

Matematický model relaps-remitentnej a primárne progresívnej sklerózy multiplex (Multiple Sclerosis)

Natália Komorníková

Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy, Bioinformatika

Abstract

Skleróza multiplex (MS) je autoimunitné neurodegeneratívne ochorenie postihujúce najmä ženy. Príčinou tohto ochorenia je demyelinizácia nervových axónov sprostredkovaná pacientovi vlastným imunitným systémom. Bez liečby toto ochorenie vedie v priebehu rokov až dekád k neschopnosti chôdze a až k invalidite. Sklerózu multiplex je doposiaľ nemožné vyliečiť, ale existujú protizápalové liečby, ktoré pacientom oddiaľujú ťažkosti súvisiace s týmito ochorením. To sú napríklad - problémy s videním, brnenie v končatinách, problémy s chôdzou, problémy s koordináciou atď. Napriek zvyšujúcej sa miere výskytu tohto ochorenia neexistuje príliš veľa matematických modelov, ktoré by sa venovali jeho problematike. V práci je predstavený jednoduchý model sklerózy multiplex (RRSM) zahrňujúci dva podtypy tohto ochorenia - relaps-remitentná a primárne progresívna skleróza multiplex [1, 2].

Úvod

Skleróza multiplex (SM) je ochorenie centrálného nervového systému (CNS), mozgu, sietnice a miechy, pri ktorom imunitný systém napáda ochranný povlak okolo nervových axónov - myelín. Po celom svete týmto ochorením trpí až 2.8 milióna ľudí [1, 3].

Imunológia SM je zložitá a stále existuje mnoho nezodpovedaných otázok o imunitných dráhach, ktoré sa podieľajú na vzniku alebo progresii tohto ochorenia. Patofyziológia SM je charakterizovaná tvorbou lézií v CNS. Lézie sa tvoria najmä z dôvodu infiltrácie buniek imunitného systému cez hematoencefalitickú bariéru. Táto infiltrácia spôsobuje zápal a následnú demyelinizáciu. V dôsledku toho sa pacientom napríklad aj znižuje objem mozgu. Lézie nevznikajú len v mozgu, ale môžu takisto vznikáť aj na mieche. Pacienti, ktorí majú lézie na mieche mávajú spravidla väčšie problémy s koordináciou [1, 3].

Skleróza multiplex (SM) prebieha u jednotlivých pacientov značne individuálne a s postupom času mení svoj charakter. Na základe spoločných rysov je klasicky delená do 3 základných foriem podľa klinického priebehu [2]:

- **relaps-remitentná (RRSM)** - striedanie relapsov (nové alebo znovu sa objavujúce príznaky trvajúce aspoň 24 hodín bez prítomnosti infekcie) a remisíí.
- **sekundárne progresívna (SPSM)** - plynulá progresia disability po počiatočnom RR štádiu.
- **primárne progresívna (PPSM)** - progresívny priebeh od začiatku ochorenia.

RRSM je najčastejší typ SM postihujúci najväčšie množstvo pacientov po celom svete. V tejto práci navrhujeme a analyzujeme jednoduchý model relaps-remitentnej sklerózy multiplex (RRSM). Model je založený na interakciách rôznych typov buniek imunitného systému vyskytujúcich sa pri tomto ochorení a je prevzatý z práce Elettrey

and Ahmed [2]. V poslednej časti navrhujeme vylepšenia tohto jednoduchého matematického modelu.

Matematický model

Prvé matematické modely na SM boli modely využívajúce kauzálnu inferenciu. Kauzálna inferencia, teda odvodzovanie súvislostí, je proces určovania nezávislého, skutočného účinku určitého javu, ktorý je súčasťou väčšieho systému. Kauzálné modely sú matematické metódy používané na reprezentáciu vzťahov príčiny a následku v rámci systému alebo populácie.

Model od Elettrey and Ahmed [2] sa zaoberá SM na úrovni CNS, aby vysvetlil štádiá progresie a rekurencie tohto ochorenia. Autori tohto článku vytvorili systém troch obyčajných diferenciálnych rovníc (ODEs). Jedna z rovníc pre zdravé mozgové bunky $x(t)$, jedna pre infikované mozgové bunky $y(t)$ a jedna pre škodlivé efektorové bunky $v(t)$ napádajúce zdravé bunky $x(t)$. Rovnice systému modelujú interakcie medzi týmito typmi buniek.

V reálnom živote si pod týmito bunkami môžeme predstaviť bunky imunitného systému ako sú Tcells (lymfocyty), Tregs a bunky vylučujúce nejaké cytokíny.

