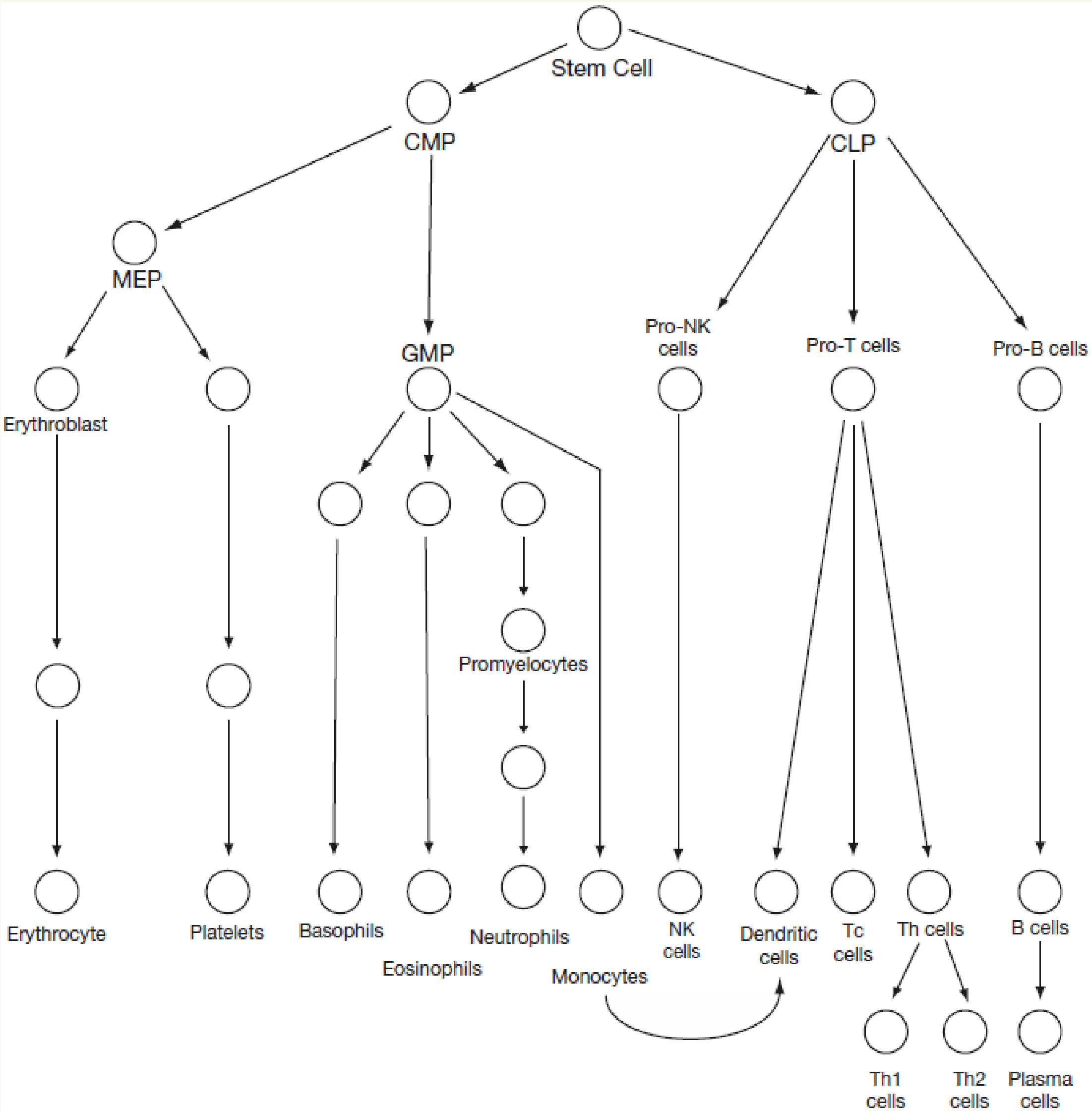
Modely krvetvorby

M6868 – Spojité deterministické modely II

15. 5. 2014

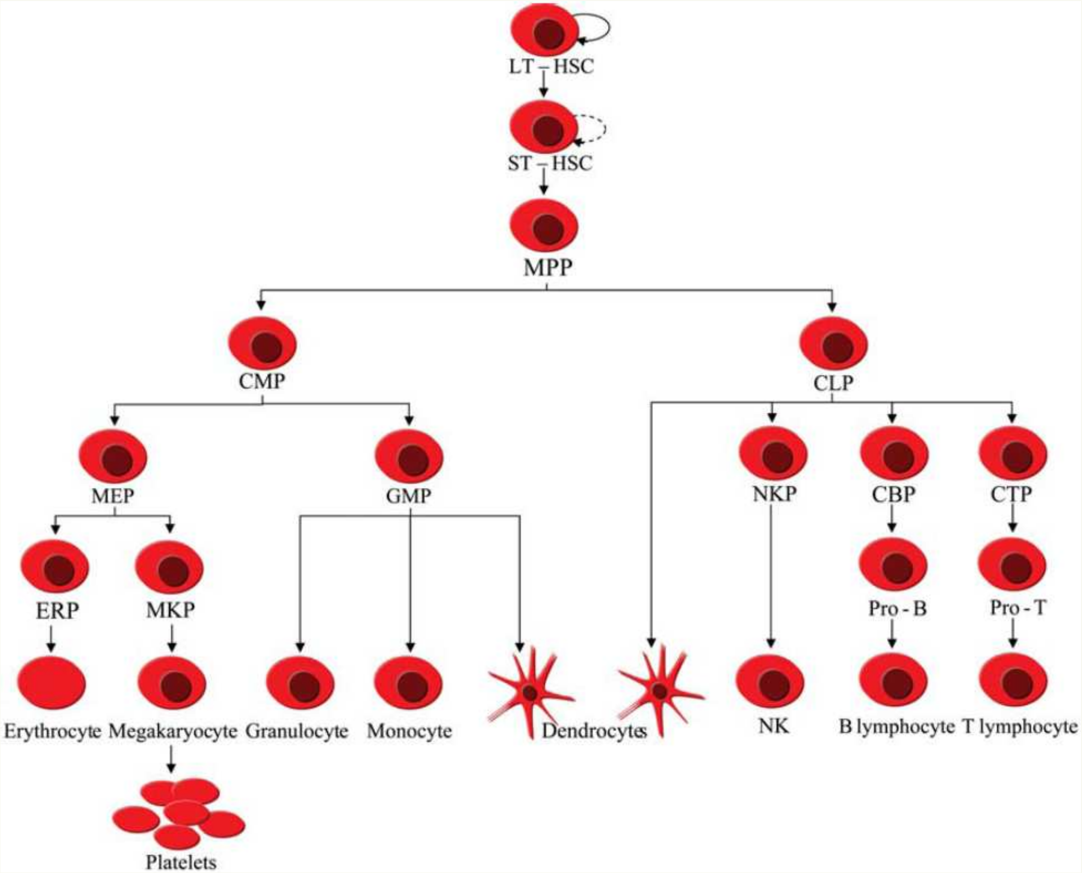
Krvetvorba



[J. KEENER, J. SNEYD (2009) *Mathematical Physiology. II. Systems Physiology.* p. 631.]

Haematopoiesis

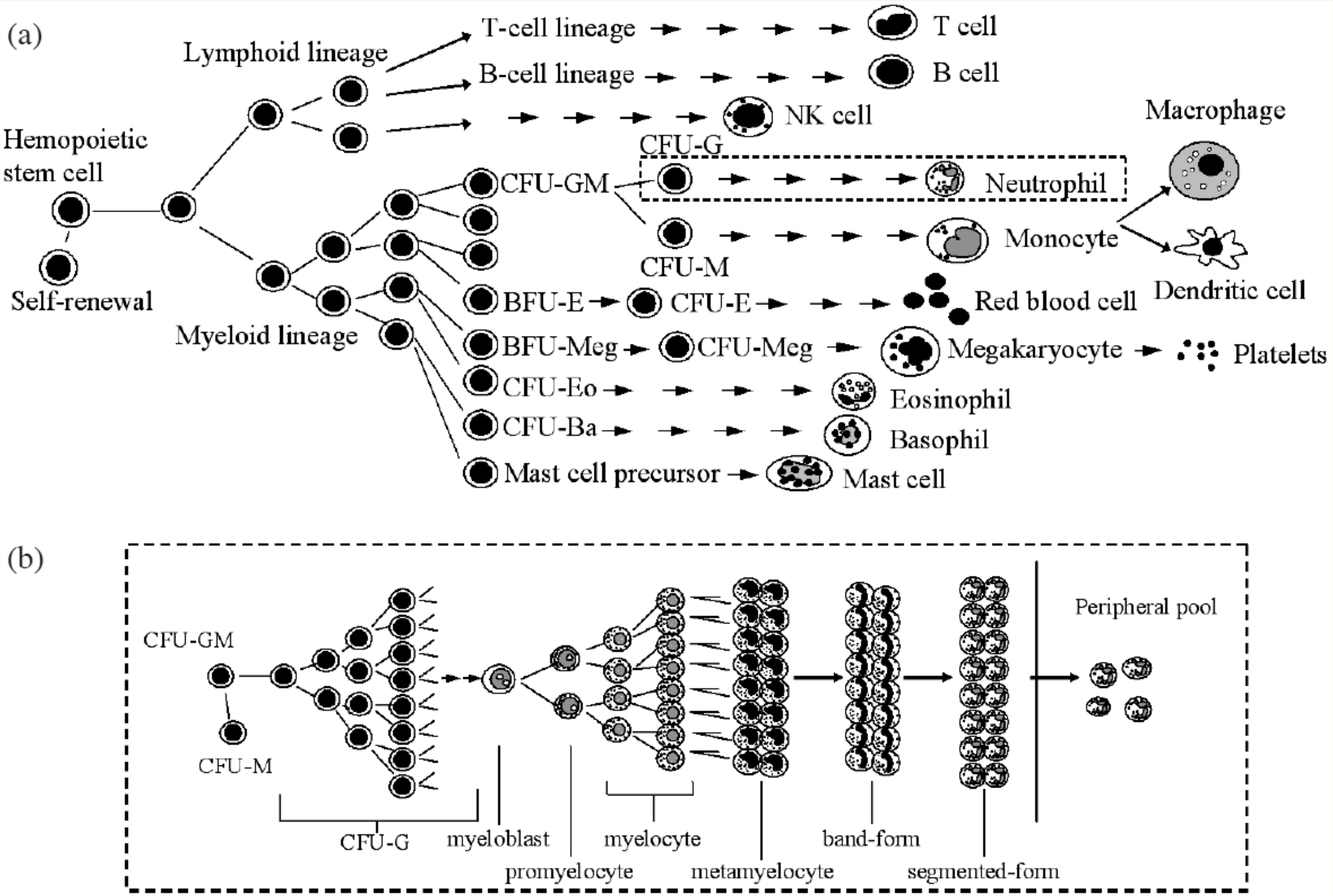
Krvetvorba



LT-HSC	long term haematopoietic stem cell
ST-HSC	short term haematopoietic stem cell
MPP	multipotent progenitor
CMP	common myeloid progenitor
MEP	megakaryocyte/erythrocyte progenitor
GMP	granulocyte/monocyte progenitor
ERP	erythrocyte precursor
MKP	megakaryocyte precursor
CLP	common lymphoid progenitor
CBP	common B-lymphocyte precursor
CTP	common T-lymphocyte precursor
NKP	natural killer precursor
NK	natural killer

[F. MICHOR (2005) *Evolutionary dynamics of cancer.* p. 108.]

Krvetvorba



[Y. SAIKAWA, T. KOMATSUZAKI (2003) Emergent properties of feedback regulation and stem cell behavior in a granulopoiesis model as a complex system. *Complex systems* **14**: 45–61.]

Diferenciální rovnice se zpožděním

Mackeyův-Glassův model

$c = c(t)$ . . . koncentrace krvinek v krevním oběhu
T . . . doba trvání haematopoiese od kmenové buňky ke krvince

Mackeyův-Glassův model

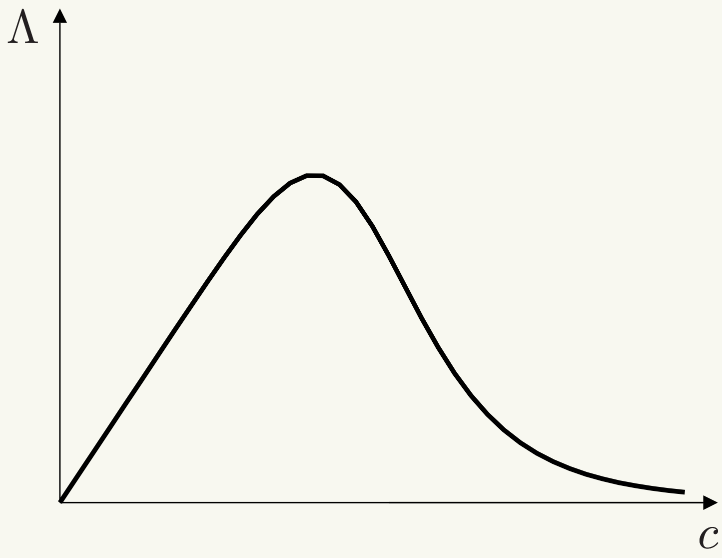
$c = c(t)$ … koncentrace krvinek v krevním oběhu
T … doba trvání haematopoiese od kmenové buňky ke krvince

procesy: tvorba krvinek v kostní dřeni – intenzita $\Lambda = \Lambda\big(c(t-T)\big)$
zánik krvinek (apoptosa) – intenzita gc

Mackeyův-Glassův model

$c = c(t)$ ... koncentrace krvinek v krevním oběhu
T ... doba trvání haematopoiese od kmenové buňky ke krvince

procesy: tvorba krvinek v kostní dřeni – intenzita $\Lambda = \Lambda\big(c(t-T)\big)$
zánik krvinek (apoptosa) – intenzita gc

