

Spis treści

1.	<i>Wstęp</i>	1
1.1	Cel pracy	1
1.2	Układ pracy	1
2.	<i>Wprowadzenie teoretyczne</i>	2
3.	<i>Metodologia</i>	3
3.1	Założenia modelu	3
3.2	Zmienne stanu??? Funkcje różniczkowe	3
3.3	Parametry modelu	4
3.4	Model matematyczny	5
3.5	Stan początkowy	5
3.6	Dane	5
3.7	Stabilność układu	6
4.	<i>Część konstrukcyjna/Specyfikacja wewnętrzna</i>	7
4.1	Specyfikacja interfejsu programistycznego	7
5.	<i>Instrukcja obsługi/Specyfikacja zewnętrzna</i>	8
6.	<i>Rezultaty</i>	9
6.1	Pacjent numer 20	9
7.	<i>Podsumowanie</i>	13
7.1	Wnioski	13

Spis rysunków

3.1	Fake table.	6
6.1	Pacjent nr 20, nie leczony.	9
6.2	Pacjent nr 20, leczony 30 mg leku.	10
6.3	Pacjent nr 20, leczony dawką 30 mg leku przez 120 dni.	11
6.4	Pacjent nr 20, leczenie i obserwacja.	11
6.5	Pacjent nr 20, sugerowane leczenie.	12

Spis tabel

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). (wiki) Prowadzi to bezpośrednio do nadczynności tarczycy.

Standardowe leczenie to terapia lekami przeciw-tarczycowymi (*antithyroid drugs - ATD*). Jednym z nich jest metimazol. Hamuje działanie enzymu, odpowiadającego za syntezę hormonów tarczycy. Terapia skutkuje obniżeniem T3 i T4, jednak bardzo często występują reemisje.

Dotychczas stosowane terapie, są uniwersalne, pozbawione indywidualnego podejścia. W pracy przedstawiono program do symulacji terapii. Na podstawie danych z badań pacjenta, pozwala przewidzieć odpowiedź jego organizmu. Pozwala to skuteczniej zaplanować terapię i przewidzieć reemisję.

1.1 Cel pracy

- Cel bezpośredni - dostosowanie dawki leku, dla konkretnego pacjenta, dla osiągnięcia równowagi układu hormonalnego tarczycy.
- Cel pośredni - stworzenie oprogramowania, etc.

Niedokończone

1.2 Układ pracy

NIEDOKOŃCZONE

Czasem rozdział kończy się omówieniem zawartości pracy, tłumaczącym co czytelnik znajdzie w kolejnych jej rozdziałach. Każdy rozdział warto jest również poprzedzić krótkim wstępem.

2. Wprowadzenie teoretyczne

- Jak działa tarczyca i jej układ hormonalny. *rysunek poprawnego działania pętli sprzężenia zwrotnego układu hormonalnego tarczycy*
- Co to jest choroba Gravesa. *Tutaj rysunek, jak TRAb emituje działanie TSH.*
- Jakie są jej objawy. *Te 3 podpunkty razem.*
- U kogo występuje.
- Jakie jest na nią lekarstwo. Działanie, skutki uboczne.

3. Metodologia

Dobór odpowiedniej dawki leku jest możliwy, poprzez symulację organizmu pacjenta oraz jego odpowiedzi na terapię. Dąży się do stanu, w którym całkowita ilość hormonu T4, oznaczana jako FT4 (todo ref), zmieni się do wartości określającej człowieka zdrowego.

W utworzonym programie wykorzystano model matematyczny, przedstawiony w pracy Balamurugan Pandiyan¹ i Stephen J. Merrill. Wszelkie założenia i dane, pochodzą z ich pracy.

REF <http://zdrowie.gazeta.pl/Zdrowie/7,101459,23027741,badanie-ft4-co-pozwala-okreslic.html> ref1

3.1 Założenia modelu

1. TRAb imituje działanie TSH i stymuluje komórki tarczycowe do wzrostu, produkcji i wydzielania hormonów tarczycy.
2. Po zażyciu leku doustnie, metimazol (MMI) jest szybko i kompletnie absorbowany do surowicy krwi i jego przyswajalność, jest estymowana i wynosi średnio 93
3. Tarczyca przyjmuje MMI z krwi, co dezaktywuje funkcjonalny wzrost gruczołu.
4. Dawka leku zostaje pochłonięta z krwi po spożyciu.
5. Rozmiar gruczołu tarczycy jest UKRYTYM PRZEDZIAŁEM???? w modelu.
6. Po doustnym podaniu leku, stężenie metimazolu w surowicy krwi wykazuje podobny dynamiczny wzór, jak stężenie wewnątrz tarczycy.

3.2 Zmienne stanu??? Funkcje różniczkowe

Równania różniczkowe dotyczą 4 funkcji. Opisują one stan organizmu w czasie. Są to kluczowe elementy opisujące terapię pacjenta.

