



حل تحلیلی دستگاه رقابتی لوتکا-ولترا برای تعیین چگالی سلول های سالم و سرطانی

حسینی مطلق، سیده نسرین^(۱) - لاری متفکر، فائزه*^(۲)

^(۱)دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، دانشکده علوم، کشاورزی و فناوری های نوین، گروه فیزیک

چکیده:

رادیوتراپی معمولاً روندهای استاندارد استخراج تجربی را دنبال می کند، که استفاده ی بسیار کمی از مدل ها در روندهای رادیوتراپی دارند. عدم استفاده از مدل سازی در نسخه درمان در تضاد با استفاده طولانی مدت از ریاضیات پیچیده در طرح درمان، دزیمتری و علم تصویربرداری است. روش های جامع نه تنها سالها طول می کشد که به انجام برسند بلکه در آن مصرف منابع نیز قابل توجه است. از این رو به بررسی مدل محاسباتی جدید رادیوتراپی که دستگاه معادلات رقابتی لوتکا-ولترا را بر اساس چگالی سلول های سالم و سرطانی ارائه می دهد، خواهیم پرداخت. آنگاه جواب های تحلیلی مربوط به آن را بر اساس روش تجزیه آدومین محاسبه خواهیم کرد.
کلمات کلیدی: رادیوتراپی، مدل سازی، لوتکا-ولترا، تجزیه آدومین

Analytical solution of the coupled lotka-volterra equations for determining the density of healthy and cancerous cells

Hosseinimotlagh, Seyede Nasrin¹; Lari Motefaker, Faeze²

^{1,2}Department of Physics, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Abstract:

Radiotherapy usually follows the standard experimental extraction procedures, which low use models in the radiotherapy process. The lack of using of modeling in the treatment in the contrast of the long-time use of complex math in the treatment plan, dosimetry and imaging science. Comprehensive approaches not only take years to come, but also resource consumption. Hence we study new radiotherapy mathematical models that offer the Lotka-Volterra system competitive equations based on healthy and cancerous cells. Then we will calculate the corresponding analytical solutions based on the Adomian decomposition method.

key words: Radiotherapy, modeling, Lotka-Volterra, Adomian decomposition

مقدمه:



رادیوتراپی یک روش درمان سرطان است که دوز معین و دقیقی از پرتوهای پراکنده معمولاً پرتوهای ایکس مورد استفاده قرار می‌گیرد. دستگاه رادیوتراپی به گونه‌ای طراحی می‌شود که امکان تابش دوز مشخص به ناحیه مورد نظر از بدن بیمار را دارد. دوز جذبی پرتوها سبب آسیب سلول‌ها و توقف رشد و تقسیم آن‌ها می‌شود. هدف رادیوتراپی از بین بردن سلول‌های سرطانی و آسیب حداقلی به سلول‌های سالم است که برای درمان انواع تومورهای جامد به کار می‌رود [1]. اما رادیوتراپی معمولاً روندهای استاندارد استخراج تجربی را دنبال می‌کند، که استفاده‌ی بسیار کمی از مدل‌های نظری را در روند‌های رادیوتراپی مورد بررسی قرار داده‌اند. عدم استفاده از مدل‌سازی در نسخه درمان در تضاد به استفاده طولانی مدت از ریاضیات پیچیده در طرح درمان، دزیمتری و علم تصویربرداری است. این تناقض احتمالاً اشتباهات فرضیات محاسبات استفاده شده برای توصیف رخدادهایی که فیزیکی است اما بیولوژیکی نیستند را منعکس می‌کند [2]. از این رو مدل‌های محاسباتی برای درمان سرطان به وسیله‌ی رادیوتراپی اهمیت پیدا می‌کنند. زجیان لیو^۱ و چن زو یانگ^۲ با ارائه‌ی دستگاه معادلات رقابتی لوتکا-ولترا^۳ رابطه‌ی بین چگالی سلول‌های سرطانی و سالم را به صورت زیر بیان کردند [1].

