \leq 0$. Integracijom u po $[0,t]$ dobivamo

$$\int_\Omega \left|(M(x,t)-M_1)^+\right|^2 \leq \int_\Omega \left|(M_0(x)-M_1)^+\right|^2.$$

Ali sada, jer su početni uvjeti unutar pravokutnika $\left[\frac{\alpha_1}{\tau_1}, \frac{\beta_1\tau_1}{\lambda_1}\right] \times \left[0, \frac{\beta_1\tau_1\alpha_2\tau_2}{\lambda_1\lambda_2}\right]$ i zbog neprekidnosti rješenja, znamo da je desna strana te nejednakosti nula, pa je i $(M-M_1)^+ = 0$ za svaki $(x,t) \in \Omega \times [0,+\infty\rangle$.

Analogan pristup imamo i s jednadžbom (1.25) i pripadajućom jednadžbom sustava (1.1), pa dobivamo sljedeće nejednakosti

$$\begin{aligned}\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\int_\Omega \left|(A-A_1)^+\right|^2 &+ d_2\int_\Omega \left|\frac{\partial}{\partial x}(A-A_1)^+\right|^2 + \lambda_2\int_\Omega \left|(A-A_1)^+\right|^2 \\ &= \int_\Omega (f_2(A)M - \alpha_2\tau_2 M_1)(A-A_1)^+ \\ &= \int_\Omega (f_2(A)-\alpha_2\tau_2)M(A-A_1)^+ + \int_\Omega \alpha_2\tau_2(M-M_1)(A-A_1)^+ \leq 0.\end{aligned}$$

Ponovno dolazimo do zaključaka da je $\frac{d}{dt}\int_\Omega |(A-A_1)^+|^2 \leq 0$, a stoga i $(A-A_1)^+ = 0$ skoro svuda za $x \in \Omega$ i $A(x,t) \leq A_1$ za $(x,t) \in \Omega \times [0,+\infty\rangle$. Analogno dobivamo i donju granicu. Uzimanjem donjih rješenja problema definiram0 $M_2 = \frac{\alpha_1}{\lambda_1}$ i $A_2 = 0$ istim postupkom dolazimo do jednakosti $(M_2 - M)^+ = 0$ i $(A_2 - A)^+ = 0$. Tada je $M_2 \leq M(x,t)$ i $A_2 \leq A(x,t)$. □

Dokažimo da i svako stacionarno rješenje sustava (1.1) živi u pravokutniku iz Propozicije 1.3.1.

Propozicija 1.3.2. *Svako stacionarno rješenje* $(M(x), A(x))$ *zadovoljava sljedeće nejednakosti*

$$\frac{\alpha_1}{\lambda_1} \leq M(x,t) \leq \frac{\beta_1\tau_1}{\lambda_1}, \quad 0 \leq A(x,t) \leq \frac{\beta_1\tau_1\alpha_2\tau_2}{\lambda_1\lambda_2}.$$

Dokaz. Neka su $(M(x), A(x))$ rješenja stacionarnog sustava

$$\begin{aligned} -d_1 \frac{\partial^2 M}{\partial x^2} + \lambda_1 M &= f_1(A), \\ -d_2 \frac{\partial^2 A}{\partial x^2} + \lambda_2 A &= f_2(A)M, \\ \tfrac{dM}{dx} = 0, \quad \tfrac{dA}{dx} = 0 & \qquad \text{u } x = 0 \text{ i } x = L. \end{aligned} \tag{1.28}$$

Istim postupkom kao i u Propoziciji 1.3.1 dobivamo nejednakosti

$$d_1 \int_\Omega \left| \frac{\partial}{\partial x}(M - M_1)^+ \right|^2 + \lambda_1 \int_\Omega \left|(M - M_1)^+\right|^2 = \int_\Omega (f_1(A) - \beta_1\tau_1)(M - M_1)^+ \leq 0,$$

$$d_2 \int_\Omega \left| \frac{\partial}{\partial x}(A - A_1)^+ \right|^2 + \lambda_2 \int_\Omega \left|(A - A_1)^+\right|^2 = \int_\Omega (f_2(A)M - \alpha_2\tau_2 M_1)(A - A_1)^+ \leq 0,$$

iz kojih slijedi da je $(M - M_1)^+ = 0$, $(A - A_1)^+ = 0$ za $x \in \Omega$ i $M(x) \leq M_1$, $A(x) \leq A_1$. Potpuno analogno dobivamo $M_2 \leq M(x)$, $A_2 \leq A(x)$. □

Podsjetimo se definicije skupa $\omega-$limesa

$$\begin{aligned} \omega(M, A) = \Big\{ &(M_\infty, A_\infty) \in H^1(\Omega) \times H^1(\Omega) : \exists t_n \to +\infty \text{ takav da} \\ &(M(\cdot, t_n, A(\cdot, t_n)) \to (M_\infty, A_\infty) \text{ u } L^2(\Omega) \times L^2(\Omega) \Big\} \end{aligned}$$

U našim slučajevima $\omega-$limesi su zapravo ekvilibriji sustava (1.1). Kroz numeriku ćemo vidjeti da ćemo u slučaju "malih perturbacija" na stabilni ekvilibrij E_0 u bistabilnom slučaju doći nazad u taj ekvilibrij. Zanima nas što je zapravo ta "mala perturbacija". Intuiciju za bistabilni slučaj ćemo steći kroz sljedeću propoziciju.

Propozicija 1.3.3. *Neka je $(M_\infty(x), A_\infty(x))$ rješenje stacionarnog sustava* (1.28) *i neka je $(M(x,t), A(x,t))$ rješenje inicijalnog sustava* (1.1) *s početnim podacima $M(x,0) = M_0(x)$ i $A(x,0) = A_0(x)$ za koje vrijede nejednakosti*

$$M_0(x) \leq M_\infty(x), \quad A_0(x) \leq A_\infty(x). \tag{1.29}$$

Tada te nejednakosti vrijede i za rješenja inicijalnog sustava, tj.

$$M(x,t) \leq M_\infty(x), \quad A(x,t) \leq A_\infty(x).$$

Dokaz. Definiramo pozitivnu konstantu K, ovisnu o parametrima modela i o granicama funkcija f_1' i f_2'. Već standardno ponavljamo postupak Propozicije 1.3.1 i dolazimo do sljedeće nejednakosti

$$\begin{aligned} &\frac{d}{dt} \int_\Omega \left|(M(x,t) - M_\infty(x))^+\right|^2 dx + \frac{d}{dt} \int_\Omega \left|(A(x,t) - A_\infty(x))^+\right|^2 dx \\ &\quad \leq K \int_\Omega \left|(M(x,t) - M_\infty(x))^+\right|^2 dx + K \int_\Omega \left|(A(x,t) - A_\infty(x))^+\right|^2 dx. \end{aligned}$$

Dokaz dovršavamo primjenom diferencijalnog oblika Gronwallove nejednakosti na dobivenu nejednakost čime dobivamo

$$\begin{aligned}&\left\|(M(\cdot,t)-M_\infty)^+\right\|^2_{L^2(\Omega)}+\left\|(A(\cdot,t)-A_\infty)^+\right\|^2_{L^2(\Omega)}\\&\leq\left(\left\|(M(\cdot,0)-M_\infty)^+\right\|^2_{L^2(\Omega)}+\left\|(A(\cdot,0)-A_\infty)^+\right\|^2_{L^2(\Omega)}\right)e^{Kt}.\end{aligned}$$

Sada, s obzirom na to da je zbog nejednakosti (1.29) vidimo da je desna strana, a time i lijeva strana, jednaka nuli, što nam direktno daje traženu tvrdnju. □

Vratimo se na "malu perturbaciju". Propozicija 1.3.3 nam tvrdi da je "mala perturbacija" ona za koju vrijede sljedeće nejednakosti

$$M_0(x)\leq M_\infty(x)-\varepsilon_1,\quad A_0(x)\leq A_\infty(x)-\varepsilon_2$$

gdje je (M_∞, A_∞) nestabilni ekvilibrij E_l, a skup $\omega-$limesa je dan sa $\left(\frac{\alpha_1}{\lambda_1},0\right)$ tj. sa stabilnim ekvilibrijem E_0.

1.4 Numeričke simulacije

Prijašnje rezultate ćemo sada pokazati i kroz numeričke simulacije. Simulacije ćemo izvesti pomoću paketa **FEniCSs**. FEniCS je vrlo uslužan alat u kojem se na jednostavan način može doći do izrazito kvalitetnih rezultata. U ovome radu koristimo verziju preko programskog jezika Python.

Počnimo sa sustavom (1.1). Iz prijašnje diskusije već znamo koji parametri modela bi nam trebali dati koju vrstu sustava. S obzirom na to da je mogućnost upale samo u slučajevima opisanima u Slikama 1.2 i 1.3. Počnimo s bistabilnim slučajem i uzimamo sljedeće parametre.

α_1	β_1	τ_1	λ_1	d_1	α_2	τ_2	λ_2	d_2
2.0	8.0	1.0	1.0	0.001	7.0	13.0/2.0	26.0	0.001

Očito vrijede uvjeti koji određuju bistabilni slučaj

$$\frac{\alpha_1}{\lambda_1}<\frac{\lambda_2}{\alpha_2}<\frac{\beta_1\tau_1}{\lambda_1}\to 2.0<3.71429<8.0,$$

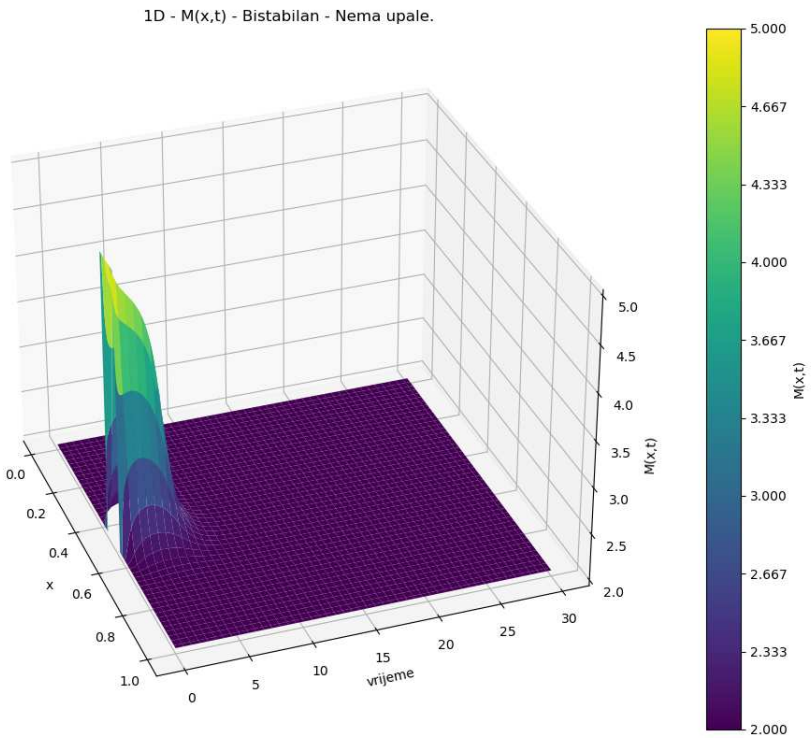
$$0<\frac{\lambda_2}{\alpha_2\tau_2}<\left(\sqrt{\frac{\beta_1}{\lambda_1}-\frac{\alpha_1}{\tau_1\lambda_1}}-\sqrt{\frac{\lambda_2}{\alpha_2\tau_1}-\frac{\alpha_1}{\tau_1\lambda_1}}\right)^2\to 0<0.57143<2.266496.$$

Očekujemo da minorne perturbacije ekvilibrija E_0 ponovno vode rješenje prema tome istom ekvilibriju, ali da veće perturbacije vode prema ekvilibriju E_l. Kao što vidimo na Slikama 1.4 i 1.5 uz početne uvjete

$$M_0(x) = 2,\ \ x \in [0, 0.45] \cup [0.55, 1.0] \quad \text{i} \quad M_0(x) = 5,\ \ x \in \langle 0.45, 0.55 \rangle,$$

$$A_0(x) = 0,\ \ x \in [0, 0.45] \cup [0.55, 1.0] \quad \text{i} \quad A_0(x) = 0.5,\ \ x \in \langle 0.45, 0.55 \rangle,$$

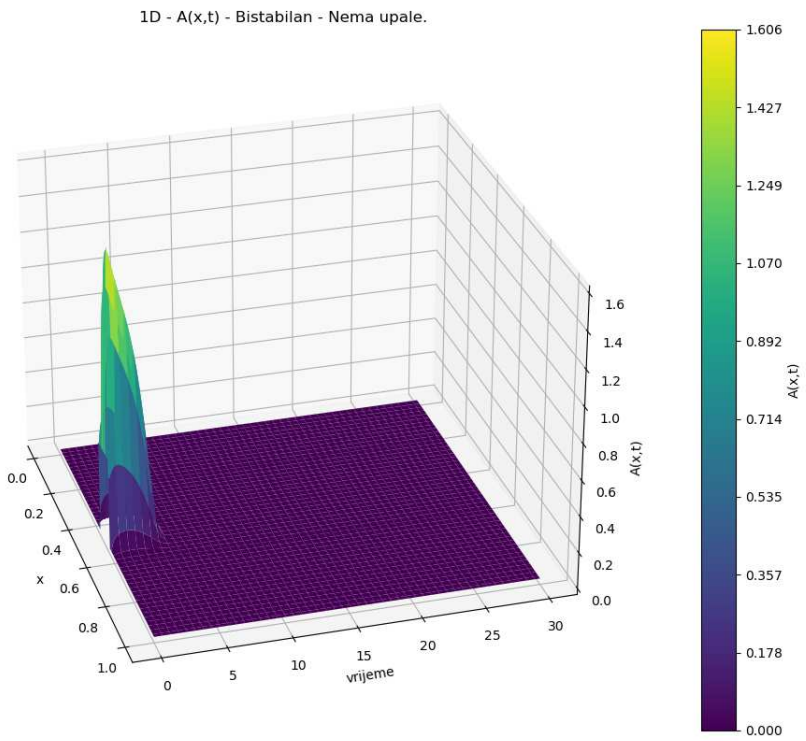
što nam daje malu perturbaciju ekvilibrija $E_0 = (A(x,t), M(x,t) = \left(0, \frac{\alpha_1}{\lambda_1}\right) = (0, 2.0)$ rješenje se kroz vrijeme vraća nazad u taj isti ekvilibrij.



