

Spis treści

1.	<i>Wstęp</i>	1
1.1	Cele pracy	1
1.1.1	Cel bezpośredni	1
1.1.2	Cele pośrednie	1
1.2	Układ pracy	2
2.	<i>Wprowadzenie teoretyczne</i>	3
2.1	Funkcjonowanie układu hormonalnego tarczycy	3
2.2	Symptomy	4
2.3	Czynniki ryzyka	4
2.4	Diagnoza choroby	5
2.5	Leczenie	5
3.	<i>Metodologia</i>	7
3.1	Założenia modelu	7
3.2	Funkcje stanu	7
3.3	Model matematyczny	8
3.4	Parametry modelu	9
3.5	Warunki początkowe modelu	11
3.6	Dane do symulacji	11
3.7	Stabilność układu	12
3.7.1	Twierdzenie	12
3.7.2	Analiza stabilności modelu	13
4.	<i>Część konstrukcyjna/Specyfikacja wewnętrzna</i>	16
4.1	Klasy aplikacji	16
4.2	Przepływ danych w aplikacji	17
4.3	Metody utworzonego programu	18
4.4	Wykorzystane funkcje programu Matlab	21
5.	<i>Instrukcja obsługi/Specyfikacja zewnętrzna</i>	24
5.1	Okno główne aplikacji	24
5.1.1	Wybór pacjenta	24
5.1.2	Wybór parametrów symulacji	24
5.1.3	Warunki początkowe	25

5.1.4	Symulacja	25
5.2	Okno wyników symulacji	25
5.2.1	Graficzne przedstawienie wyników symulacji	26
5.2.2	Portrety fazowe oraz szczegóły symulacji	27
6.	<i>Rezultaty</i>	33
6.1	Wstępne porównanie pacjentów	33
6.2	Pacjent numer 20	33
6.3	Pacjent numer 31	38
6.4	Pacjent numer 55	38
6.5	Pacjent numer 70	39
6.6	Porównanie zapotrzebowania na lek	39
7.	<i>Wnioski</i>	41
8.	<i>Podsumowanie</i>	43
	<i>Bibliografia</i>	44

Spis rysunków

2.1	Pętla sprzężenia zwrotnego, poprawnie działającej gospodarki hormonalnej tarczycy [3].	3
2.2	Schemat hamowania nadmiernej produkcji hormonów tarczycowych T3 oraz T4, spowodowanej odpowiedzią autoimmunologiczną, poprzez podanie leku przeciwtarczycowego [3].	6
4.1	Klasa StartData.	17
4.2	Klasa Simulation.	18
4.3	Klasa SimulationResult.	18
5.1	Okno główne aplikacji.	25
5.2	Wybór pacjenta.	26
5.3	Lista wyboru pacjenta.	26
5.4	Konfiguracja symulacji bez leczenia.	27
5.5	Konfiguracja zaawansowanego leczenia.	27
5.6	Przykładowe warunki początkowe.	27
5.7	Okno modalne oczekiwania na obliczenia.	28
5.8	Okno wyników symulacji.	28
5.9	Przykładowe przebiegi czasowe rozwiązań modelu dla wskazanego w tytule schematu terapii.	29
5.10	Narzędzie edycji wykresów.	30
5.11	Zapisane w katalogu pliki wyników symulacji.	30
5.12	Przykładowy wykres zależności TS(MMI).	31
5.13	Szczegóły symulacji oraz wyznaczone wartości własne Jacobianu w punkcie stacjonarnym dla przypadku braku terapii.	32
6.1	Porównanie poziomów FT4 i TRAb analizowanych pacjentów.	34
6.2	Symulacja pacjenta nr 20 bez leczenia, trwająca 10 dni.	34
6.3	Symulacja pacjenta nr 20, leczonego 30 mg leku, przez jeden dzień.	35
6.4	Symulacja pacjenta nr 20, leczonego 30 mg leku, przez 120 dni.	35
6.5	Symulacja pacjenta nr 20 podczas leczenia i odstawienia leku.	36
6.6	Symulacja dla pacjenta nr 20, przykładowa terapia, odstawienie i wznowienie terapii.	37
6.7	Symulacja dla pacjenta nr 20, sugerowana 12-miesięczna terapia.	37
6.8	Symulacja dla pacjenta nr 31, sugerowana 18-miesięczna terapia.	38
6.9	Symulacja pacjenta nr 55, sugerowana 12-miesięczna terapia.	39

6.10 Symulacja dla pacjenta nr 70, sugerowana 14-miesięczna terapia.	40
6.11 Porównanie zapotrzebowania na lek pacjentów.	40

Spis tabel

3.1	Parametry wejściowe układu równań różniczkowych [3].	10
3.2	Parametry modelu 3.1 wybranych pacjentów [3].	12
4.1	Klasy aplikacji.	16

1. Wstęp

Choroba Gravesa jest najczęstszą, idiopatyczną formą nadczynności tarczycy. To choroba autoimmunologiczna, powodowana nadaktywnością przeciwciał przeciw-tarczycowych (TRAb). Imitują one działanie hormonu TSH, stymulując receptory TSH (TSHR). Efektem jest nadprodukcja hormonów tarczycy: trójiodotyroniny (T3) i tyroksyny (T4) [9]. W konsekwencji prowadzi to do nadczynności tarczycy. Przyczyna choroby nie jest znana.

Standardowe leczenie choroby Gravesa obejmuje terapię lekami przeciw-tarczycowymi (*antithyroid drugs* - ATD). Jednym z nich jest metimazol (MMI), który hamuje działanie enzymu, odpowiadającego za syntezę hormonów tarczycy. Taka terapia skutkuje obniżeniem hormonów T3 i T4, jednak często nie zabezpiecza przed reemisją choroby.

1.1 Cele pracy

1.1.1 Cel bezpośredni

Celem bezpośrednim pracy jest wsparcie lekarzy w leczeniu choroby autoimmunologicznej Gravesa, poprzez opracowanie spersonalizowanego leczenia, które prowadzi do zmniejszenia ilości przyjmowanego przez pacjenta leku lub obniża ryzyko reemisji.

1.1.2 Cele pośrednie

Cele pośrednie pracy to:

- stworzenie aplikacji okienkowej, ułatwiającej dobór spersonalizowanej terapii,
- przeprowadzenie szeregu symulacji używając do tego celu danych z badań prawdziwych pacjentów,
- wyznaczenie optymalnych terapii dla konkretnych pacjentów,
- zastosowanie modelu matematycznego odzwierciedlającego właściwe funkcje układu hormonalnego,
- opieranie się na dostępnych danych lub możliwych do wykonania badaniach
- zaadoptowanie modelu do pacjenta, bez potrzeby obserwacji postępów terapii,
- zaznajomienie się z naturą problemu i potrzebami.

1.2 Układ pracy

W pierwszej części pracy zostało przedstawione wprowadzenie do układu hormonalnego tarczycy. Omówiono kluczowe kwestie dotyczące choroby Gravesa, takie jak: symptomy, czynniki ryzyka, diagnoza oraz leczenie, ze szczególnym uwzględnieniem terapii lekami przeciwtarczycowymi.

Następnie omówiono model matematyczny użyty do symulacji terapii dla pacjentów. Opisano założenia modelu, parametrów oraz funkcji stanu. Załączono tabelę z danymi, użytymi do symulacji. Przywołano twierdzenie oraz przeprowadzono analizę stabilności punktu stacjonarnego układu równań różniczkowych.

W kolejnej części pracy przedstawiono specyfikację wewnętrzną i zewnętrzną utworzonego narzędzia pracy jakim jest aplikacja okienkowa. Wymieniono w nim klasy aplikacji, przepływ danych pomiędzy modułami, omówiono utworzone metody oraz wykorzystane metody wbudowane w program MATLAB. Napisano instrukcję obsługi programu wraz z wycinkami ekranów pokazującymi funkcje i okna aplikacji. Szczegółowo omówiono możliwości programu.

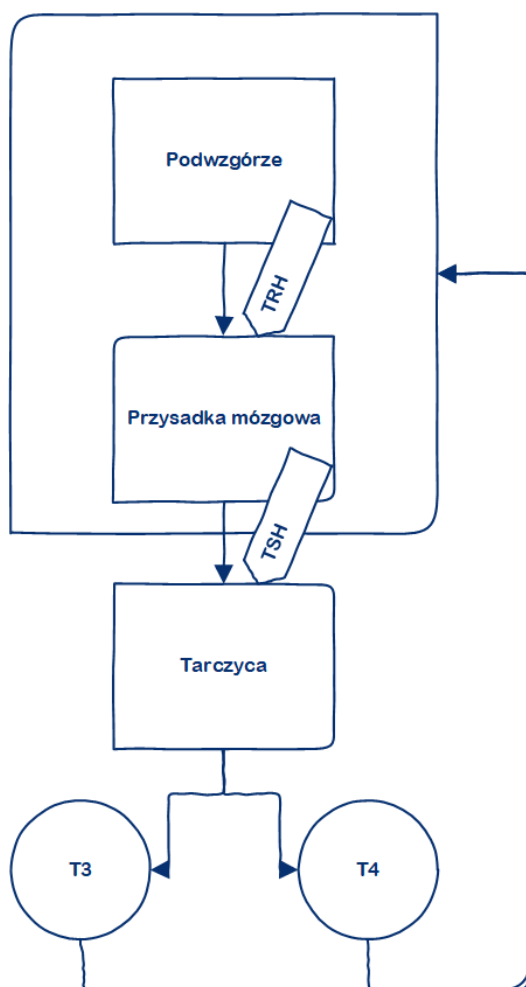
Następnie symulowano reakcję organizmu na podanie leku. Omówiono przypadki 4 pacjentów. Przedstawiono sugerowane przez autora pracy terapie dla każdego z nich oraz porównano ich zapotrzebowanie na lek.

Na ostatnich stronach znalazły się wnioski, nasuwające się po analizie symulacji dla pacjentów oraz podsumowanie całej pracy.

2. Wprowadzenie teoretyczne

2.1 Funkcjonowanie układu hormonalnego tarczycy

Działanie gospodarki hormonalnej tarczycy opisywane jest za pomocą pętli sprzężenia zwrotnego [8]. Stężenie hormonów tarczycowych jest sterowane przez centralny układ nerwowy.



Rys. 2.1: Pętla sprzężenia zwrotnego, poprawnie działającej gospodarki hormonalnej tarczycy [3].

Podwzgórze produkuje tyreoliberynę (TRH), która uwalnia wyprodukowaną i zgazynowaną w przysadce mózgowej tyreotropinę (TSH). Jest ona wydzielana do gruczołów dokrewnych, w tym do gruczołu tarczycy, w którym powoduje wytwarzanie hormonów tarczycowych trójiodotyroniny (T3) i tyroksyny (T4). Wysoki poziom T3 i T4 hamuje wytwarzanie TSH, wykazując ujemne sprzężenie zwrotne (Rys. 2.1).

W chorobie Gravesa, przeciwciała przeciwtarczycowe TRAb imitują działanie hormonu TSH, pochodzącego z przysadki mózgowej, aktywując produkcję hormonów tarczycowych [3]. W efekcie powstaje nadprodukcja hormonów tarczycowych T3 i T4, przy jednocześnie niskim poziomie TSH.

2.2 Symptomy

Hormony tarczycowe mają wpływ na wiele układów w całym organizmie, dlatego objawy i symptomy wywołane chorobą Gravesa mogą mieć szeroki zakres oraz znaczący wpływ na funkcjonowanie całego organizmu. Najczęstsze objawy to [8]:

- niepokój i nerwowość,
- drobne drżenie rąk i palców,
- zwiększona wrażliwość na ciepło, potliwość,
- utrata wagi, pomimo normalnych nawyków żywieniowych,
- powiększenie się gruczołów tarczycowych,
- zmiany w cyklach miesięczkowych,
- zaburzenia erekcji lub libido,
- częste wypróżnienia,
- wylupiate oczy,
- zmęczenie,
- cienka, czerwona skóra na łydkach lub wierzchołkach stóp,
- szybkie lub nieregularne bicie serca.

2.3 Czynniki ryzyka

Choroba Gravesa może wystąpić u każdego człowieka, jednak niektóre czynniki zwiększają prawdopodobieństwo jej wystąpienia [8]:

- uwarunkowania genetyczne, ponieważ często jest dziedziczona;
- płeć, częściej występuje u kobiet, niż u mężczyzn;

- wiek, pojawia się najczęściej przed 40 rokiem życia;
- zaburzenia układu immunologicznego, występuje z innymi zaburzeniami układu immunologicznego, takimi jak cukrzyca pierwszego stopnia czy reumatoidalne zapalenie stawów;
- emocjonalny lub fizyczny stres;
- ciąża lub niedawny poród;
- palenie papierosów, które może wpływać na układ autoimmunologiczny.

2.4 Diagnoza choroby

Istnieje kilka sposobów diagnozowania nadczynności tarczycy oraz jej specyficznej odmiany, jaką jest choroba Gravesa. Najczęściej stosowane to:

- *Test fizyczny.* Lekarz sprawdza, czy oczy są podrażnione i wystające, a gruczoł tarczycowy jest powiększony. Choroba Gravesa zwiększa metabolizm, dlatego lekarz bada puls i ciśnienie krwi.
- *Badanie krwi.* Badanie mające na celu ustalenie poziomu TSH w krwi oraz hormonów tarczycowych. Prawidłowy poziom TSH korelujący z wysokim poziomem T4 w formie wolnej (FT4), może świadczyć o nadczynności tarczycy. Dodatkowe badanie ilości przeciwciał przeciw tarczycowym TRAb, pozwala zdiagnozować chorobę Gravesa. Wysoki poziom TRAb i FT4 świadczą o podłożu autoimmunologicznym choroby, czyli chorobie Gravesa [3].
- *Badanie przyswajalności radioaktywnego jodu.* Organizm potrzebuje jodu, do produkcji hormonów tarczycowych. Podanie małej dawki radioaktywnego jodu oraz późniejszy pomiar ilości hormonów tarczycowych, pozwala ustalić przyswajalność jodu przez tarczycę. Dostarcza to informacji czy nadczynność tarczycy jest wywołana chorobą Gravesa.
- *Badanie USG.* Dzięki ultradźwiękom, możemy ustalić czy gruczoł tarczycowy jest powiększony. Jest to bezpieczne badanie, które może być stosowane podczas ciąży.