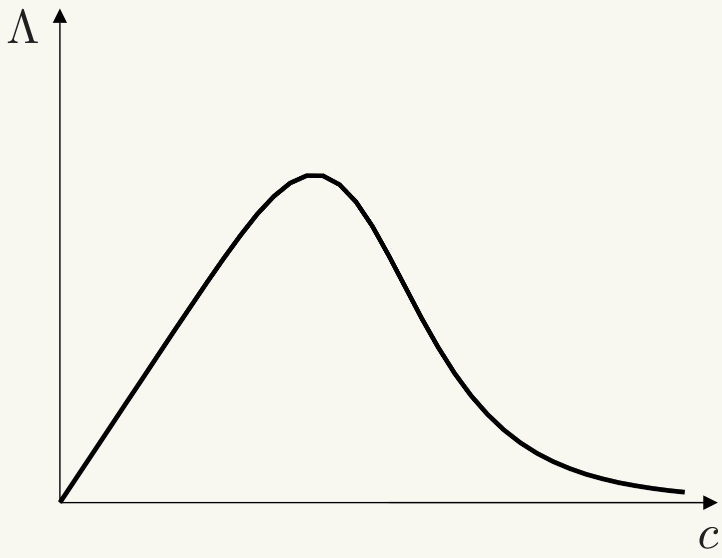


Mackeyův-Glassův model

$c = c(t)$ . . . koncentrace krvinek v krevním oběhu
T . . . doba trvání haematopoiese od kmenové buňky ke krvince

procesy: tvorba krvinek v kostní dřeni – intenzita $\Lambda = \Lambda\big(c(t-T)\big)$
zánik krvinek (apoptosa) – intenzita gc

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

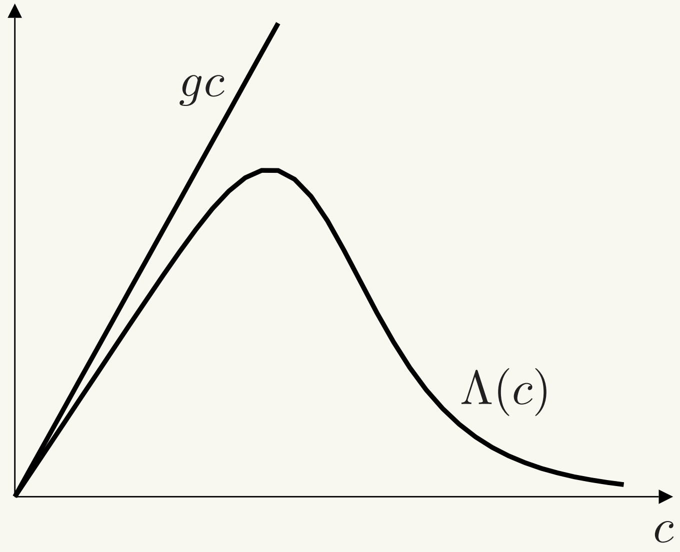


Mackeyův-Glassův model

$c = c(t)$ ... koncentrace krvinek v krevním oběhu
T ... doba trvání haematopoiese od kmenové buňky ke krvince

procesy: tvorba krvinek v kostní dřeni – intenzita $\Lambda = \Lambda\big(c(t-T)\big)$
zánik krvinek (apoptosa) – intenzita gc

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

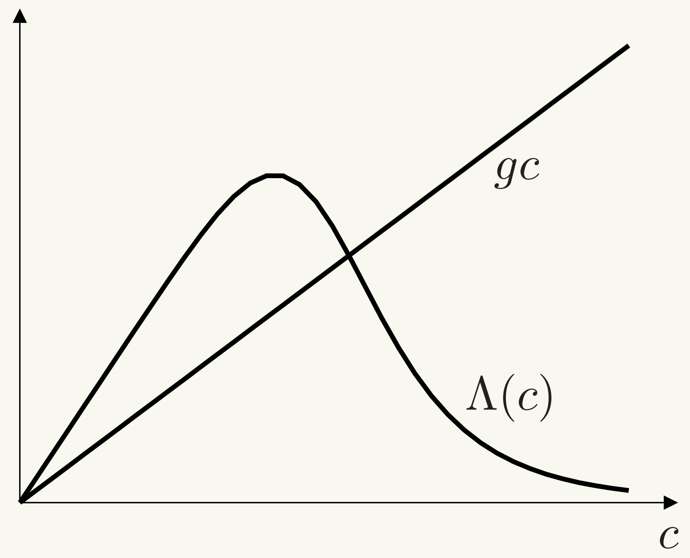


Mackeyův-Glassův model

$c = c(t)$ … koncentrace krvinek v krevním oběhu
T … doba trvání haematopoiese od kmenové buňky ke krvince

procesy: tvorba krvinek v kostní dřeni – intenzita $\Lambda = \Lambda\big(c(t-T)\big)$
zánik krvinek (apoptosa) – intenzita gc

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

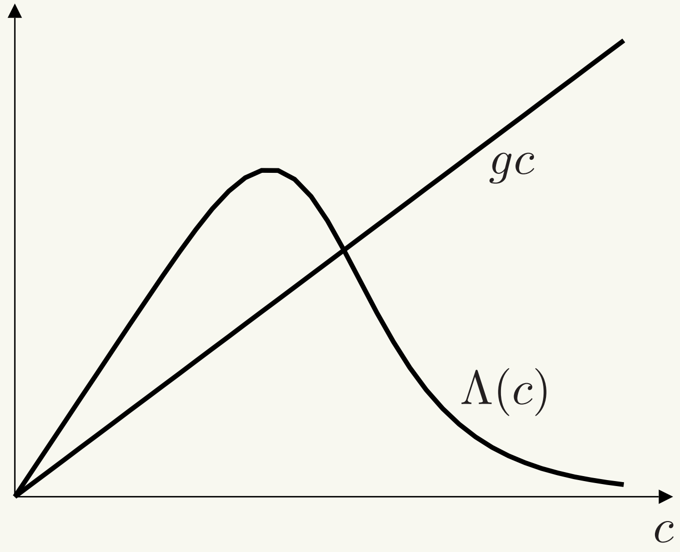


Mackeyův-Glassův model

$c = c(t)$ ... koncentrace krvinek v krevním oběhu
T ... doba trvání haematopoiese od kmenové buňky ke krvince

procesy: tvorba krvinek v kostní dřeni – intenzita $\Lambda = \Lambda\big(c(t-T)\big)$
zánik krvinek (apoptosa) – intenzita gc

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t} c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$



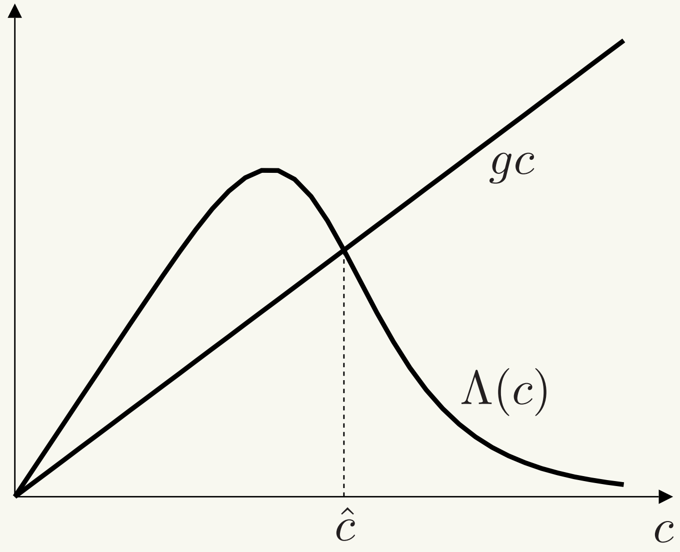
Musí být $\Lambda'(0) > g$

Mackeyův-Glassův model

$c = c(t)$ ... koncentrace krvinek v krevním oběhu
T ... doba trvání haematopoiese od kmenové buňky ke krvince

procesy: tvorba krvinek v kostní dřeni – intenzita $\Lambda = \Lambda\big(c(t-T)\big)$
zánik krvinek (apoptosa) – intenzita gc

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$



Musí být $\Lambda'(0) > g$

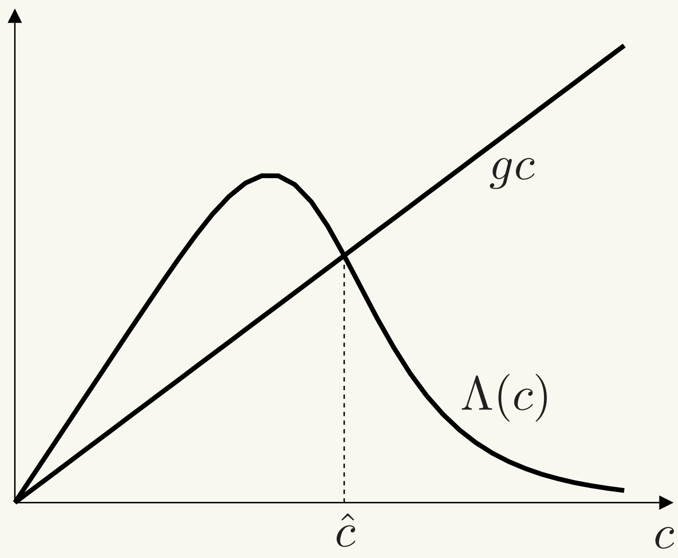
Stacionární stav $\hat{c}$: $\Lambda(\hat{c}) = g\hat{c}$

Mackeyův-Glassův model

$c = c(t)$ … koncentrace krvinek v krevním oběhu
T … doba trvání haematopoiese od kmenové buňky ke krvince

procesy: tvorba krvinek v kostní dřeni – intenzita $\Lambda = \Lambda\big(c(t-T)\big)$
zánik krvinek (apoptosa) – intenzita gc

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$



Musí být $\Lambda'(0) > g$

Stacionární stav $\hat{c}$: $\Lambda(\hat{c}) = g\hat{c}$

Funkce c je ohraničená:

$$(\exists c_m, c_M)\, c_m \le \hat{c} \le c_M < \infty \wedge$$
$$\wedge\ (\forall t \ge 0)\, c_m < c(t) < c_M$$

Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Linearizace rovnice v okolí stacionárního stavu:
$x(t) = \hat{c} - c(t)$ ... odchylka od stacionárního stavu

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}x(t) = \Lambda'\left(\hat{c}\right)x(t-T) - gx(t) + o\big(x(t-T)\big)$$

Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Linearizace rovnice v okolí stacionárního stavu:
$x(t) = \hat{c} - c(t)$ ... odchylka od stacionárního stavu

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}x(t) = \Lambda'\left(\hat{c}\right)x(t-T) - gx(t) + o\big(x(t-T)\big)$$

$\Lambda'(\hat{c}) > g$		$\hat{c}$ nestabilní
$-g \leq \Lambda'(\hat{c}) < g$		$\hat{c}$ asymptoticky stabilní
$\Lambda'(\hat{c}) < -g$	$T < \frac{1}{\sqrt{\big(\Lambda'(\hat{c})\big)^2 - g^2}} \arccos \frac{g}{\Lambda'(\hat{c})}$	$\hat{c}$ asymptoticky stabilní
	$T > \frac{1}{\sqrt{\big(\Lambda'(\hat{c})\big)^2 - g^2}} \arccos \frac{g}{\Lambda'(\hat{c})}$	$\hat{c}$ nestabilní

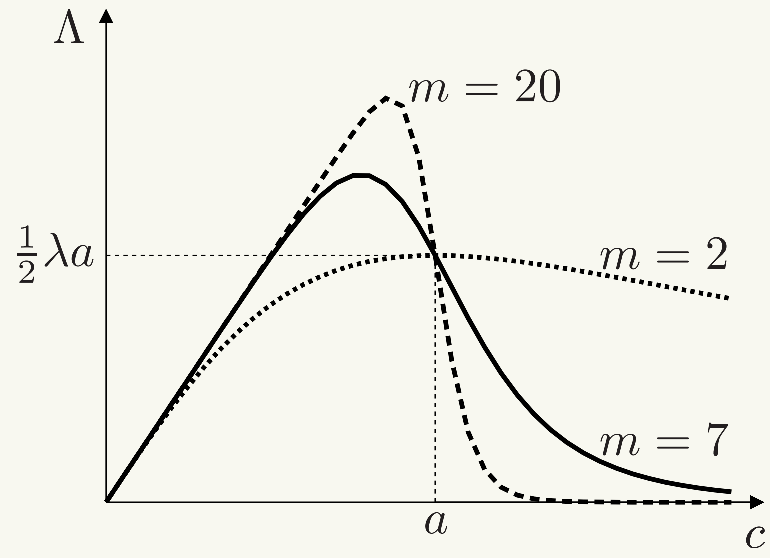
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

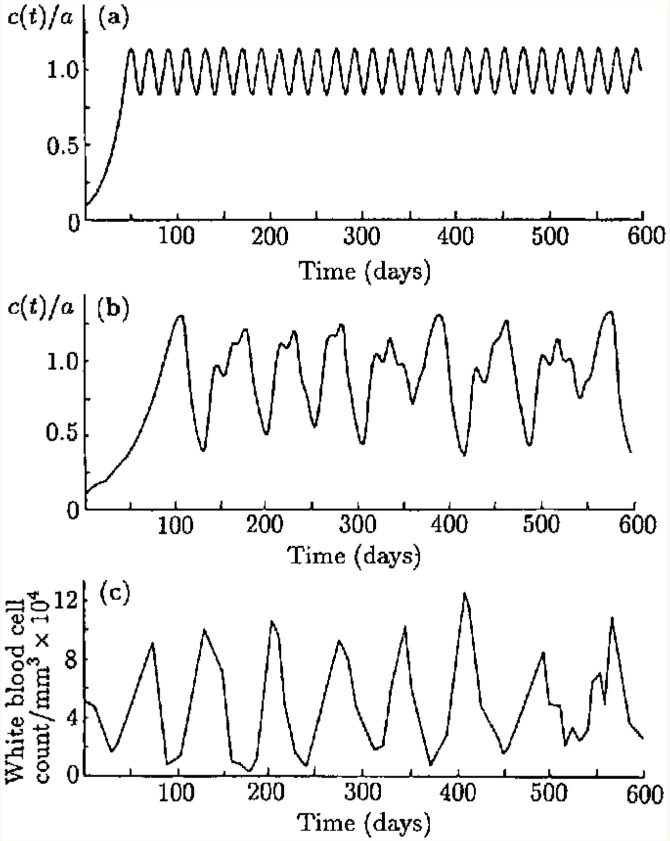
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \dfrac{a^m}{a^m + c^m}$, $m > 1$,



Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $m > 1$,



$m = 10$, $\lambda = 0.2\,$den^{-1}, $g = 0.1\,$den^{-1}, $T = 6\,$den

$m = 10$, $\lambda = 0.2\,$den^{-1}, $g = 0.1\,$den^{-1}, $T = 20\,$den

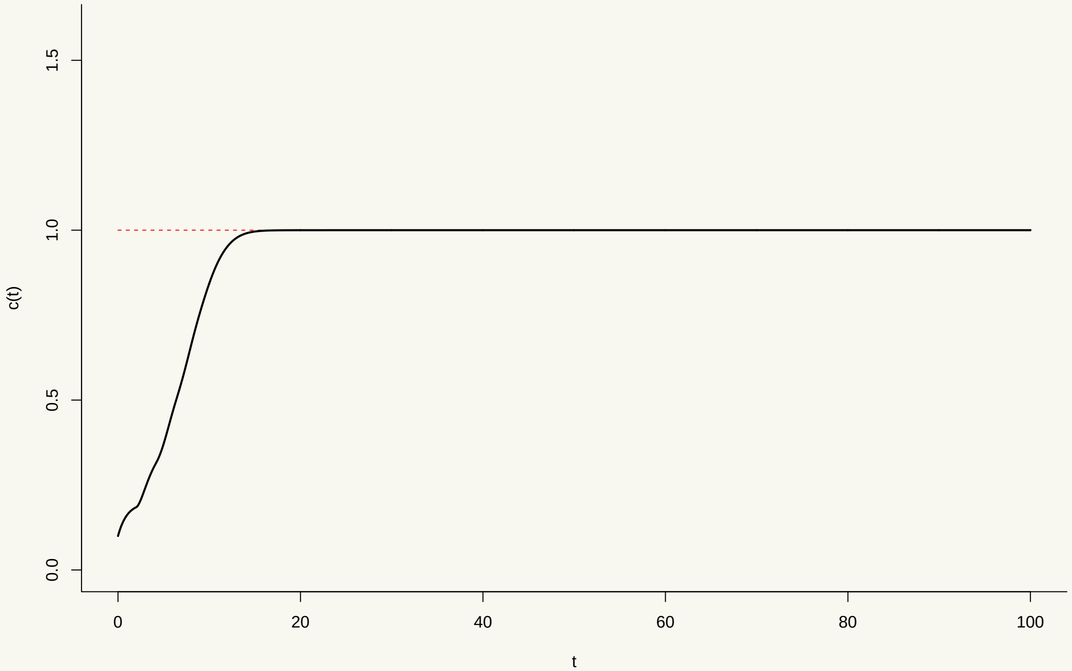
Počet leukocytů v krevním oběhu 12 leté dívky s chronickou leukémií

[M.C. MACKEY, L. GLASS (1977) Oscillations and chaos in physiological control system. *Science* **197**: 287–289.]

Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

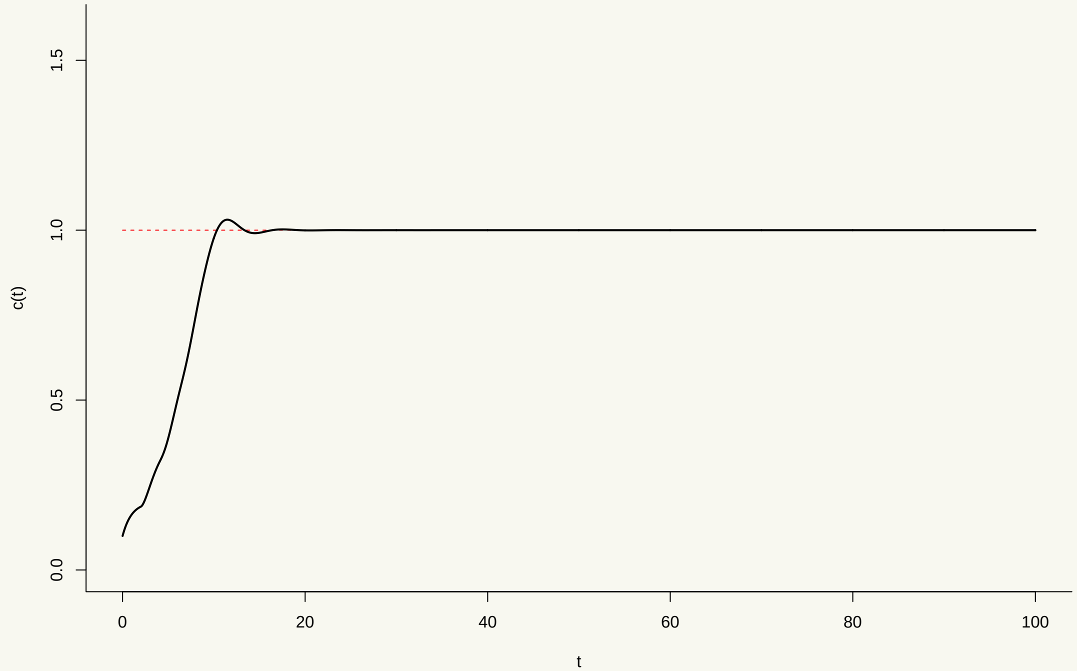
Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \dfrac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 2$

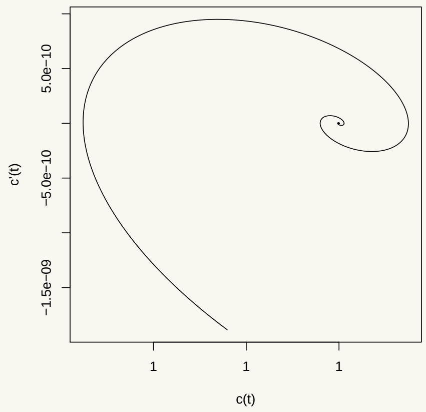


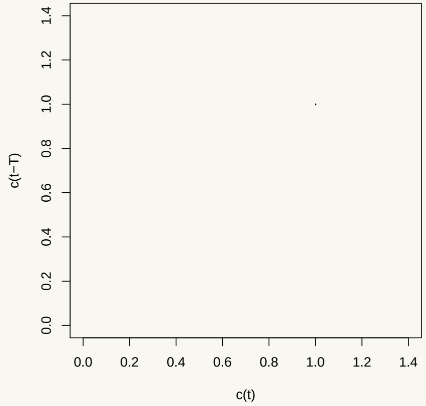
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \dfrac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 3$



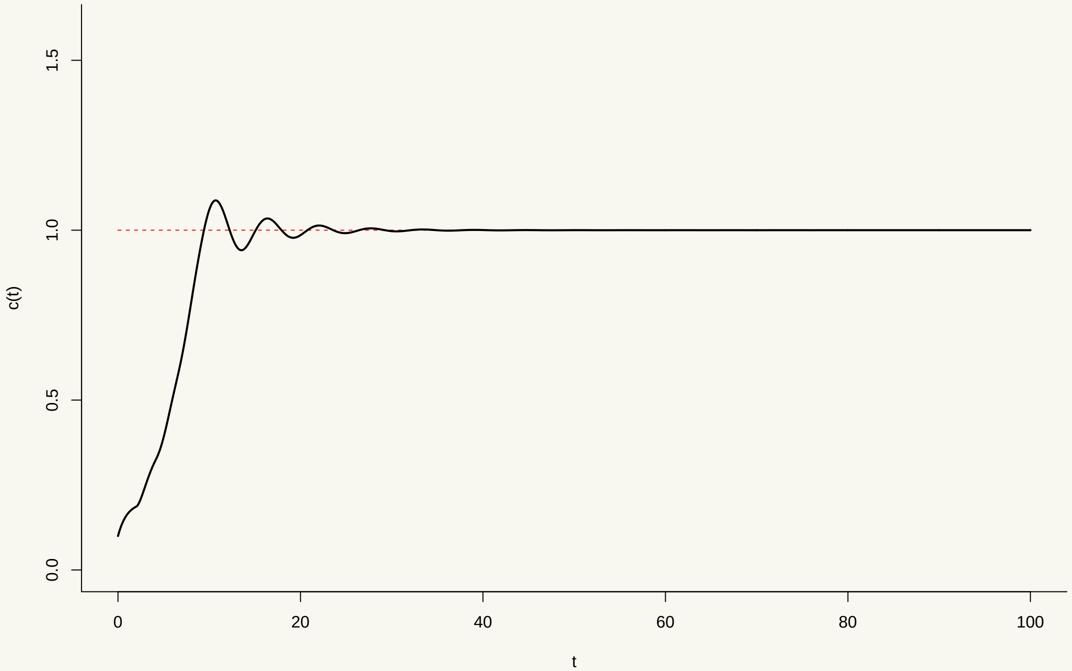


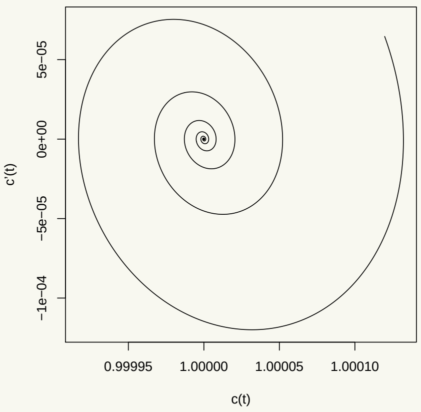


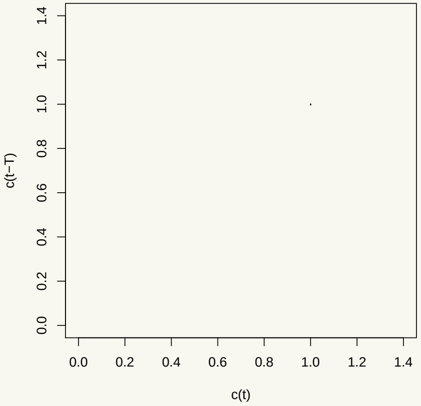
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \dfrac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 4$



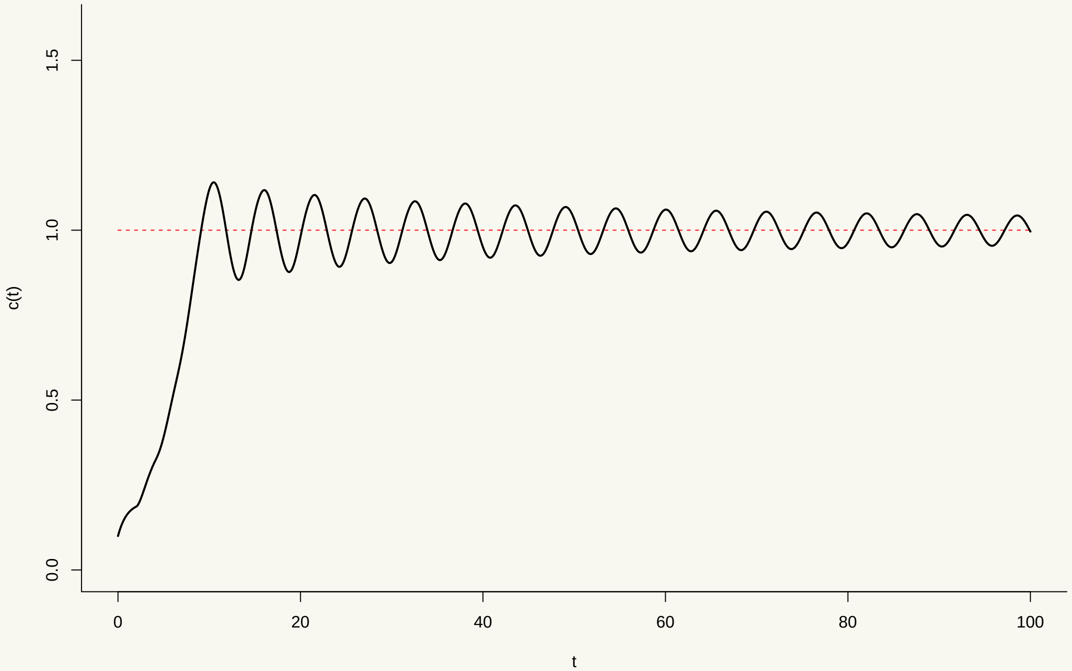


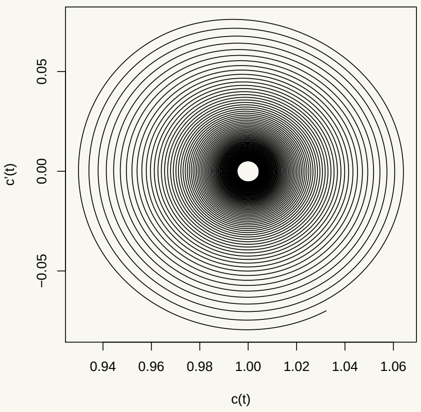


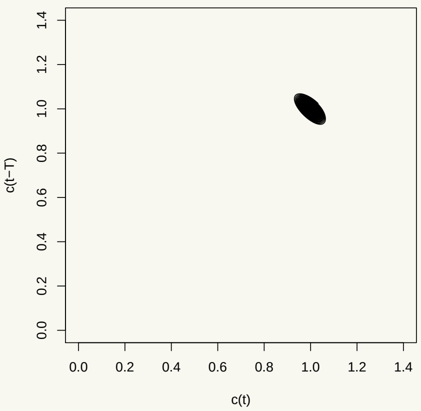
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \frac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 5$