Slika 1.4: $M(x,t)$ nakon perturbacije $M_0(x) = 5$ za $0.45 < x < 0.55$.

Analogno možemo dati i veću perturbaciju, tj. početne uvjete

$$M_0(x) = 2,\ \ x \in [0, 0.45] \cup [0.55, 1.0] \quad \text{i} \quad M_0(x) = 5,\ \ x \in \langle 0.45, 0.55 \rangle,$$



Slika 1.5: $A(x,t)$ nakon perturbacije $A_0(x) = 0.5$ za $0.45 < x < 0.55$

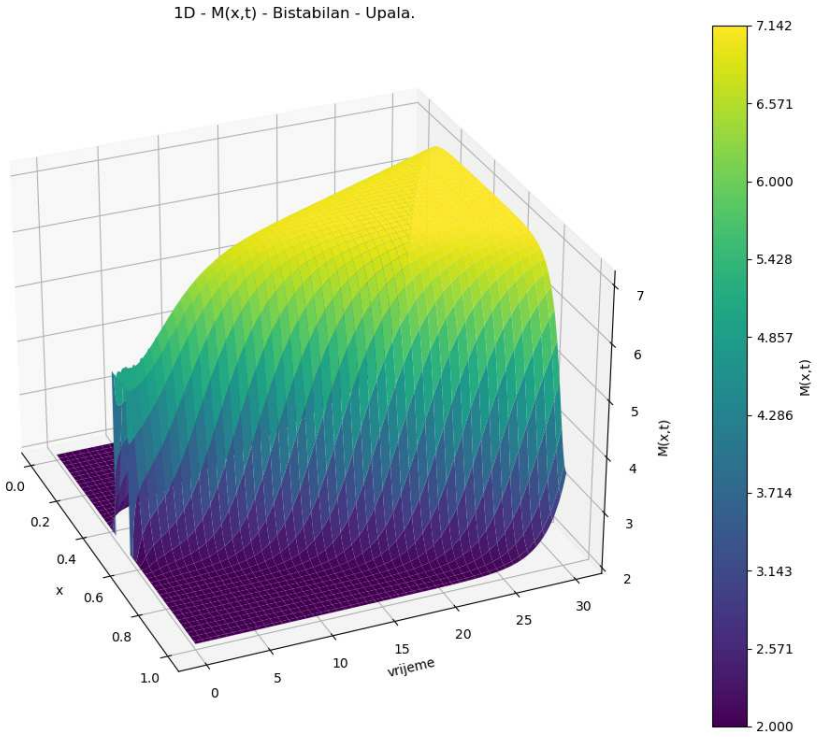
$$A_0(x) = 0, \;\; x \in [0, 0.45] \cup [0.55, 1.0] \quad \text{i} \quad A_0(x) = 2.5, \;\; x \in \langle 0.45, 0.55 \rangle,$$

i dobiti rezultate u kojima vidimo propagiranje vala kroz vrijeme na Slikama 1.6 i 1.7. Vidimo da je drugi ekvilibrij dan sa

$$E_l = (A_l, M_l) = \left(6, \frac{f_1(A_l)}{\lambda_1}\right) = (6, 7.142857).$$

U analizi te numeričke simulacije vidimo i potvrdu zanimljivog aspekta ateroskleroze, precizno vidimo autoamplifikacijski fenomen. Možemo ga prepoznati kao blagi pad i u koncentraciji makrofaga M i koncentraciji citokina A. Nakon što se tijelo inicijalno pobrine za upalu koncentracije se naizgled počinju smanjivati, ali nakon toga se aktivira autoamplifikacija i upala se rasplamsa.

Još jedna od karakteristika simulacija je i da u nedostatku citokina, tj. ako za početni uvjet od A stavimo $A_0(x) = 0$, niti u kojem trenutku se neće dogoditi upala. To je također posljedica autoamplifikacijskog fenomena u kojem su citokini nužni.



Slika 1.6: $M(x,t)$ nakon perturbacije $M_0(x) = 5$ za $0.45 < x < 0.55$.

Pozabavimo se sada monostabilnim slučajem. Isto kao i za bistabilni slučaj već znamo potrebne uvjete iz Slike 1.3. Kao parametre modela uzimamo

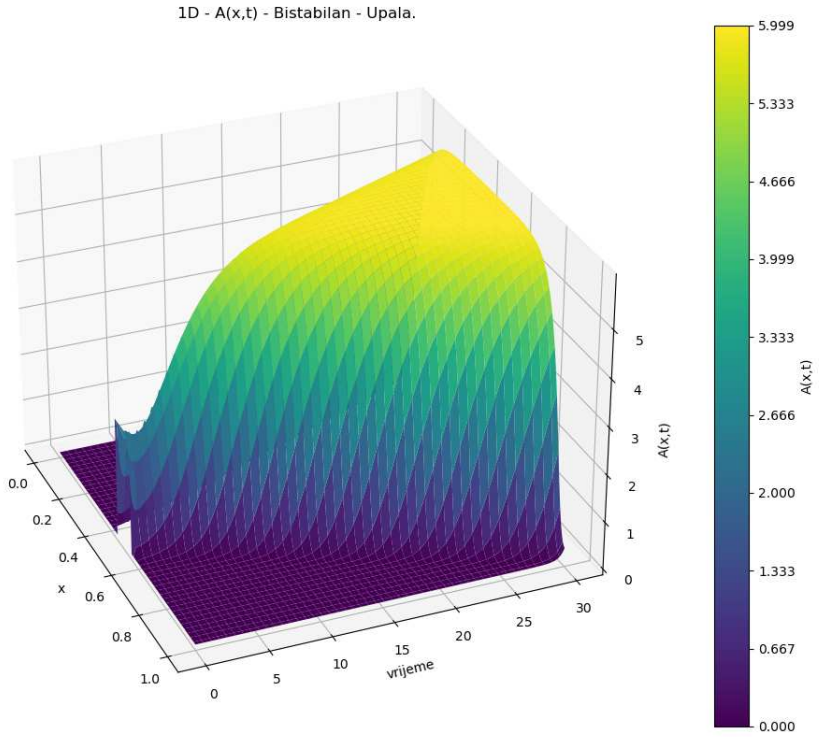
α_1	β_1	τ_1	λ_1	d_1	α_2	τ_2	λ_2	d_2
2.0	8.0	1.0	1.0	0.001	1.0	42.0/43.0	1.0	0.001

Oni također očito zadovoljavaju već navedeni uvjet

$$\frac{\lambda_2}{\alpha_2} < \frac{\alpha_1}{\lambda_1} \to 1.0 < 2.0.$$

U monostabilnom slučaju očekujemo da svaka perturbacija, ma koliko mala, uzrokuje upalu, stoga uzimamo sljedeće početne uvjete

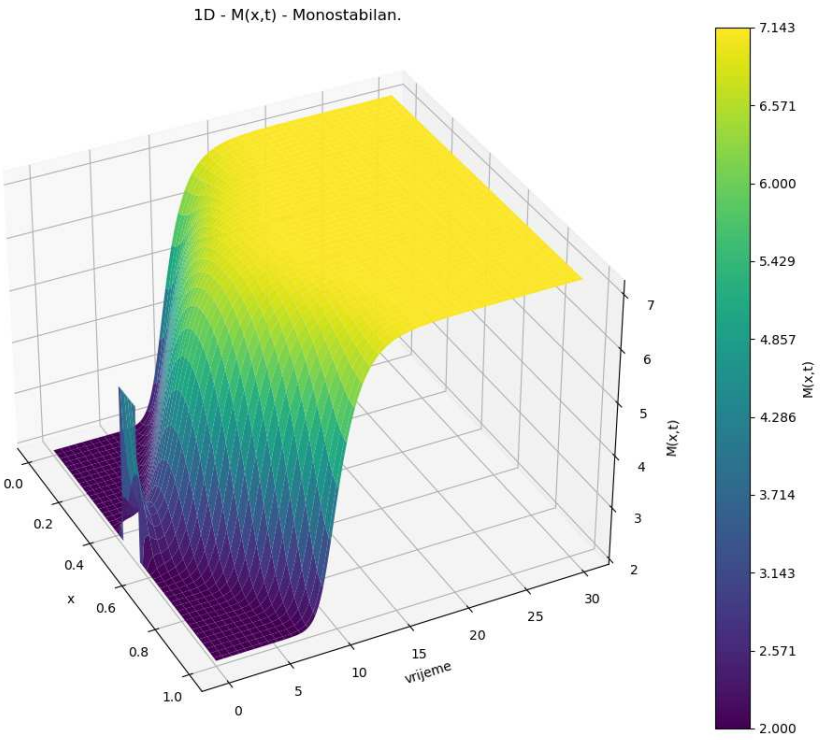
$$M_0(x) = 2, \;\; x \in [0, 0.45] \cup [0.55, 1.0] \quad \text{i} \quad M_0(x) = 5, \;\; x \in \langle 0.45, 0.55 \rangle,$$



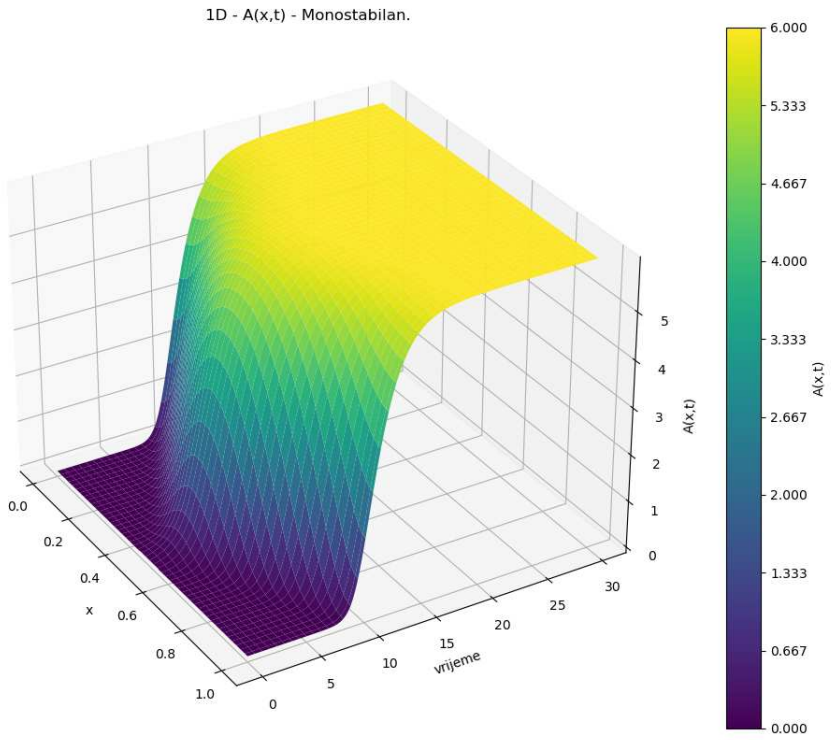
Slika 1.7: $A(x,t)$ nakon perturbacije $A_0(x) = 2.5$ za $0.45 < x < 0.55$

$$A_0(x) = 0, \;\; x \in [0, 0.45] \cup [0.55, 1.0] \quad \text{i} \quad A_0(x) = 0.01, \;\; x \in \langle 0.45, 0.55 \rangle,$$

s kojima dobivamo rezultate na Slikama 1.8 1.9



Slika 1.8: $M(x,t)$ nakon perturbacije $M_0(x) = 5$ za $0.45 < x < 0.55$.