Rovnice popisujúce systém

$$\frac{dx(t)}{dt} = rx(1-x) - bxv, \quad (1)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = bxv - ay, \quad (2)$$

$$\frac{dv(t)}{dt} = cy - dxv - kv. \quad (3)$$

Tento model zachytáva "všeobecný" vývoj ochorenia. Jednotlivé parametre modelu predstavujú:

- r - rýchlosť rastu zdravých mozgových buniek,
- b - rýchlosť napadnutia zdravých buniek $x(t)$ vírusovými bunkami $v(t)$ sekretovanými infikovanými bunkami $y(t)$,
- c - rýchlosť sekretovania $v(t)$ prostredníctvom $y(t)$,
- a - rýchlosť odumierania infikovaných mozgových buniek $y(t)$,
- d - rýchlosť, akou $x(t)$ ovplyvňuje $v(t)$,
- k - rýchlosť odumierania zlého „efektora“ $v(t)$.

Parametre a, b, c, d, k, r sú kladné konštanty. Očakáva sa, že parameter d nebude vysoký, nakoľko zdravé bunky nevedia zlé efektorové bunky dobre potláčať a dominantné parametre b, r a c sa udržiavajú v oblastiach, kde x, y, v sú nezáporné.

Prvá rovnica (1) predstavuje zmeny počtu zdravých mozgových buniek $x(t)$ v čase.

- Parametre miery rastu x : Člen $rx(1-x)$ modeluje prirodzený rast zdravých buniek. Parameter r mieru rastu počtu zdravých buniek. Faktor $(1-x)$ ich rast obmedzuje. Je to forma logistického rastu - keď je zdravých buniek veľa, rast sa spomalí, pretože začnú súťažiť o zdroje. Ak $x = 1$, rast sa zastaví.
- Výraz $-bxv$ predstavuje úbytok zdravých buniek v dôsledku infekcie vírusom $v(t)$, ktorý vylučujú infikované bunky $y(t)$. V rovnici parameter b predstavuje rýchlosť, ktorou vírus nejakým spôsobom poškodzuje alebo infikuje zdravé bunky.

Druhá rovnica (2) opisuje zmeny počtu infikovaných buniek $y(t)$ v čase.

- Výraz bxv vyjadruje, ako sa počet infikovaných buniek zvyšuje, keď sú zdravé bunky $x(t)$ napadnuté vírusom $v(t)$.
- Výraz $-ay$ predstavuje prirodzenú smrť alebo rozpad infikovaných buniek miery a .

Tretia rovnica (3) opisuje, ako sa množstvo vírusových buniek $v(t)$ mení v čase.

- Výraz cy odpovedá tvorbe vírusových buniek $v(t)$ z infikovaných $y(t)$ v miere c .
- Výraz $-dxv$ predstavuje potlačenie alebo odstránenie vírusu zdravými bunkami $x(t)$. Hoci zdravé bunky bojujú proti vírusu, parameter d je malý, takže ich vplyv je obmedzený.
- Výraz $-kv$ predstavuje prirodzený rozpad alebo smrť vírusových buniek $v(t)$ rýchlosťou k .

Stabilné body systému & analýza stability modelu

Keď položíme derivácie rovníc (1), (2) a (3) rovné 0 a vyriešime výsledný nelineárny algebraický systém pre rovnovážne stavové premenné $\bar{x}, \bar{y}, \bar{v}$, dostaneme body equilibria (stabilné body systému). Našli sa 3 takéto body:

- $E_0 = (0, 0, 0)$
- $E_1 = (1, 0, 0)$, a
- $E_2 =$

$$\left(\frac{ak}{bc-ad}, \frac{rk(bc-ad-ak)}{(bc-ad)^2}, \frac{r(bc-ad-ak)}{b(bc-ad)} \right) \quad (4)$$

[2].

Bod E_2 je vnútorný stabilný bod a existuje len v prípade existencie základného reprodukčného čísla¹:

$$R = \frac{bc}{a(d+k)} \quad (5)$$

Autori práce skúmali stabilitu modelu pomocou Jakobianu v hore zmienených bodoch equilibria.

Pomocou skúmania Jakobianov došli k nasledujúcim záverom:

1. Triviálny bod equilibria E_0 je nestabilný.
2. "Full-healthy" bod equilibria E_1 lokálne asymptoticky stabilný len ak $R < 1$.
3. Bod E_2 je lokálne asymptoticky stabilný ak zmienené R v rovnici (5) je ostro väčšie ako 1. Táto podmienka bude znamenať nestabilitu bodu E_1 .

Výsledky

V analýze modelu sme sa zamerali najmä na sledovanie vývoja počtu rôznych typov buniek v čase a testovanie rôznych parametrov. Takisto sme testovali rôzne počiatočné podmienky, nakoľko v pôvodnom článku píšú, že počiatočné podmienky vývoj v čase nejak neovplyvňujú. To znie prekvapivo, tak sme sa rozhodli otestovať, či to tak naozaj je.

Model je nelineárny a teda nemá explicitné riešenie závislé od času. Nemožno ho teda riešiť analyticky a budeme skúmať len numerické simulácie.