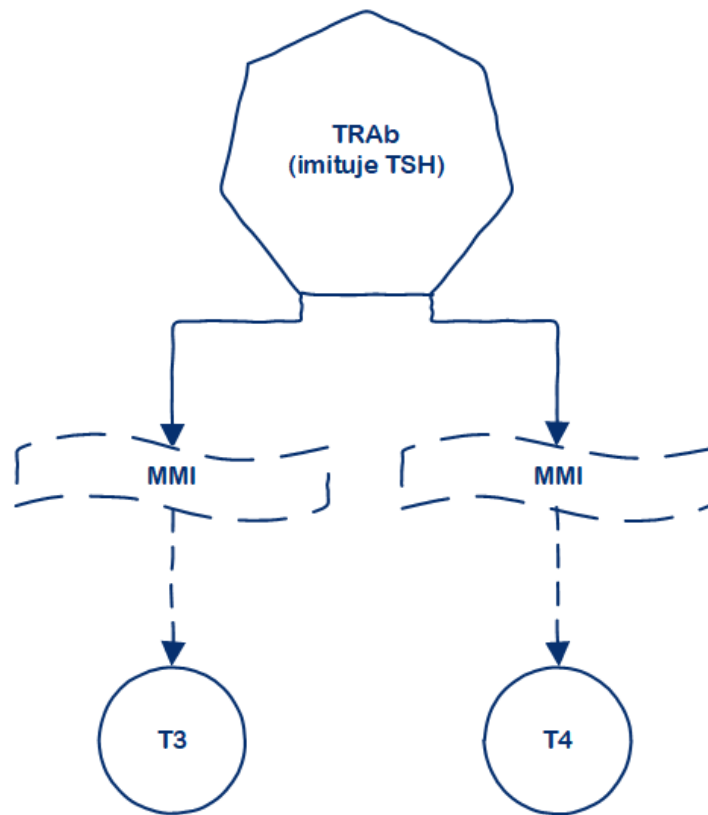
2.5 Leczenie

Leczenie choroby Gravesa, ma na celu zahamowanie produkcji hormonów tarczycowych oraz zmniejszenie ich negatywnego wpływu na organizm. Stosowane są [8]:

- terapia radioaktywnym jodem,
- leki przeciw tarczycowe (na przykład metimazol),

- leki beta-adrenolityczne (beta-blockery),
- operacja chirurgiczna,
- leczenie objawu choroby Gravesa – oftalmopatii.

Jedną z możliwości jest terapia lekami przeciwtarczycowymi, takimi jak metimazol (Rys. 2.2). Zmniejsza on produkcję hormonów tarczycowych poprzez zahamowanie działania enzymu peroksydazy tarczycowej (TPO), która bierze udział w syntezie hormonów tarczycowych utleniając aniony jodu (I^-). W skutek tej inhibicji stężenie hormonów tarczycowych powraca do poziomu osoby zdrowej.



Rys. 2.2: Schemat hamowania nadmiernej produkcji hormonów tarczycowych T3 oraz T4, spowodowanej odpowiedzią autoimmunologiczną, poprzez podanie leku przeciwtarczycowego [3].

Dotychczas stosowane terapie lekami przeciwtarczycowymi, są dość ogólne, pozbawione indywidualnego podejścia. W pracy przedstawiono program do spersonalizowanej symulacji terapii nadczynności tarczycy. Na podstawie danych, pozyskanych z badań pacjenta, program pozwala zasymulować, czyli przewidzieć odpowiedź jego organizmu. Aplikacja pozwala skuteczniej zaplanować terapię i przewidzieć ewentualne reemisje choroby.

3. Metodologia

Dobór odpowiedniej dawki leku jest możliwy, poprzez symulację zachowania się organizmu pacjenta oraz jego odpowiedzi na terapię. Celem terapii jest osiągnięcie stanu, w którym ilość hormonu T4 w formie wolnej (oznaczana jako FT4 [10]), zmieni się do wartości charakterystycznej dla osoby zdrowej.

W napisanej przez Autora niniejszej pracy aplikacji okienkowej w środowisku MATLAB, zaimplementowano model matematyczny, przedstawiony w pracy Balamurugan Pandiyan i Stephen J. Merrill [3]. Wszelkie założenia i dane, zaczerpnięto z ich pracy.

3.1 Założenia modelu

Zaimplementowany model matematyczny pozwala obserwować poziom hormonu T3 w formie wolnej, przeciwciał TRAb, metimazolu (MMI) we krwi pacjenta oraz rozmiar gruczołu tarczycy w czasie. Poniżej zostały wyszczególnione założenia modelu.

1. Przeciwciała tarczycowe TRAb imitują działanie TSH i stymulują komórki tarczycowe do wzrostu, produkcji i wydzielania hormonów tarczycy.
2. Po zażyciu doustnie leku w postaci metimazolu (MMI), jest on szybko i kompletnie absorbowany do surowicy krwi. Jego przyswajalność, jest estymowana i wynosi średnio 93%.
3. Tarczyca przyswaja MMI z krwi, który dezaktywuje funkcjonalny wzrost gruczołu.
4. Dawka leku wchłania się z krwi po jego spożyciu.
5. Rozmiar gruczołu tarczycy jest ukrytym kompartmentem w modelu.
6. Po doustnym podaniu leku, stężenie MMI w surowicy krwi wykazuje taką samą dynamikę, jak stężenie wewnątrz tarczycy.

3.2 Funkcje stanu

Rozważany model jest układem równań różniczkowych zwyczajnych w którym przyjmujemy następujące oznaczenia:

- $x(t)$ - ilość metimazolu (mg) na litr surowicy krwi w chwili czasowej t ,

- $y(t)$ - ilość hormonu FT4 (pg) na mililitr surowicy krwi w chwili czasowej t ,
- $z(t)$ - rozmiar funkcjonalny gruczołu tarczycy (ml) lub objętość aktywnych komórek w chwili czasowej t .
- $w(t)$ - ilość przeciwciał TRAb (U) na mililitr surowicy krwi w chwili czasowej t ,
- $s(t)$ - poziom MMI przyjętego doustnie na litr objętości ciała w chwili czasowej t .

3.3 Model matematyczny

Model symulujący leczenie pacjenta po przyjęciu metimazolu (MMI) przyjmuje postać układu równań różniczkowych zwyczajnych (3.1).

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = s(t) - \frac{(k_1 z)x}{k_a + x} - k_2 x \\ \frac{dy}{dt} = \frac{(k_3 z)w}{k_d + w} - k_4 y \\ \frac{dz}{dt} = k_5 \left(\frac{w}{z} - N \right) - k_6 z x \\ \frac{dw}{dt} = k_7 - \frac{k_7 x}{k_b + x} - k_8 w \end{cases} \quad (3.1)$$

Rozwiązania modelu przyjmują wartości nieujemne $x(t) \geq 0, y(t) \geq 0, z(t) > 0, w(t) \geq 0$ dla dowolnej chwili czasowej t , z warunkami początkowymi $E_0 = (x_0, y_0, z_0, w_0)$. Szczegółowy opis układu znajduje się w dalszej części sekcji.

$$\frac{dx}{dt} = s(t) - \frac{(k_1 z)x}{k_a + x} - k_2 x \quad (3.2)$$

Równanie 3.2 opisuje tempo zmian ilości metimazolu w chwili t , które zależy od dawki metimazolu $s(t)$ przyjętej przez pacjenta w chwili t , pomniejszonej o dwa składniki. Pierwszy składnik $\frac{(k_1 z)x}{k_a + x}$, zgodnie z równaniem Michaelisa-Mentena charakteryzuje tempo wchłaniania metimazolu (MMI) przez gruczoł tarczycy, z uwzględnieniem jego rozmiaru (z), zakładając maksymalny wychwyt leku (k_1). Drugi składnik $k_2 x$ odzwierciedla wydalanie lub eliminację leku, przez mechanizm niespecyficzny.

$$\frac{dy}{dt} = \frac{(k_3 z)w}{k_d + w} - k_4 y \quad (3.3)$$

Równanie 3.3 opisuje tempo zmian hormonu tyroksyny w formie wolnej (FT4) w chwili czasowej t . Pierwsze wyrażenie $\frac{(k_3 z)w}{k_d + w}$, opisuje znany z poprzedniego równania (3.2) mechanizm Michaelisa-Mentena, wykorzystany do obliczenia wskaźnika wydzielania hormonu FT4, który jest pomniejszony o wskaźnik ($k_4 y$) eliminacji FT4 z krwi.

$$\frac{dz}{dt} = k_5\left(\frac{w}{z} - N\right) - k_6zx \quad (3.4)$$

Równanie 3.4 opisuje zmiany funkcjonalnego rozmiaru gruczołu tarczycy. Pierwszy składnik $k_5\left(\frac{w}{z} - N\right)$ zawiera współczynnik wzrostu (N) i względny współczynnik wzrostu (k_5), w obecności przeciwciał przeciwtarczycowych (w) [6]. Drugi składnik k_6zx hamuje tempo zmian poprzez współczynnik funkcjonalnego rozmiaru tarczycy dla komórek nieaktywowanych przez leczenie MMI.

$$\frac{dw}{dt} = k_7 - \frac{k_7x}{k_b + x} - k_8w \quad (3.5)$$

Równanie 3.5 opisuje tempo zmian stężenia przeciwciał przeciwtarczycowych. Parametr k_7 reprezentuje maksymalną produkcję przeciwciał TRAb, spowodowaną odpowiedzią autoimmunologiczną, zaś wyrażenie $\frac{k_7x}{k_b + x}$, uwzględnia mechanizm hamowania odpowiedzi immunologicznej, spowodowany podaniem metimazolu. Ostatnie wyrażenie k_8w , odnosi się do eliminacji TRAb spowodowanego leczeniem.

3.4 Parametry modelu

Na podstawie literatury [3] przyjęto wartości parametrów modelu, zebrane w tabeli (Tab. 3.1).

Maksymalna szybkość przyswajania MMI wzrasta wraz ze zwiększaniem dawki leku, przy czym powyżej 15 mg/dzień, wzrost ten można pominąć, zatem można przyjąć, iż maksymalne wchłanianie leku następuje dla dawki 15 mg/dzień. Zakładając, że standardowa objętość funkcjonalna gruczołu tarczycy podczas nadczynności wynosi 30 ml, a standardowa objętość organizmu to 59,71 l, estymujemy parametr $k_1 = \frac{15}{30 \cdot 59,71} = 8,374 \cdot 10^{-3} \text{mg}/(\text{ml} \cdot \text{ldzień})$.

Zakładając, że stężenie leku we krwi jest malejącą funkcją wykładniczą wyznaczamy mechanizm wydalania MMI (k_2) z zależności $k_2 = \frac{\ln(2)}{5h} = 3,43711/\text{dzień}$.

Metimazol jest metabolizowany w wątrobie [7], która maksimum wydajności osiąga w trakcie aktywności człowieka, kiedy jest najedzony [5]. Największe wydalanie metimazolu, występuje około godziny 12 dla maksymalnej przyjętej dawki 15 mg/dzień [3]. Ta informacja pozwala określić wartość parametru $k_a = 0.358068 \text{mg}/\text{l}$ w drodze symulacji korzystając z równania dynamicznego Michealisa-Mentena.

Posiadając informacje z badań pacjentów podczas ich pierwszej wizyty, korzystając z równania 3.3, możemy obliczyć wartość parametru k_3 z zależności $k_3 = \frac{k_4y_0(k_d + w_0)}{z_0w_0}$.

Parametr k_d został estymowany w programie Matlab, używając procedury optymalizacyjnej **fmincon** z dolną granicą wynoszącą 0.05 i górną granicą 0.1.

Tab. 3.1: Parametry wejściowe układu równań różniczkowych [3].

Parametr	Opis	Wartość	Jednostka
k_1	Względne maksymalne tempo wykorzystania MMI.	$8,374 \cdot 10^3$	mg/(ml · l/dzień)
k_2	Wskaźnik tempa eliminacji MMI.	3,3271	1/dzień
k_a	Stała Michealisa-Mentena połowicznego maksymalnego wykorzystania MMI.	0,358068	mg/l
k_3	Względne maksymalne tempo sekrecji FT4.	Indywidualne	pg/((ml) ² · dzień)
k_d	Stała Michealisa-Mentena połowicznej maksymalnej sekrecji FT4.	Indywidualne	U/ml
k_4	Wskaźnik tempa eliminacji FT4.	0,099021	1/dzień
k_5	Względny współczynnik tempa wzrostu objętości aktywnych komórek tarczycy.	Indywidualne	(ml) ³ /(U · dzień)
N	Maksymalny współczynnik tempa wzrostu objętości aktywnych komórek tarczycy.	Indywidualne	U/(ml) ²
k_6	Stały współczynnik tempa dezaktywacji komórek tarczycy.	0,001	ml/(mg · dzień)
k_7	Maksymalny współczynnik tempa produkcji przeciwciał TRAb.	Indywidualne	U/(ml · dzień)
k_b	Współczynnik hamowania tempa produkcji przeciwciał.	Indywidualne	mg/l
k_8	Wskaźnik tempa eliminacji TRAb.	0,035	1/dzień

Współczynnik k_4 szybkości eliminacji FT4 z organizmu można wyznaczyć z analogicznej zależności jak parametr k_2 . Dla FT4 zależność ta przyjmuje postać $k_4 = \frac{\ln(2)}{7dni} = 0.099021$ l/dzień.