Slika 1.9: $A(x,t)$ nakon perturbacije $A_0(x) = 0.01$ za $0.45 < x < 0.55$

Poglavlje 2

2D model

2.1 Uvod u 2D model

U ovom poglavlju promatramo model ateroskleroze u dvije dimenzije. Model je sličan svome jednodimenzionalnom pandanu. U ovome slučaju model promatramo na skupu $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ koji definiramo kao

$$\Omega = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : -\infty < x < +\infty, 0 \leq y \leq h\}.$$

Skup predstavlja arterijsku stijenku, intimu, gdje je y koordinata u smjeru debljine stijenke, a x duž žile. U slučaju 2D modela ne više ne vodimo pretpostavku da su imunosne stanice već prisutne u stijenci, što je očekivano s obzirom na to da u zdravoj stijenci za njima nema potrebe, ali moramo uključiti njihovu regrutaciju u model [2]. Time funkcija f_1 iz sustava (1.1) postaje Neumannov rubni uvjet koji opisuje priljev imunosnih stanica u arterijsku stijenku preko ruba. S tim saznanjima 2D model zapisujemo kao sljedeći sustav

$$\begin{cases} \dfrac{\partial M}{\partial t} & = d_1 \Delta M - \lambda_1 M, \\ \dfrac{\partial A}{\partial t} & = d_2 \Delta A + f_2(A) M - \lambda_2 A + b, \end{cases} \tag{2.1}$$

pri čemu je Δ Laplaceov operator i uz sljedeće rubne

$$y = 0 \rightarrow \frac{\partial M}{\partial y} = \frac{\partial A}{\partial y} = 0, \tag{2.2}$$

$$y = h \rightarrow \frac{\partial M}{\partial y} = f_1(A), \quad \frac{\partial A}{\partial y} = 0. \tag{2.3}$$

Ovdje sa $y = h$ označavamo kontaktni rub stijenke i krvi. Početni uvjeti su

$$M(x, y, 0) = M_0(x, y), \quad A(x, y, 0) = A_0(x, y). \tag{2.4}$$

Oznake i parametri su jednaki kao i u 1D modelu, M je koncentracija imunosnih stanica u intimi, A je koncentracija citokina i sve navedene konstante su pozitivne. Primijetimo da je tu još jedna različitost između 1D i 2D modela, a to je parametar b. U ovom radu koristimo se jednostavnijim modelima u kojima nemamo još dvije jednadžbe koje opisuju priljev LDL i njegovu oksidaciju u ox-LDL. Taj nedostatak kompenziramo konstantom b koja bi označavala priljev aktivacijskog čimbenika, u generalnom slučaju to može biti bilo koja tvar koja bi rasplamsala upalu, za aterosklerozu je to najčešće ox-LDL. Taj parametar opravdavamo dovoljno jakim difuzivnim članovima, kasnije u numerici ćemo vidjeti da je razlika nekoliko redova veličine u usporedbi s 1D modelom [2].

Stavljamo i nekoliko uvjeta na funkcije f_1 i f_2, trebaju biti dovoljno glatke za potrebe modela i teorije i zadovoljavati sljedeće uvjete

$$\begin{aligned} &f_1(A) > 0 \text{ za } A > A_0, && f_1(A_0) = 0, && f_1(A) \to f_1^+ \text{ kada } A \to +\infty, \\ &f_2(A) > 0 \text{ za } A > 0, && f_2(0) = 0, && f_2(A) \to f_1^+ \text{ kada } A \to +\infty. \end{aligned}$$

Na $f_1(A)$ stavljamo i dodatan uvjet pozitivne derivacije $f_1'(A) > 0$. Time osiguravamo konstantan priljev imunosnih stanica. Za A_0 stavljamo vrijednost $\frac{b}{\lambda_2}$. Iz bioloških pretpostavki dobivamo i objašnjenje za to. A_0 predstavlja konstantnu razinu citokina u arterijskoj stijenci, ali takvu da ne izaziva upalu, tj. da je odgovarajuća razina imunosnih stanica jednaka nuli. To nam daje i stacionarno rješenje sustava (2.1) kao $(A, M) = (A_0, 0)$. Svi ovi uvjeti su nam potrebni kako bismo osigurali postojanje jedinstvenog rješenja sustava (2.1), s pripadnim rubnim i početnim uvjetima, u prostoru Hölder neprekidnih funkcija $C^{2+\alpha,1+\alpha/2}(\overline{\Omega}), 0 < \alpha < 1$.

2.2 Egzistencija rješenja

Kako bismo se uopće mogli upustiti u analizu, trebamo prvo pokazati egzistenciju rješenja. To je relativno zahtjevan zahvat s obzirom na to da je domena našeg sustava (2.1) neograničena po varijabli x, a ni rubni uvjet nije linearan, s obzirom na definiciju funkcije f_1 (1.2), pa nam za to treba zaseban teorem.

Teorem 2.2.1. *Neka su nam dane funkcije $f_1(A) \in C^{2+\alpha}(\mathbb{R})$ i $f_2(A) \in C^{1+\alpha}(\mathbb{R})$ za neke α, $0 < \alpha < 1$. Neka je također početni uvjet sustava* (2.1) *$(M_0(x, y), A_0(x, y))$ unutar prostora $C^{2+\alpha}(\overline{\Omega}) \times C^{2+\alpha}(\overline{\Omega})$ i neka zadovoljava rubne uvjete (*(2.2)*)-(*(2.3)*). Tada taj sustav ima jedinstveno globalno rješenje $(M(x, y, t), A(x, y, t))$ koje je, neovisno o T, ograničeno u normi prostora $C^{2+\alpha,1+\alpha/2}(\overline{\Omega} \times [0, T])$.*

Pristup dokazu je je prirodan, prvo ćemo pokazati egzistenciju rješenja na ograničenim pravokutnicima i polako puštati limes na duljini pravokutnika. Nadamo se dobiti neovis-

nost postojanja rješenja o duljini pravokutnika što će nam dati zaključak da rješenje postoji i na neograničenoj domeni.

A priori ocjene

Slično kao i u 1D modelu pristupamo i 2D. Kako bismo pokazali lokalnu egzistenciju rješenja, treba nam nekoliko ocjena na rješenje sustava (2.1) koje ćemo dobiti preko stacionarnog sustava i njegova rješenja. To rješenje zadovoljava sljedeću zadaću

$$d_1 M'' - \lambda_1 M = 0, \quad M(h) = m > 0,\ M'(h) = a > 0$$

čija su rješenja

$$M(a;y) = \frac{e^{\frac{\sqrt{\lambda_1}}{\sqrt{d_1}}}\left(-a\sqrt{d_1} + \sqrt{\lambda_1}m\right) + e^{-\frac{\sqrt{\lambda_1}}{\sqrt{d_1}}+\frac{2\sqrt{\lambda_1}y}{\sqrt{d_1}}}\left(a\sqrt{d_1} + \sqrt{\lambda_1}m\right)}{2\sqrt{\lambda_1}e^{\frac{\sqrt{\lambda_1}y}{\sqrt{d_1}}}}.$$

Primjećujemo pretpostavku da sustav ne ovisi o x. S obzirom na to da želimo $M(y) \geq 0$ i $M'(0) = 0$, koristimo sljedeću definiciju parametra m

$$m = \coth\left(\frac{\sqrt{\lambda_1}h}{\sqrt{d_1}}\right)a\frac{\sqrt{d_1}}{\sqrt{\lambda_1}},$$

a kao rješenje, uvrštavanjem takvog m, ćemo dobiti

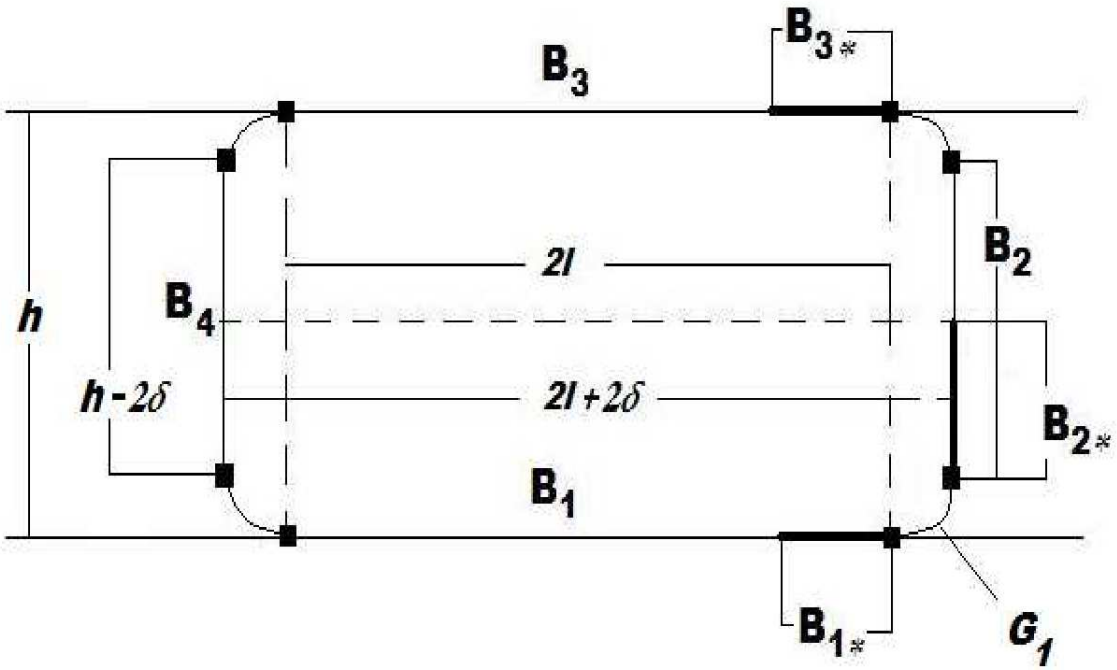
$$M(a;y) = m\frac{\cosh\left(\frac{\sqrt{\lambda_1}}{\sqrt{d_1}}y\right)}{\cosh\left(\frac{\sqrt{\lambda_1}}{\sqrt{d_1}}h\right)}. \tag{2.5}$$

Kao i u 1D modelu htjeli bi neku gornju granicu za M, u ovom slučaju definiramo $a^* = f_1(\infty) + \rho$ za proizvoljno mali $\rho > 0$ i za taj parametar definiramo $M^*(y) = M(a^*, y)$. Kao što smo rekli, to je gornja granica za M jer zbog (2.5) vrijedi nejednakost

$$M^*(y) > M(a;y) \quad \text{za } a \in [0, f_1(\infty)]. \tag{2.6}$$

Možemo primijetiti da analogna nejednakost vrijedi i za njihove derivacije

$$\frac{\partial M^*}{\partial y}(y) > \frac{\partial M}{\partial y}(a;y) \quad \text{za } a \in [0, f_1(\infty)]. \tag{2.7}$$



Slika 2.1: Pesudopravokutna domena. (Izvor: [2]

Kao što smo već spomenuli, analiza se temelji na pravokutnicima, a sada konstruiramo pseudo-pravokutnik na kojem ćemo provesti račun greške. Neka je $\delta < \frac{h}{4}$ i neka je l dovoljno velika konstanta. Pseudo-pravokutnik u Slici 2.1 označavamo sa R_l čiji su rubovi klase C^3 i simetrični u odnosu na $(0, 0)$.