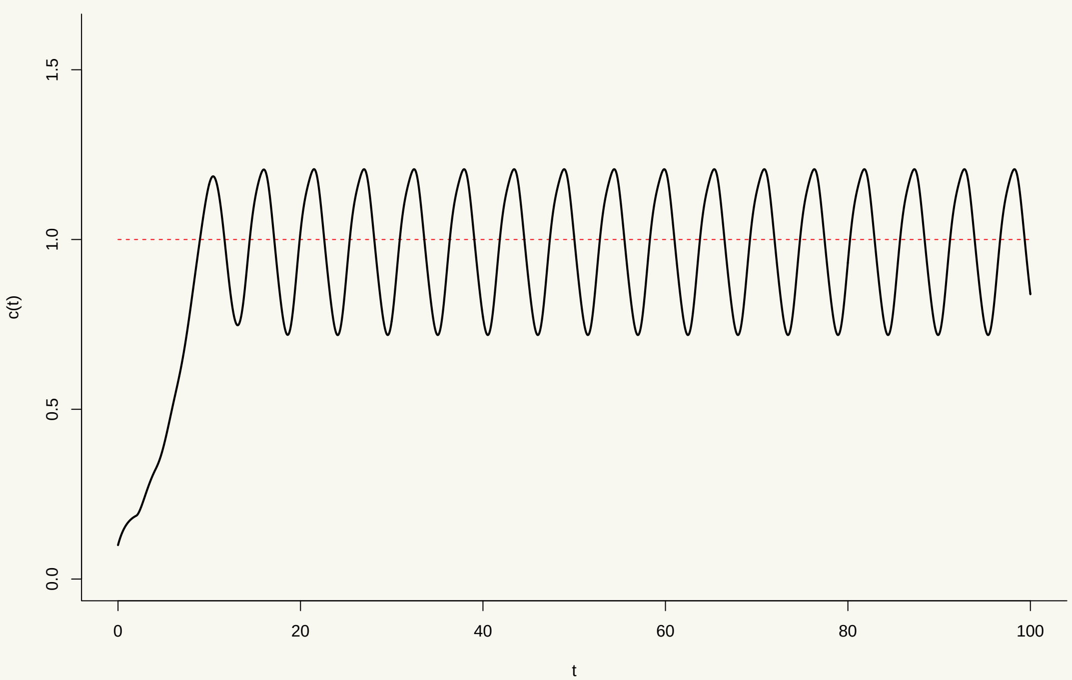


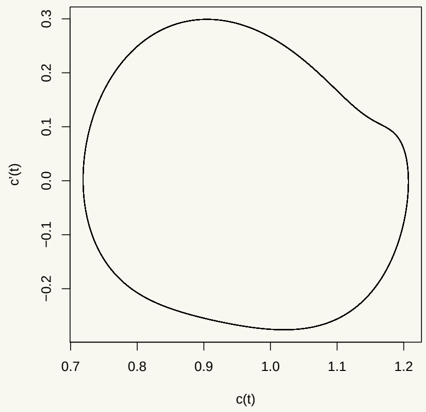


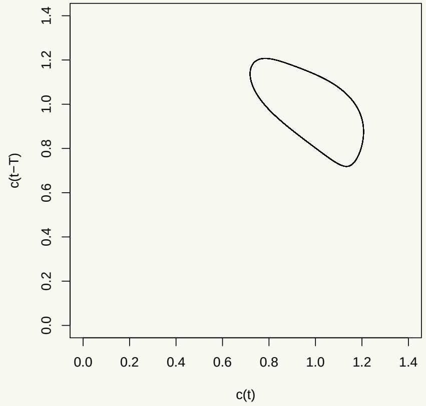
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \dfrac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 6$



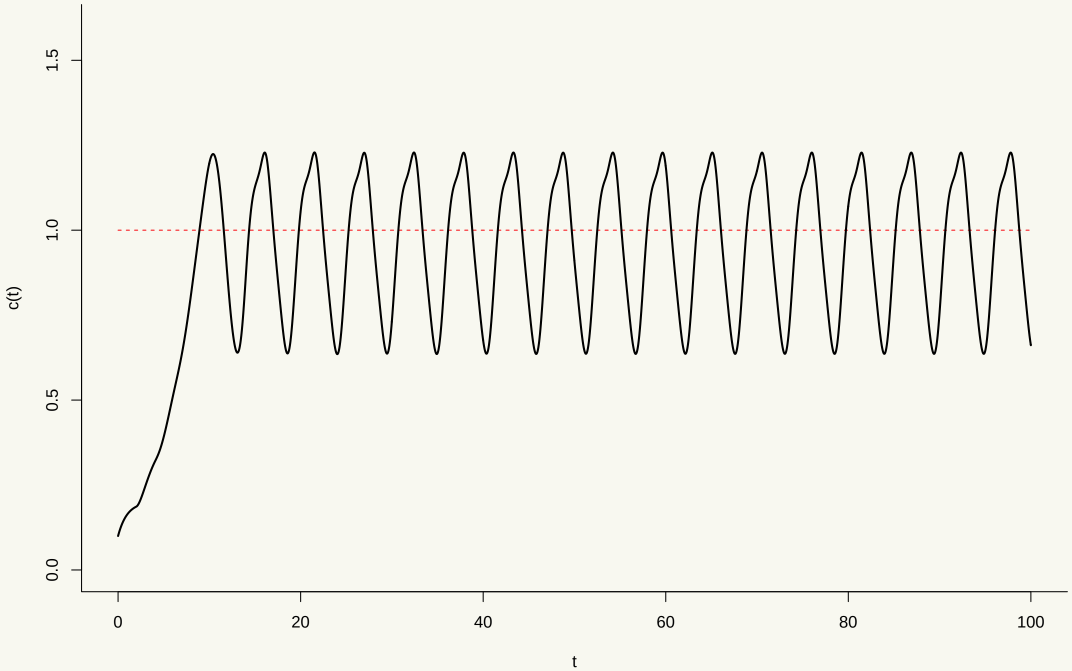


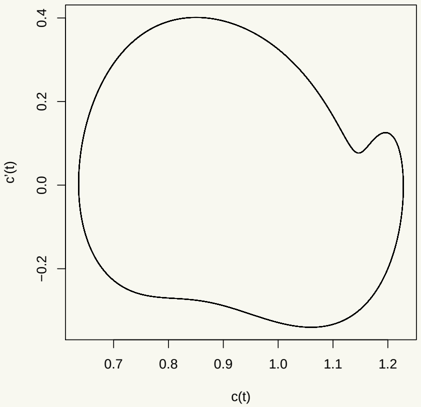


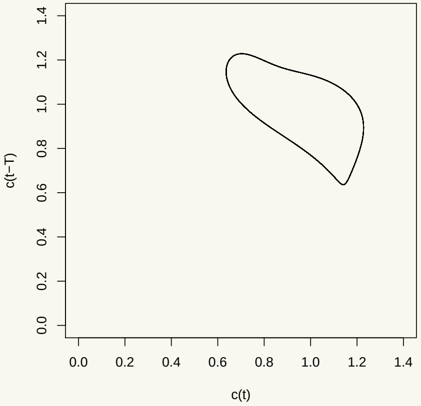
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \dfrac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 7$



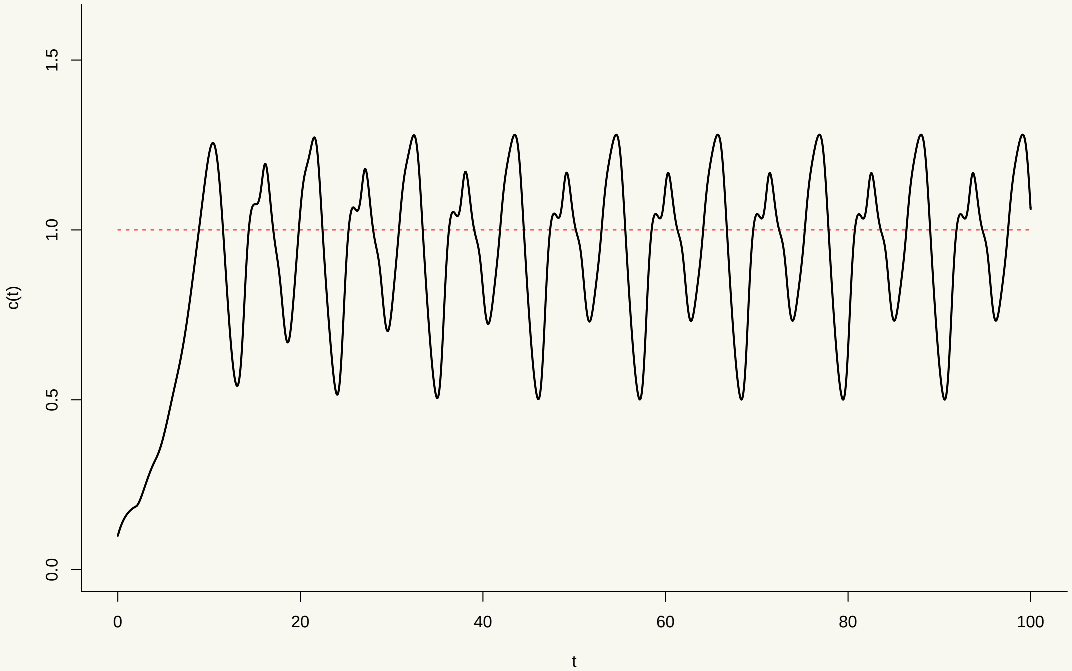


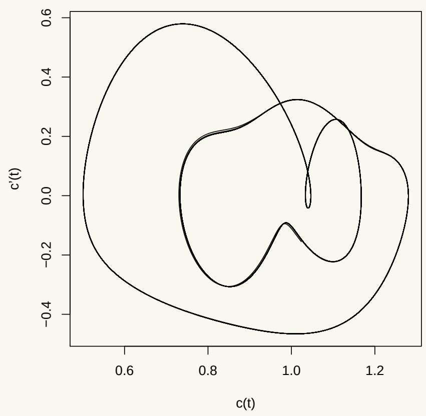


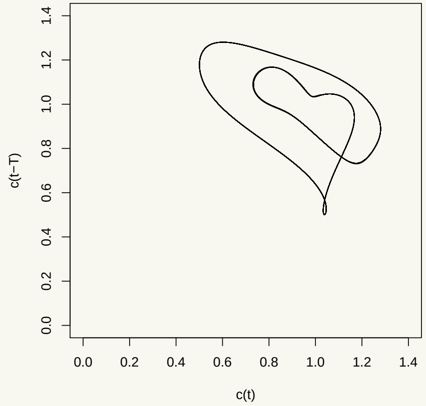
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \dfrac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 8$



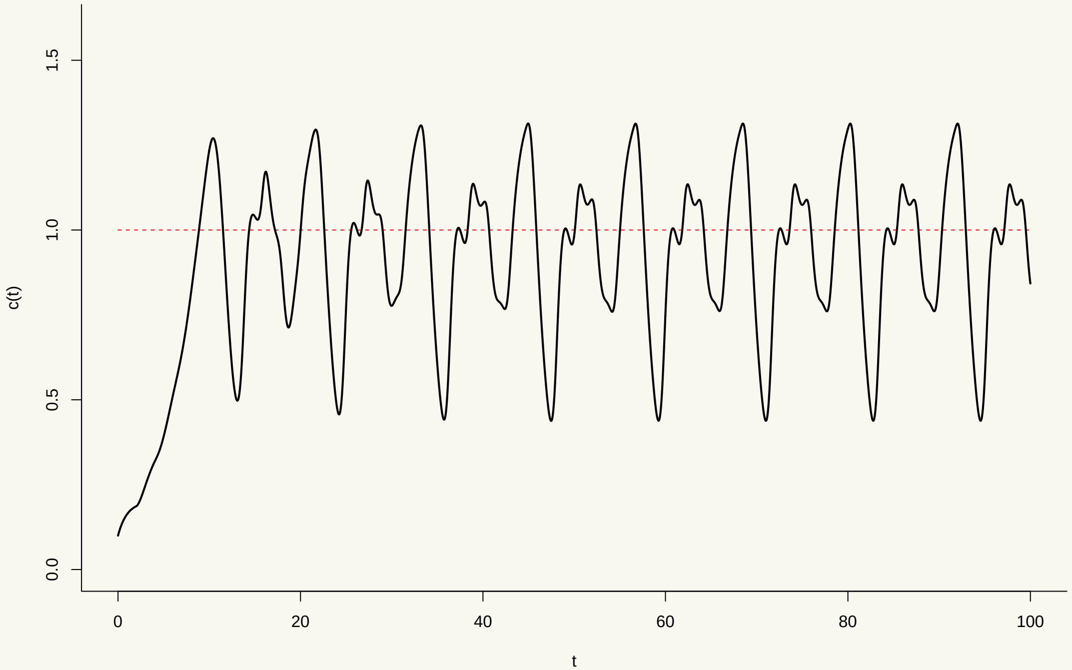


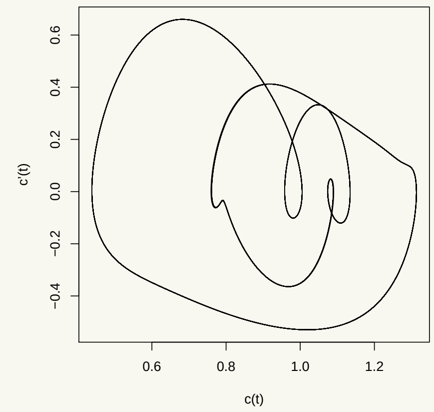


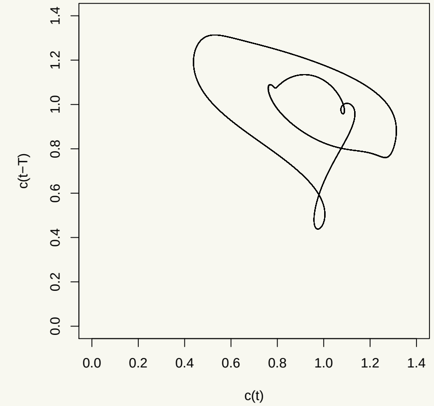
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \dfrac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 8.5$