Znając parametry k_4, k_d, y_0 , zgodnie z równaniem 3.3 przyjmując dla warunków początkowych w_0, z_0 $\frac{dy}{dt} = 0$, otrzymujemy zależność określającą względne maksymalne

tempo sekrecji FT4, czyli parametr k_3 ze wzoru $k_3 = \frac{k_4 y_0 (k_d + w_0)}{z_0 w_0}$.

Parametry k_5 oraz k_6 zostały wyznaczone w drodze symulacji, poprzez dopasowanie symulacji do danych pacjentów z całego okresu leczenia, minimalizując błąd średniokwadratowy.

Parametr N , został wyliczony bazując na danych TRAb i FT4 pacjenta z pierwszej wizyty $N = \frac{w_0}{z_0}$.

Parametr k_8 jako wskaźnik eliminacji przeciwciał podobnie jak parametry k_2 i k_4 wyznaczono z zależności $k_8 = \frac{\ln(2)}{20 \text{dni}} = 0.035 \text{ l/dzień}$ i wykorzystano do estymowania parametru k_7 jako $k_7 = k_8 \cdot w_0$.

Współczynnik hamowania tempa produkcji przeciwciał TRAb k_b , estymujemy za pomocą procedury Matlaba **fmincon** z dolną granicą 3 i górną 12.

3.5 Warunki początkowe modelu

Warunki początkowe modelu $E_0 = (x_0, y_0, z_0, w_0)$, zostały ustalone w sposób następujący:

Stężenie początkowe FT4 (y_0) oraz przeciwciał TRAb (w_0) pochodzi z badań podczas pierwszej wizyty pacjenta.

Początkowe stężenie MMI (x_0) w surowicy krwi wyliczono zgodnie ze wzorem 3.6 na podstawie przyjętej dawki leku w hipotetycznej objętości płynów ustrojowych równej 3 litry.

$$x_0 = \frac{\text{Dawka leku}}{\text{Objętość dystrybucji leku}} \quad (3.6)$$

Początkowy rozmiar funkcjonalny tarczycy (z_0) wyznaczono przyjmując założenie, że w chwili początkowej t_0 tempo zmian MMI w surowicy krwi jest zerowe, zatem pierwsze równanie układu 3.2 przyjmuje postać: $0 = s(t) - \frac{k_1 z_0 \cdot x_0}{k_a + x_0} - k_2 x_0$. Wyliczając z tej równości z_0 , otrzymujemy:

$$z_0 = \frac{(s(t) - k_2 x_0)(k_a + x_0)}{k_1 x_0} \quad (3.7)$$

3.6 Dane do symulacji

W niniejszej pracy przeprowadzono szereg symulacji modelu leczenia choroby Gravesa na podstawie danych dołączonych do artykułu [3]. Pochodzą one z badań 23 pacjentów i zawierają informacje dotyczące poziomu FT4, TRAb oraz dniu terapii w którym badanie zostało przeprowadzone.

Pełna pula badań obejmowała ponad 70 chorych, przy czym do analizy wybrano tych pacjentów, których badania były kompletne tzn. obejmowały pełny zestaw danych.

U wielu pacjentów występowały braki dotyczące badania TRAb, ponieważ przy wizycie kontrolnej, pomiar FT4 jest wystarczający, do określenia stadium choroby.

W przeprowadzonych symulacjach wykorzystano jedynie dane z pierwszej wizyty pacjenta. Pomiary w trakcie leczenia zostały użyte do weryfikacji poprawności działania modelu.

Do analiz na potrzeby tej pracy, wykorzystano dane czterech pacjentów, zachowując ich oryginalne oznaczenia (pacjent nr 20, 31, 55, 70). Parametry dla wybranych pacjentów zostały przedstawione w tabeli (Tab. 3.2).

Tab. 3.2: Parametry modelu 3.1 wybranych pacjentów [3].

Parametr	Pacjent nr 20	Pacjent nr 31	Pacjent nr 55	Pacjent nr 70
k_1	$8,374 \cdot 10^3$	$8,374 \cdot 10^3$	$8,374 \cdot 10^3$	$8,374 \cdot 10^3$
k_2	3,3271	3,3272	3,3273	3,3274
k_a	0,358068	0,358068	0,358068	0,358068
k_3	0,085	0,08975	0,08992	0,11784
k_d	0,067	0,07	0,081	0,075
k_4	0,099021	0,099021	0,099021	0,099021
k_5	10^6	10^6	10^6	10^6
N	0,25	0,058	0,207	0,293
k_6	0,001	0,001	0,001	0,001
k_7	0,26	0,061	0,22	0,308
k_b	4,95	11,8	4,09	3,15
k_8	0,035	0,035	0,035	0,035

3.7 Stabilność układu

Dla nieleczzonej nadczynności tarczycy, spowodowanej chorobą Gravesa zbadano stabilność punktów stacjonarnych modelu 3.1. Analizę przeprowadzono w oparciu o twierdzenie o stabilności punktów stacjonarnych układu równań różniczkowych.

3.7.1 Twierdzenie

Niech funkcje $f_i(y_1, y_2, \dots, y_n)$ mają ciągle pochodne cząstkowe pierwszego rzędu $(\frac{\partial f_i}{\partial y_j})$, gdzie $1 \leq i, j \leq n$, w otoczeniu punkt równowagi $P = (a_1, a_2, \dots, a_n)$ układu.

Dodatkowo niech

$$J(a_1, a_2, \dots, a_n) = \begin{bmatrix} \left(\frac{\partial f_1}{\partial y_1}\right) & \left(\frac{\partial f_1}{\partial y_2}\right) & \dots & \left(\frac{\partial f_1}{\partial y_n}\right) \\ \left(\frac{\partial f_2}{\partial y_1}\right) & \left(\frac{\partial f_2}{\partial y_2}\right) & \dots & \left(\frac{\partial f_2}{\partial y_n}\right) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \left(\frac{\partial f_n}{\partial y_1}\right) & \left(\frac{\partial f_n}{\partial y_2}\right) & \dots & \left(\frac{\partial f_n}{\partial y_n}\right) \end{bmatrix},$$

gdzie pochodne cząstkowe obliczane są w punkcie (a_1, a_2, \dots, a_n) .

Wówczas:

1. jeżeli wszystkie wartości własne macierzy Jacobiego $J(P)$ mają ujemne części rzeczywiste, to punkt $P = (a_1, a_2, \dots, a_n)$ jest asymptotycznie stabilnym punktem równowagi układu
2. jeżeli co najmniej jedna wartość własna macierzy $J(P)$ ma dodatnią część rzeczywistą, to punkt $P = (a_1, a_2, \dots, a_n)$ jest niestabilnym punktem równowagi układu autonomicznego.

3.7.2 Analiza stabilności modelu

Dla osoby zdrowej nie podajemy leku czyli $s(t) = 0$ i układ 3.1 przyjmuje postać:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \frac{(k_1 z)x}{k_a + x} - k_2 x \\ \frac{dy}{dt} = \frac{(k_3 z)w}{k_d + w} - k_4 y \\ \frac{dz}{dt} = k_5 \left(\frac{w}{z} - N\right) - k_6 z x \\ \frac{dw}{dt} = k_7 - \frac{k_7 x}{k_b + x} - k_8 w \end{cases} \quad (3.8)$$

Chcąc sprawdzić zachowanie się modelu dla osoby zdrowej wyznaczamy punkty stacjonarne układu 3.8.

$$\begin{cases} f(x, y, z, w) = \frac{(k_1 z)x}{k_a + x} - k_2 x \\ g(x, y, z, w) = \frac{(k_3 z)w}{k_d + w} - k_4 y \\ h(x, y, z, w) = k_5 \left(\frac{w}{z} - N\right) - k_6 z x \\ m(x, y, z, w) = k_7 - \frac{k_7 x}{k_b + x} - k_8 w \end{cases} \quad (3.9)$$

rozwiązując układ równań: $f(x, y, z, w) = 0 \wedge g(x, y, z, w) = 0 \wedge h(x, y, z, w) = 0 \wedge m(x, y, z, w) = 0$.

Dla osoby zdrowej otrzymujemy dokładnie jeden punkt stacjonarny $E_1 = (x_1, y_1, z_1, w_1)$, gdzie

$$\begin{cases} x_1 = 0 \\ y_1 = \frac{k_3 k_3^2}{k_4 k_8 N (k_8 k_d + k_7)} \\ z_1 = \frac{k_7}{k_8 N} \\ w_1 = \frac{k_7}{k_8} \end{cases} \quad (3.10)$$

Aby sprawdzić stabilność punktu E_1 wyznaczamy macierz Jacobiego $J(x, y, z, w)$ pochodnych cząstkowych funkcji f, g, h, m (3.9).

$$J((x, y, z, w)) = \begin{bmatrix} \frac{-(k_1 k_a z + k_2 (x + k_a)^2)}{(x + k_a)^2} & 0 & \frac{-x k_1}{(x + k_a)} & 0 \\ 0 & -k_4 & \frac{w k_3}{w + k_d} & \frac{z k_3 k_d}{(w + k_d)^2} \\ -z k_6 & 0 & \frac{-w k_5}{z^2} - x k_6 & \frac{k_5}{z} \\ \frac{-k_7 k_b}{(x + k_b)^2} & 0 & 0 & -k_8 \end{bmatrix}, \quad (3.11)$$

Dla punktu E_1 otrzymujemy $J(E_1)$:

$$J(E_1) = \begin{bmatrix} -\frac{k_1 k_7}{k_8 N k_a} - k_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -k_4 & \frac{k_3 k_7}{k_8 k_d + k_7} & \frac{k_3 k_7 k_8 k_d}{N (k_8 k_d + k_7)^2} \\ -\frac{k_6 k_7}{k_8 N} & 0 & \frac{k_5 k_8 N^2}{k_7} & \frac{k_5 k_8 N}{k_7} \\ \frac{k_7}{k_b} & 0 & 0 & -k_8 \end{bmatrix}, \quad (3.12)$$

Wartości własne (λ) macierzy $J(E_1)$ wyznaczamy na podstawie jej równania charakterystycznego $\det(J(E_1) - \lambda I) = 0$. Macierz $J(E_1)$ ma cztery wartości własne (3.11) wyrażone za pomocą parametrów modelu. Wartości własne przedstawiają się następująco:

$$\left\{ \begin{array}{l} \lambda_1 = -k_4 \\ \lambda_2 = -k_8 \\ \lambda_3 = -\frac{k_1 k_7}{k_8 N k_a} - k_2 \\ \lambda_4 = -\frac{k_5 k_8 N^2}{k_7} \end{array} \right. \quad (3.13)$$

Wszystkie wartości własne mają znak ujemny, ponieważ parametry je opisujące są liczbami dodatnimi, a zatem wszystkie wartości własne macierzy $J(E_1)$ mają ujemne części rzeczywiste. Zgodnie z twierdzeniem o stabilności układu (3.7.1), rozważany punkt stacjonarny E_1 jest asymptotycznie stabilny.

4. Część konstrukcyjna/Specyfikacja wewnętrzna

Projekt został zrealizowany w programie MATLAB. Jest to środowisko do wykonywania obliczeń naukowych i inżynierskich, oraz do tworzenia symulacji komputerowych [1]. Do utworzenia graficznego interfejsu, użyto stosunkowo nowego narzędzia programu MATLAB - środowiska Appdesigner.

4.1 Klasy aplikacji

Utworzono kilka klas, których opis zawarto w tabeli (Tab. 4.1).

Tab. 4.1: Klasy aplikacji.

Nazwa klasy	Opis
Patient	Parametry pacjenta oraz wyniki pierwszego badania FT4 i TRAb.
Dose	Ilość metimazolu i czasu leczenia.
InitialValues	Warunki początkowe symulacji.
StabilityPoint	Punkty stacjonarne układu.
Eigen	Wartości własne Jacobianu $J(E_1)$.
T	Wektor z punktami czasowymi symulacji.
X	Rozwiązania równań różniczkowych.
StartData	Wszystkie pola i struktury potrzebne do startu aplikacji.
Simulation	Wszystkie pola i struktury potrzebne do rozpoczęcia symulacji.
SimulationResult	Wszystkie pola i struktury potrzebne do wyświetlenia wyników symulacji.

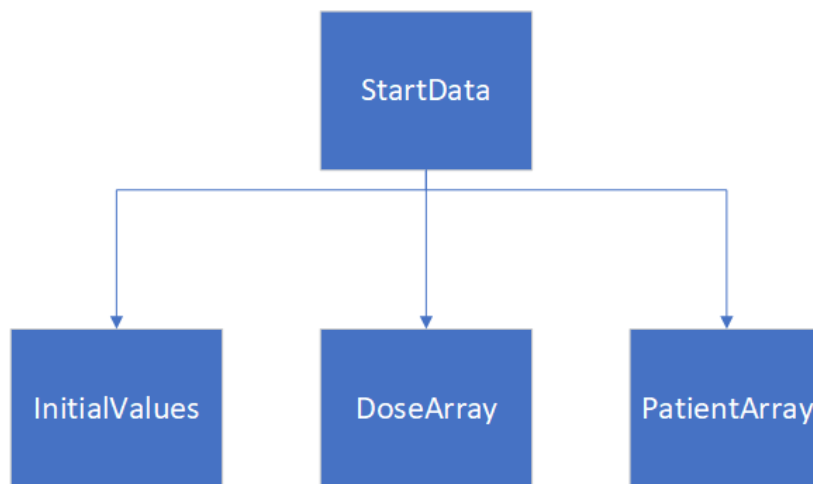
Aplikacja przesyła dane głównie pomiędzy dwoma widokami:

1. App - Widok w którym aplikacja jest inicjalizowana. Wczytujemy dane, wybieramy szczegóły symulacji oraz ją rozpoczynamy.
2. SimulationView - Widok w którym obserwujemy symulację.