- Gornji i donji rub, za $i = \{1, 3\}$, označavamo sa $B_i = \{(x, y) : x \in [-l, l], i = 1 \to y = 0, i = 3 \to y = h\}$.
- lijevi i desni rub, za $\{i = 2, 4\}$, označavamo sa $B_i = \{(x, y) : y \in [\delta, h - \delta], i = 2 \to x = l + \delta, i = 4 \to x = -(l + \delta)\}$.
- Označavamo i dijelove
  - $B_{1*} = B_1 \cap \{(x, y) : x \in [l - 2\delta, l]\}$
  - $B_{2*} = B_2 \cap \{(x, y) : y \in [\delta, h/2]\}$
  - $B_{3*} = B_3 \cap \{(x, y) : x \in [l - 2\delta, l]\}$

Spojnice tih rubova označavamo sa G_1, spojnica B_1 i B_2, G_2, spojnica B_2 i B_3, G_3, spojnica B_3 i B_4, i G_4, spojnica B_4 i B_1. Za naš sustav (2.1) i domenu R_l postavljamo rubne uvjete

$$\frac{\partial M}{\partial \nu} = \Psi(z), \ \frac{\partial A}{\partial \nu} = 0, \quad z = (x, y) \in \partial R_l. \tag{2.8}$$

Gdje je ν normala na pripadajući dio ruba. Ti rubni uvjeti moraju zadovoljavati sljedeće

- Prilikom povećanja duljine l dobivamo rubne uvjete koji su jednaki originalnim rubnim uvjetima sustava (2.1)
- Gornje rješenje novog sustava je $(M^*(y), A^*(y))$

Sada, s tim uvjetima u vidu, definiramo konstantu $q > 0$ i funkciju $s(\tau)$

$$s(\tau) = \begin{cases} 0, & \tau \leq 0 \\ q, & \tau \geq 1 \end{cases}$$

koje ćemo, uz činjenicu da je domena simetrična, iskoristiti, pa za $x \geq 0$ definiramo $\Psi(\cdot)$ kao

$$\begin{aligned}
z \in B_1 \setminus B_{1*} &: \Psi(z) = 0, \\
z \in B_3 \setminus B_{3*} &: \Psi(z) = f_1(A(z)), \\
z \in B_{3*} &: \Psi(z) = (1 - s(x - (l - 2\delta)))f_1(A(z)), \\
z \in G_2 \cup B_2 \setminus B_{2*} &: \Psi(z) = 0, \\
z \in B_{2*} &: \Psi(z) = -qs\left(\frac{2y\delta}{\frac{h}{2} - \delta}\right), \\
z \in G_1 &: \Psi(z) = -q, \\
z \in B_{1*} &: \Psi(z) = -qs(x - (l - 2\delta)).
\end{aligned}$$

Zbog simetričnosti želimo da je i Ψ simetrična u odnosu na $x = 0$, pa za $x \leq 0$ vrijedi $\Psi(x, y) = \Psi(-x, y)$. Fokusirajmo se na pomoćnu zadaću iščitanu iz sustava (2.1) i rubnih uvjeta (2.8)

$$\begin{aligned}
d_2 \Delta A + f_2(A)M^*(y) - \lambda_2 A + b = 0, &\quad \text{unutar } R_l, \\
\frac{\partial A}{\partial \nu} = 0, &\quad \text{na } \partial R_l.
\end{aligned}$$

Neka je A^* rješenje te zadaće. Postojanje rješenja nećemo pokazivati, ali postupak je obuhvaćen u [6]. Odabiremo $q > 0$ takav da za vrijedi $\frac{\partial M^*}{\partial \nu}(y) \geq \Psi(z)$ za $(x, y) = z \in \partial R_l$ [2].

Provjerimo možemo li to uopće napraviti. Derivacija $M^*(y)$ po y je

$$\frac{\partial}{\partial y}M^*(y) = a^* \frac{\sinh\left(\frac{\sqrt{\lambda_1}}{\sqrt{d_1}}y\right)}{\sinh\left(\frac{\sqrt{\lambda_1}}{\sqrt{d_1}}h\right)}.$$

Provjeravamo nejednakost na prije definiranim rubovima.

- Na rubu $B_3 \setminus B_{3*}$ vrijedi $\frac{\partial M^*}{\partial \nu}(y) = a^* > f_1(\infty) > f_1(A(z)) = \Psi(z)$
- Na rubu B_{3*} je normalna derivacija $\frac{\partial M^*}{\partial \nu}(y)$ jednaka $a^* > f_1(\infty) > f_1(A(z))$, a zbog definicije $s(\tau)$ vrijedi nejednakost $f_1(A(z)) \geq \Psi(z)$
- Na rubu $B_1 \setminus B_{1*}$ zbog $y = 0$ vrijedi $\frac{\partial M^*}{\partial \nu}(y) = 0 \geq 0 = \Psi(z)$
- Na rubu $B_2 \setminus B_{2*}$ zbog neovisnosti M^* o x vrijedi $\frac{\partial M^*}{\partial \nu}(y) = 0 \geq 0 = \Psi(z)$
- Na rubu G_2 ponovno zbog neovisnosti M^* o x dobivamo da je normalna derivacija $\frac{\partial M^*}{\partial \nu}(y) = \frac{\partial M^*}{\partial y}(y) \geq 0 = \Psi(z)$
- Na dijelovima ruba B_{2*}, G_1 i B_{2*} zbog $q > 0$ možemo proizvoljno smanjiti vrijednost od $\Psi(z)$

Zbog simetričnosti od $\Psi(z)$ sve pobrojano vrijedi i na drugoj strani, pa nejednakost zaista vrijedi. Sada zbog nenegativnosti rješenja uz primjenu principa maksimuma vrijedi sljedeća lema [2].

Lema 2.2.2. *Pretpostavimo da na $\Omega \times \langle 0, T\rangle$ postoji klasično rješenje sustava* (2.1) *uz rubne uvjete* (2.8) *i da je u prostoru $C^{2+\alpha,1+\alpha/2}$. Neka su početni uvjeti $M_0(x, y)$ i $A_0(x, y)$ unutar pravokutnika $[0, M^*(y)\rangle \times [0, A^*(y)\rangle$. Tada za $t \in [0, T\rangle$ vrijedi*

$$0 \leq M(x, y, t) \leq M^*(y), \quad 0 \leq A(x, y, t) \leq A^*(y).$$

Lokalna egzistencija rješenja

Prije dokazivanja lokalne egzistencije navest ćemo dva vrlo korisna teorema koji će nam dati ideju što nam uopće sve treba za dokaz. Krenimo s potrebnim oznakama za prvi teorem [4]. Definiramo cilindar $Q(X_0, R)$ kao skup

$$Q(X_0, R) = Q(R) = \{X \in \mathbb{R}^{n+1} : |X - X_0| < R, t < t_0\}.$$

Za $\Omega = D \times \langle 0, T\rangle$, gdje je $D \subset \mathbb{R}^n$. Sa $S\Omega = \partial D \times \langle 0, T\rangle$ definiramo rubni omotač cilindra, s $B\Omega = D \times \{0\}$ njegovo dno, a s $C\Omega = \partial D \times \{0\}$ donji brid. Također definiramo parabolički

rub $\mathcal{P}\Omega$ skupa $\Omega \subset \mathbb{R}^{n+1}$ kao skup svih točaka $X_0 \in \partial\Omega$ takvih da za svaki $\varepsilon > 0$ cilindar $Q(X_0, \varepsilon)$ sadrži točke koje nisu u Ω, u našem slučaju je to unija skupova $B\Omega$, $S\Omega$ i $C\Omega$.

Sa V označavamo skup svih funkcija $u \in L^2(\Omega)$ takvih da je i $\nabla u \in L^2(\Omega)$, $u(\cdot, t) \in L^2(\omega(t))$ za svaki $t \in I(\Omega)$, gdje je za fiksni t_0 skup $\omega(t_0)$ definiran kao skup svih točaka $(x, t_0) \in \Omega$, a $I(\Omega)$ skup svih t takvih da je $\omega(t)$ neprazan skup. Normu prostora V definiramo kao

$$\|u\|_V^2 = \int_\Omega |\nabla u|^2 dX + \sup_{t \in I(\Omega)} \int_{\omega(t)} u^2 dx.$$

Sa $C^1_{\mathcal{P}}$ označavamo skup svih funkcija u $C^1(\overline{\Omega})$ koje nestaju na $S\Omega$ a sa V_0 označavamo zatvarač tog skupa u netom definiranoj normi skupa V.

Za u kažemo da je slabo rješenje od

$$Lu = \sum_{i=1}^n \frac{\partial}{\partial x_i} f^i + g, \text{ unutar } \Omega,\ u = 0 \text{ na } S\Omega,\ u = \varphi \text{ na } B\Omega,$$

gdje su $f^i, g \in L^2(\Omega)$ i $\varphi \in L^2(B\Omega)$, ako je $u \in V_0$ i vrijedi

$$\int_{\omega(t)} uvdx - \int_{\Omega(\tau)} uv_t dX + \int_{\Omega(\tau)} \sum_{i=0}^n \left(\sum_{j=1}^n a^{ij} \frac{\partial u}{\partial x_j} + b^i u \right) \frac{\partial v}{\partial x_i} - \left(\sum_{i=1}^n c^i \frac{\partial u}{\partial x_i + c^0 u} \right) vdX$$
$$= \int_{\Omega(\tau)} -vg + \sum_{i=1}^n f^i \frac{\partial v}{\partial x_i} dX + \int_{B\Omega} \varphi v dx.$$

S $H^l(\overline{\Omega})$ standardno definiramo Hölderov prostor funkcija u $\overline{\Omega}$ s neprekidnim derivacijama do reda l, a $H^{l,l/2}(\overline{Q}_T)$ sličan prostor s neprekidnim derivacijama oblika $\partial_t^r \partial_x^s$ za $2r + s < l$. $M^{p,q}$ nam definira Morreyev prostor [4]. Sada kada smo sve pobrojili iskažimo teorem [4].

Teorem 2.2.3. *Pretpostavimo da je $\mathcal{P}\Omega \in H^{1+\alpha}$ i da za koeficijente $a^{ij}, b \in H^\alpha$, $\alpha \in \langle 0, 1\rangle$ i $c^j \in M^{1,n+1+\alpha}$, pozitivne konstante λ, Λ i nenegativnu konstantu Λ_1, vrijedi sljedeće*

$$a^{ij}\xi_i\xi_j \geq \lambda|\xi|^2,$$
$$\left|a^{ij}\right| \leq \Lambda\lambda,$$
$$[\alpha^{ij}]_\alpha + [b]_\alpha + \left\|c^j\right\|_{M^{1,n+1+\alpha}} \leq \Lambda_1.$$

Neka su funkcije $\beta^0, \beta^i \in H^\alpha(S\Omega)$ takve da vrijedi $\beta \cdot \gamma \geq \chi$ na $S\Omega$ i $|\beta|_\alpha + \left|\beta^0\right|_\alpha \leq B_1\chi$ za pozitivnu konstantu B_1. Tada za svaku $\varphi \in H^{1+\alpha}$, $\psi \in H^\alpha$, $f \in H^\alpha$ i $g \in M^{1,n+1+\alpha}$, postoji jedinstveno H^1 rješenje od

$$Lu = \sum_{i=1}^n \frac{\partial}{\partial x_i} f^i + g, \text{ unutar } \Omega,\ \beta \cdot \nabla u + \beta^0 u = \psi \text{ na } S\Omega,\ u = \varphi \text{ na } B\Omega.$$

Također je $u \in H^{1+\alpha}$ i vrijedi ocjena

$$\|u\|_{H^{1+\alpha}} \leq C(B_1, n, \alpha, \lambda, \Lambda, \Lambda_1, \Omega)(\|\varphi\|_{H^{1+\alpha}} + \|\psi\|_{H^{\alpha}} + \|f\|_{H^{\alpha}} + \|g\|_{M^{1,n+1+\alpha}}).$$

Sada nam treba još jedan, ali bitniji, teorem koji će nam samim iskazom diktirati tijek dokaza egzistencije, ali, naravno, prvo nam treba nekolicina oznaka [3].
Sa E_n označavamo euklidski prostor dimenzije n s točkama $(x_1, x_2, ..., x_n)$, a s E_{n+1} kao i E_n, ali uz vremensku dimenziju, tj. sastoji se od točaka $(x_1, x_2, ..., x_n, t)$. D_n je potprostor od E_n gdje je $x_n > 0$, a D_{n+1} potprostor od E_{n+1} s vrijednostima $t > 0$. Također sa $B^{(T)}(T > 0)$ označavamo skup s domenom B čije točke zadovoljavaju $t < T$, npr. $D_{n+1}^{(T)} = E_n \times \langle 0, T\rangle$.
Također definiramo dva diferencijalna operatora

$$\mathcal{L}\left(x, t, \frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial t}\right)u = \frac{\partial u}{\partial t} - \sum_{i,j=1}^{n} a_{i,j}(x,t)\frac{\partial^2 u}{\partial x_i \partial x_j} + \sum_{i=1}^{n} a_i(x,t)\frac{\partial u}{\partial x_i} + a(x,t)u$$

$$\mathcal{B}\left(x, t, \frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial t}\right)u = \sum_{i=1}^{n} b_i(x,t)\frac{\partial u}{\partial x_i} + b(x,t)u$$

Pretpostavka na koeficijente $a_i, a_{i,j}, a$ je da su definirani u prostoru $D_{n+1}^{(T)}$, a na koeficijente b_i zadovoljavaju sljedeću nejednakost

$$\left|\sum_{i=1}^{n} b_i(x,t)n_i(x)\right| \geq \delta > 0,$$

gdje su n_i pripadajuće normale na dijelove ruba na kojima koristimo b_i. Za dane f, φ, Ψ definiramo zadaću

$$\mathcal{L}\left(x, t, \frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial t}\right)u(x,t) = f(x,t), \tag{2.9}$$

$$u(x,0) = \varphi(x), \tag{2.10}$$

$$\mathcal{B}\left(x, t, \frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial t}\right)u_{|S\Omega} = \sum_{i=1}^{n} b_i(x,t)\frac{\partial u}{\partial x_i} + b(x,t)u_{|S\Omega} = \Phi(x,t). \tag{2.11}$$

Sada iskažimo teorem [3].