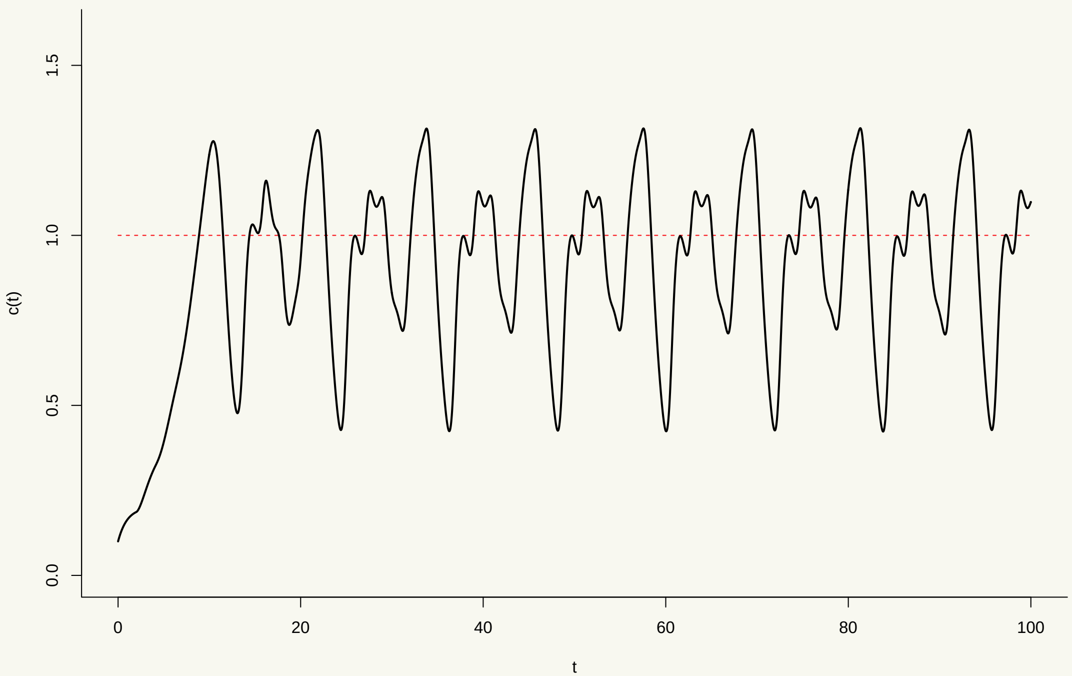


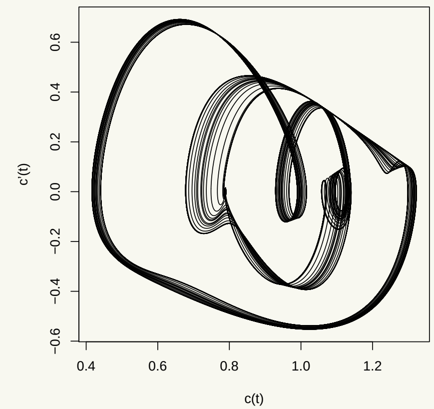


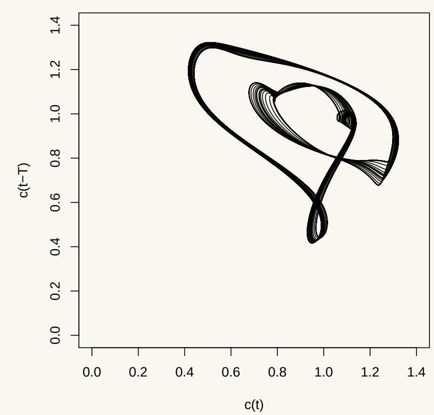
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \dfrac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 8.75$



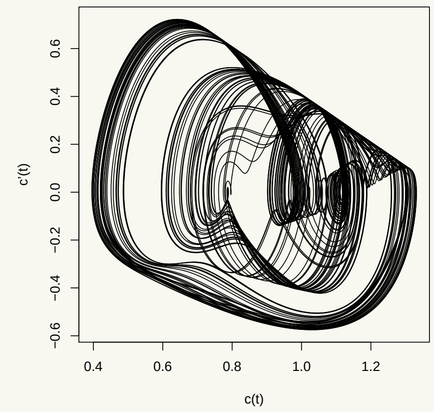


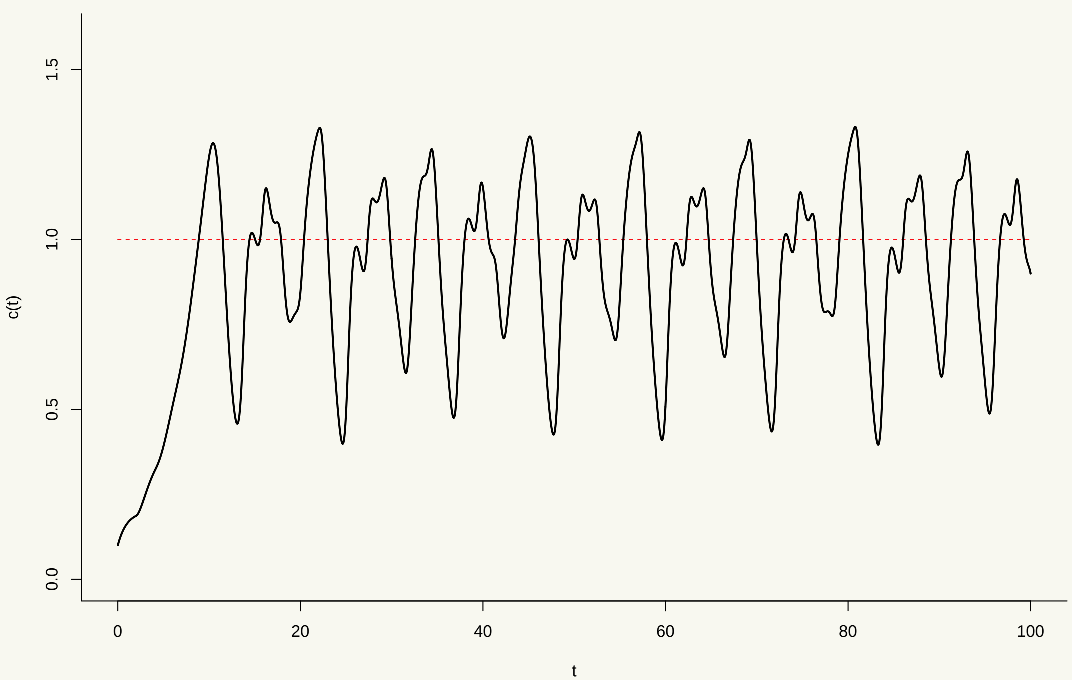


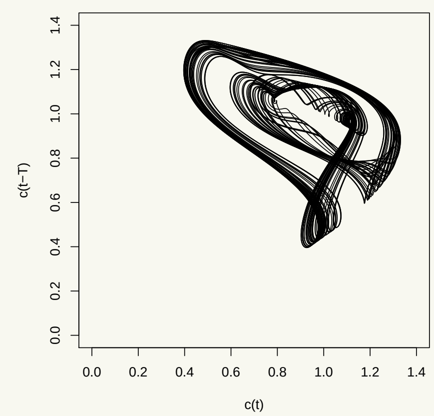
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \dfrac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 9$



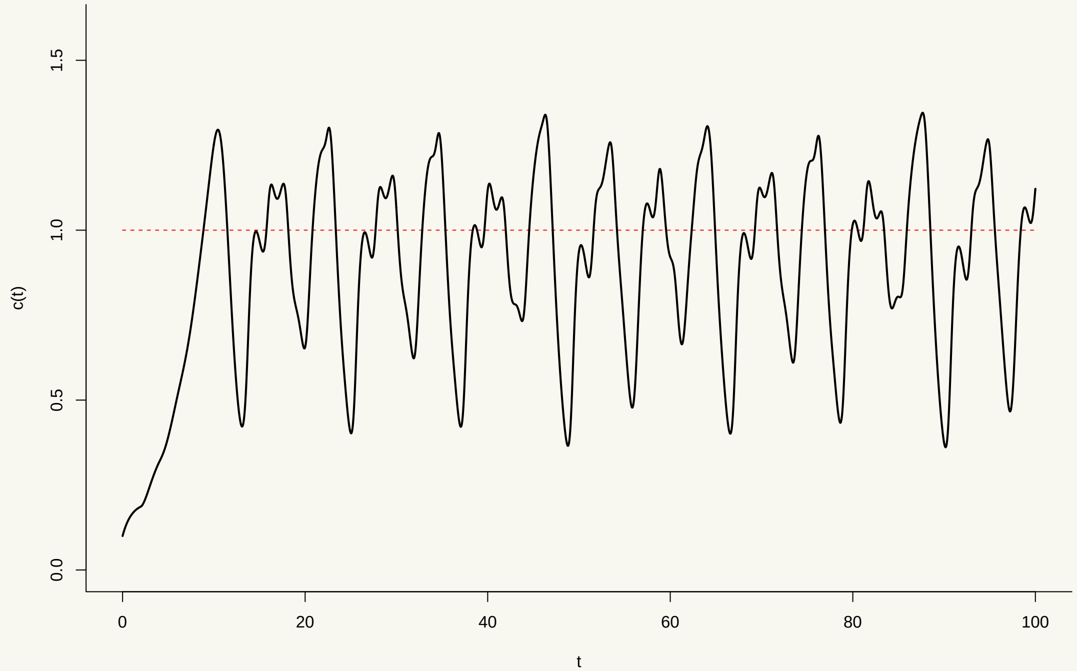


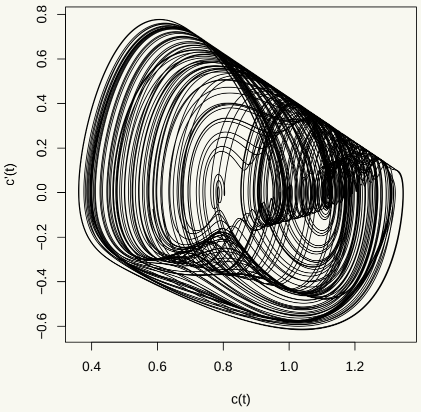


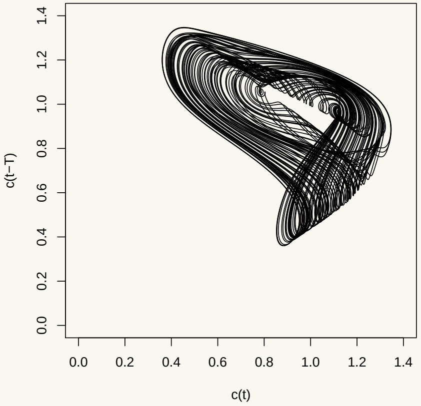
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \dfrac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 9.5$



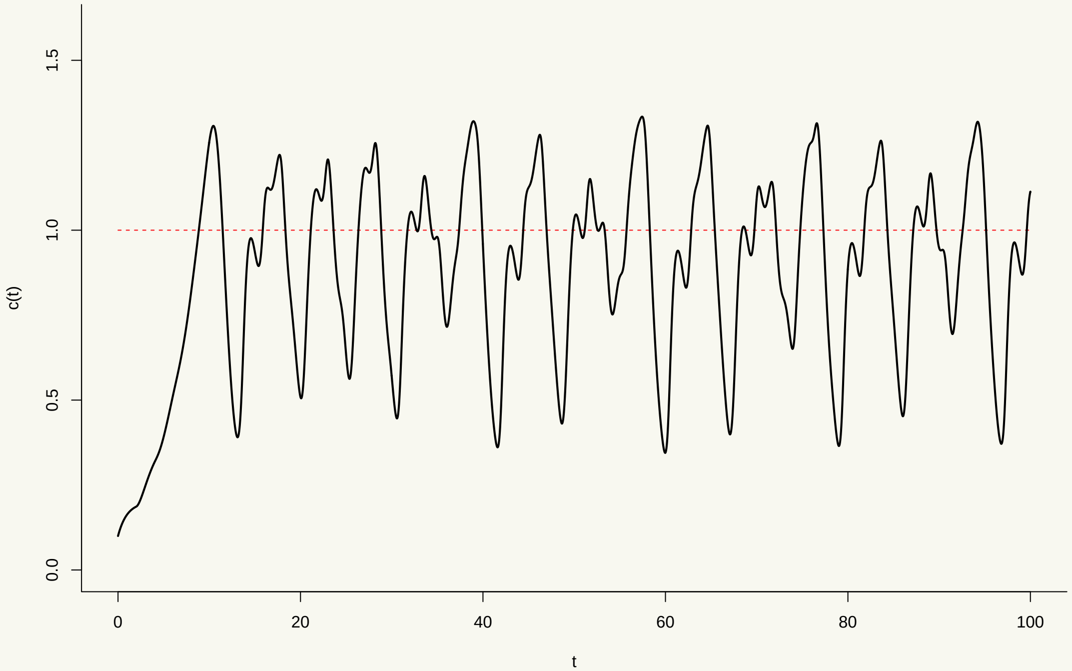


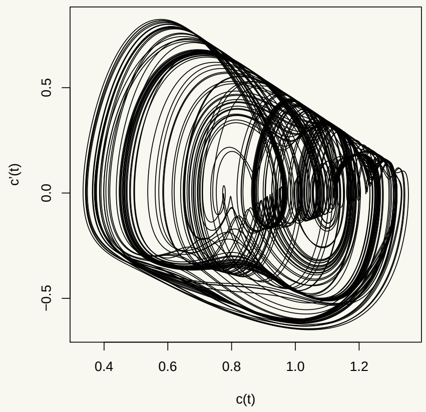


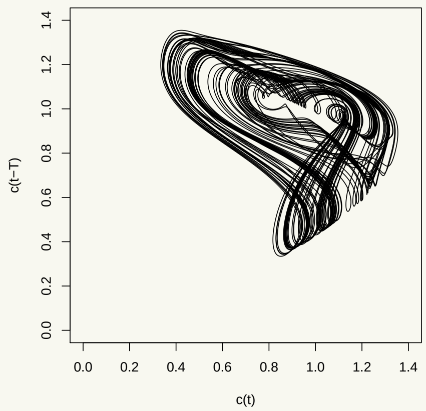
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \dfrac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 10$