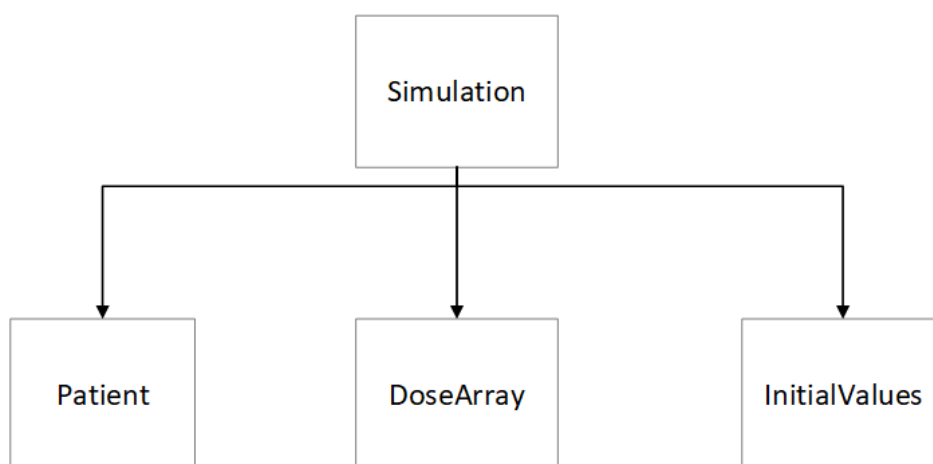
4.2 Przepływ danych w aplikacji

Do przekazania danych pomiędzy widokami aplikacji, służą głównie trzy klasy. Są to:

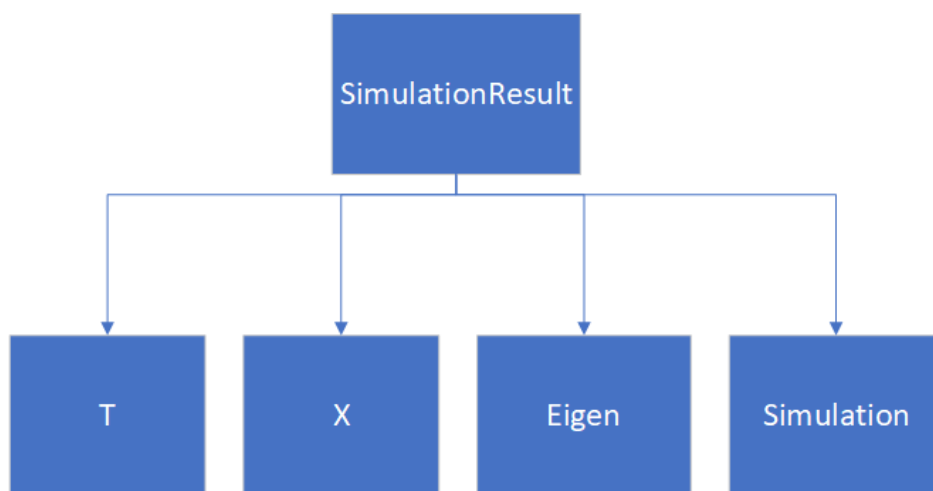
1. StartData (Rys. 4.1),
2. Simulation (Rys. 4.2),
3. SimulationResult (Rys. 4.3).



Rys. 4.1: Klasa StartData.



Rys. 4.2: Klasa Simulation.



Rys. 4.3: Klasa SimulationResult.

4.3 Metody utworzonego programu

Simulate

Metoda *Simulate* zajmuje się wszystkimi obliczeniami związanymi z symulacją. Przyjmuje obiekt typu *Simulation* (Rys. 4.2) i zwraca *SimulationResult* (Rys. 4.3).

```
function SimulationResult = Simulate(Simulation)
```

UkladRownan

Metoda *UkladRownan* przyjmuje chwilę czasową *t*, warunki początkowe modelu, parametry pacjenta oraz dawki leczenia. Metoda ta jest wykorzystywana przez solver

ode45 do symulacji modelu dla chwili czasowej t . Zwraca rozwiązania układu równań różniczkowych (3.1).

```
function rownania = UkładRownan(t, InitialValuesVector, PatientVector,  
    DoseVector)
```

TreatmentDose

Metoda *TreatmentDose* przyjmuje dawki leku, długość terapii w dniach oraz chwilę czasową t . Metoda ta jest wykorzystywana przez solver *ode45*, do obliczania przyjmowanej dawki MMI czyli wartości funkcji $s(t)$.

```
function s = TreatmentDose(DOSES, DAYS, t)
```

StabilityPoints

Metoda *StabilityPoints* przyjmuje parametry pacjenta i zwraca stabilny punkt stacjonarny w przestrzeni 4-wymiarowej.

```
function points = StabilityPoints(patient)
```

JacobainMatrix

Metoda *JacobainMatrix* przyjmuje parametry pacjenta i warunki początkowe. Zwraca macierz Jacobiego dla danego układu.

```
function matrix = JacobainMatrix( patient, initialValues )
```

ConvertStringToArray

Metoda *ConvertStringToArray* konwertuje napis na tablicę liczb. Jako, że jest to osobna metoda w programie, została sprawdzona testem jednostkowym.

```
function [arrayOutput] = ConvertStringInputToArray(textInput)
```

Test_convertStringInputToArray

Test jednostkowy - implementacja skryptu:

```
input = '10, 12, 20, 30';  
expected = [10 12 20 30 0]; % N element array  
  
result = ConvertStringInputToArray(input, 5);
```

```

if isequal(result, expected)
    disp('convertStringInputToNArray correct!');
else
    disp('convertStringInputToNArray failed!');
end

```

ParsingErrorDialog

Niektóre z wprowadzanych danych są napisami, dlatego aplikacja jest zabezpieczona metodą *ParsingErrorDialog* przed niepoprawnymi wpisami. Użytkownik otrzymuje stosowne powiadomienie o błędzie.

```

function ParsingErrorDialog(axis)

```

ShowSimulation

Do narysowania przebiegów czasowych rozwiązań modelu 3.1 służy metoda *ShowSimulation*. Jako parametry przyjmuje ona wykres (UIAxes), dane do wykreślenia (T, X) oraz tytuł wykresu (pLabel).

```

function ShowSimulation( UIAxes, T, X, pLabel )

```

PrintFigure

Appdesigner nie obsługuje zaawansowanej manipulacji wykresami, dlatego do zapisania wykresu należy utworzyć figurę typu widmo, kopiując wszystkie informacje z poprzedniego wykresu. Służy do tego metoda *PrintFigure*.

```

function PrintFigure(plotFigure, name)

```

PlotPhase

Do narysowania portretów fazowych symulacji, służy metoda *PlotPhase*.

```

function PlotPhase(ax, x, y, px, py, xlab, ylab)

```

FindFT4NormalRange

FindFT4NormalRange jest funkcją dodatkową. Nie jest zaimplementowana w graficznym interfejsie aplikacji. Wypisuje w konsoli programu Matlab ilość dni, po których pacjent, osiąga graniczny poziom FT4, dla osoby zdrowej.

```

function timeUpFT4 = FindFT4NormalRange(T, X)

```

4.4 Wykorzystane funkcje programu Matlab

Ode45

Do rozwiązywania układu równań różniczkowych 3.1 użyto wbudowanej funkcji Matlab *ode45*. Początkowo użyto bazowej wersji funkcji *ode45*:

```
[t,y] = ode45(odefun(t,y,A,B),tspan,y0)
```

Parametry funkcji:

- `odefun` - funkcja zwracająca równania różniczkowe w chwili t 4.3,
- `tspan` - przedział czasowy symulacji,
- `y0` - warunki początkowe układu 3.1,
- `A` i `B` - wektory dodatkowych parametrów.

Funkcja `ode45` zwraca wektor $[t,y]$ gdzie:

- `t` - wektor czasu,
- `y` - wektor rozwiązań układu równań różniczkowych 3.1.

W celu optymalizacji wykorzystywanej przez program pamięci użyto przeciążenia metody `ode45`, która może przyjąć dodatkowe parametry `A` i `B`, bez umieszczania ich w macierzy wynikowej `y`. Za pomocą parametrów `A`, `B` przekazywane są dane wybranego pacjenta oraz dawki leku. Dzięki takiemu rozwiązaniu, symulacja wykorzystuje czterokrotnie mniej miejsca pamięci RAM.

```
[t,y] = ode45(@(t,y) odefcn(t,y,A,B), tspan, y0);
```

Eig

```
e = eig(A)
```

Funkcja `eig` przyjmuje jako parametr macierz kwadratową `A`, zaś zwraca wektor kolumnowy z wartościami własnymi macierzy `A`.

Solve

```
results = solve(eqns, syms);
```

Funkcja `Solve` rozwiązuje układ równań używając zmiennych symbolicznych. Przyjmuje dwa parametry:

- `eqns` - tablicę równań,
- `syms` - tablicę zmiennych symbolicznych użytych w równaniach.

Funkcja zwraca wyniki dla zmiennych symbolicznych.

Find

```
k = find(X,n,direction)
```

Funkcja *find* przeszukuje wartości tablicy lub listy, zwracając indeksy, dla których równanie jest prawdziwe. Jako argumenty przyjmuje trzy zmienne:

- X - równanie zawierające tablicę do przeszukania i zmienną do której przyrównuje,
- n - ilość indeksów, które pierwsze zostaną przyporządkowane,
- direction - kierunek przyporządkowania.

Strsplit

```
C = strsplit(str,delimiter)
```

Funkcja *strsplit* dzieli napis na tablicę napisów w miejscach określonego znaku i zwraca tablicę napisów. Parametry funkcji to:

- str - napis,
- delimiter - znak, w którego miejscach napis jest rozłączany.

5. Instrukcja obsługi/Specyfikacja zewnętrzna

W tej części zostanie szczegółowo omówiony program autora pracy wraz z instrukcją jego obsługi.

5.1 Okno główne aplikacji

Rys. 5.1 przedstawia główne okno aplikacji. Służy ono do konfiguracji symulacji, którą można podzielić na trzy części: wybór pacjenta, wybór parametrów symulacji oraz warunki początkowe.

5.1.1 Wybór pacjenta

W pierwszej części symulacji (Rys. 5.2), użytkownik wybiera jednego z czterech analizowanych w pracy pacjentów (Rys. 5.3), dla którego przeprowadzone zostaną symulacje. Parametry, charakterystyczne dla tego pacjenta zamieszczone są w tabeli (Rys. 5.2). Nowych pacjentów należy dodać z poziomu kodu. W przyszłości rozważa się rozszerzenie aplikacji o wygodny sposób dodawania pacjentów.

5.1.2 Wybór parametrów symulacji

Ta część służy do wyboru parametrów symulacji (Rys. 5.4): czasu, leczenia i dawki metimazolu. W pierwszym polu użytkownik wpisuje czas symulacji wyrażony w dniach. Używając włącznika wybieramy leczenie lub jego brak. Włączenie terapii aktywuje pole dawki leku, w którym wybieramy ilość metimazolu, jaką codziennie przyjmuje pacjent.

Terapie mogą być bardzo skomplikowane, dlatego istnieje możliwość utworzenia schematu leczenia. Wystarczy wpisać we wskazane pola kilka wartości po przecinku. Dla ułatwienia wprowadzania dawek, poniżej umieszczono trzy dodatkowe przyciski (Rys. 5.4). Pierwsze dwa: *Simple Dose* i *Advanced Dose*, automatycznie wpisują w pole *Dose* domyślne, przykładowe terapie. Trzeci przycisk *Info* informuje, jak wypełniać pola zaawansowanej dawki. Na rysunku (Rys. 5.5) pokazano wprowadzenie przykładowego zaawansowanego schematu terapii.

The screenshot shows the 'UI Figure' application window. It features a 'Choose Patient' dropdown menu set to 'Patient #20'. Below this is a table of parameters and their values. To the right, there are input fields for 'Simulation time' (Days: 10), 'MMI treatment' (a toggle switch set to 'Off'), 'Dose' (30), and 'Initial values' for MMI (0), FT4 (25.63), Thyroid size (30), and TRAb (7.5). At the bottom right is a 'Simulate' button.

Parameter	Value
k1	0.0084
k2	3.3271
ka	0.3581
k3	0.0850
kd	0.0670
k4	0.0990
k5	1000000
N	0.2500
k6	1.0000e-03
k7	0.2600
kb	4.9500
k8	0.0350

Rys. 5.1: Okno główne aplikacji.

5.1.3 Warunki początkowe

Wprowadzenie warunków początkowych odbywa się automatycznie, po wyborze pacjenta (Rys. 5.6). Poziom FT4, przeciwciał i objętości funkcjonalnej tarczycy ustalają się po wyborze pacjenta, zaś pole MMI ustawia się po wybraniu dawki.

5.1.4 Symulacja

Naciśnięcie przycisku *Simulate*, rozpoczyna symulację. Przebieg symulacji potwierdza okno modalne z paskiem postępu (Rys. 5.7).