Testovanie rôznych počiatočných podmienok modelu

Typicky závisí riešenie setu ODEs od vybraných počiatočných podmienok. Správanie a trajektória systému takisto bežne závisí od zvolených hodnôt premenných. Vo vybranom článku, podľa ktorého model vytváram píšú, že riešenie sa v závislosti od vybraných počiatočných podmienok nemení. Autori Elettrey and Ahmed používajú vo všetkých simuláciách rovnaké počiatočné podmienky, a to: 0.4, 0.3 a 0.1 pre $x(t)$, $y(t)$ a $v(t)$.

Rozhodla som sa to toto tvrdenie overiť, nakoľko tam k tomu autori nemajú vysvetlenie.

Na obrázku 1 môžeme vidieť vývoj počtu jednotlivých typov buniek v čase pri základných počiatočných podmienkach.

¹ Základné reprodukčné číslo nám udáva, či ochorenie progresuje ($R > 1$) alebo ustupuje ($R < 1$).

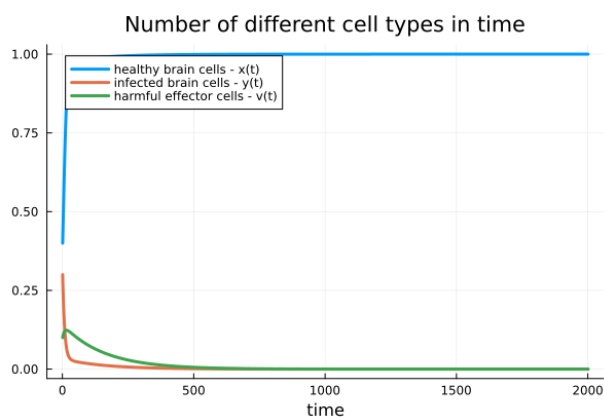


Figure 1: Obrázok ukazuje krivky zdravých mozgových buniek $x(t)$, infikovaných mozgových buniek $y(t)$, a buniek škodlivého efektora/vírusových buniek $v(t)$ za základných počiatkových podmienok ($x = 0.4$, $y = 0.3$, $v = 0.1$) a hodnotách parametrov $r = 1.5$; $b = 0.25$; $a = 1.13$; $c = 0.2$; $d = 0.01$; $k = 0.1$.

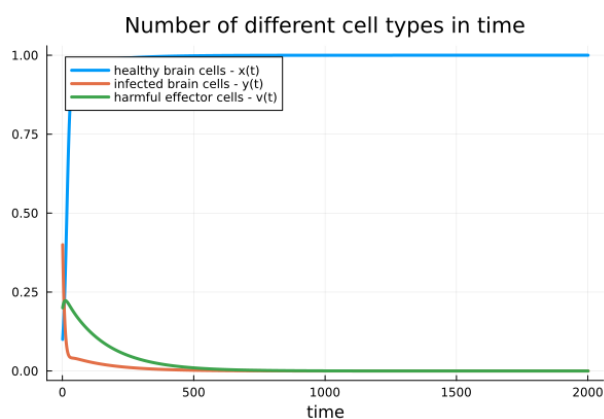


Figure 2: Obrázok ukazuje krivky zdravých mozgových buniek $x(t)$, infikovaných mozgových buniek $y(t)$, a buniek škodlivého efektora/vírusových buniek $v(t)$ za počiatkových podmienok ($x = 0.1$, $y = 0.4$, $v = 0.2$) a hodnotách parametrov $r = 1.5$; $b = 0.25$; $a = 1.13$; $c = 0.2$; $d = 0.01$; $k = 0.1$.

Na obrázku 2 môžeme vidieť vývoj počtu jednotlivých typov buniek v čase pri nových počiatkových podmienkach a to $x = 0.1$, $y = 0.4$ a $v = 0.2$. Tieto počiatkové podmienky boli zvolené náhodne.

Obrázok 3 zobrazuje vývoj počtu jednotlivých typov buniek v čase pri iných počiatkových podmienkach a to $x = 1$ (max), $y = 1$ a $v = 1$. Tieto počiatkové podmienky boli zvolené, aby sme videli ako sa počet bude vyvíjať pri maximálnom možnom množstve všetkých typov buniek na začiatku.

V obrázku 4 môžeme vidieť vývoj počtu jednotlivých typov buniek v čase pri počiatkových podmienkach $x = 0.05$, $y = 0.8$ a $v = 0.5$. Tieto počiatkové podmienky boli zvolené, aby sme videli či zdravé bunky dokážu prežiť tie zlé aj pri veľmi nízkom počiatkovom množstve.