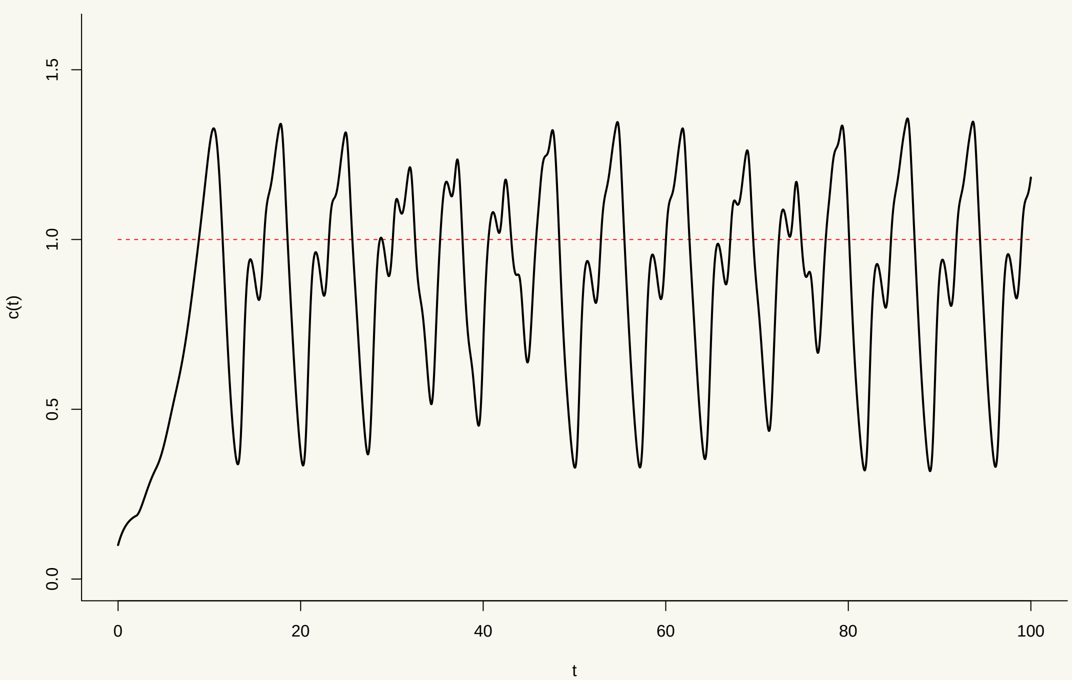


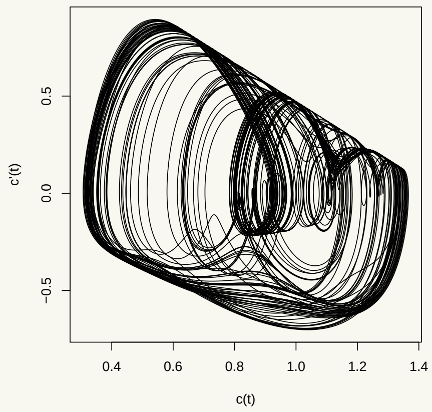


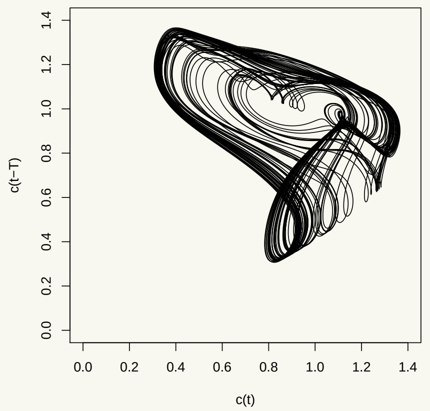
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \dfrac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 11$



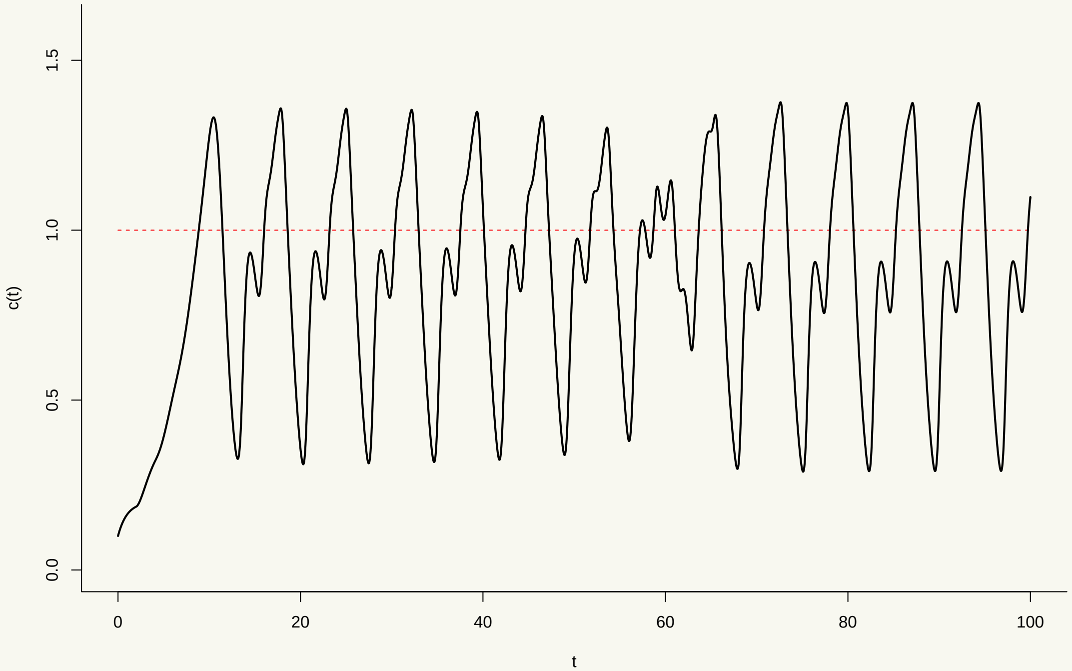


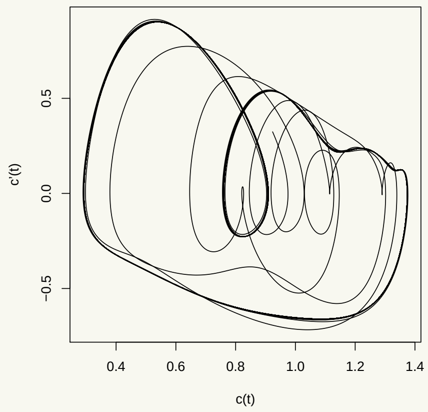


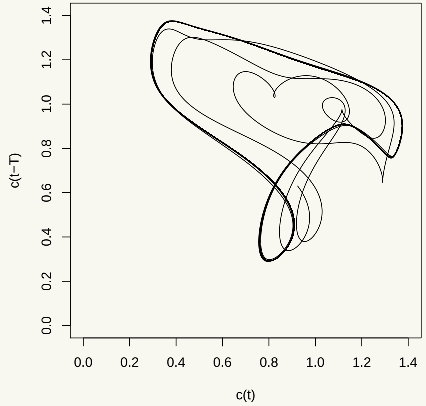
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \dfrac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 11.25$



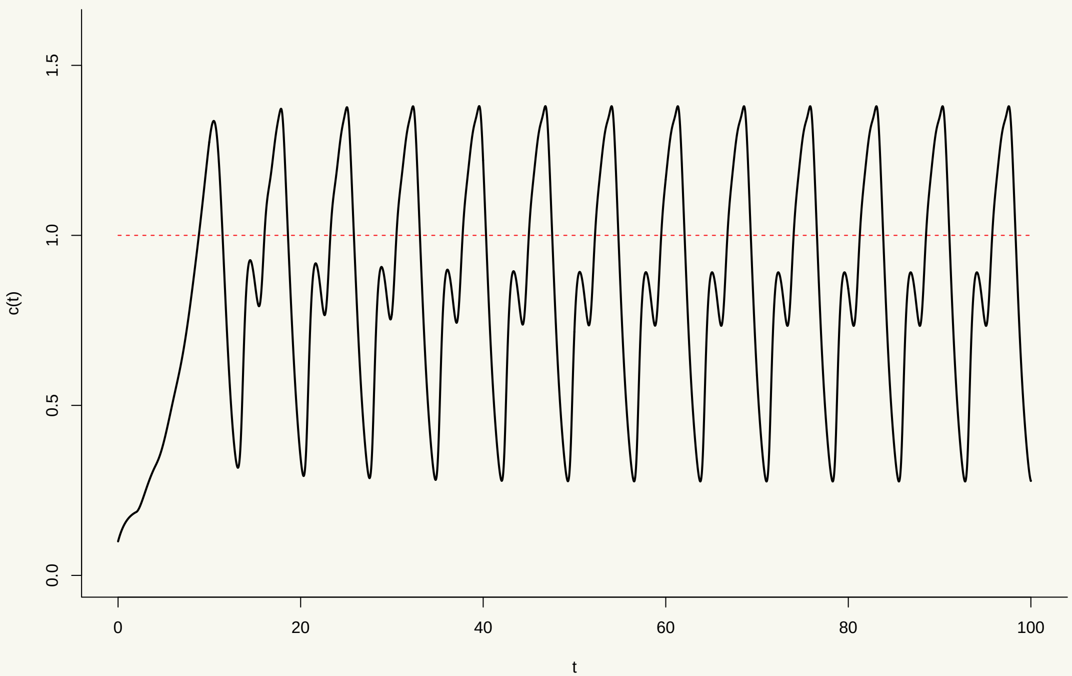


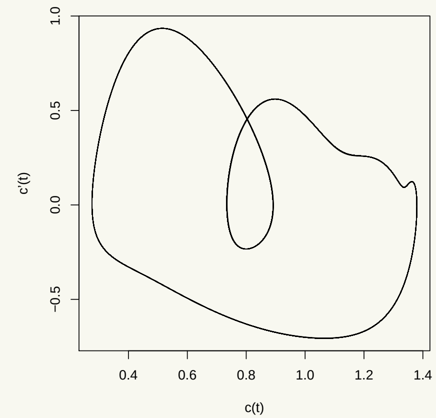


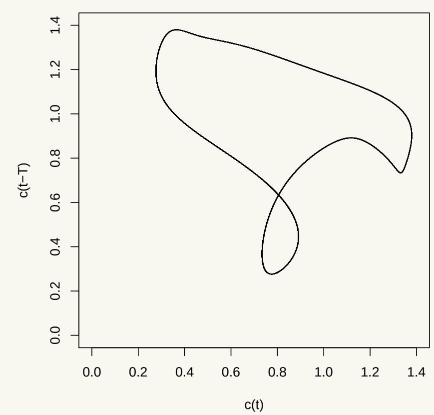
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \dfrac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 11.5$



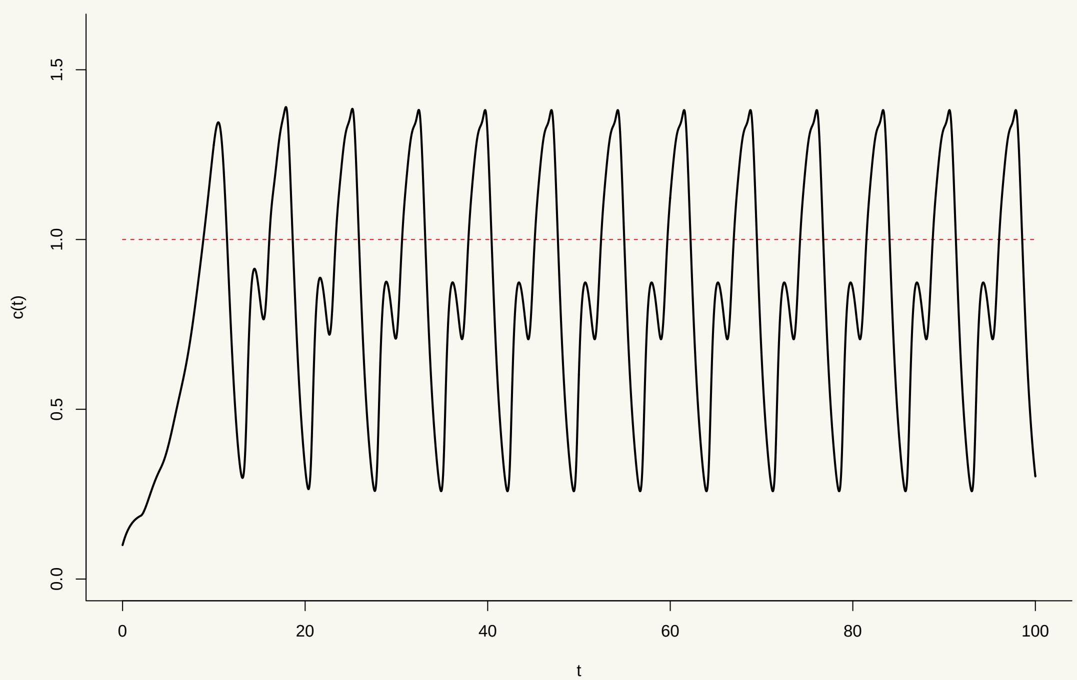


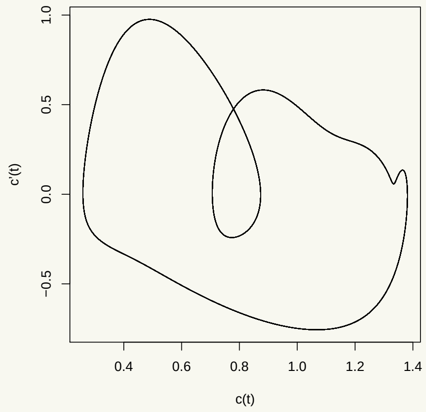


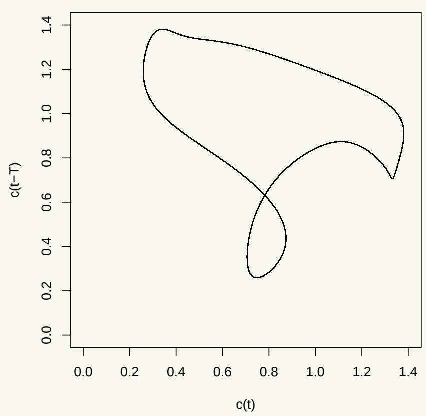
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \dfrac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 12$