5.2 Okno wyników symulacji

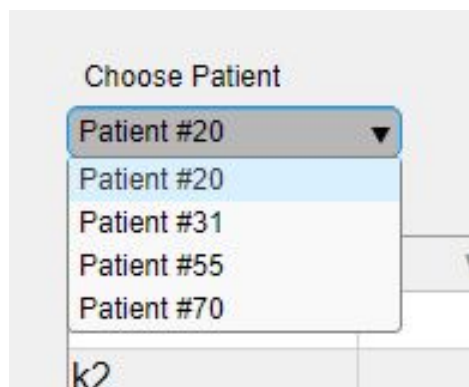
Okno wyników symulacji (Rys. 5.8) pojawia się po wykonaniu obliczeń. Po lewej stronie otrzymujemy przebiegi czasowe rozwiązań modelu, zaś po prawej wykresy zależ-

Choose Patient

Patient #20 ▼

Parameter	Value
k1	0.0084
k2	3.3271
ka	0.3581
k3	0.0850
kd	0.0670
k4	0.0990
k5	1000000
N	0.2500
k6	1.0000e-03
k7	0.2600
kb	4.9500
k8	0.0350

Rys. 5.2: Wybór pacjenta.



Rys. 5.3: Lista wyboru pacjenta.

ności, które możemy ustalić wybierając z paska kart odpowiednio odciętą oraz rzędną. Nadrzędna karta *Details* wyświetla także szczegółowe informacje o konfiguracji bieżącej symulacji.

5.2.1 Graficzne przedstawienie wyników symulacji

Przykładową symulację leczenia pacjenta przedstawia rys. 5.9. Wykres zawiera obszerny tytuł z istotnymi informacjami dotyczącymi terapii pacjenta. Każda z funkcji

Rys. 5.4: Konfiguracja symulacji bez leczenia.

Rys. 5.5: Konfiguracja zaawansowanego leczenia.

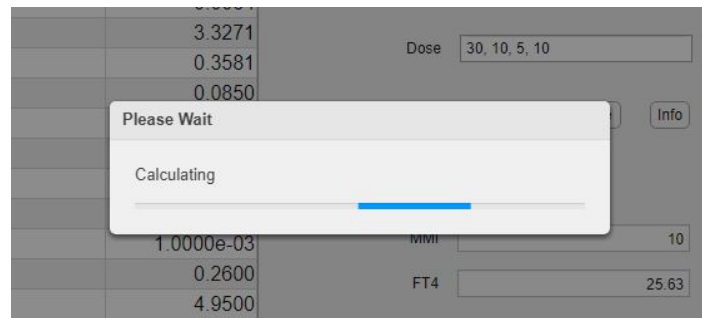
Rys. 5.6: Przykładowe warunki początkowe.

stanu, jest narysowana odmiennym kolorem. Dla ułatwienia rozpoznania stadium choroby, przerywanymi poziomymi liniami zostały zaznaczone graniczne wartości normy FT4 dla osoby zdrowej. Wykresy funkcji opisane są legendą.

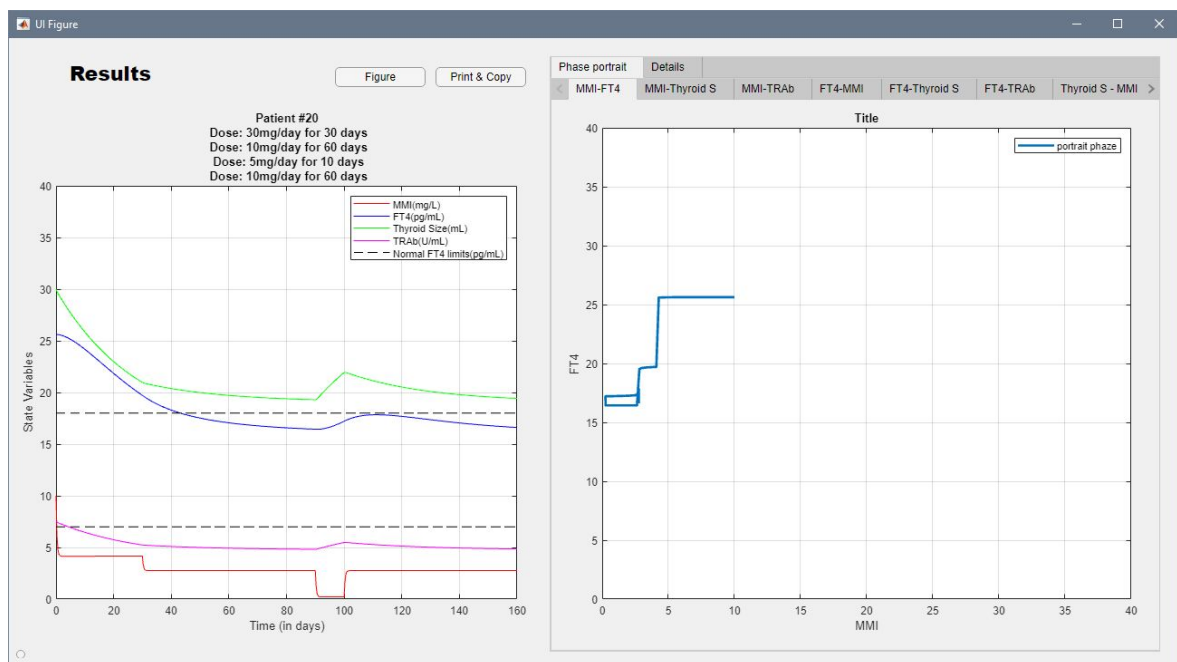
Nad polem wykresów znajdują się dwa przyciski *Figure* oraz *Print & Copy*. *Figure* deleguje wykres do zaawansowanego narzędzia edycji wykresów (Rys. 5.10). Przycisk *Print & Figure* zapisuje wykres w katalogu programu, ze szczegółową nazwą pliku oraz kopiuje go do schowka (Rys. 5.11).

5.2.2 Portrety fazowe oraz szczegóły symulacji

Prawa część okna wyników symulacji zawiera dwie zakładki: *Phase portrait* oraz *Details*. Domyślnie wyświetlana jest zakładka *Phase portrait* (Rys. 5.12), zawierająca rzut portretu fazowego na określoną przestrzeń dwuwymiarową. Dla funkcji określonej



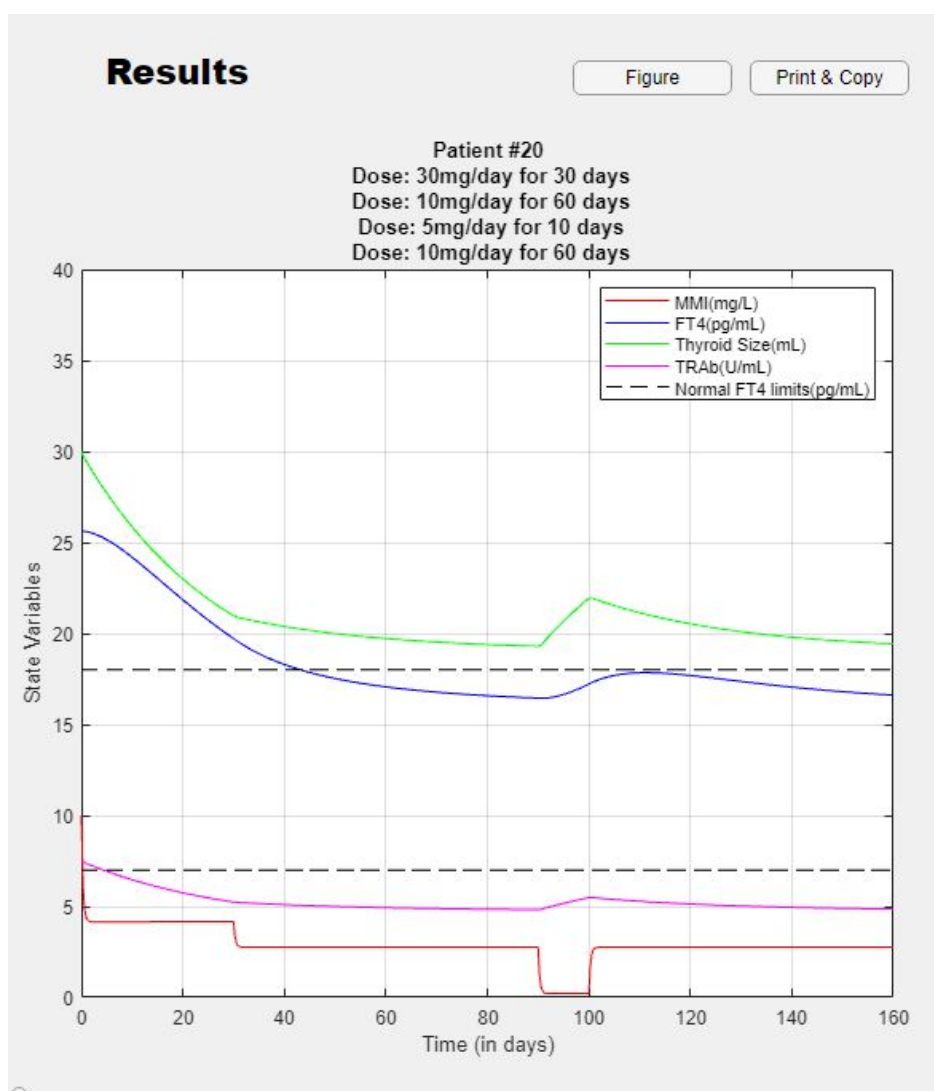
Rys. 5.7: Okno modalne oczekiwania na obliczenia.



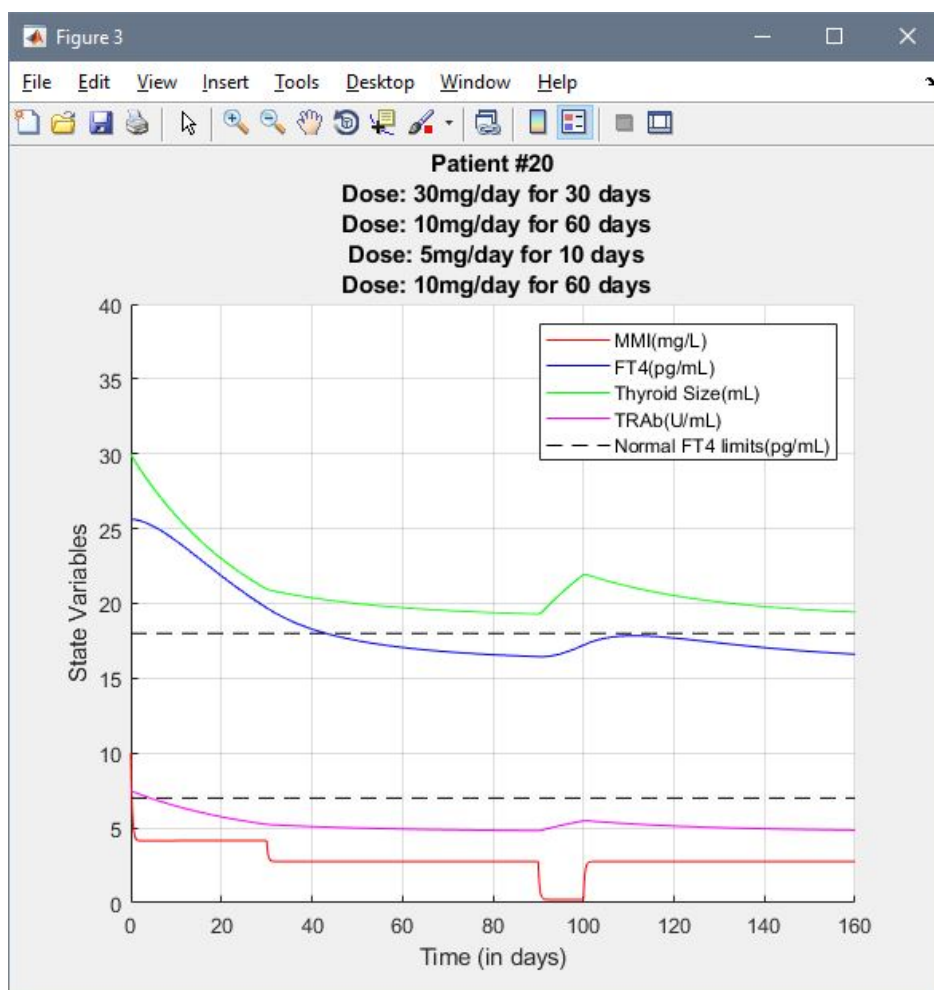
Rys. 5.8: Okno wyników symulacji.

w przestrzeni czterowymiarowej, takich rzutów portretów na przestrzeń dwuwymiarową jest 8.

Po naciśnięciu zakładki *Details*, otwiera się część informująca użytkownika o szczegółach symulacji oraz o wartościach własnych Jacobianu w punkcie stacjonarnym (Rys. 5.13), obliczonych dla wybranego pacjenta w przypadku braku leczenia.