Teorem 2.2.4. *Pretpostavimo da je $l > 0$, $\partial\Omega \in H^{l+2}$, koeficijenti operatora $\mathcal{L}$ su iz $H^{l,l/2}(\overline{Q}_T)$ i $b_i, b \in H^{l+1,l/2+1/2}(\overline{SQ}_T)$. Tada za sve $f \in H^{l,l/2}(\overline{Q}_T)$, $\varphi \in H^{l+2}(\overline{\Omega})$ i $\Phi \in H^{l+1,(l+1)/2}(\overline{SQ}_T)$, koje zadovoljavaju uvjet kompatibilnosti*

$$u^{(k)}(x)|_{x\in\partial\Omega} \in \partial\Omega = \left.\frac{\partial^k \Phi}{\partial t^k}\right|_{t=0} = \Phi^{(k)}(x)(k = 0, ..., m)$$

za $m = ((l+1)/2)$, zadaća (2.9)-(2.11) ima jedinstveno rješenje u $H^{l+2,l/2+1}(\overline{Q}_T)$ sa ocjenom

$$|u|_Q^{(l+2)} \leq c\left(|f|_Q^l + |\varphi|_\Omega^{(l+2)} + |\Phi|_{SQ_T}^{(l+1)}\right).$$

A sada idemo na pravu temu ovog poglavlja, kao što smo rekli pratimo Teorem 2.2.4. Krenimo s definiranjem dva operatora

$$\mathcal{L}_1 = \frac{\partial}{\partial t} - d_1\Delta, \quad \mathcal{L}_2 = \frac{\partial}{\partial t} - d_2\Delta,$$

Naše funkcije M i A ćemo zapisati kao jednu funkciju $U = (U_1, U_2) = (M, A)$ i definiramo funkciju Φ koristeći (2.1) i oznake od U

$$\Phi(U) = (-\lambda_1 U_1, f_2(U_2)U_1 - \lambda_2 U_2 + b).$$

Sada uz reformulirane početne uvjete $U(x, y, 0) = U_0(x, y) = (M_0(x, y), A_0(x, y))$ i rubne uvjete sustava (2.1), sa $P(\tilde{U}) = P(\tilde{U}_1, \tilde{U}_2)$ označimo rješenje sustava

$$(\mathcal{L}_1 U_1, \mathcal{L}_2 U_2) = \Phi(\tilde{U}).$$

Sada, uz dodatnu pretpostavku $0 \leq U_0(x, y) \leq (M^*(y), A^*(y))$ možemo iskoristiti Teorem 2.2.4 koji nam daje lokalnu vremensku egzistenciju rješenja U. Označimo s P preslikavanje koje funkciji $\tilde{U}$ pridružuje ovo rješenje $U = P(\tilde{U})$). Ako sa Ω_T označimo skup $\Omega \times [0, T]$ definiramo prostor $\mathcal{M}_T = C^{1+\alpha,(1+\alpha)/2}(\Omega_T)$ i skup funkcija $B = \{U \in \mathcal{M}; \|U - U_0\|_{\mathcal{M}} \leq 1\}$. Ponovno koristeći Teorem 2.2.4 dobivamo da je preslikavanje P kontrakcija iz B u B, za dovoljno mali T jer koeficijent C u Teoremu 2.2.3 ovisi o T, ali na način da kada T teži k nuli onda i $C(T)$ teži k nuli, pa ga možemo učiniti proizvoljno malim i dobiti kontrakciju. Iz Banachovog teorema o fiksnoj točki to preslikavanje ima jedinstvenu fiksnu točku U u skupu B, štoviše, ta funkcija je u prostoru $C^{2+\alpha,1+\alpha/2}(\Omega_T)$ i rješenje je sustava (2.1) za koje vrijedi ista nejednakost kao i za početni uvjet

$$0 \leq U(x, y) \leq (M^*(y), A^*(y)). \tag{2.12}$$

Sada ćemo iskoristiti prvi od prije iskazanih teorema. Znamo L^∞ normu rješenja, a time dobijemo a priori ocjenu u normi prostora $C^{1+\alpha,(1+\alpha)/2}$. Koristeći Teorem 2.2.3 znamo da za neku konstantu W vrijedi sljedeća ocjena

$$\|A\|_{C^{1+\alpha,(1+\alpha)/2}_{x,t}(R_l\times\langle 0,T\rangle} \leq W\left[\|f_2(A)M - \lambda_2 + b\|_{L^\infty(R_l\times\langle 0,T\rangle} + \|A_0\|_{C^{1+\alpha}_x(R_l)}\right]$$

Na sličan način dolazimo do ocjene na M, ali ovaj put ponovno koristimo Teorem 2.2.4. Ocjena (2.12) nam daje da je $f_2 \in L^\infty(R_l \times \langle 0, T\rangle)$, a s obzirom na to da je ocjena lokalna u vremenu, prije navedena konstanta W ne ovisi o l nego samo o T. Teorem nam stoga daje, o duljini pravokutnika neovisnu, ocjenu na M u normi prostora $C^{2+\alpha,1+\alpha/2}(\Omega_T)$, a i posljedično ocjenu na A u istom prostoru

$$\|M\|_{C^{2+\alpha,1+\alpha/2}(R_l\times\langle 0,T\rangle)} \leq c_M(T), \tag{2.13}$$

$$\|A\|_{C^{2+\alpha,1+\alpha/2}(R_l\times\langle 0,T\rangle)} \leq c_A(T). \tag{2.14}$$

Globalna egzistencija rješenja

Vratimo se funkciji $U(x, y, T_*)$. Dosada smo dokazali da je ta funkcija ograničena u normi prostora $C^{2+\alpha}(R_l)$ nekom konačnom konstantom koja ne ovisi o duljini pravokutnika, što nam nužno daju a priori ocjene na rješenje. Uzmemo li sada tu funkciju kao novi početni uvjet i ponovimo dosadašnji postupak za $T_0 > 0$ dobit ćemo rješenje u $\Omega_{T_*+T_0}$, a ponovnim ponavljanjem tog postupka dobivamo globalno rješenje na $R_l \times \langle 0, T\rangle$ za $T > 0$. Kako bi to funkcioniralo, važno je da konstanta C iz Teorema 2.2.3 ovisi samo o razlici krajnjeg i početnog vremena. Ali ponovno koristimo činjenicu da rješenje ne ovisi o l, što znači da možemo pustiti limes i dobiti vremenski globalno rješenje sustava (2.1).

2.3 Pozitivnost i usporedba rješenja

Sada kada smo pokazali egzistenciju trebamo se pozabaviti pozitivnošću, s obzirom na to da je ateroskleroza biološki proces, ne želimo da nam rješenja sustava (2.1) budu negativna. Također, zanimaju nas odnosi rješenja našeg sustava (2.1) u slučaju različitih početnih uvjeta što će nam kasnije validirati numeričke rezultate.

Svojstva ćemo pokazati za generaliziranu zadaću

$$\begin{cases} \dfrac{\partial u}{\partial t} &= d_1 \Delta u - \lambda_1 u, \\ \dfrac{\partial v}{\partial t} &= d_2 \Delta v + a(y,t)u + b(y,t)v - \lambda_1 v, \end{cases} \tag{2.15}$$

i rubne uvjete

$$\begin{cases} \dfrac{\partial u}{\partial y} = \dfrac{\partial v}{\partial y} = 0, & y = 0, \\ \dfrac{\partial u}{\partial y} = c(y,t)v, \ \dfrac{\partial v}{\partial y} = 0, & y = h. \end{cases} \tag{2.16}$$

Ako stoga uvrstimo parametre naše zadaće (2.1) koji zadovoljavaju iste pretpostavke kao parametri zadaće (2.15) dobivamo tvrdnje.

Pozitivnost rješenja

Za pozitivnost rješenja zadaće (2.15) ćemo koristiti sljedeću propoziciju [2].

Propozicija 2.3.1. *Neka su početni uvjeti zadaće* (2.15)-(2.16) *nenegativne funkcije* $u_0(x, y) \geq 0$, $v_0(x, y) \geq 0$. *Tada je rješenje te zadaće također nenegativno za sve y i t, štoviše ako su početni uvjeti strogo različiti od nule tada su i rješenja strogo pozitivna.*

Kako je u dvodimenzionalnom slučaju analiza generalizirane zadaće (2.15) komplicirana, oslanjamo se na to da je možemo svesti na pojednostavljenu jednodimenzionalnu zadaću, provesti dokaz i proširiti ga na dvije dimenzije. Iz naših pojednostavljenih pretpostavki znamo da je dimenzija y ta u kojoj vodimo jednodimenzionalnu analizu stoga definiramo sljedeći sustav

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} &= d_1 \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} - \lambda_1 u \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= d_2 \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} + a(y,t)u + b(y,t)v - \lambda_1 v \end{cases} \tag{2.17}$$

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial y} = \frac{\partial v}{\partial y} = 0, & y = 0 \\ \frac{\partial u}{\partial y} = c(y,t)v, \ \frac{\partial v}{\partial y} = 0, & y = h \end{cases} \tag{2.18}$$

čiji su, uz rubne odgovarajući, početni uvjeti $u(0,y)$ i $v(0,y)$. Prostori su standardni $C^{\alpha,\alpha/2}(\overline{\Omega_T})$, iz kojega su $a(y,t) \geq 0$ i $b(y,t)$, i prostor $C^{1+\alpha,(1+\alpha)/2}$, iz kojeg je $c(y,t) \geq 0$. Očito postoji jedinstveno rješenje zadaće (2.17), sa rubnim uvjetima (2.18) i neprekidno je za $t \geq 0$ i $y \in [0,h]$. Za ovu zadaću sada iskažimo sljedeću propoziciju.

Propozicija 2.3.2. *Neka su početni uvjeti zadaće* (2.17)-*2.18 nenegativne funkcije* $u_0(x,y) \geq 0$, $v_0(x,y) \geq 0$. *Tada je rješenje te zadaće također nenegativno za sve y i t, štoviše ako su početni uvjeti strogo različiti od nule tada su i rješenja strogo pozitivna.*

Dokaz. Kao i dosada trebat će nam pomoćni rezultat [7] koji će nam u konačnici osigurati dokaz naše propozicije.

Zapišimo naš sustav skraćeno kao $L(u,v) = 0$ i iskažimo pomoćni teorem

Teorem 2.3.3. *Ako je* $Lv \geq 0$ *unutar* $D = x \times \langle 0, T \rangle$ *i* $v \geq 0$ *na rubu od D tada je* $v \geq 0$ *i u skupu D.*

Naravno, kako bi nam taj teorem pomogao, moramo imati zadovoljavajuće rubne uvjete, pa definiramo pomoćnu zadaću, identičnu zadaći (2.17), s funkcijama (u_1, v_1) i Dirichletovim rubnim uvjetima

$$y = \{0, h\} \to u_1 = v_1 = 0.$$

Prethodno iskazani teorem nam tvrdi da ako su početni uvjeti (u_1^0, v_1^0) te zadaće nenegativni, tada je i rješenje nenegativno. Štoviše, poslijedica Teorema 2.3.3 je da u slučaju stroge pozitivnosti početnih uvjeta je i rješenje strogo pozitivno. Ako to povežemo s Dirichletovim rubnim uvjetima možemo zaključiti da rješenje u $y = 0$ strogo raste, a u $y = h$ strogo pada, u ovisnosti o y, za vrijeme $t > 0$.