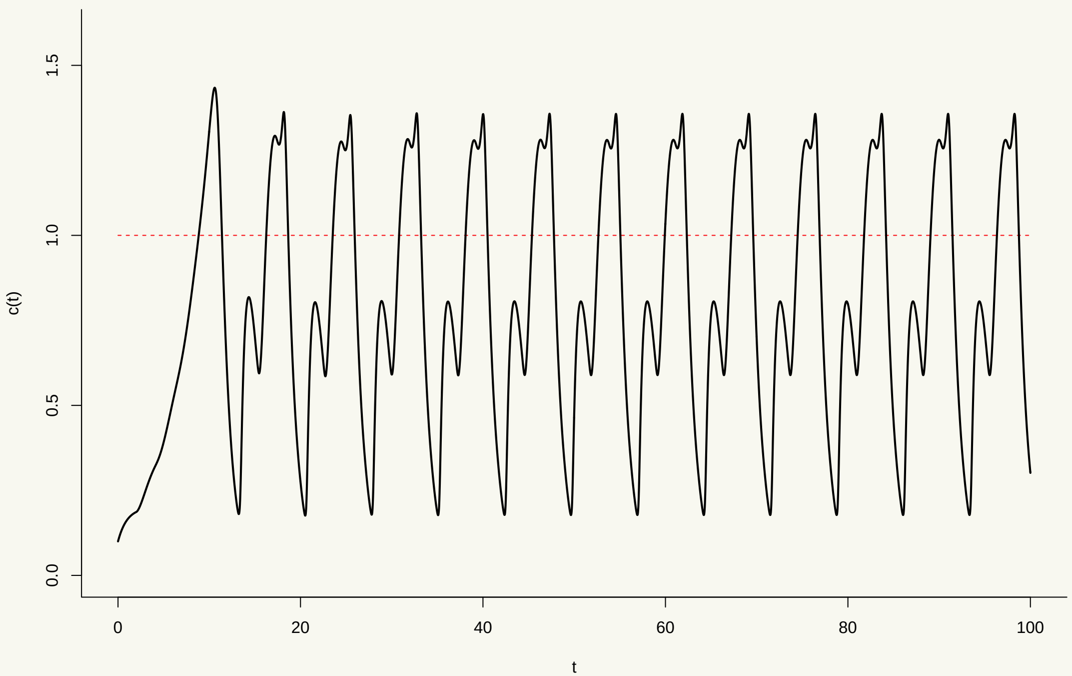


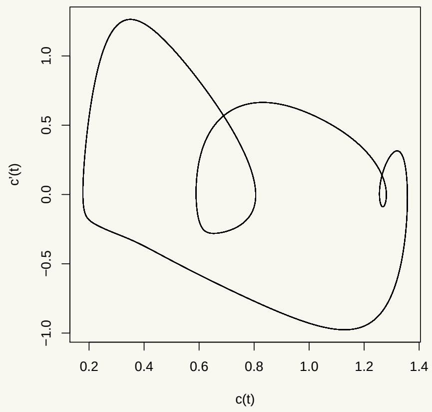


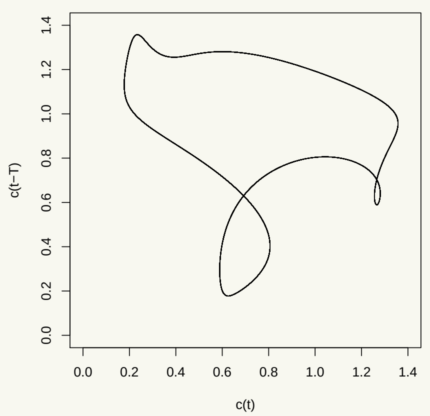
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \dfrac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 20$



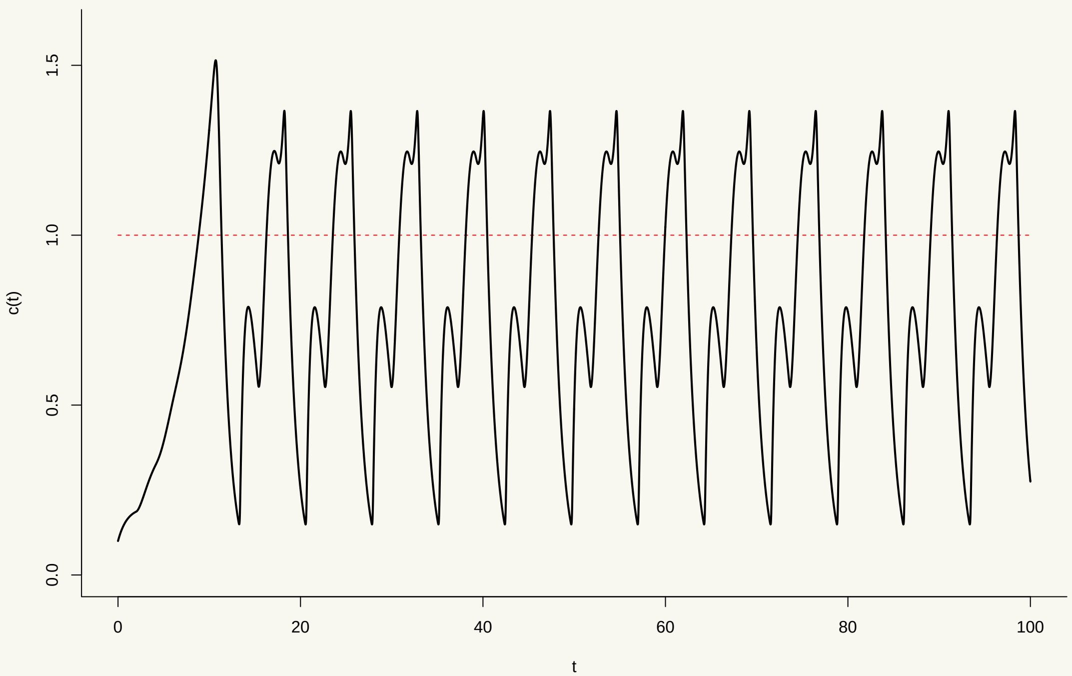


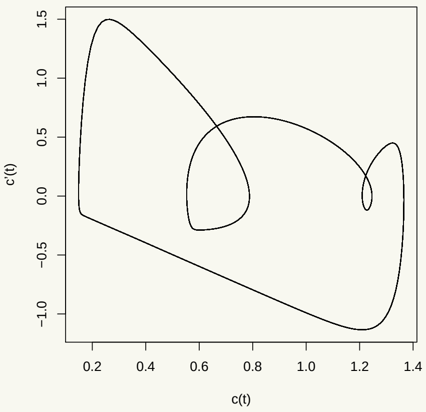


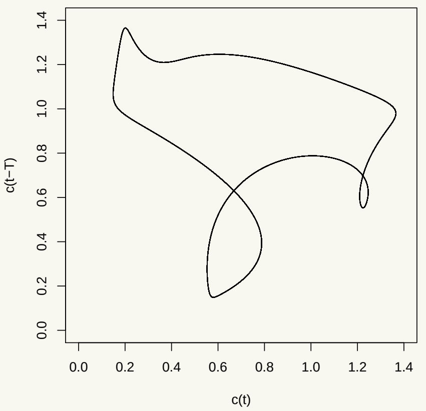
Analýza modelu a numerická řešení

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}c(t) = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

Konkrétní volba: $\Lambda(c) = \lambda c \dfrac{a^m}{a^m + c^m}$, $g = a = 1$, $\lambda = 2$, $T = 2$, $m = 40$







Model s distribuovaným zpožděním

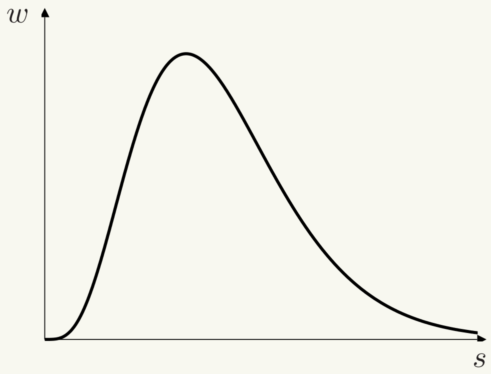
$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\Big(c(t-T)\Big) - gc(t)$$

Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$

$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\left(\int\limits_{-\infty}^{t} c(s)w(t-s)\mathrm{d}s\right) - gc(t)$$

$w(s)$ ... váha, s jakou stav v čase s před aktuálním okamžikem t přispívá k regulaci v čase t

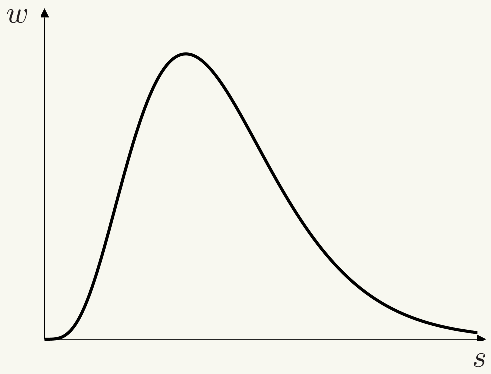


Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$ diskrétní zpoždění

$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\left(\int\limits_{-\infty}^{t} c(s)w(t-s)\mathrm{d}s\right) - gc(t)$$ distribuované zpoždění

$w(s)$ . . . váha, s jakou stav v čase s před aktuálním okamžikem t přispívá k regulaci v čase t



Model s distribuovaným zpožděním

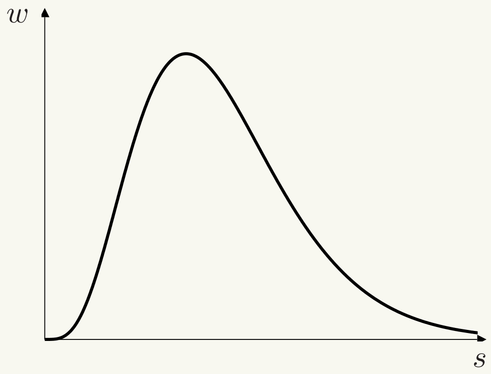
$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$ diskrétní zpoždění

$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\left(\int_{-\infty}^{t} c(s)w(t-s)\mathrm{d}s\right) - gc(t)$$ distribuované zpoždění

$w(s)$ ... váha, s jakou stav v čase s před aktuálním okamžikem t přispívá k regulaci v čase t

Volba: $w(s) = g_a^p(s) = \dfrac{a^p}{\Gamma(p)} s^{p-1} \mathrm{e}^{-as}$ hustota Γ rozdělení, střední hodnota $\dfrac{p}{a}$

rozptyl $\dfrac{p}{a^2}$



Model s distribuovaným zpožděním

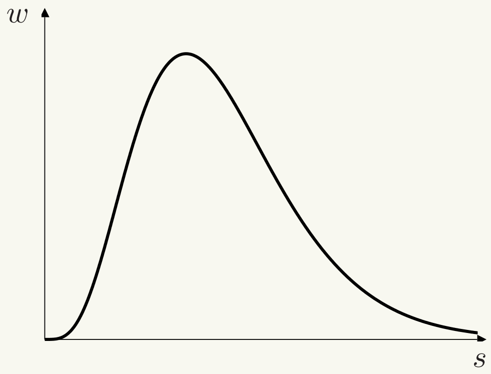
$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$ diskrétní zpoždění

$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\left(\int_{-\infty}^{t} c(s)w(t-s)\mathrm{d}s\right) - gc(t)$$ distribuované zpoždění

$w(s)\ldots$ váha, s jakou stav v čase s před aktuálním okamžikem t přispívá k regulaci v čase t

Volba: $$w(s) = g^n_{n/T}(s) = \left(\frac{n}{T}\right)^n \frac{s^{n-1}}{(n-1)!}\exp\left(-\frac{ns}{T}\right),$$ střední hodnota T

rozptyl $\frac{T^2}{n}$



Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$ diskrétní zpoždění

$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\left(\int\limits_{-\infty}^{t} c(s)w(t-s)\mathrm{d}s\right) - gc(t)$$ distribuované zpoždění

$w(s)$ ... váha, s jakou stav v čase s před aktuálním okamžikem t přispívá k regulaci v čase t