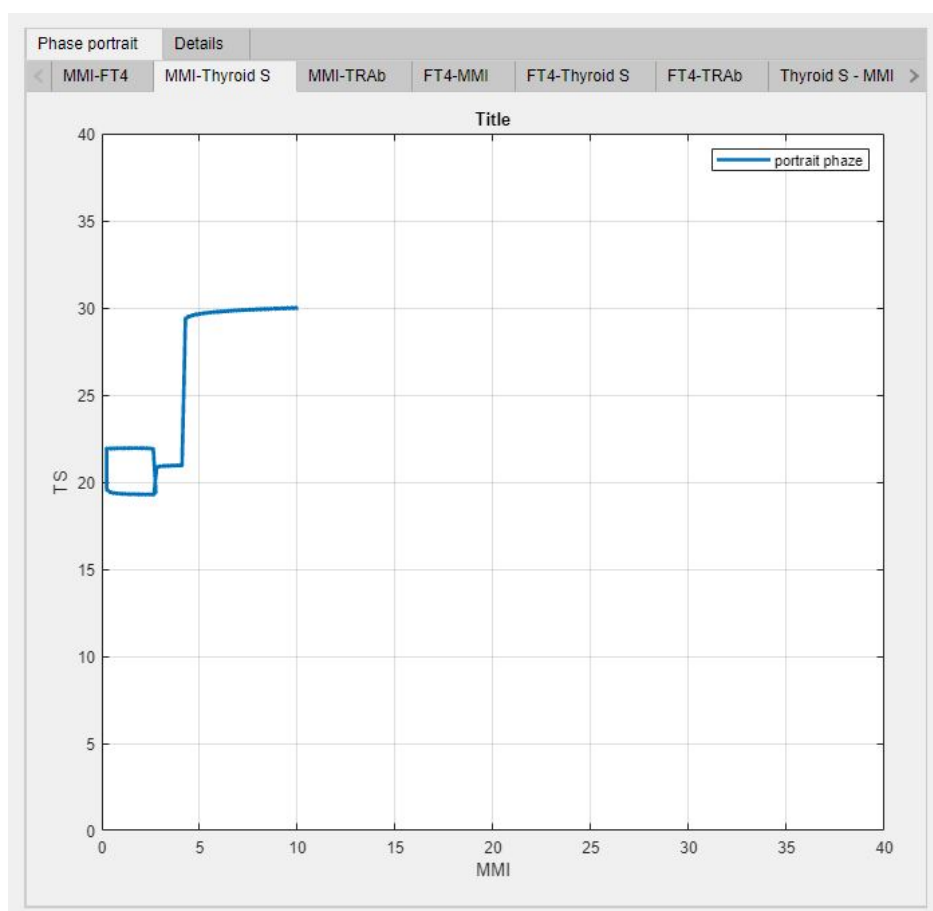
Rys. 5.9: Przykładowe przebiegi czasowe rozwiązań modelu dla wskazanego w tytule schematu terapii.



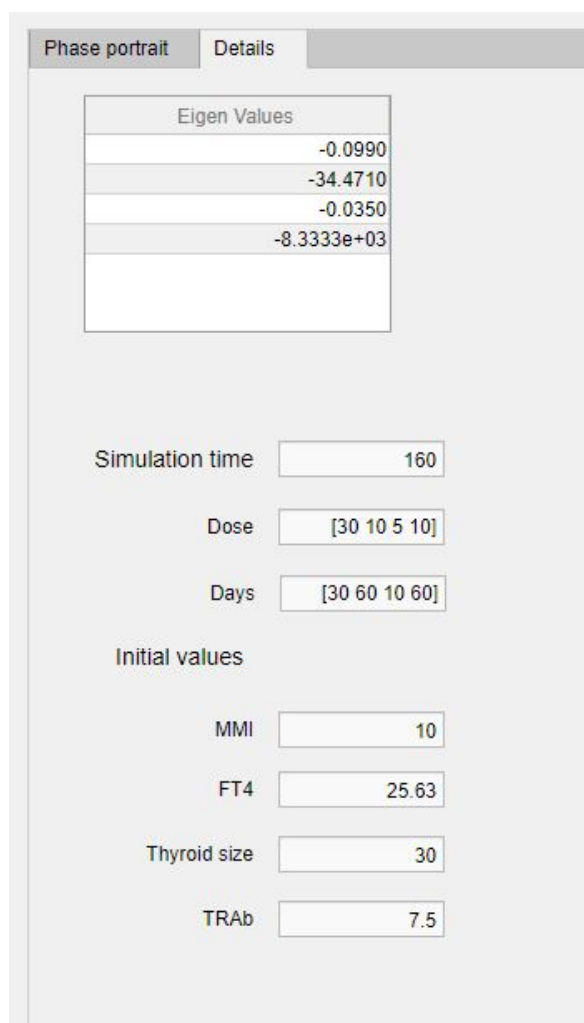
Rys. 5.10: Narzędzie edycji wykresów.

Patient #31 MMI 13.3333 FT4 26.43 TS 30 TRAb 1.74 Dose [40 30 20 10] Days [90 120 150 180] .png
 Patient #31 MMI 13.3333 FT4 26.43 TS 30 TRAb 1.74 Dose [40 30 20 10] Days [90 120 120 180] .png
 Patient #20 MMI 10 FT4 25.63 TS 30 TRAb 7.5 Dose [30 20 15 5] Days [60 60 60 180] .png
 Patient #70 MMI 10 FT4 35.4 TS 30 TRAb 8.8 Dose [30 20 15 5] Days [60 90 90 180] .png
 Patient #55 MMI 10 FT4 27.01 TS 30 TRAb 6.22 Dose [30 20 15 5] Days [60 60 60 180] .png
 Patient #31 MMI 10 FT4 26.43 TS 30 TRAb 1.74 Dose [30 15 5] Days [120 120 360] .png
 Patient #20 MMI 10 FT4 25.63 TS 30 TRAb 7.5 Dose [30 15 5 30] Days [90 30 30 30] .png
 ...

Rys. 5.11: Zapisane w katalogu pliki wyników symulacji.



Rys. 5.12: Przykładowy wykres zależności $TS(MMI)$.



Rys. 5.13: Szczegóły symulacji oraz wyznaczone wartości własne Jacobianu w punkcie stacjonarnym dla przypadku braku terapii.

6. Rezultaty

W oparciu o aplikację okienkową napisaną przez autora pracy, symulowano różne scenariusze terapii pacjentów. Do analizy modelu użyto danych czterech pacjentów (Rozdział. 3.6), zmagających się z nadczynnością tarczycy Gravesa—Basedowa. W tej części pracy zostały przedstawione symulacje leczenia chorych.

6.1 Wstępne porównanie pacjentów

Na wykresie (Rys. 6.1) porównano analizowanych pacjentów, ze względu na zmierzone wartości FT4 i TRAb. Badanie miało miejsce podczas pierwszej wizyty u lekarza.

Na najsilniejszą nadczynność tarczycy, zgodnie z poziomem hormonu FT4, cierpi pacjent numer 70. Potwierdza to również najwyższy poziom przeciwciał TRAb w jego krwi. Poziom FT4 pozostałych pacjentów jest zbliżony. Pacjent numer 30 ma znacząco niższą wartość przeciwciał. Jego organizm może być bardzo czuły na występowanie przeciwciał lub nadczynność jest spowodowana innym czynnikiem.

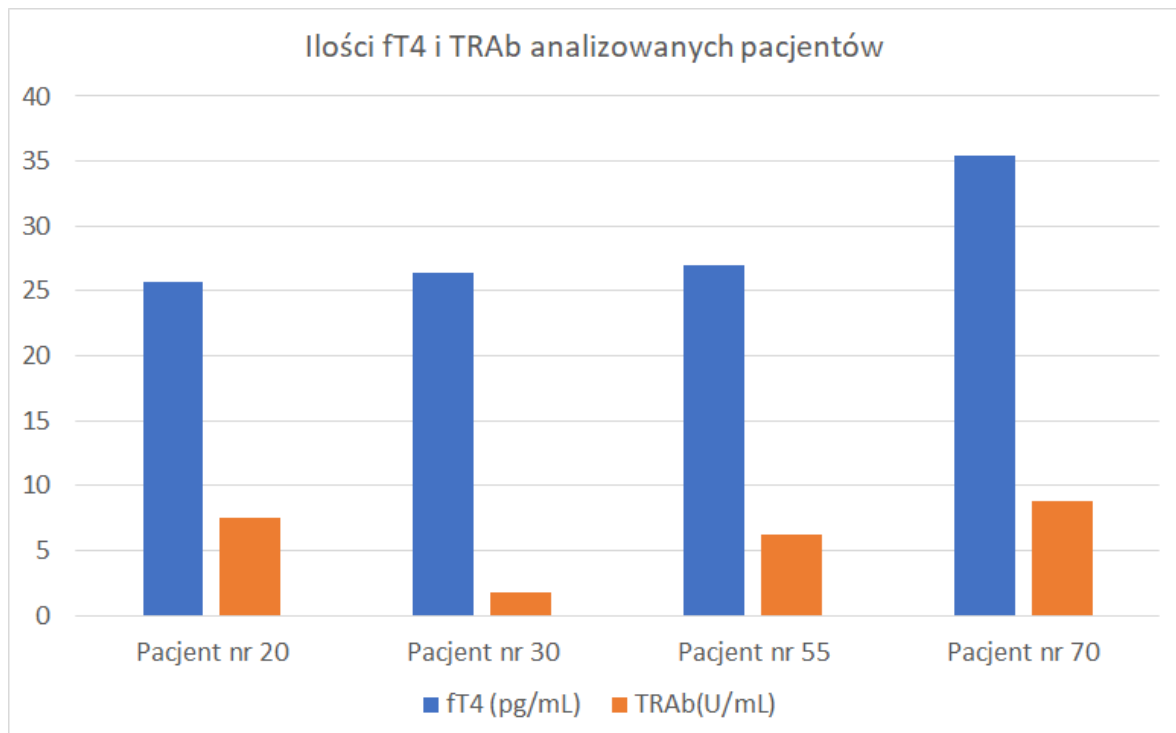
6.2 Pacjent numer 20

Na początku przeanalizowano stan pacjenta, bez podania leku. Poziom FT4 tego pacjenta wynosił 25,63 pg/ml, co jest znacznie powyżej normy (7-18 pg/ml). Dowodzi to faktu, iż pacjent ten cierpi na nadczynność tarczycy. Podczas symulacji trwającej 10 dni, przebiegi czasowe rozwiązań modelu, czyli poziom MMI, FT4, rozmiar komórek gruczołu i TRAb są funkcjami stałymi, czyli nie zmieniają się w czasie. Można to zaobserwować na rysunku (Rys. 6.2). Wraz z czasem dążącym do nieskończoności sytuacja nie ulega zmianie. Wynika to z faktu, że przy braku terapii, model jest asymptotycznie stabilny.

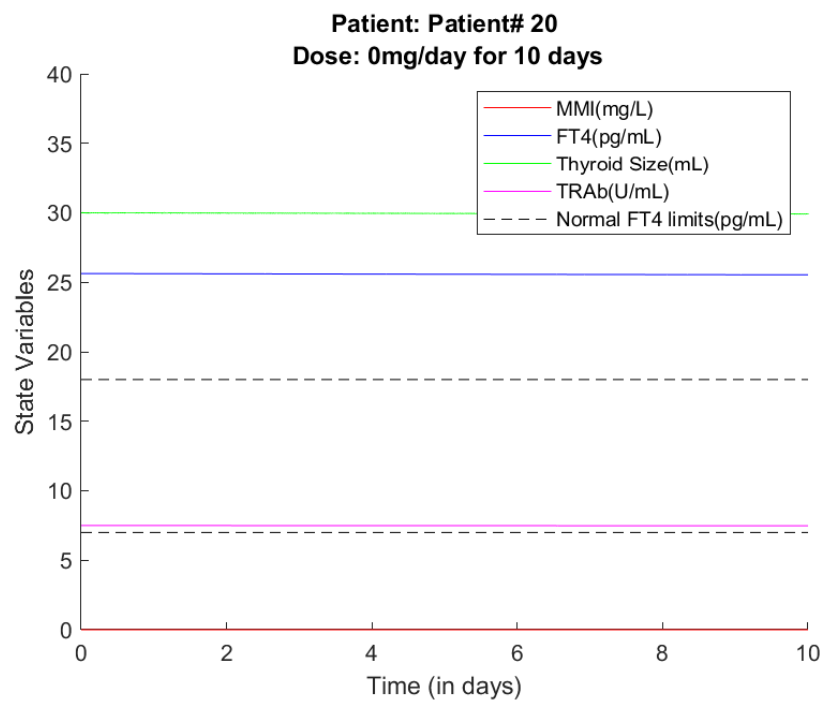
Po jednorazowym podaniu 30 mg MMI (Rys. 6.3), lek zostaje całkowicie wydalony z organizmu w czasie jednego dnia. Ta dawka nie ma znaczącego wpływu na funkcje tarczycy.

Przy podawaniu 30 mg leku przez 120 dni, stan gospodarki hormonalnej tarczycy pacjenta, znacząco się zmienił (Rys. 6.4). Po około 30 dniach, poziom FT4 pacjenta osiągnął graniczny stan dla osoby zdrowej. Kontynuowanie terapii przy tej samej dawce, skutkuje ciągłym obniżaniem się poziomu tego hormonu i po 90 dniach osiąga poziom świadczący o niedoczynności tarczycy.