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= \alpha_1 x_1 \left(1 - \frac{x_1}{k_1}\right) - \beta_1 x_1 x_2 - \varepsilon D(t) x_1 \\ \dot{x}_2 &= \alpha_2 x_2 \left(1 - \frac{x_2}{k_2}\right) - \beta_2 x_1 x_2 - D(t) x_2 \end{aligned} \quad (1)$$

در معادلات فوق $\dot{x} = dx/dt$ ، $x_1(t)$ چگالی سلول‌های سالم، $x_2(t)$ چگالی سلول‌های سرطانی، α_i ($i=1,2$) ضرائب تکثیر، K_i ($i=1,2$) ظرفیت حامل (تعداد سلول‌های سالم و سرطانی که قادر به زنده ماندن در ترکیب سلولی سالم و سرطانی در مدت پرتودرمانی هستند و وابسته به اثرات پرتودهی هستند)، β_i ($i=1,2$) ضرائب رقابتی (که بیانگر رقابت سلول‌های سالم و سرطانی در طول دوره‌ی درمان می‌باشد)، ε آهنگ نابودی سلول‌های سالم ناشی از تابش می‌باشد. $D(t)$ یا γ شیوه رادیوتراپی است که فرض بر این است که $D(t) \equiv \gamma > 0$ زمانی که $t \in [nw, nw + l)$ (مرحله درمان) و $D(t) \equiv \gamma = 0$ زمانی که $t \in [nw + l, (n + 1)l)$ (بدون مرحله درمان) برای همه‌ی $n=0,1,2,\dots$ که دوره‌ی درمان است و $0 < L < w$ زمان درمان تابش است [1].

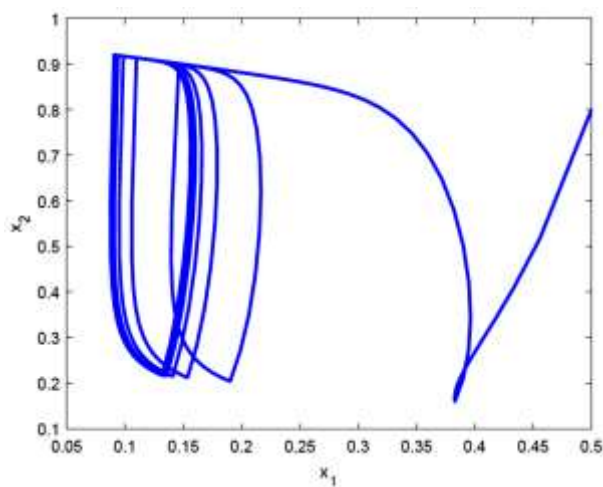
¹ Zijian Liu

² Chenxue Yang

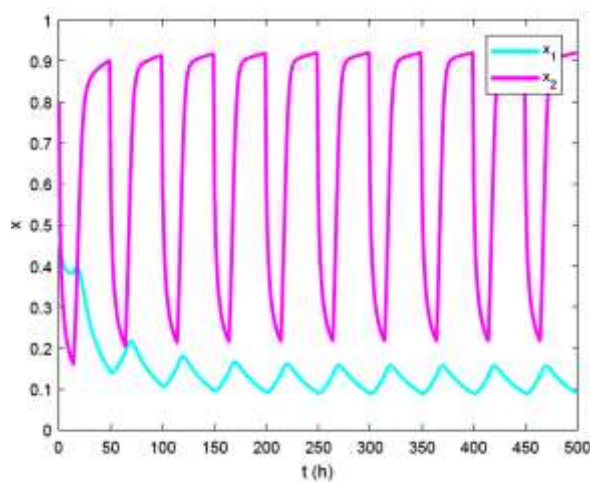
³ lotka-volterra



دستگاه معادلاتی فوق با مشخص بودن تمام ضرایب به صورت عددی توسط زبان‌های برنامه نویسی قابل حل می‌باشد و با رسم آنها می‌توان رفتار سلول‌های سالم و سرطانی را مشاهده نمود. برای نمونه با در نظر گرفتن ضرایب تجربی [1] به صورت $\alpha_1=0.1, \alpha_2=0.45, \beta_1=0.11, \beta_2=0.15, K_1=0.65, K_2=1, x_1(0)=0.5, x_2(0)=0.65$ ، به عنوان چگالی سلول‌های سرطانی (محور y) نسبت به زمان (محور x) (شکل ۱ الف)) مشخص خواهد شد. به علاوه می‌توان رفتار $x_1(t)$ و $x_2(t)$ نسبت به هم را در شکل ۱ (ب) مشاهده کرد که در آن محور افقی بیانگر چگالی سلول‌های سالم $(x_1(t))$ و محور عمودی بیانگر چگالی سلول‌های سرطانی $(x_2(t))$ است.