Z obrázkov 1, 2, 3 a 4, pri ktorých som vyskúšala nejaké "extrémne" hodnoty počiatkových podmienok to vyzerá, že nezáleží na počiatkových podmienkach. Počty rôznych

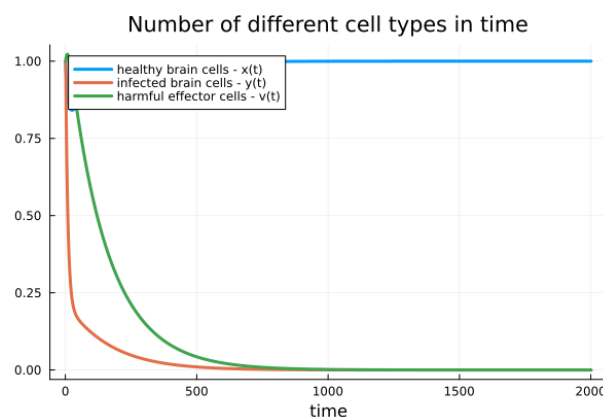


Figure 3: Obrázok ukazuje krivky zdravých mozgových buniek $x(t)$, infikovaných mozgových buniek $y(t)$, a buniek škodlivého efektora/vírusových buniek $v(t)$ za počiatkových podmienok ($x = 1$, $y = 1$, $v = 1$) a hodnotách parametrov $r = 1.5$; $b = 0.25$; $a = 1.13$; $c = 0.2$; $d = 0.01$; $k = 0.1$.

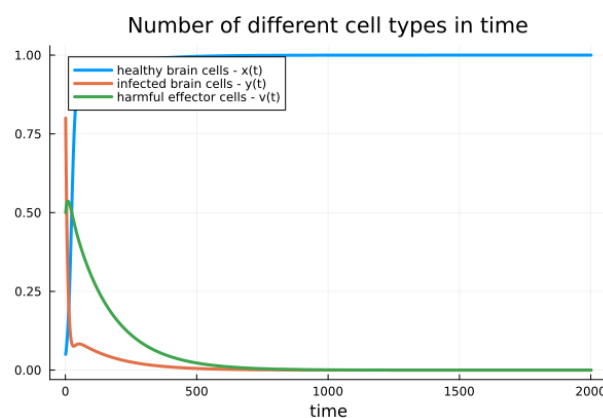


Figure 4: Obrázok ukazuje krivky zdravých mozgových buniek $x(t)$, infikovaných mozgových buniek $y(t)$, a buniek škodlivého efektora/vírusových buniek $v(t)$ za počiatkových podmienok ($x = 0.05$, $y = 0.8$, $v = 0.5$) a hodnotách parametrov $r = 1.5$; $b = 0.25$; $a = 1.13$; $c = 0.2$; $d = 0.01$; $k = 0.1$.

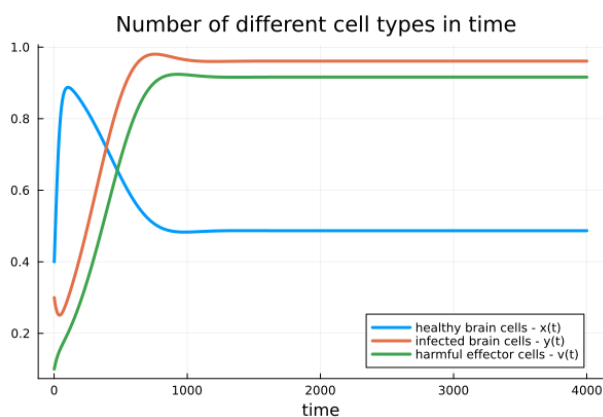


Figure 5: Obrázok ukazuje krivky zdravých mozgových buniek $x(t)$, infikovaných mozgových buniek $y(t)$, a buniek škodlivého efektora/vírusových buniek $v(t)$ za základných počiatkových podmienok ($x = 0.4$, $y = 0.3$, $v = 0.1$) a hodnotách parametrov $r = 0.5$; $b = 0.28$; $a = 0.13$; $c = 0.1$; $d = 0.01$; $k = 0.1$. Podtyp ochorenia PPSM.

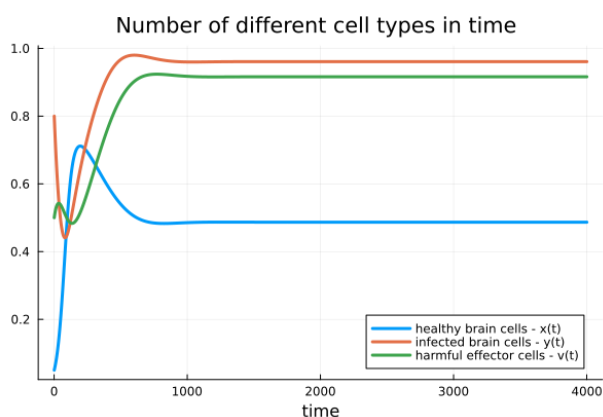


Figure 6: Obrázok ukazuje krivky zdravých mozgových buniek $x(t)$, infikovaných mozgových buniek $y(t)$, a buniek škodlivého efektora/vírusových buniek $v(t)$ za počiatkových podmienok ($x = 0.05$, $y = 0.8$, $v = 0.5$) a hodnotách parametrov $r = 0.5$; $b = 0.28$; $a = 0.13$; $c = 0.1$; $d = 0.01$; $k = 0.1$. Podtyp ochorenia PPSM.

typov buniek sa pri takto zvolených parametroch ($r = 1.5$; $b = 0.25$; $a = 1.13$; $c = 0.2$; $d = 0.01$; $k = 0.1$) vždy ustália na približne rovnakých počtoch a v približne rovnakých pomeroch.