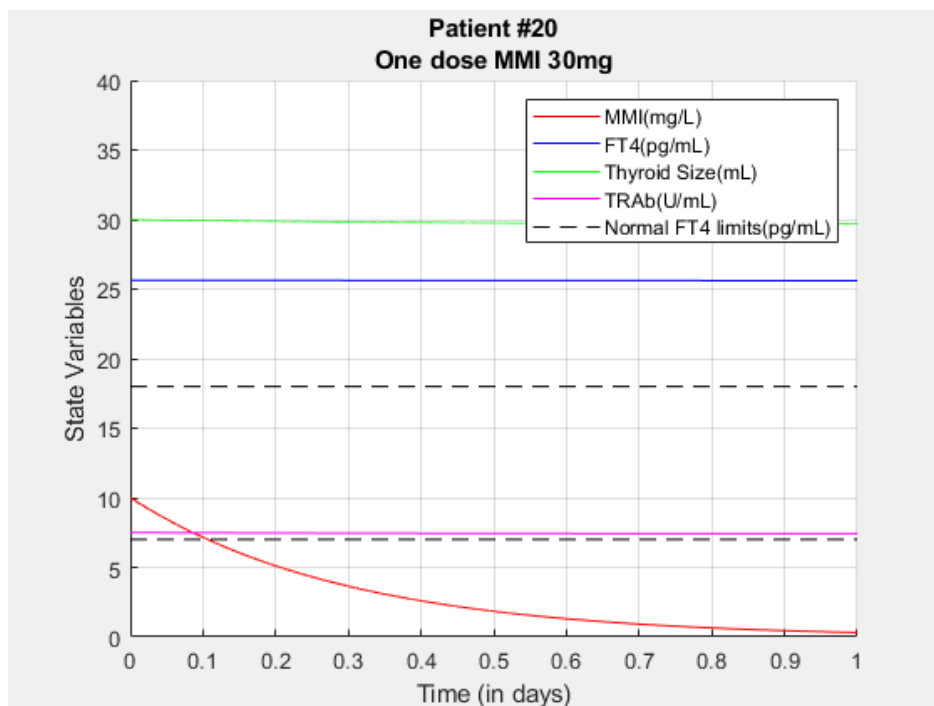
Jak pokazano na rys. 6.5 przy podawaniu dawki 30 mg przez 75 dni i następnie odstawieniu leku, pacjent powrócił do stanu nadczynności tarczycy. Trwało to około



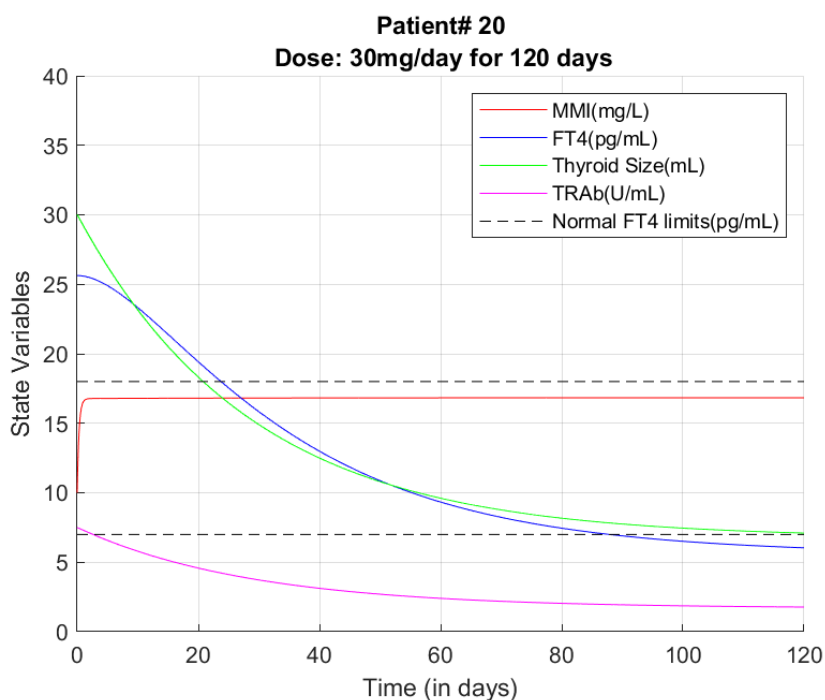
Rys. 6.1: Porównanie poziomów FT4 i TRAb analizowanych pacjentów.



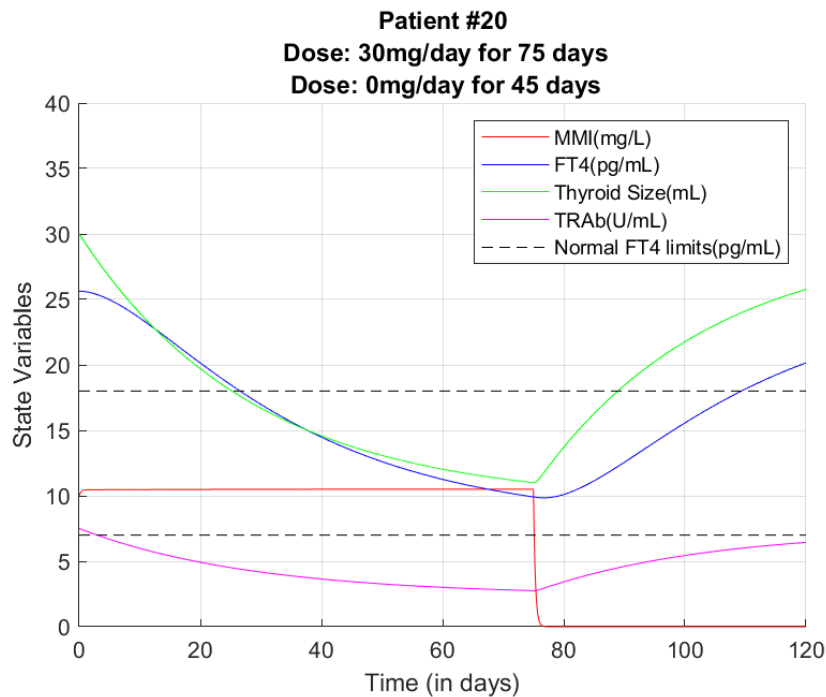
Rys. 6.2: Symulacja pacjenta nr 20 bez leczenia, trwająca 10 dni.



Rys. 6.3: Symulacja pacjenta nr 20, leczonego 30 mg leku, przez jeden dzień.



Rys. 6.4: Symulacja pacjenta nr 20, leczonego 30 mg leku, przez 120 dni.



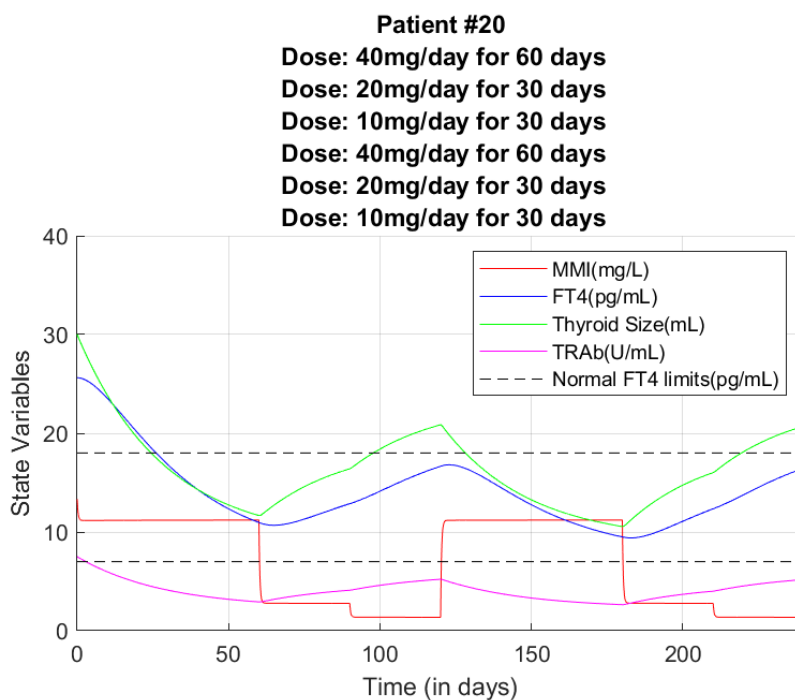
Rys. 6.5: Symulacja pacjenta nr 20 podczas leczenia i odstawienia leku.

35 dni. Taki scenariusz leczenia, okazał się nieskuteczny co oznacza, że pacjent wymaga następnej serii leczenia.

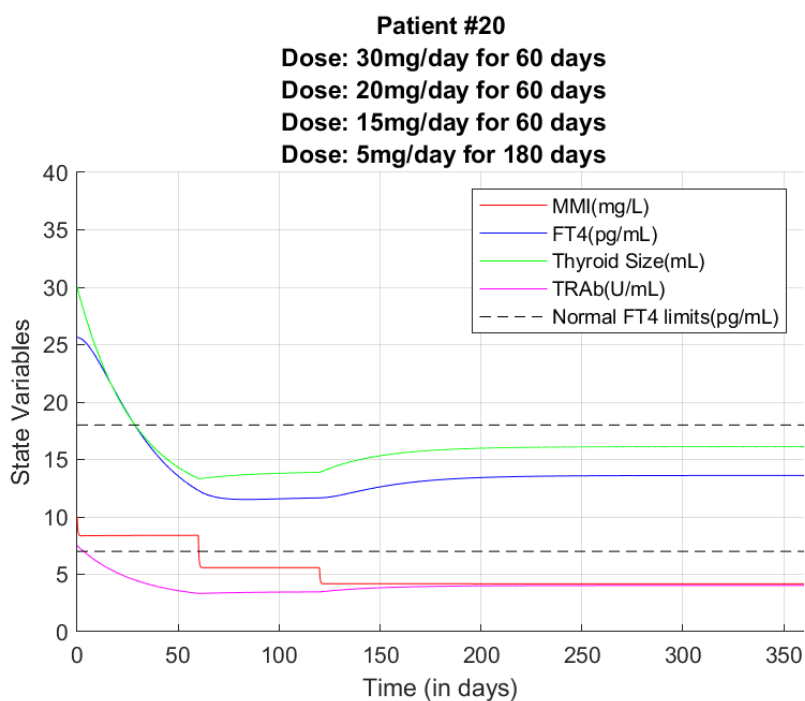
Rys. 6.6 przedstawia przykładową terapię dedykowaną dla pacjenta nr 20. Podczas leczenia dawką 30 mg metimazolu przez 2 miesiące, stężenie FT4 pacjenta osiągnęło górną graniczną wartość po 27 dniach. Po 60 dniach stężenie to wynosiło 12,3 pg/mL, dlatego postanowiono zwiększyć dawkę metizamolu do 40 mg dziennie. Graniczna wartość została osiągnięta po 25 dniach, a stężenie FT4 pod koniec tego etapu terapii wyniosło 10,97 pg/mL. Następnie zmniejszono dawkę do 20 pg/mL i dalej do 10 pg/mL. Po tym okresie trwającym 4 miesiące, należy sprawdzić czy choroba jest w stadium reemisji. Jeśli tak, należy zacząć kolejny etap leczenia, stosując taki sam schemat dawkowania.

W artykule A. Prakash'a [2], opisane zostały różne metody leczenia choroby Gravesa. Niektóre z badań wskazują, że duże dawki metimazolu i krótka terapia zwiększają ryzyko wystąpienia nawrotów choroby. Optymalna długość terapii powinna wynosić 12-18 miesięcy. Przy 18-miesięcznej terapii, ryzyko nawrotu choroby to 37%. 6-miesięczna terapia wywoła nawrót u 58% leczonych.

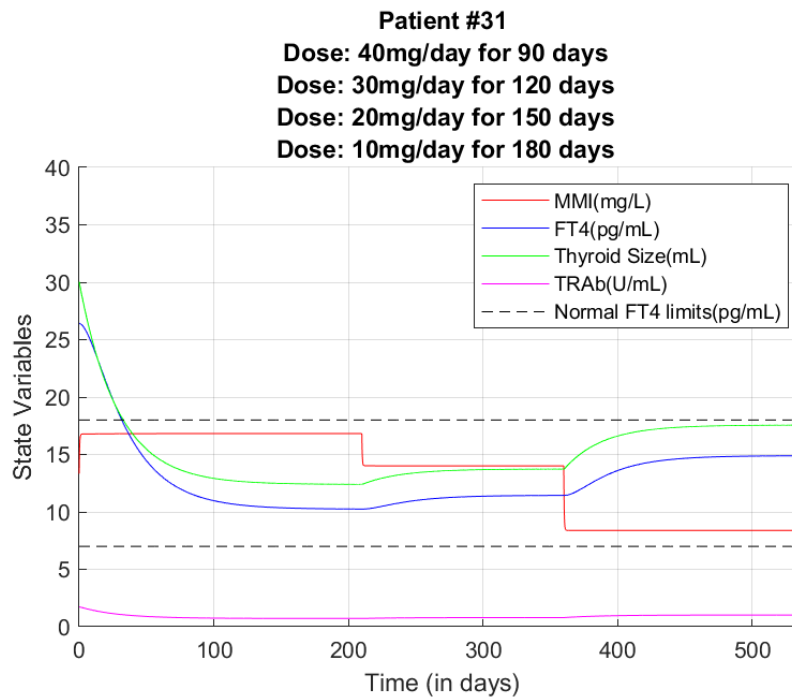
Stosując się do zaleceń zawartych w artykule [2] opracowano terapię dla pacjenta nr 20 (Rys. 6.7). Podczas 12 miesięcy co 2 miesiące dawka leku jest zmniejszana. Podawane są dawki 30 mg MMI przez 2 miesiące, 20 mg przez 2 miesiące, 15 mg przez 2 miesiące i 5 mg przez 6 miesięcy. W efekcie zaproponowanej terapii hormon FT4 pacjenta osiąga poziom FT4 człowieka zdrowego po 27 dniach leczenia.



Rys. 6.6: Symulacja dla pacjenta nr 20, przykładowa terapia, odstawienie i wznowienie terapii.



Rys. 6.7: Symulacja dla pacjenta nr 20, sugerowana 12-miesięczna terapia.