شکل ۱ (ب): نمودار فاز چگالی سلول‌های سالم و سرطانی



شکل ۱ (الف): رفتار سلول‌های سالم و سرطانی نسبت به زمان

تاکنون به حل تحلیلی دستگاه (۱) پرداخته نشده است که این را دستور کار خود قرار داده و جواب‌های تحلیلی آن را با استفاده از روش تجزیه‌ی آدومین^۴ (ADM) بدست خواهیم آورد.

روش انجام کار

⁴ Adomian decomposition method



بیست و چهارمین کنفرانس هسته‌ای ایران ۱۳۲۸: P



۲ و ۳ اسفندماه - دانشگاه اصفهان

در ابتدا به معرفی ADM برای دستگاه معادلات دیفرانسیل معمولی (ODE) می‌پردازیم. برای این کار دستگاه ODE

از مرتبه اول به صورت زیر در نظر گرفته می‌شود [3]:

$$\begin{cases} y_1' = f_1(x, y_1, \dots, y_n) \\ y_2' = f_2(x, y_1, \dots, y_n) \\ \vdots \\ y_n' = f_n(x, y_1, \dots, y_n) \end{cases} \quad (2)$$

که هر معادله نشانگر اولین مشتق از توابع نامعلوم f_1, \dots, f_n می‌باشد. از آنجا که هر ODE از مرتبه n می‌تواند به عنوان یک دستگاه نوشته شود که در بردارنده n تا ODE از مرتبه یک می‌باشد، مطالعاتمان را به یک معادله دیفرانسیل از مرتبه یک محدود می‌کنیم. بنابراین i امین معادله ی دستگاه (۲) را در نظر می‌گیریم [3]:

$$Ly_i = f_i(x, y_1, \dots, y_n) \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (3)$$

که L ، یک عملگر خطی d/dx با معکوس $L^{-1} = \int_0^x (\cdot) dx$ است. با بکار گیری عملگر معکوس بر روی (۳)، فرم کانونی زیر را خواهیم داشت:

$$y_i = y_i(0) + \int_0^x f_i(x, y_1, \dots, y_n) dx \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (4)$$

جواب معادله (۴) به صورت جمع یک سری مد نظر قرار می‌گیرد:

$$y_i = \sum_{j=0}^{\infty} f_{i,j} \quad (5)$$

و تابع انتگرال در معادله (۴) به صورت حاصل جمع سری در نظر گرفته می‌شود:

$$f_i(x, y_1, \dots, y_n) = \sum_{j=0}^{\infty} A_{i,j}(f_{i,0}, f_{i,1}, \dots, f_{i,j}) \quad (6)$$

که $A_{ij}(f_{i,0}, f_{i,1}, \dots, f_{i,n})$ چند جمله‌ای‌های آدومین نامیده می‌شود [4]:

$$A_{ij}(x_{10}, \dots, x_{1j}, \dots, x_{n0}, \dots, x_{nj}) = \frac{1}{j!} \left[\frac{d^j}{d\lambda^j} g_i(x_1, \dots, x_n) \right]_{\lambda=0} \quad (7)$$

با جایگزینی (۵) و (۶) در (۴):

$$\sum_{j=0}^{\infty} f_{i,j} = y_i(0) + \int_0^x \sum_{j=0}^n A_{i,j}(f_{i,j}, \dots, f_{i,j}) = y_i(0) + \sum_{j=0}^{\infty} \int_0^x A_{i,j}(f_{i,0}, \dots, f_{i,j}) \quad (8)$$

با مقایسه ی (۴) و (۸)، در می‌یابیم:

$$\begin{aligned} f_{i,0} &= y_i(0) \\ f_{i,n+1} &= \int_0^x A_{i,n}(f_{i,0}, \dots, f_{i,n}) dx \end{aligned} \quad (9)$$

وزوز الگوریتمی را برای ساده سازی محاسبات چند جمله‌ای‌های آدومین یافت [5]:



$$u_\lambda = \sum_{n=0}^{\infty} u_n \lambda^n \quad (10)$$

$$G_\lambda(u) = \sum_{n=0}^{\infty} A_n(u_0, u_1, \dots, u_n) \lambda^n \quad (11)$$