Testovanie rôznych parametrov modelu

V tejto sekcii sa pozrieme na vývoj počtu rôznych buniek pri zmene parametrov modelu. V článku sa pomocou zmeny parametrov dokázali autori dopracovať k dvom typom ochorenia SM a to RISM a PPSM. To isté by sa malo podať aj nám, keďže používame rovnice prevzaté od nich a parametre, ktoré sú popísané v ich práci [2].

PPSM Pri PPSM sa neurologické funkcie na začiatku postupne zhoršujú. Neexistujú žiadne zhoršenia príznakov (nazývané aj relapsy alebo ataky). A nedochádza k uzdraveniu (remisii). To, ako rýchlo choroba postupuje, sa môže

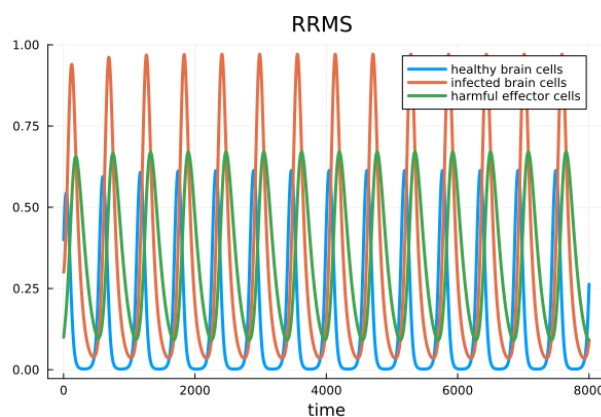


Figure 7: Obrázok ukazuje krivky zdravých mozgových buniek $x(t)$, infikovaných mozgových buniek $y(t)$, a buniek škodlivého efektora/vírusových buniek $v(t)$ za základných počiatkových podmienok ($x = 0.4$, $y = 0.3$, $v = 0.1$) a hodnotách parametrov $r = 0.5$; $a = 0.13$; $b = 1.251$; $c = 0.1$; $d = 0.01$, and $k = 0.1$. Na obrázku vidíme oscilácie, ktoré naznačujú klinické relapsy - RISM.

líšiť. Môžu nastať obdobia, keď je stav stabilný a môžu sa vyskytnúť obdobia krátkodobého zlepšenia. Ale klesajúca neurologická progresia je neustála [4].

Muži a ženy sú týmto typom SM postihnutí rovnomerne. Približne 10 % ľudí s diagnózou SM má PPSM. Ľudia s primárne progresívnou SM začínajú mať príznaky v priemere medzi 35. a 39. rokom života [4].

Na obrázkoch 5 a 6 volíme hodnoty parametrov $r = 0.5$; $a = 0.13$; $b = 0.28$; $c = 0.1$; $d = 0.01$ a $k = 0.1$, ktoré spĺňajú podmienky stabilného bodu E2. Znížili sme teda mieru nárastu počtu zdravých buniek $x(t)$ a takisto to ako rýchlo odumierajú infikované bunky $y(t)$. Ostatné parametre sme príliš nezmenili. Počty buniek konvergujú k stabilnému bodu E2. Hodnota $x(t)$ postupne v čase konverguje k hodnote približne 0.5. V tomto prípade nedochádza ku klinickým relapsom, čo môžeme vidieť na oboch obrázkoch, ale dochádza k atrofii mozgu (prípád PPSM). Ak by dochádzalo k relapsom videli by sme na obrázkoch nejaké oscilácie, kedy sa stav pacienta strieda zo zhoršeného k lepšiemu a opačne.

Pri PPSM si môžeme všimnúť, že infikované a vírusové bunky prebivajú zdravé bunky a teda pacientom sa stav iba zhoršuje a nedochádza k zlepšeniam.

RISM Obrázky 7 a 8 zobrazujú vývoje počtu buniek, ktoré naznačujú klinické relapsy. Môžeme tu vidieť oscilácie, alebo peridocky sa opakujúce peaky všetkých, ale najmä zlých (infikovaných) buniek. Klinické relapsy sú typické pre relaps-remitentnú sklerózu multiplex. Kedy nejaké obdobie pacienti nemajú príznaky, ktoré by nejak ovplyvňovali ich normálny život a potom príde obdobie zhoršenia - ataka/relaps. Pri relapse sa stav pacienta veľmi zhorší, chvíľu trvá kým jeho príznaky odznejú a potom sa pacient znovu navráti do bežného štádia.