Cilj nam je pokazati da su rješenja (u, v) sustava (2.17) veća ili jednaka, nenegativnim rješenjima (u_1, v_1) sustava s Dirichletovim rubnim uvjetima. Nakon toga puštamo limes i dobivamo tvrdnju. Kako bismo to pokazali, pratimo Teorem 2.3.3, pa nam prvo trebaju početni uvjeti. Za proizvoljno mali $\varepsilon > 0$ definiramo

$$u_0 = u_1^0 + \varepsilon, \quad v_0 = v_1^0 + \varepsilon.$$

Javlja nam se očiti problem nekompatibilnosti tako definiranih početnih uvjeta s našim rubnim uvjetima, pa ih modificiramo da bi dobili početne uvjete $(\hat{u}_0, \hat{v}_0)$ koji zadovoljavaju rubne uvjete, ali i, za već dani ε, sljedeću nejednakost

$$\max_y |\hat{u}_0(y) - u_0(y)| \leq \frac{\varepsilon}{2},$$
$$\max_y |\hat{v}_0(y) - v_0(y)| \leq \frac{\varepsilon}{2}.$$

Takve nejednakosti nam, uz kompatibilnosti, osiguravaju i to da ti modificirani rubni uvjeti $(\hat{u}_0, \hat{v}_0)$ ponovno budu veći od (u_1^0, v_1^0) za $y \in [0, h]$.

Rješenje (u, v) sustava (2.17) postoji za proizvoljni $t \geq 0$, ali nejednakosti $u > u_1$ i $v > v_1$ nužno ne vrijede. Činjenica da su nam početni uvjeti veći nama je dovoljna da postoji za mali $t \in \langle 0, t_0 \rangle$ za koji ta nejednakost vrijedi. Pretpostavimo da je t_0 baš trenutak u kojem to prestaje vrijediti i da je $y_1 \in \langle 0, h \rangle$, tj. vrijedi

$$u(y, t_0) = u_1(y, t_0)$$

ili

$$v(y, t_0) = v_1(y, t_0).$$

Iskažimo Osnovni teorem usporedbe [5].

Teorem 2.3.4. *Neka su $u(t)$ i $v(t)$ neprekidne na intervalu $[a, b] \subset \mathbb{R}$ i diferencijabilne na $\langle a, b]$. Neka je f neprekidno preslikavanje $f : \mathbb{R} \times \mathbb{R} \to \mathbb{R}$ i neka vrijedi*

$$u(a) < v(a), \quad \frac{du}{dt} - f(t, u) < \frac{dv}{dt} - f(t, v), \quad \text{na } \langle a, b].$$

Tada vrijedi $u < v$ na $[a, b]$.

Dobivamo da prije navedene nejednakosti nisu moguće jer nam iz njih slijedi

$$u(0, t_0),\ u(h, t_0),\ v(0, t_0),\ v(h, t_0) > 0.$$

Stoga se jednakosti postižu za $y_1 = 0$ ili $y_1 = h$. Promotrimo te slučajeve.
Neka je $u(0, t_0) = u_1(0, t_0) = 0$. Iz rubnih uvjeta znamo da je i derivacija po y jednaka nuli tj. $\frac{\partial u}{\partial y}(0, t_0) = 0$, i već smo zaključili da je, za $y \in \langle 0, h\rangle$, $u(y, t_0) \geq u_1(y, t_0)$, pa je i $\frac{\partial u_1}{\partial y}(0, t_0) = 0$. Ali to je nemoguće jer smo zaključili da rješenje u_1 u točki $(y, t) = (0, t)$ strogo raste.
Analogno pokazujemo da isto vrijedi i za $u(h, t_0)$ i $u_1(h, t_0)$ i njihove pandane v i v_1. □

Usporedba rješenja

Sada želimo pokazati neke, biološki intuitivne, posljedice različitih početnih uvjeta. Neka dva pacijenta definiraju dva različita početna uvjeta $(M_1^0(x, y), A_1^0(x, y))$ i $(M_2^0(x, y), A_2^0(x, y))$. Želimo pokazati da prirodnim napredovanjem bolesti u slučaju

$$M_1^0(x, y) \geq M_2^0(x, y), \quad A_1^0(x, y) \geq A_2^0(x, y)) \tag{2.19}$$

dolazimo do toga da i rezultati zadovoljavaju iste nejednakosti $M_1(x, y, t) \geq (M_2(x, y, t), A_1(x, y, t)) \geq A_2(x, y, t)$. Pokažimo to na generaliziranom sustavu (2.15) uz supstituciju $u = M_1 - M_2$ i $v = A_1 - A_2$, gdje su $M_1, A_1, M_2, A_2 \in C^{2+\alpha, 1+\alpha/2}(\overline{Q}_T)$. Tada koeficijentske funkcije postaju

$$a(x, t) = f_2(A_1(x, t)), \tag{2.20}$$

$$b(x, t) = \frac{f_2(A_1(x, t)) - f_2(A_2(x, t))}{A_1(x, t) - A_2(x, t)} M_2(x, t), \tag{2.21}$$

$$c(x, t) = \frac{f_1(A_1(x, t)) - f_1(A_2(x, t))}{A_1(x, t) - A_2(x, t)}. \tag{2.22}$$

Izuzev očite posljedice Propozicije (2.3.1), ova konstrukcija nam daje zanimljive rezultate. Primijetimo definiciju od $b(x, t)$. Funkciju uz M_2 možemo prepoznati u obliku sljedeće jednakosti

$$\frac{f_2(A_1(x, t)) - f_2(A_2(x, t))}{A_1(x, t) - A_2(x, t)} = \int_0^1 f_2'(sA_1(x, t) + (1 - s)A_2(x, t))ds.$$

Ako je derivacija $f_2'(A)$ Lipschitzova funkcija dobivamo da je i funkcijski koeficijent $b(x, t) \in C^{\alpha, \alpha/2}(\overline{Q}_T)$. Slično postižemo i na rubu $\overline{S\Omega}_T$ i za funkcijski koeficijent $c(x, t)$. Za to nam treba Lipschitzovost druge derivacije funkcije f_2 što povlači da je $c(x, t) \in C^{\alpha, (1+\alpha)/2}(\overline{S\Omega}_T)$. To nas sve dovodi do činjenice da u slučaju nejednakosti (2.19) ista nejednakost vrijedi i za rješenja tj.

$$M_1(x, y, t) \geq M_2(x, y, t), \quad A_1(x, y, t)) \geq A_2(x, y, t),$$

za $t > 0$, zbog toga što nejednakost (2.19) implicira analognu nejednakost na u, v. Time smo dokazali sljedeću propoziciju.

Propozicija 2.3.5. *Neka su funkcije $f_2'(A)$ i $f_1''(A)$ Lipschitzove i neka su (M_1, A_1) i (M_2, A_2) dva rješenja sustava* (2.1). *Ako vrijede nejednakosti* (2.19) *za $(x, y) \in \Omega$ tada ista vrijedi i za rješenja. Štoviše ako je nejednakost stroga, isto vrijedi i za rješenja.*

Pokažimo sada da, uz sve uvjete, u slučaju inicijalnog rasta $\frac{\partial M}{\partial t} > 0$ i $\frac{\partial A}{\partial t} > 0$ vidimo i strogi rast [2]. Pobrojimo sada te sve uvjete.

- $M, A \in C^{2+\alpha,1+\alpha/2}(\overline{Q}_T)$, znači da su $\frac{\partial M}{\partial t}, \frac{\partial A}{\partial t} \in C^{2+\alpha,\alpha/2}(\overline{Q}_T)$
- Također su derivacije $f_2'(A)$ i $f_1''(A)$ Lipschitzove, stoga su i $f_2(A)$ i $f'(A)M$ u prostoru $C^{\alpha,\alpha/2}(\overline{Q}_T)$ i $f_1'(A)$ je u $C^{1+\alpha,(1+\alpha)/2}(\overline{Q}_T)$.

Ako uz ta saznanja definiramo

$$u = \frac{\partial M}{\partial t}, \quad v = \frac{\partial A}{\partial t}, \tag{2.23}$$

i deriviramo u i v po varijabli t dobivamo sljedeći sustav

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} &= d_1 \Delta u - \lambda_1 u, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= d_2 \Delta v + f_2(A)u + f_2'(A)Mv - \lambda_1 v, \end{cases} \tag{2.24}$$

i rubne uvjete

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial y} = \frac{\partial v}{\partial y} = 0, & y = 0, \\ \frac{\partial u}{\partial y} = f_1'(A)v, \ \frac{\partial v}{\partial y} = 0, & y = h. \end{cases} \tag{2.25}$$

Iz Propozicije 2.3.1 znamo da su $u, v > 0$, zbog $f_2(A) \geq 0$ i $f_1'(A) > 0$, za $t > 0$, pa zbog definicije (2.23) vrijedi i $\frac{\partial M}{\partial t} > 0$ i $\frac{\partial A}{\partial t} > 0$.

2.4 Numeričke simulacije

Kao i u slučaju 1D modela provodimo simulacije za različite parametre. Za model predstavljen u ovome radu promatrat ćemo i originalni sustav (2.1), ali želimo napraviti poveznicu između 1D i 2D modela kako bismo, barem numerički, pokazali konvergenciju rješenja 2D modela prema rješenju 1D modela unutar skupa

$$\Omega = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : 0 \leq x \leq 1, 0 \leq y \leq \varepsilon\}.$$

To ćemo napraviti blagom modifikacijom 2D sustava, točnije njegovih rubnih uvjeta,

$$y = 0 \rightarrow \frac{\partial M}{\partial y} = \frac{\partial A}{\partial y} = 0, \tag{2.26}$$

$$y = h = \varepsilon \rightarrow \frac{\partial M}{\partial y} = \frac{\varepsilon f_1(A)}{d_1}, \quad \frac{\partial A}{\partial y} = 0. \tag{2.27}$$

S obzirom na to da se proces aterogeneze odvija u tankom dijelu stijenke krvne žile, u njezinoj intimi, ovaj način promatranja sustava nam daje opravdanje korištenja 1D modela umjesto 2D modela, pogotovo u slučaju tankih krvnih žila, što daje daleko jednostavniju numeričku implementaciju, ali i analizu. Slično kao i u 1D modelu, očekujemo monostabilni slučaj za parametre

α_1	β_1	τ_1	λ_1	d_1	α_2	τ_2	λ_2	d_2
2.0	8.0	1.0	1.0	1.0	7.0	13.0/2.0	26.0	1.0

I bistabilni slučaj za sljedeće parametre,

α_1	β_1	τ_1	λ_1	d_1	α_2	τ_2	λ_2	d_2
2.0	8.0	1.0	1.0	1.0	1.0	42.0/43.0	1.0	1.0

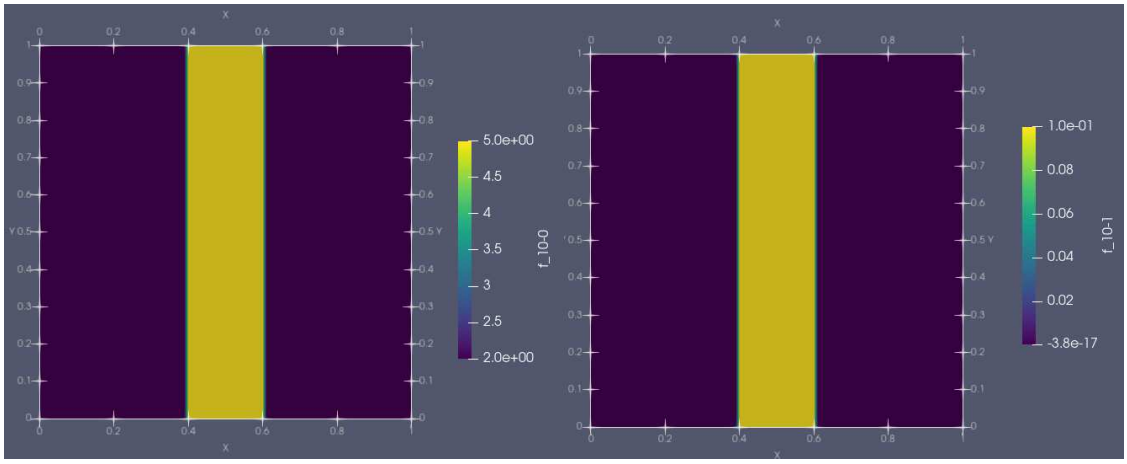
U sljedećem nizu slika ćemo primijetiti da se najveća koncentracija pojavljuje u području $y = \varepsilon$. To, naravno, nije biološki, ali ni teorijski, začuđujuće s obzirom na to da preko tog ruba ulaze sve tvari, ali i zbog toga što se ateroskleroza stvara u rubu stanice.

Možemo numerički i vidjeti konvergenciju, možemo primijetiti da za $\varepsilon = 0.001$ dobivamo jednake ekvilibrije kao u 1D modelu. Pogledajmo sada rezultate. Za monostabilni slučaj ćemo pokazati rezultate za $\varepsilon = 1$, $\varepsilon = 0.1$ i $\varepsilon = 0.001$. Za bistabilni slučaj se fokusiramo samo na slučaj $\varepsilon = 1.0$ s obzirom na to da smo sve bitne razlike vidjeli u monostabilnom slučaju. Perturbacije uzimamo iste kao i u 1D modelu.