محاسبات عددی

با توجه به ADM که به اختصار در بخش قبل گفته شد به حل دستگاه (۱) می پردازیم. با کمی ساده سازی داریم:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= \alpha_1 x_1 - \frac{\alpha_1}{k_1} x_1^2 - \beta_1 x_1 x_2 - \varepsilon \gamma x_1 \\ \dot{x}_2 &= \alpha_2 x_2 - \frac{\alpha_2}{k_2} x_2^2 - \beta_2 x_1 x_2 - \gamma x_2 \end{aligned} \quad (12)$$

فرم کانونی (۱۲) به صورت زیر نوشته می شود:

$$\begin{aligned} x_1 &= x_1(0) + \int_0^t (\alpha_1 x_1 - \frac{\alpha_1}{k_1} x_1^2 - \beta_1 x_1 x_2 - \varepsilon \gamma x_1) dt \\ x_2 &= x_2(0) + \int_0^t (\alpha_2 x_2 - \frac{\alpha_2}{k_2} x_2^2 - \beta_2 x_1 x_2 - \gamma x_2) dt \end{aligned} \quad (13)$$

با تفکیک انتگرال فوق داریم:

$$\begin{aligned} x_1 &= x_1(0) + \int_0^t (\alpha_1 - \varepsilon \gamma) x_1 dt - \int_0^t \frac{\alpha_1}{k_1} x_1^2 dt - \int_0^t \beta_1 x_1 x_2 dt \\ x_2 &= x_2(0) + \int_0^t (\alpha_2 - \gamma) x_2 dt - \int_0^t \frac{\alpha_2}{k_2} x_2^2 dt - \int_0^t \beta_2 x_1 x_2 dt \end{aligned} \quad (14)$$

اکنون به جای جملات خطی

$$x_1 = \sum_{i=0}^{\infty} x_{1i} = (x_{10} + x_{11} + x_{12} + \dots) \quad , \quad x_2 = \sum_{i=0}^{\infty} x_{2i} = (x_{20} + x_{21} + x_{22} + \dots) \quad (15)$$

را قرار می دهیم که در آن

$$x_{1,i+1} = \int_0^t x_{1,i} dt \quad , \quad x_{2,i+1} = \int_0^t x_{2,i} dt \quad (16)$$

است و به جای جملات غیر خطی جملات آدومین یا معادل آن، عبارت (۱۰)، را قرار می دهیم. بنابراین داریم:

$$\sum_{i=0}^{\infty} x_{1i} = x_1(0) + \int_0^t (\alpha_1 - \varepsilon \gamma) \sum_{i=0}^{\infty} x_{1i} dt - \int_0^t \left(\frac{\alpha_1}{k_1}\right) \sum_{i=0}^{\infty} A_i(x_{1i}^2) dt - \int_0^t \beta_1 \sum_{i=0}^{\infty} B_i(x_{1i} x_{2i}) dt \quad (17)$$

$$\sum_{i=0}^{\infty} x_{2i} = x_2(0) + \int_0^t (\alpha_2 - \gamma) \sum_{i=0}^{\infty} x_{2i} dt - \int_0^t \left(\frac{\alpha_2}{k_2}\right) \sum_{i=0}^{\infty} H_i(x_{2i}^2) dt - \int_0^t \beta_2 \sum_{i=0}^{\infty} B_i(x_{1i} x_{2i}) dt \quad (18)$$

که در آن با توجه به الگوریتم ارائه شده توسط وزوز، برای A_i ، B_i و H_i داریم:

$$A_i = \sum_{k=0}^i x_{1k} x_{1(i-k)} : \quad A_0 = x_{10} x_{10} = x_{10}^2 \quad , \quad A_1 = x_{10} x_{11} + x_{11} x_{10} = 2x_{11} x_{10} \quad \text{and so.}$$

$$H_i = \sum_{k=0}^i x_{2k} x_{2(i-k)} : \quad H_0 = x_{20} x_{20} = x_{20}^2 \quad , \quad H_1 = x_{20} x_{21} + x_{21} x_{20} = 2x_{21} x_{20} \quad \text{and so.}$$