Parameter napádania zdravých buniek $x(t)$ - b Parameter rýchlosti útoku na zdravé mozgové bunky $x(t)$, infiko-

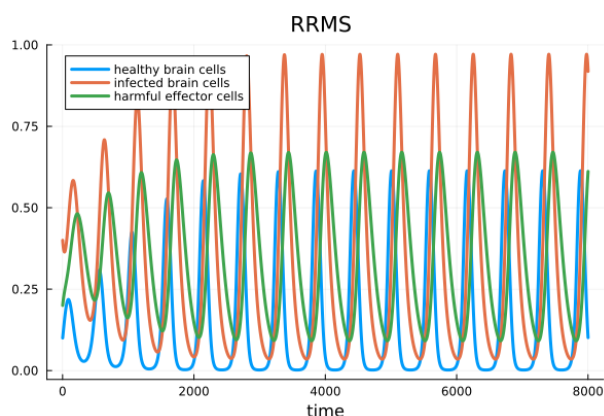


Figure 8: Obrázok ukazuje krivky zdravých mozgových buniek $x(t)$, infikovaných mozgových buniek $y(t)$, a buniek škodlivého efektora/vírusových buniek $v(t)$ za počiatkových podmienok ($x = 0.05$, $y = 0.8$, $v = 0.5$) a hodnotách parametrov $r = 0.5$; $a = 0.13$; $b = 1.251$; $c = 0.1$; $d = 0.01$, and $k = 0.1$. Na obrázku vidíme oscilácie, ktoré naznačujú klinické relapsy - RRSM.

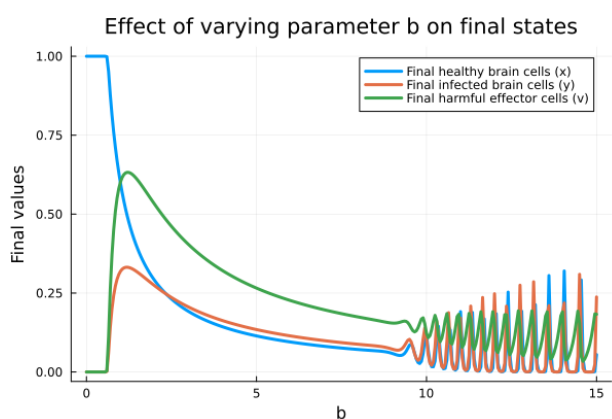


Figure 9: Obrázok ukazuje ako sa menia krivky zdravých mozgových buniek $x(t)$, infikovaných mozgových buniek $y(t)$, a buniek škodlivého efektora/vírusových buniek $v(t)$ za počiatkových podmienok ($x = 0.4$, $y = 0.3$, $v = 0.1$) a hodnotách parametrov $r = 0.5$; $b = 0.28$; $a = 0.13$; $c = 0.1$; $d = 0.01$; $k = 0.1$ s meniacim sa parametrom b .

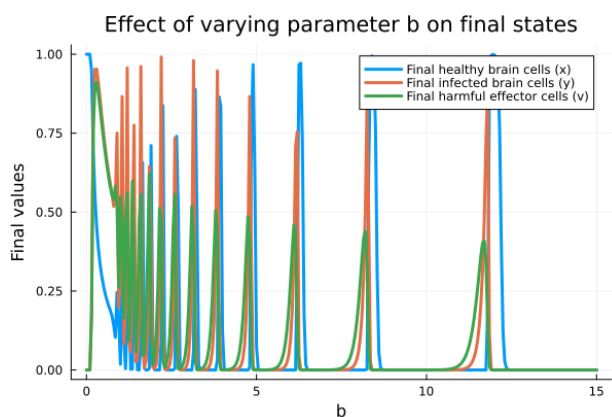


Figure 10: Obrázok ukazuje ako sa menia krivky zdravých mozgových buniek $x(t)$, infikovaných mozgových buniek $y(t)$, a buniek škodlivého efektora/vírusových buniek $v(t)$ za počiatkových podmienok ($x = 0.4$, $y = 0.3$, $v = 0.1$) a hodnotách parametrov $r = 1.5$; $a = 1.13$; $c = 0.2$; $d = 0.01$; $k = 0.1$ s meniacim sa parametrom b .

vaných mozgových buniek $y(t)$ a škodlivých efektorov $v(t)$ je zobrazený na obrázku 9. Týmto obrázkom chceme skontrolovať kvalitatívne správanie rôznych typov buniek pri zmene parametru b . Začneme so základným počiatkovým bodom $(0.4, 0.3, 0.1)$ ako na všetkých predchádzajúcich obrázkoch a zafixujeme parametre $r = 0.5$, $a = 0.13$, $c = 0.1$, $d = 0.01$ a $k = 0.2$. Poznamenávame, že pre rozsah $0 < b < \text{cca } 1$ je systém stabilný v zdravom stave $E1 = (1, 0, 0)$. S rastúcim parametrom b ($1 < b < 9$) sa objavuje vnútorný stav $E2$ (x, y, v) prípad PPSM. Pre interval $b > 9$ začína správanie oscilovať a objavuje sa tretí prípad RRSM. Po tejto hodnote začína chaos a choroba začína ďalšie ťažké štádium.