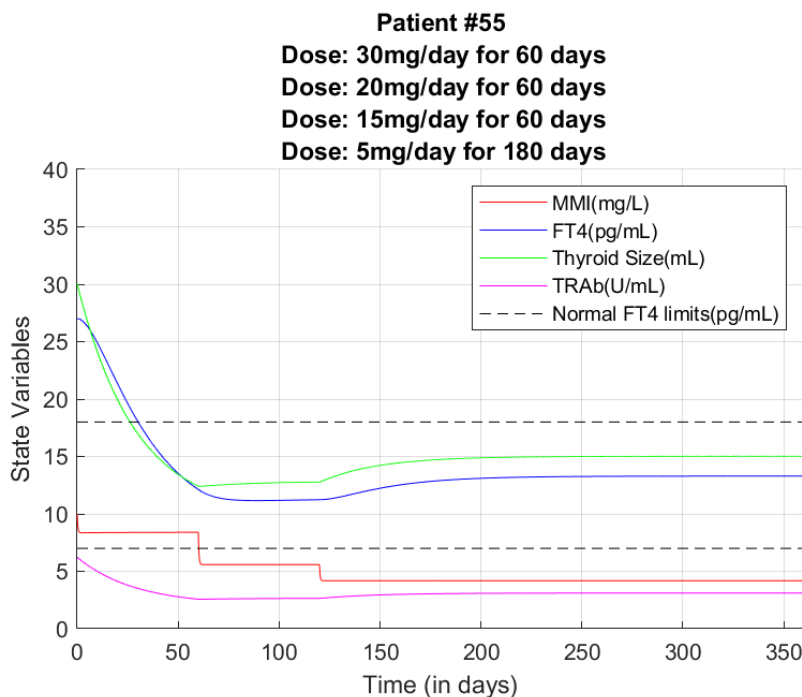
Rys. 6.8: Symulacja dla pacjenta nr 31, sugerowana 18-miesięczna terapia.

6.3 Pacjent numer 31

Pacjent numer 31 jest odmiennym przypadkiem w odniesieniu do innych pacjentów, gdyż poziom jego przeciwciał jest niski przy podobnym stężeniu FT4. Symulacje wykazały (Rys. 6.8), że jest mało wrażliwy na leczenie metimazolem. Dla tego pacjenta, warto rozpatrywać alternatywne metody leczenia. Sugerowane leczenie obejmuje większe dawki leku (Rys. 6.8). Trwa ono 18 miesięcy, przy czym ostatnie 6 miesięcy, pacjent pobiera dawkę 10 mg MMI. Podawane są dawki 40 mg MMI przez pierwsze 3 miesiące, następnie 30 mg przez 4 miesiące, 20 mg przez 5 miesięcy i 10 mg przez ostatnie 6 miesięcy.

6.4 Pacjent numer 55

Rys. 6.9 przedstawia sugerowaną terapię dla pacjenta numer 55. Zastosowano to samo leczenie, co w przypadku pacjenta nr 20 (Rys. 6.6). Podczas 12 miesięcy co 2 miesiące dawka leku jest zmniejszana. Podawane są dawki 30, 20, 15 i 5 mg MMI. Dawka podtrzymująca leczenie wynosi 5 mg i jest podawana przez ostatnie 6 miesięcy terapii. Pacjent osiąga poziom FT4 odpowiadający górnej granicy FT4 dla osoby zdrowej po 29 dniach.



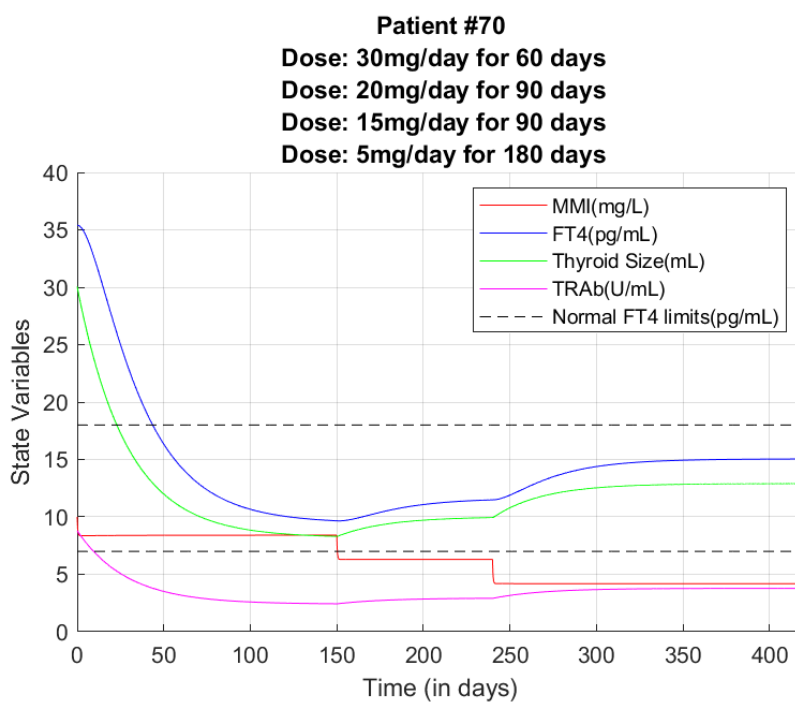
Rys. 6.9: Symulacja pacjenta nr 55, sugerowana 12-miesięczna terapia.

6.5 Pacjent numer 70

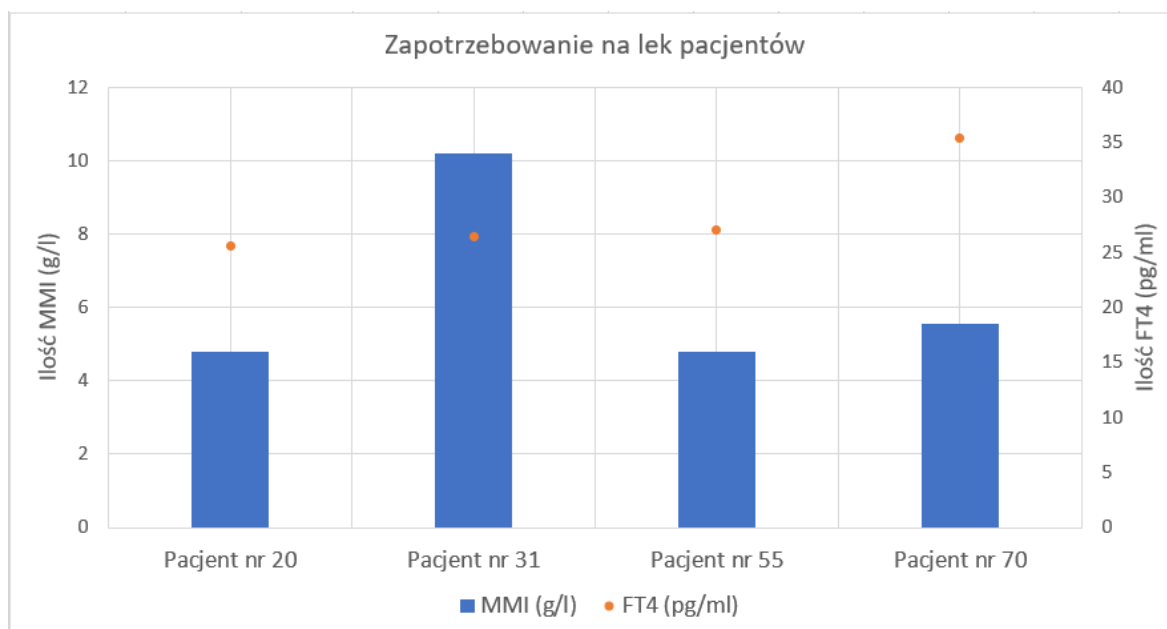
Pacjent nr 70 ma najwyższy początkowy poziom hormonu FT4. Proponowana terapia trwa 14 miesięcy (Rys. 6.10). Jako, że jego poziom FT4 koreluje z wysokim poziomem przeciwciał TRAb, chory dobrze reaguje na leczenie. Przez pierwsze 2 miesiące stosujemy dawkę 30 mg/dziennie, następnie zmniejszamy dawkę do 20 i 15 mg, co 3 miesiące. Jako dawkę podtrzymującą terapię podajemy 5 mg leku przez 6 miesięcy. Pacjent osiąga poziom FT4 odpowiadający górnej granicy FT4 dla osoby zdrowej po 42 dniach.

6.6 Porównanie zapotrzebowania na lek

W niniejszym paragrafie przeanalizowano zapotrzebowanie na lek omawianych w pracy pacjentów. Zsumowano ilość przyjętego leku, podczas sugerowanego leczenia, przez okres pierwszych 360 dni. Dla pacjentów nr 20, 31 jest to koniec terapii. Wyniki przedstawione zostały na rys. 6.11. 3/4 pacjentów przyjmie około 5 g leku przez 12 miesięcy. Pacjent numer 31 musi przyjąć 10 g leku przez 12 miesięcy oraz będzie kontynuował leczenie przez kolejnych 6 miesięcy.



Rys. 6.10: Symulacja dla pacjenta nr 70, sugerowana 14-miesięczna terapia.



Rys. 6.11: Porównanie zapotrzebowania na lek pacjentów.

7. Wnioski

- Przedstawiony model nadczynności tarczycy spowodowanej chorobą Gravesa pozwala symulować terapie, jednak wyznaczenie parametrów k_5 , k_6 polega na minimalizacji błędu średniokwadratowego względem poprzednich terapii pacjenta 3.4. W związku z tym, niemożliwe jest stosowanie symulacji, dla pacjentów podczas ich pierwszej wizyty, a ilość wcześniejszych terapii zwiększa dokładność modelu. Jest to istotny problem, który można próbować rozwiązać, poprzez terapię wstępną, która miałaby na celu przybliżenie parametrów. Wymaga to dalszych badań.
- Utworzona aplikacja okienkowa znacząco ułatwia wykonanie symulacji. Umożliwia zaawansowane sterowanie terapią i łatwe przełączanie się pomiędzy pacjentami. Rozwiązania są określone w dziedzinie czasu, co jest intuicyjne i sprzyja analizie. Na ich podstawie możliwy jest dobór optymalnej terapii dla pacjenta.
- Zastosowanie modelu powinno znacząco podnieść efektywność terapii, poprzez dobór optymalnej ścieżki leczenia, dawek oraz pozwolić efektywnie zaplanować kolejne wizyty, zmniejszając tym samym ilość badań oraz orzekać o remisji lub wyleczeniu z większym prawdopodobieństwem 6.
- Symulacja przebiegów czasowych pozwala na właściwy dobór dawek leczenia, sprawiając, że gospodarka hormonalna układu tarczycowego będzie funkcjonowała tak, jak u człowieka zdrowego 6. Znacząco zmniejsza się ryzyko przedawkowania leku, które może doprowadzić do niedoczynności tarczycy lub zwiększenia efektów ubocznych przyjmowania metimazolu. Wpływa na zdrowie i komfort życia pacjenta.
- W porównaniu do modelu skonstruowanego przez Langensteinam [4] model zastosowany w pracy Pandiyan [3], który bazuje na pracy poprzednika, pozwala obserwować przebieg czasowy metimazolu w krwi. Wprowadza to wiele nieodmówień oraz symulacje, które dotyczą różnych długości terapii nie są zbieżne. Nieintuicyjnym lub niemożliwym jest też wyznaczenie prawdopodobieństwa remisji, dla symulowanej terapii. Symulacja przebiegów czasowych nie jest czynnikiem, który bezpośrednio wpływa na efektywność terapii pacjenta. Ważniejszym jest wyznaczenie prawdopodobieństwa remisji względem terapii. W leczeniu choroby Gravesa, dobór właściwych dawek i oscylacja między prawidłowymi poziomami FT4 może pozytywnie wpływać na całkowite wyleczenie, jednak hipoteza ta musi zostać przebadana w przyszłości.

- Optymalizacja kodu, poprzez stosowanie właściwych metod, może znacząco zwiększyć wydajność aplikacji i zmniejszyć zużycie zasobów. Zastosowanie przeciążenia metody, pozwoliło zmniejszyć zapotrzebowanie na pamięć RAM czterokrotnie i znacząco skróciło obliczenia 4.4. Pozwoliło to na wykonanie większej liczby symulacji.

8. Podsumowanie

Wszystkie cele projektu zostały zrealizowane. Spersonalizowana symulacja dla pacjenta pozwala prognozować reakcję jego organizmu i dobrać optymalną dawkę. Narzędzie nie jest jeszcze na tyle zautomatyzowane, aby można było je wprowadzić do użytku w gabinecie lekarskim. Istnieją jednak przesłanki, by sądzić, że będzie to możliwe w niedalekiej przyszłości.

Bibliografia

- [1] Math. graphics. programming. <https://www.mathworks.com/products/matlab.html>. [Online; dostęp 20.12.2018].
- [2] A. PRAKASH, A. S. Current and emerging treatment options for graves' hyperthyroidism. *Dove Medical Press Ltd.* (2010).
- [3] B. PANDIYAN, S. J. M. A patient-specific treatment model for graves' hyperthyroidism. *Theoretical Biology and Medical Modelling* (2018).
- [4] C. LANGENSTEIN, D. S. Relapse prediction in graves disease: Towards mathematical modeling of clinical, immune and genetic markers. *rev endocr metab disord. PubMed* (2016).
- [5] F. SINTUREL, A. G. Diurnal oscillations in liver mass and cell size accompany ribosome assembly cycles. *Cell* (2017).
- [6] MAJEWSKA, M. Przeciwciała przeciwgruczynkowe trab - normy i wyniki badania. <https://www.poradnikzdrowie.pl/sprawdz-sie/badania/przeciwciała-przeciwgruczynkowe-trab-normy-i-wyniki-badania-aa-cAaA-89ri-hwkg.html>, 2016. [Online; dostęp 19.16.2018].
- [7] PHARMA, A. Tapazole (methimazole). <https://www.rxlist.com/tapazole-drug.htm#medguide>, 2015. [Online; dostęp 07.01.2018].
- [8] STAFF, M. C. Graves' disease. <https://www.mayoclinic.org>, 2018. [Online; dostęp 02.01.2018].
- [9] WIKIPEDIA. *Tarczyca*. Wikimedia Foundation, 2018.
- [10] WIZU. Badanie ft4, co pozwala określić. <http://zdrowie.gazeta.pl/Zdrowie/7,101459,23027741,badanie-ft4-co-pozwala-okreslic.html>, 2018. [Online; dostęp 19.12.2018].