$$B_i = \sum_{k=0}^i x_{1k} x_{2(i-k)} : \quad B_0 = x_{10} x_{20} \quad , \quad B_1 = x_{10} x_{21} + x_{11} x_{20} \quad \text{and so.}$$



$$\begin{aligned} x_{10} &= x_1(0) & , & & x_{20} &= x_2(0) \\ x_{11} &= \int_0^t [(\alpha_1 - \varepsilon\gamma)x_{10} - \left(\frac{\alpha_1}{k_1}\right)x_{10}^2 - \beta_1 x_{10}x_{20}] dt \\ x_{21} &= \int_0^t [(\alpha_2 - \gamma)x_{20} - \left(\frac{\alpha_2}{k_2}\right)x_{20}^2 - \beta_2 x_{10}x_{20}] dt \\ x_{12} &= \int_0^t [(\alpha_1 - \varepsilon\gamma)x_{11} - \left(\frac{\alpha_1}{k_1}\right)(2x_{11}x_{10}^2) - (x_{10}x_{21} + x_{11}x_{20})] dt \\ x_{22} &= \int_0^t [(\alpha_2 - \gamma)x_{21} - \left(\frac{\alpha_2}{k_2}\right)(2x_{21}x_{20}^2) - \beta_2(x_{10}x_{21} + x_{11}x_{20})] dt \end{aligned} \quad (19)$$

و ... بنابراین جواب های تقریبی دستگاه (۱۵) برابر خواهد بود با:

$$x_1 = x_{10} + x_{11} + x_{12} + \dots = x_1(0) + \int_0^t (\alpha_1 - \varepsilon\gamma)(x_{10} + x_{11} + \dots) dt - \int_0^t \left(\frac{\alpha_1}{k_1}\right) \{x_{10}^2 + 2x_{11}x_{10} + (2x_{12}x_{10} + x_{11}^2) + (2x_{10}x_{13} + 2x_{11}x_{12}) + \dots\} dt + \dots \quad (20)$$

$$x_2 = x_{20} + x_{21} + x_{22} + \dots = x_2(0) + \int_0^t (\alpha_2 - \gamma)(x_{20} + x_{21} + \dots) dt - \int_0^t \left(\frac{\alpha_2}{k_2}\right) \{x_{20}^2 + 2x_{21}x_{20} + (2x_{22}x_{20} + x_{21}^2) + (2x_{20}x_{23} + 2x_{21}x_{22}) + \dots\} dt + \dots \quad (21)$$

x_1 و x_2 به ترتیب بیانگر چگالی سلول‌های سالم و چگالی سلول‌های سرطانی هستند که با توجه به پارامترهای تجربی ارائه شده و زمان مورد نظر برای بررسی چگالی سلول‌ها، مقادیر آنها قابل محاسبه و رسم (شکل ۲ الف)) است. علاوه بر آن می‌توان رفتار چگالی سلول‌های سالم و سرطانی را نسبت به هم بررسی کرد (شکل ۲ ب)).