Volba: $$w(s) = g^n_{n/T}(s) = \left(\frac{n}{T}\right)^n \frac{s^{n-1}}{(n-1)!}\exp\left(-\frac{ns}{T}\right),$$ střední hodnota T

rozptyl $\frac{T^2}{n}$

$$\int\limits_{-\infty}^{t} c(s)w(t-s)\mathrm{d}s = \int\limits_{0}^{\infty} c(t-s)w(s)\mathrm{d}s$$

Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t)$$ diskrétní zpoždění

$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\left(\int_{-\infty}^{t} c(s)w(t-s)\mathrm{d}s\right) - gc(t)$$ distribuované zpoždění

$w(s)$ ... váha, s jakou stav v čase s před aktuálním okamžikem t přispívá k regulaci v čase t

Volba: $$w(s) = g^n_{n/T}(s) = \left(\frac{n}{T}\right)^n \frac{s^{n-1}}{(n-1)!} \exp\left(-\frac{ns}{T}\right),$$ střední hodnota T

rozptyl $\dfrac{T^2}{n}$

$$\int_{-\infty}^{t} c(s)w(t-s)\mathrm{d}s = \int_{0}^{\infty} c(t-s)w(s)\mathrm{d}s$$

$$\lim_{n\to\infty} \int_{0}^{\infty} c(t-s)w(s)\mathrm{d}s = c(t-T)$$

Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t) \qquad \frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\left(\int\limits_{-\infty}^{t} c(s) g^n_{n/T}(t-s)\mathrm{d}s\right) - gc(t)$$

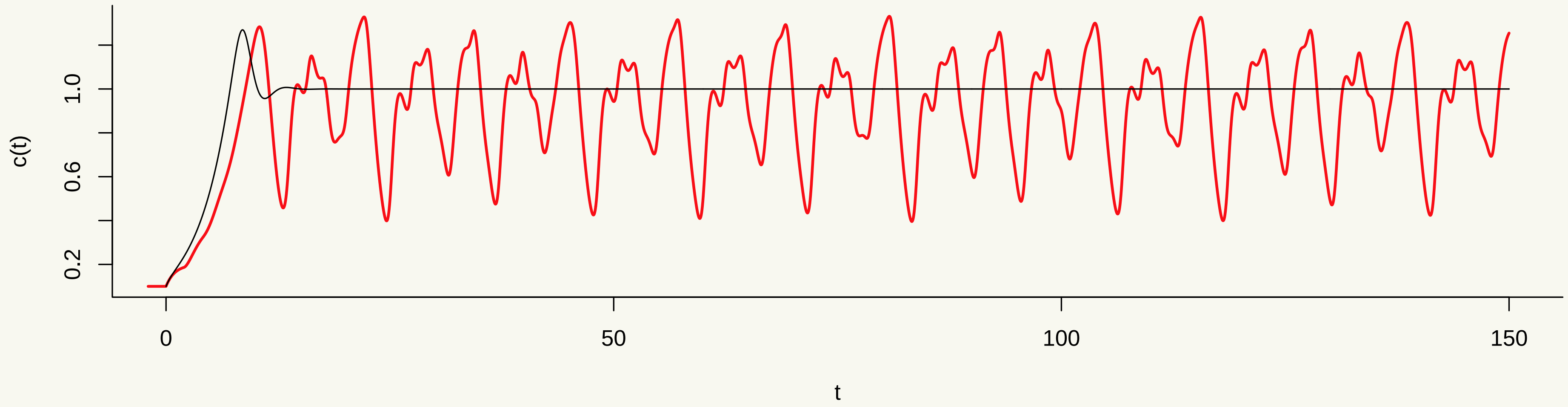
$$\Lambda(c) = \frac{2c}{1+c^9}, \quad T = 2, \quad g = 1$$

Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t) \qquad \frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\left(\int_{-\infty}^{t} c(s) g^{n}_{n/T}(t-s)\,\mathrm{d}s\right) - gc(t)$$

$$\Lambda(c) = \frac{2c}{1+c^9}, \quad T = 2, \quad g = 1$$

$n = 1$, $\sigma^2 = 4$

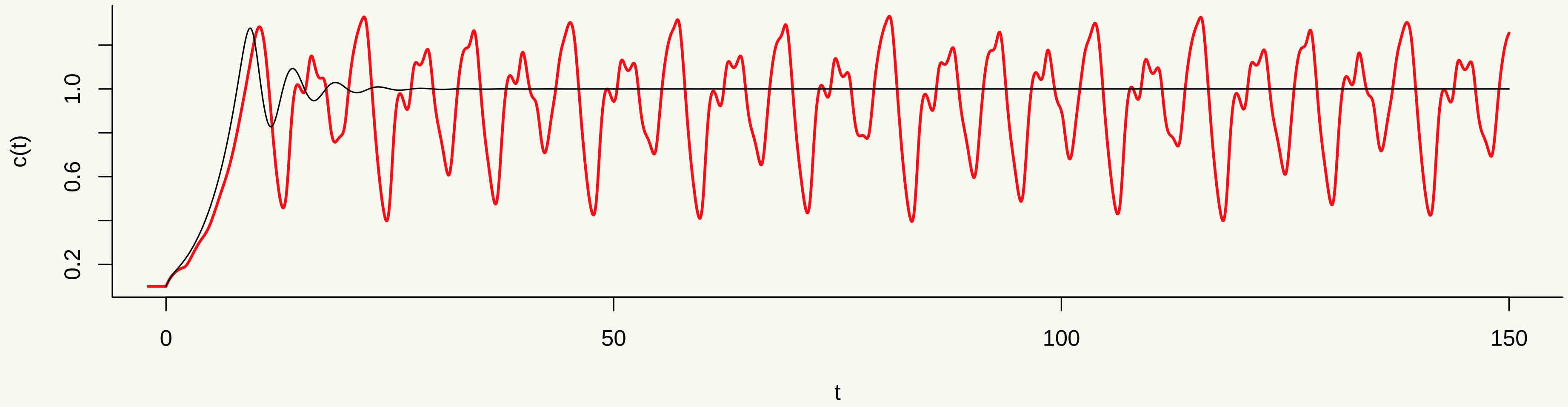


Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t) \qquad \frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\left(\int_{-\infty}^{t} c(s) g^{n}_{n/T}(t-s)\,\mathrm{d}s\right) - gc(t)$$

$$\Lambda(c) = \frac{2c}{1+c^9}, \quad T = 2, \quad g = 1$$

$n = 2$, $\sigma^2 = 2$

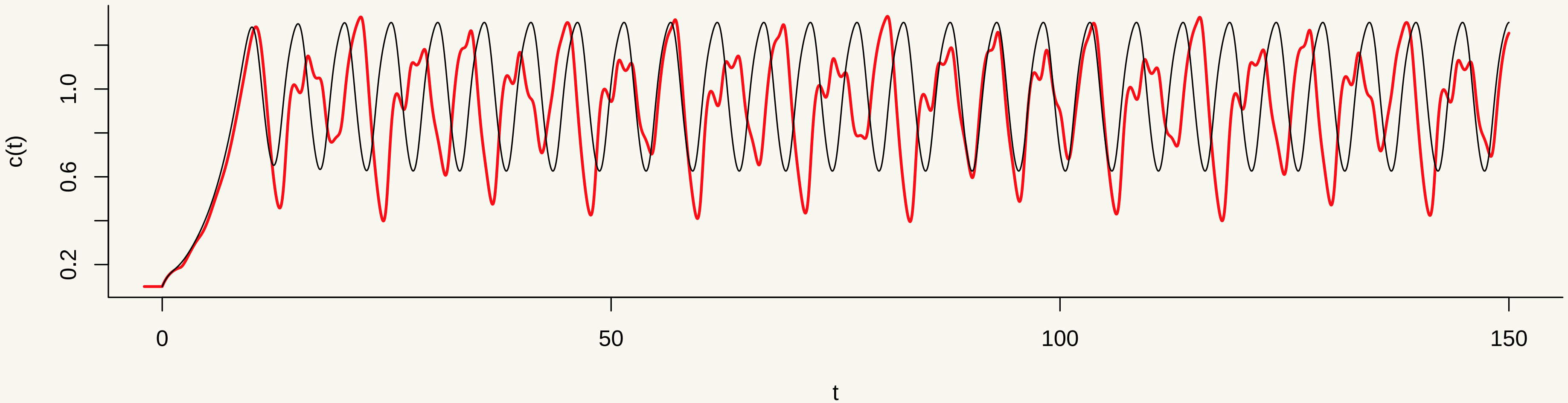


Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t) \qquad \frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\left(\int_{-\infty}^{t} c(s) g^{n}_{n/T}(t-s)\mathrm{d}s\right) - gc(t)$$

$$\Lambda(c) = \frac{2c}{1+c^9}, \quad T = 2, \quad g = 1$$

$n = 5$, $\sigma^2 = 0.8$

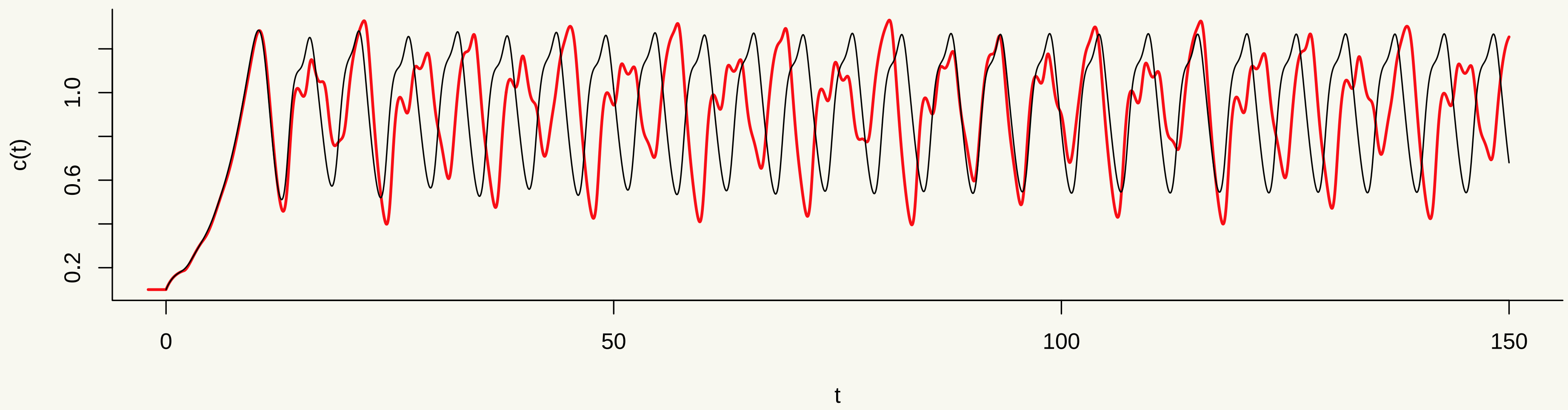


Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t) \qquad \frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\left(\int_{-\infty}^{t} c(s) g^{n}_{n/T}(t-s)\mathrm{d}s\right) - gc(t)$$

$$\Lambda(c) = \frac{2c}{1+c^9}, \quad T = 2, \quad g = 1$$

$n = 20$, $\sigma^2 = 0.2$

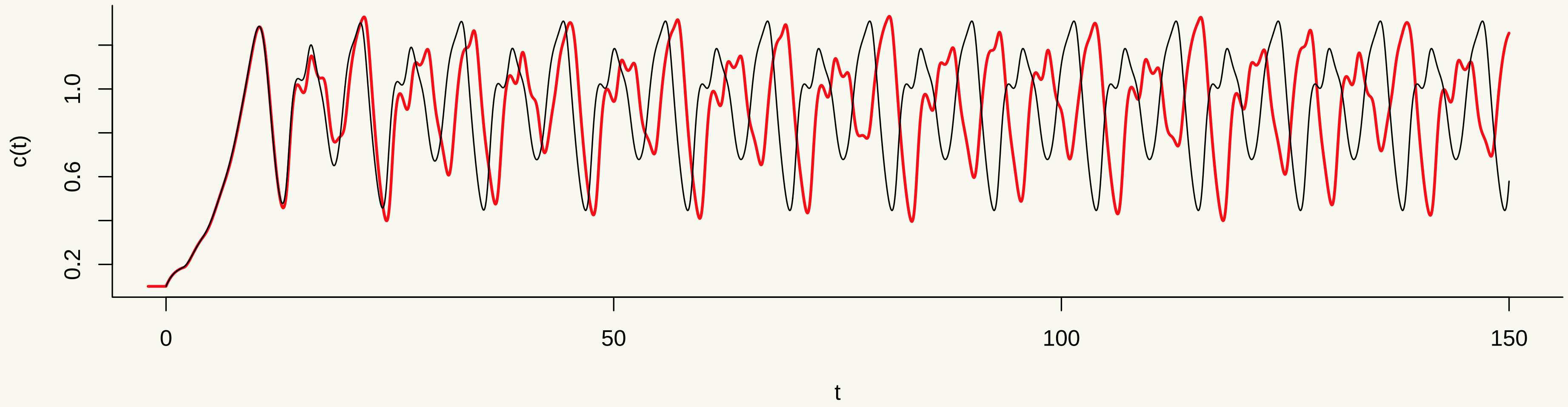


Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t) \qquad \frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\left(\int_{-\infty}^{t} c(s) g^{n}_{n/T}(t-s)\mathrm{d}s\right) - gc(t)$$

$$\Lambda(c) = \frac{2c}{1+c^9}, \quad T = 2, \quad g = 1$$

$n = 50$, $\sigma^2 = 0.08$



Model s distribuovaným zpožděním

$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\big(c(t-T)\big) - gc(t) \qquad \frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = \Lambda\left(\int_{-\infty}^{t} c(s) g^{n}_{n/T}(t-s)\mathrm{d}s\right) - gc(t)$$

$$\Lambda(c) = \frac{2c}{1+c^9}, \quad T = 2, \quad g = 1$$

$n = 150$, $\sigma^2 = 0.0267$