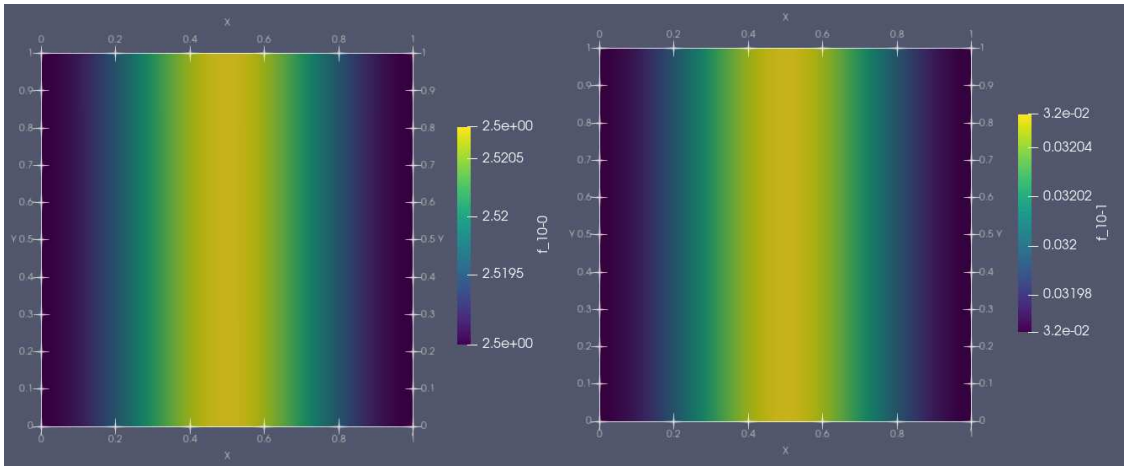
Na Slici 2.2 smo prikazali početne uvjete za monostabilan slučaj. Na Slikama 2.3 i 2.4 smo prikazali monostabilni slučaj u trenutku $t = 0.27$ i za vrijednosti $\varepsilon = 0.001$ i $\varepsilon = 0.1$. Kao i u kasnijim slikama, taj trenutak odlično prikazuje autoamplifikacijski fenomen jer, kao što je to slučaj u 1D modelu, vidimo inicijalni pad, štoviše znatni pad u koncentracijama makrofaga M i citokina A. Naravno, očekivanja da će se u ovom slučaju rješenja stabilizirati na vrijednosti približne onima iz 1D modela su nam ispunjena i vide se za $\varepsilon = 0.001$ na Slici 2.5 i za $\varepsilon = 0.1$ na Slici 2.6.

U bistabilnom slučaju krećemo od sličnih početnih uvjeta kao i u 1D modelu tj. koristimo početne uvjete prikazane na Slici 2.2. Naravno, to nas dovodi do neupalnog stanja u kojem primjećujemo relativno polagani pad koncentracije M i brži pad koncentracije A na Slici 2.7 u vremenu $t = 0.27$. Do kraja simulacije u $t = 15$ dolazimo do neupalnog stanja prikazanog na Slici 2.8. Prije upalnog slučaja bistabilnog modela prokomentirajmo prvo sličnosti, ali i razlike rješenja. Najviše se primjećuje da je na rubu $y = \varepsilon$, koji nam simbolizira kontaktni rub stijenke i krvi, veća koncentracija i makrofaga i citokina nego što je to u 1D modelu. To nas ne začuđuje jer u slučaju upale preko tog ruba te stanice dolaze u stijenku, a u neupalnom slučaju ni ne ulaze u dubinu arterijske stijenke s obzirom na to da ondje nisu potrebne. S time u vidu moramo napraviti i veću perturbaciju, pa u upalnom slučaju bistabilnog modela i stavljamo $M = 8.0$ i $A = 5.5$ na pripadajućim intervalima

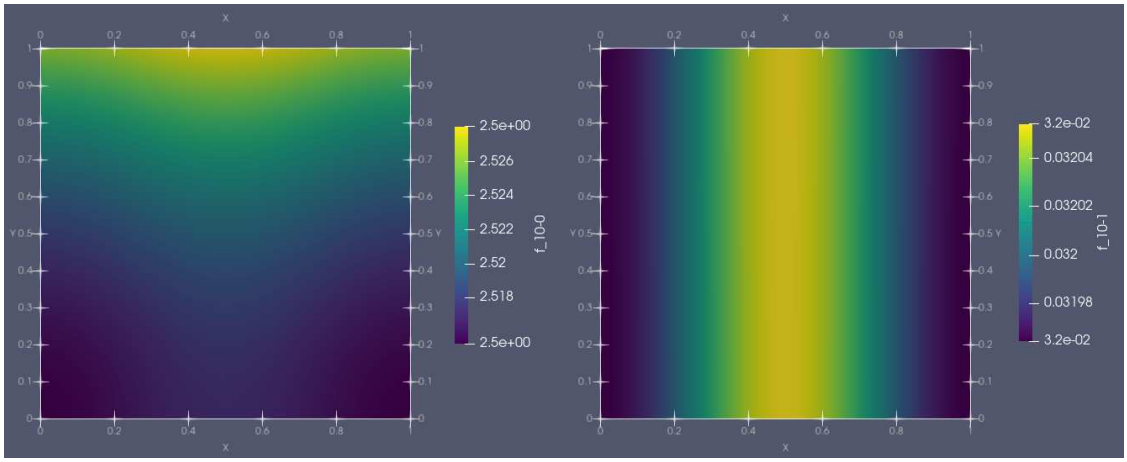
viđenima na Slici 2.2. Kao i u monostabilnom slučaju, u inicijalnom padu koncentracija, možemo primijetiti autoamplifikacijski fenomen na Slici 2.9 u vremenu $t = 0.27$, a i očekivanu stabilizaciju na Slici 2.10.



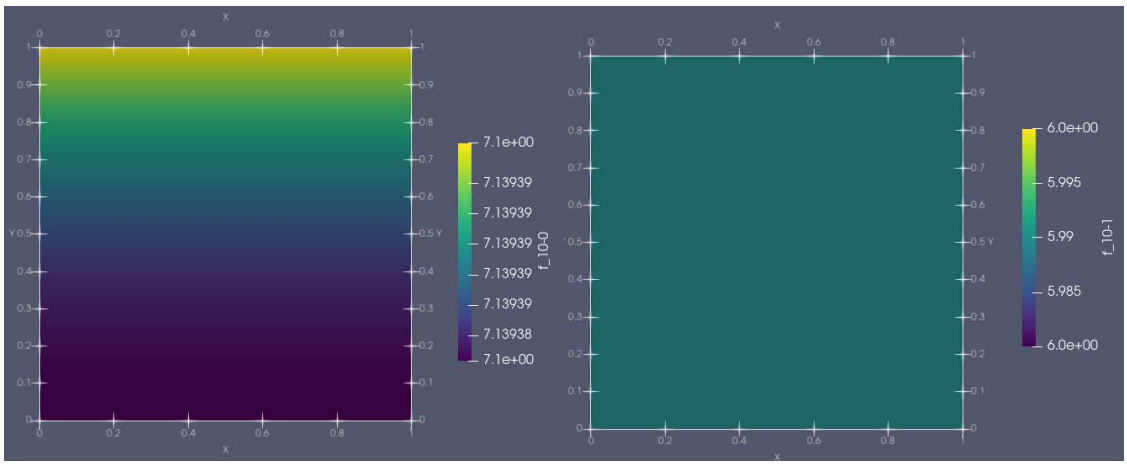
Slika 2.2: M_0 (lijevo) i A_0 (desno).



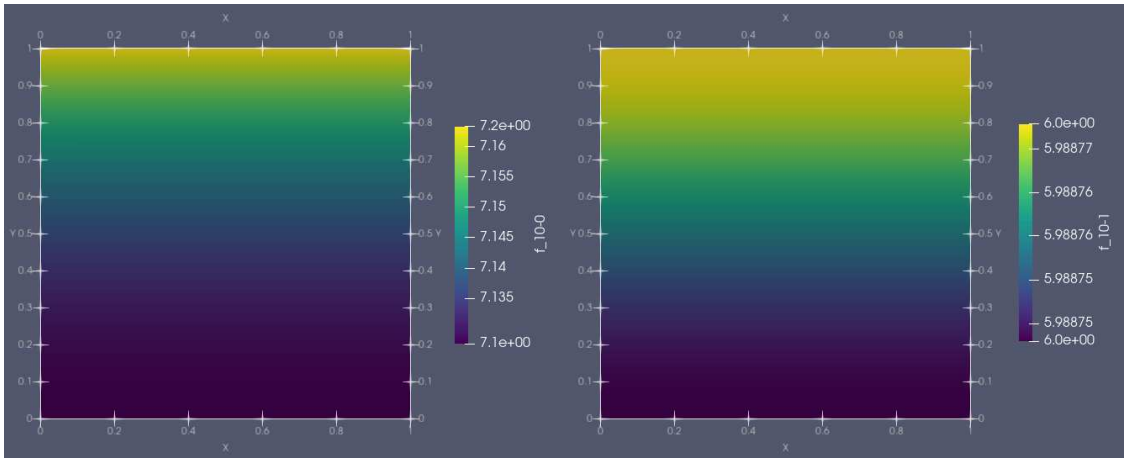
Slika 2.3: Monostabilni slučaj. $M(x, y, t)$ (lijevo) i $A(x, y, t)$ (desno) u vremenu $t = 0.27$. $\varepsilon = 0.001$.



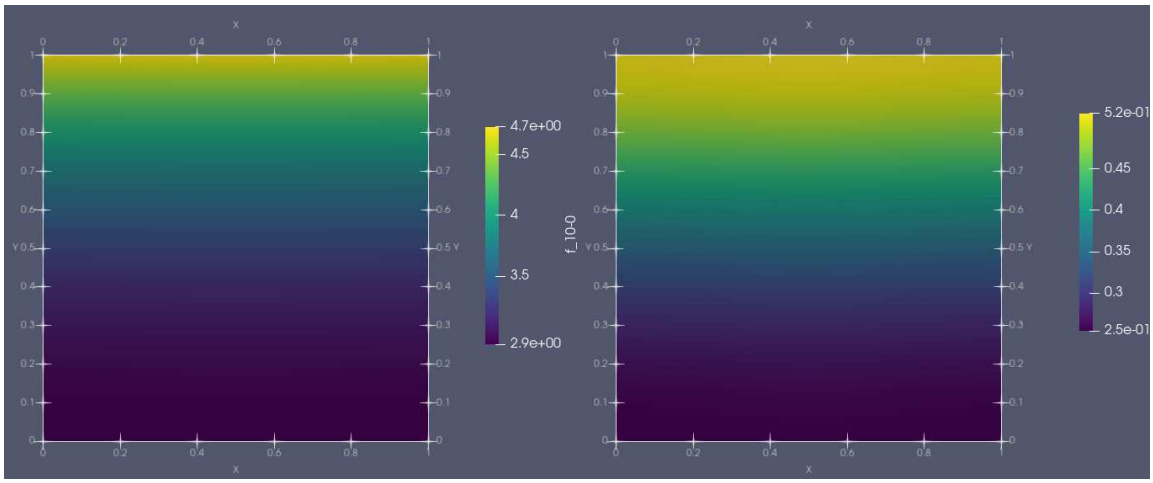
Slika 2.4: Monostabilni slučaj. $M(x, y, t)$ (lijevo) i $A(x, y, t)$ (desno) u vremenu $t = 0.27$. $\varepsilon = 0.1$.



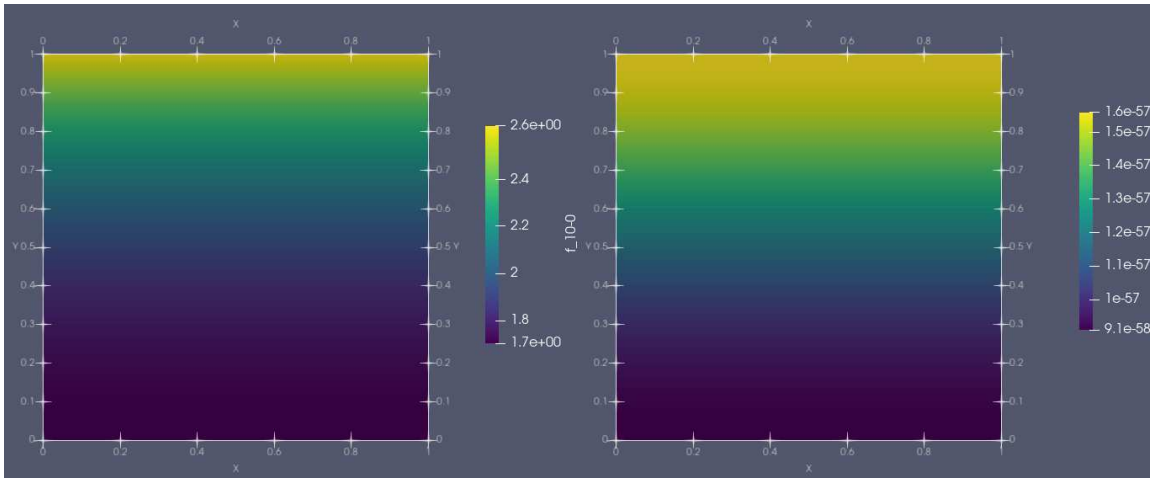
Slika 2.5: Monostabilni slučaj. $M(x, y, t)$ (lijevo) i $A(x, y, t)$ (desno) u vremenu $t = 15$. $\varepsilon = 0.001$.