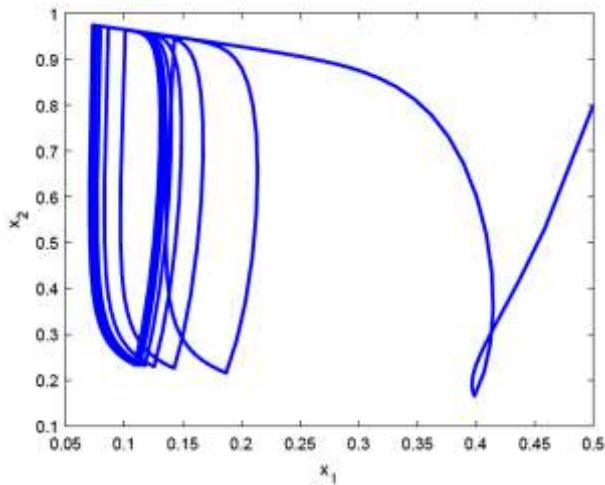
بحث و نتیجه گیری

در این مقاله به حل تحلیلی دستگاه معادلات رقابتی لوتکا-ولترا به عنوان مدلی ارائه شده برای رادیوتراپی با استفاده از روش تجزیه‌ی آدومین پرداختیم. که با توجه به جواب‌های محاسبه شده و نمودارهای بدست آمده همخوانی جواب‌های تحلیلی و عددی را مشاهده می‌کنیم. جواب‌های تحلیلی مقادیر چگالی سلول‌های سالم و سرطانی را به طور تقریباً دقیق، حین و بعد از رادیوتراپی و دوره‌های درمانی مربوط به آن ارائه می‌دهد که باعث می‌شود پزشک از میزان چگالی سلول‌های سرطانی و سالم اطلاع یابد و مطابق آن برنامه‌ی درمانی مناسبی را شروع کند و یا به برنامه‌ی درمانی قبلی ادامه دهد. علاوه بر آن با توجه به آگاهی پزشک از میزان چگالی سلول‌های سالم و سرطانی، نیاز بیمار به استفاده‌های مکرر از دستگاه‌های تشخیصی نظیر PET، SPECT، MRI و ... کاهش پیدا می‌کند که خود باعث کاهش هزینه‌های درمانی برای بیمار، آسیب رساندن کمتر به بدن بیمار بدلیل استفاده نکردن از دستگاه‌های تشخیصی و همچنین دستگاه‌های رادیوتراپی بیش از حد نیاز و روند سریعتر درمان می‌شود. در حل عددی ما فقط شاهد رفتارهای چگالی سلول‌های سالم و سرطانی خواهیم بود که چگونه با زمان مقدارشان تغییر



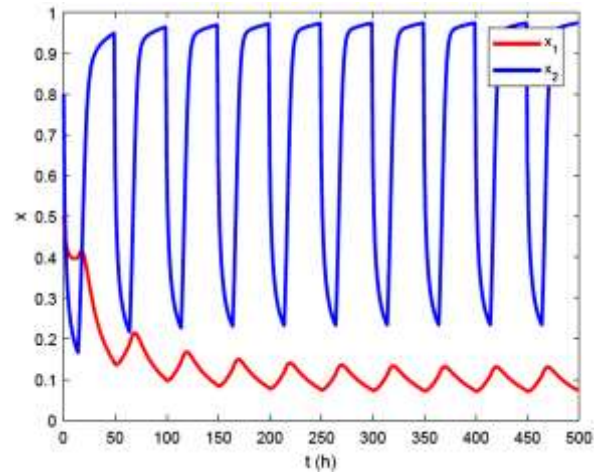
می‌یابد در حالی که در حل تحلیلی، ما به مقدار تقریبی چگالی سلول‌های سالم و سرطانی در هر زمان که لازم باشد آگاهی خواهیم داشت.

هنگامی که جملات آدومین را تا مرتبه‌های بسیار بالا محاسبه می‌کنیم به جواب بسیار دقیقی از چگالی سلول‌های سالم و سرطانی دست پیدا می‌کنیم و همین امر باعث می‌شود که نمودارهای شکل ۱ (الف) و شکل ۲ (الف) تقریباً یکی شود که در این صورت برنامه‌ی متلب قادر به رسم هر دوی آنها بر روی هم نخواهد بود. در این تحقیق ما تا جمله‌ی ۴۵۰ جملات آدومین را در نظر گرفته‌ایم تا تفاوت نمودار آن با نمودار ۱ (الف) محسوس تر به نظر آید.



شکل ۲ (ب): نمودار فاز چگالی سلول‌های سالم و

سرطانی با توجه به ADM



شکل ۲ (الف): رفتار سلول‌های سالم و سرطانی

نسبت به زمان با توجه به ADM

reference:

- [1] C. A. Perez and J. A. Purdy, Levitt and Tapley's Technological Basis of Radiation Therapy: Clinical Applications, Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 3rd edition, 1999.
- [2] Z. Liu and Ch. Yang, A Mathematical Model of Cancer Treatment by Radiotherapy, Hindawi Publishing Corporation, 2014
- [3] J. Biazar, E. Babolian and R. Islam, Solution of the system of ordinary differential equations by Adomian decomposition method, Math. Comput, 147, 713-719, 2004.
- [4] E. Babolian, j. Biazar and A. R. Vahidi, solution of a system of nonlinear equations by Adomian decomposition method, Math. Comput, 150, 847-854, 2004.
- [5] J. Biazar, E. Babolian, G. Kember, A. Nouri and R. Islam, An alternate algorithm for computing Adomian polynomials in special cases, Math. Comput, 138, 1-7, 2003