Na obrázku 10 si môžeme všimnúť zaujímavé oscilácie. O týchto osciláciách autori článku nepíšu nič. Píšu len o tých s použitím predchádzajúcich parametrov, kde zmenu x , y a v takisto sledujeme pri zmene parametru b na obrázku 9.

Diskusia

Navrhnutý model dokázal vhodne simulovať ochorenie sklerózy multiplex pre RRSM a PPSM. Analýzou stability sme reprodukovali podmienky, za ktorých sa dosiahla stabilná alebo oscilačná dynamika ochorenia. Zistilo sa, že oscilácie modelu vznikajú v dôsledku matematickej nestability a mohli by byť reprezentatívne pre relapsy, ako napríklad pri RRSM. Zahŕnutie explicitného pôsobenia imunitných buniek do tohto modelu by mohlo pomôcť pochopiť, za akých biologických podmienok vznikajú tieto oscilácie.

Ako by sme popísaný model vedeli vylepšiť?

Prvé rozšírenie, ktoré mi napadá je do modelu zahrnúť nejakú liečbu. Dala by sa sem pridať nejaká štvrtá populácia, ktorá by bola "dobrá" efektor (liečba) a ničila by populáciu infikovaných ($y(t)$) a populáciu zlých efektorov ($v(t)$). K tomu by sa samozrejme museli pridať aj nové parametre, ktoré by určovali mieru účinku tejto populácie na tie ostatné.

Ďalšie rozšírenie tohto modelu by mohlo byť pridaním viac rovníc, ktoré by zachytávali špecifické interakcie imunitných buniek CNS. Napríklad by sa dala pridať populácia buniek $v(t)$ do rovnice (1), čo by fungovalo ako antigén-prezentujúce bunky, Tregs, Teff a antigén.

Ďalej by sa dal vytvoriť systém ODEs, ktorý by sa nepozeral len na rôzne populácie buniek, ale zachytával by zmeny objemu nervových buniek - axónov v mozgu/mieche v čase. V takomto modeli by sa dala zahrnúť ako demyelinizácia, tak aj remyelinizácia (t.j. obnova ochranného obalu axónov) a kompletná strata axónov. Do takéhoto modelu by sme vedeli priamo zahrnúť nejaké klinické dáta pacientov ako napríklad Expanded Disability Status Score (EDSS), ktoré nám udáva ako veľmi zle sú na tom pacienti. EDSS 1 je najnižšie postihnutie a EDSS 10 je hodnota, pri ktorej je pacient pripútaný na invalidný vozík.

Čo sa týka analýzy modelu, mohlo by byť zaujímavé

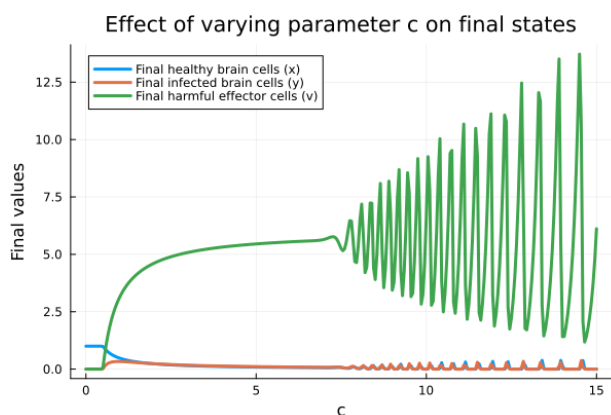


Figure 11: Obrázok ukazuje ako sa menia krivky zdravých mozgových buniek $x(t)$, infikovaných mozgových buniek $y(t)$, a buniek škodlivého efektora/vírusových buniek $v(t)$ za počiatkových podmienok ($x = 0.4$, $y = 0.3$, $v = 0.1$) a hodnotách parametrov $r = 1.5$; $a = 1.13$; $b = 0.25$; $d = 0.01$; $k = 0.1$ s meniacim sa parametrom c .

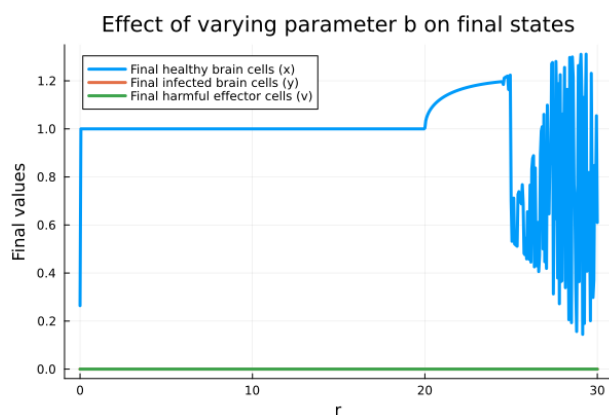


Figure 12: Obrázok ukazuje ako sa menia krivky zdravých mozgových buniek $x(t)$, infikovaných mozgových buniek $y(t)$, a buniek škodlivého efektora/vírusových buniek $v(t)$ za počiatkových podmienok ($x = 0.4$, $y = 0.3$, $v = 0.1$) a hodnotách parametrov $c = 0.2$; $a = 1.13$; $b = 0.25$; $d = 0.01$; $k = 0.1$ s meniacim sa parametrom r .