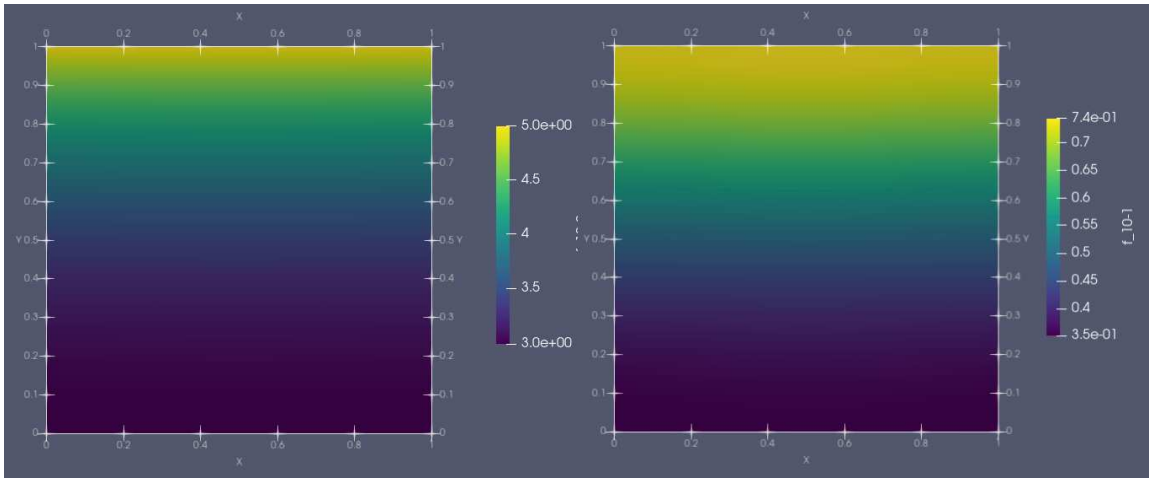
Slika 2.6: Monostabilni slučaj. $M(x, y, t)$ (lijevo) i $A(x, y, t)$ (desno) u vremenu $t = 15$. $\varepsilon = 0.1$.



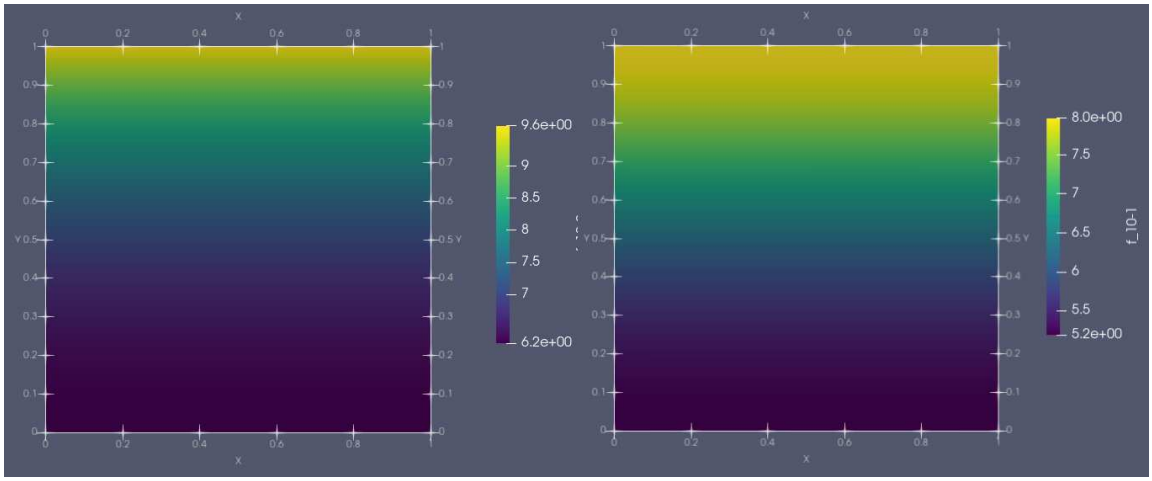
Slika 2.7: Bistabilni slučaj, nema propagacije bolesti. $M(x, y, t)$ (lijevo) i $A(x, y, t)$ (desno) u vremenu $t = 0.27$. $\varepsilon = 1.0$.



Slika 2.8: Bistabilni slučaj, nema propagacije bolesti. $M(x, y, t)$ (lijevo) i $A(x, y, t)$ (desno) u vremenu $t = 15$. $\varepsilon = 1.0$.



Slika 2.9: Bistabilni slučaj, propagacija bolesti. $M(x, y, t)$ (lijevo) i $A(x, y, t)$ (desno) u vremenu $t = 0.27$. $\varepsilon = 1.0$.



Slika 2.10: Bistabilni slučaj, propagacija bolesti. $M(x, y, t)$ (lijevo) i $A(x, y, t)$ (desno) u vremenu $t = 15$. $\varepsilon = 1.0$.

Dodatak A

Programski paket FEniCS

U ovom dijelu spomenut ćemo nekoliko detalja o paketu FEniCS. Originalno nastao kao biblioteka za programski jezik C++, zbog često komplicirane upotrebe, brzo se počeo prilagođavati i napravljen je kao biblioteka za programski jezik Python, s originalnim kodom izvršavanim preko C++-a. FEniCS je vrlo moćna biblioteka za rješavanje diferencijalnih jednadžbi metodom konačnih elemenata, otkud i njegovo ime (FE - finite element, CS - computational software, ni - "seats neatly in the middle"). Kao i u mnogim drugim sličnim programskim paketima koji rješavaju diferencijalne jednadžbe metodom konačnih elemenata sve kreće od kreiranja mreže, u slučaju 1D modela u ovom radu kreiramo mrežu s $nx + 1$ točaka

```
mesh = UnitIntervalMesh(nx)
```

ili u slučaju 2D modela, mrežu s $(nx + 1) \cdot (ny + 1)$ točaka

```
mesh = RectangleMesh(Point(dolje_lijevo_x , dolje_lijevo_y),
         Point(gore_desno_x, gore_desno_y), nx, ny, "right")
```

koja predstavlja pravokutnik

$$[\text{dolje_lijevo_x}, \text{gore_desno_x}] \times [\text{dolje_lijevo_y}, \text{gore_desno_y}].$$

Nakon toga se na toj mreži konstruira funkcijski prostor. S obzirom na to da mi rješavamo sustav PDJ, prilikom konstrukcije koristimo funkciju `MixedElement`, koja će nam kreirati pripadajuće elemente. Funkcijski se prostor definira na jednaki način u oboma slučajevima.

```
V = FunctionSpace(mesh, MixedElement([P1, P1]))
```

U 1D modelu su nam svi rubni uvjeti Neumannovi s vrijednosti 0 te ih se stoga ne treba posebno definirati u kodu s obzirom na to da je riječ o osnovnom načinu na koji ih FEniCS definira. U 2D modelu je to malo kompliciranije. Zbog strukture našeg funkcijskog prostora `V` moramo posebno odvojiti gornju granicu kako bismo izbjegli osnovni način definiranja.

```
bdr = MeshFunction('size_t', mesh, mesh.topology().dim()-1)

class BoundaryY1(SubDomain):
        tol = 1E-8
        def inside(self, x, on_boundary):
                return on_boundary and near(x[1], gore_desno_y, 1E-8)
bx3 = BoundaryY1()
bx3.mark(bdr, 2)

ds = Measure('ds', domain=mesh, subdomain_data=bdr)
```

Ovdje `ds` zapravo označava integral po rubu.

Sljedeći korak je definiranje slabih zadaća, pritom s `a` bilinearnu formu sustava tj. lijevu stranu, sa `f` desnu stranu, a u 2D definiramo i `g` kao rubni uvjet.

```
a = ((1/dt)*(M - M_n)*M_t + lambda_1*M*M_t + d_1*dot(grad(M),grad(M_t)) \
        + (1/dt)*(A - A_n)*A_t + lambda_2*A*A_t + d_2*dot(grad(A),grad(A_t)))*dx

f =  (alpha_2*A/(1.0+A/tau_2)*M)*A_t*dx

g = ((gore_desno_y*(alpha_1/(1.0+A/tau_1)+beta_1*A/(1.0+A/tau_1))*M_t)/d_1)*ds(2)
```

Nakon toga još samo trebamo zadati početne uvjete,

```
M_0 = project(Expression("2.0+3.0*(0.45<=x[0])*(x[0]<=0.55)", degree=1), /
              V.sub(0).collapse())

A_0 = project(Expression("0.0+0.5*(0.45<=x[0])*(x[0]<=0.55)", degree=1), /
              V.sub(1).collapse())
```

i možemo rješavati evoluciju.

```
for n in range(num_steps):
        t+= dt
        solve(a - f - g== 0, sol)
        sol_n.assign(sol)
        M_n, A_n = sol_n.split()
```

Rješenja u 1D modelu smo vizualizirali koristeći paket **Matplotlib**, a u 2D modelu zbog izrazito tankih stranica smo koristili ispis u *.vtk* formatu i rezultate vizualizirali u programu **ParaView**. Za detaljniji prikaz koda se može posjetiti javni GitHub Repozitorij `https://github.com/FranBoric/dip/tree/main`.

Bibliografija

[1] A. Hidalgo, L. Tello i E. F. Toro, *Numerical and Analytical Study of an Atherosclerosis Inflammatory Disease Model*, Journal of Mathematical Biology 68 (2014), 1785–1814.

[2] N. El Khatib, S. Genieys, B. Kazmierczak i V. Volpert, *Reaction-Diffusion Model of Atherosclerosis Development*, Journal of Mathematical Biology 65 (2012), 349–374.

[3] O. A. Ladyženskaja, V. A. Solonnikov i N. N. Ural'ceva, *Linear and Quasi-Linear Equations of Parabolic Type*, American Mathematical Society, 1967.

[4] Gary M. Lieberman, *Second Order Parabolic Differential Equations*, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd, 1996.

[5] A. McNabb, *Comparison Theorems of Differential Equations*, Journal of Mathematical Analysis and Applications 119 (1986), 417–428.

[6] C. V. Pao, *Nonlinear Parabolic and Elliptic Equations.*, Plenum Press, New York and London, 1992.

[7] A. I. Volpert, Vitaly Volpert i Vladimir A. Volpert, *Traveling Wave Solutions of Parabolic Systems*, American Mathematical Society, 1994.

[8] V. Volpert, *Elliptic Partial Differential Equations, Volume 2: Reaction-Diffusion Equations*, Birkhäuser, 2014.

Sažetak

Ateroskleroza je, nažalost, prevladavajuća kardiovaskularna bolest koju karakterizira nakupljanje masnih naslaga u stijenkama arterija i koja značajno pridonosi problemima povezanim sa srcem. Matematički model obrađen u ovom radu objašnjava dinamiku upale i njezin razvoj kroz vrijeme, čime na jednostavan način ulazimo u zamršenu igru bioloških procesa koji su u pozadini bolesti.

Summary

Atherosclerosis is, unfortunately, very prevalent cardiovascular disease chraracterized by accumulation of fatty deposits in arterial wall and has very high impact on heart health. Mathematical model studied in this thesis describes dynamics of the inflammation and its propagation through time and with it we are delving in intricate play of biological processes on which disease is based.

Životopis

Rođen sam 24. studenog 1996. godine u Zagrebu. Tijekom pohađanja Osnovne škole Pavleka Miškine počeo sam sudjelovati na natjecanjima iz matematike, fizike i kemije.

Godine 2011. upisao sam program C (pojačana matematika i informatika) u V. gimnaziji u Zagrebu.

Godine 2015. upisao sam preddiplomski studij Matematike na Matematičkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu.

Godine 2019. stekao sam naziv sveučilišnog prvostupnika matematike te sam upisao diplomski studij Primijenjene matematike.