sledovať vývoj ochorenia pri zmene iných parametrov ako b (Obrázky 9 a 10). Tento postup som s niektorými parametrami skúšala - viz Obrázky 12 - zmena parametru c (rýchlosť sekretovania $v(t)$ prostredníctvom $y(t)$) a 11 - zmena parametru r (rýchlosť rastu zdravých mozgových buniek).

Pri zmene parametru r - rýchlosti rastu zdravých mozgových buniek môžeme sledovať očakávaný nárast počtu zdravých buniek, ale potom neočakávaný silný úpadok a následné oscilácie. Nevieť posúdiť, akému javu by to mohlo odpovedať (viz Obrázok 11).

Pri zmene parametru c - rýchlosti sekretovania $v(t)$ prostredníctvom $y(t)$ môžeme sledovať očakávaný nárast počtu zlých vírusových buniek a znovu následné výrazné oscilácie počtu $v(t)$ a malé oscilácie populácií buniek $x(t)$ a $y(t)$. Tu takisto neviem posúdiť, akému javu by to mohlo odpovedať (viz Obrázok 12).

Celkovo je tento model jednoduchý, robustný a pekne modeluje vývoj ochorenia sklerózy multiplex.

Metódy

Model je postavený podľa modelu z práce [2] obecně simulujúcom vývoj ochorenia SM. Tento model sme zvolili práve vďaka jeho obecnosti a nezávislosti na konkrétnych klinických dátach. Samozrejme by bolo zaujímavejšie použiť model, ktorý by využíval aj nejaké klinické dáta.

Model je založený na troch jednoduchých diferenciálnych rovniciach - ODEs a pozeráme sa len na vývoj v čase a nie v priestore. Parametre modelu použité pri rôznych simuláciách sú taktiež prevzaté z práce [2] a sú vždy popísané pod obrázkami.

Simuláciu vykonávame vlastnou funkciou *simulate*, ktorá simuluje dynamiku biologického systému v čase na základe systému diferenciálnych rovníc. Tieto rovnice

modelujú interakcie medzi tromi rôznymi typmi buniek: zdravými mozgovými bunkami (x), infikovanými mozgovými bunkami (y) a škodlivými efektorovými bunkami (v). Funkcia numericky simuluje vývoj bunkových populácií počas určitého časového obdobia (do času *stop_t*) pomocou iteračnej metódy, konkrétne jednoduchého prístupu s časovým krokom (Eulerova metóda).

Parametre funkcie *simulate*

- **p**: súbor parametrov, ktoré ovplyvňujú dynamiku systému. Parametre zahŕňajú miery, ako je miera rastu zdravých buniek, miera napadnutia škodlivých buniek, miera smrti infikovaných buniek a iné. Tieto miery ovplyvňujú, ako na seba bunky v priebehu času vzájomne pôsobia.
- **i**: Počiatkové podmienky, ktoré predstavujú počiatkové populácie zdravých mozgových buniek (x), infikovaných mozgových buniek (y) a škodlivých efektorových buniek (v).
- **stop_t**: Celkový čas, počas ktorého bude simulácia prebiehať - koncový bod simulácie.
- **delta_t**: Časový krok simulácie, ktorý riadi detailnosť simulácie. Menšie hodnoty *delta_t* vedú k presnejším simuláciám, ale ich výpočet trvá dlhšie.

Simulácie sme vytvárali s použitím programu Julia [5].

Doplnkové materiály

Elektronická verzia práce je dostupná na adrese https://github.com/komorn/simple_multiple_sclerosis_model.git

References

- [1] Georgia Weatherley et al. “Could mathematics be the key to unlocking the mysteries of multiple sclerosis?” In: *Bulletin of Mathematical Biology* 85.8 (2023), p. 75.
- [2] MF Elettrey and E Ahmed. “A simple mathematical model for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)”. In: *Medical Hypotheses* 135 (2020), p. 109478.
- [3] Dominika Št’astná. “Roztroušená skleróza-klinické a paraklinické markery pro sledování aktivity nemoci a faktory ovlivňující její prběh”. In: (2023).
- [4] David H Miller and Siobhan M Leary. “Primary-progressive multiple sclerosis”. In: *The Lancet Neurology* 6.10 (2007), pp. 903–912.
- [5] Jeff Bezanson et al. “Julia: A fast dynamic language for technical computing”. In: *arXiv preprint arXiv:1209.5145* (2012).