- $x(t)$ - ilość metimazolu (mg) na litr surowicy krwi w czasie t .
- $y(t)$ - ilość FT4 (pg) na mililitr surowicy krwi w czasie t .
- $z(t)$ - rozmiar funkcjonalny gruczołu tarczycy (ml) lub objętość aktywnych komórek w czasie t .

- $w(t)$ - ilość przeciwciał TRAb (U) na mililitr krwi w czasie t .
- $s(t)$ - zawartość MMI przyjętego doustnie co dzień na litr objętości ciała.

3.3 Parametry modelu

Parametr	Opis	Wartość	Jednostka
k1	Względne maksimum wykorzystania MMI.	$8,374 * 10^3$	mg/(ml*dzień)
k2	Wskaźnik eliminacji MMI.	3,3271	1/dzień
ka	Stała Michealisa-Mentena połowicznego maksymalnego wykorzystania MMI.	0,358068	mg/L
k3	Względne maksimum sekrecji FT4.	0,119	pg/(ml ² * dzień)
kd	Stała Michealisa-Mentena połowicznej maksymalnej sekrecji FT4.	0,05	U/ml
k4	Wskaźnik eliminacji FT4.	0,099021	1/dzień
k5	Względny współczynnik wzrostu gruczołu tarczycy.	$1 * 10^6$	ml ³ /(U * dzień)
N	Maksymalny współczynnik wzrostu tarczycy.	0,833	U/(ml ²)
k6	Współczynnik nieaktywnych komórek tarczycy.	0,001	ml/(mg*dzień)
k7	Maksymalny współczynnik produkcji przeciwciał TRAb.	0,875	U/(ml*dzień)
kb	Współczynnik hamowania produkcji przeciwciał.	1,5	mg/L
k8	Wskaźnik eliminacji TRAb.	0,035	1/dzień

Wartość k1 została zaczerpnięta z literatury (todo ref). Parametry k2, k4, k8 są estymowane. Ka k3, kd, k4, k5, N, k6, k7, kb są symulowane. K3, N, k7 - wyliczone.

Aby model maksymalnie pasował do pacjenta, niektóre wartości są estymowane. Polega to na porównaniu wyników terapii danego pacjenta z symulacją, obliczenie błędu średniokwadratowego i dostosowanie parametrów, w celu zmniejszenia błędu.

Parametry, które można obliczyć, są przekształconymi równaniami różniczkowymi modelu. Obliczenia dokonuje się głównie za pomocą wartości początkowych modelu. Są to wyniki badań, podczas pierwszej wizyty pacjenta. Parametr k_3 obliczono jako:

$$k_3 = \frac{k_4 y_0 (k_d + w_0)}{z_0 w_0}$$

$$N = \frac{w_0}{z_0}$$

3.4 Model matematyczny

Wykorzystano model symulujący leczenie pacjenta, po przyjęciu metimazolu (MMI).

$$\frac{dx}{dt} = s(t) - \frac{(k_1 z)x}{k_a + x} - k_2 x, \quad x(t_0) = x_0 \quad (3.1)$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{(k_3 z)w}{k_d + w} - k_4 y, \quad y(t_0) = y_0 \quad (3.2)$$

$$\frac{dz}{dt} = k_5 \left(\frac{w}{z} - N \right) - k_6 z x, \quad z(t_0) = z_0 \quad (3.3)$$

$$\frac{dw}{dt} = k_7 - \frac{k_7 x}{k_b + x} - k_8 w, \quad w(t_0) = w_0 \quad (3.4)$$

3.5 Stan początkowy

Model składa się z 4 parametrów, określających stan początkowy.

Obliczenie wartości początkowej MMI w krwioobiegu (x_0):

$$x_0 = \frac{\text{Dawka leku}}{\text{Objętość dystrybucji leku w organizmie}}$$

przy czym, objętość dystrybucji metimazolu w organizmie wynosi 3L.

Rozmiar funkcjonalny tarczycy, obliczono przekształcając pierwsze równanie różniczkowe modelu, do postaci:

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

Stężenie początkowe FT4 oraz przeciwciał TRAb pochodzi z badań podczas pierwszej wizyty pacjenta.

3.6 Dane

Baza pacjentów (referencja)

Table 3 Individual patient parameter values

Parameter	Patient# 20	Patient# 31	Patient# 55	Patient# 70
k_1	8.374×10^{-3}	8.374×10^{-3}	8.374×10^{-3}	8.374×10^{-3}
k_2	3.3271	3.3271	3.3271	3.3271
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	1×10^6	1×10^6	1×10^6	1×10^6
N	0.250	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

Note: The values of k_3 , k_d , N , k_7 and k_b varies among patients

Rys. 3.1: Fake table.

3.7 Stabilność układu

Stabilność układu Algorytm określania stabilności

4. Część konstrukcyjna/Specyfikacja wewnętrzna

Project w programie Matlab, appdesigner.

Struktura projektu - wszystkie klasy Diagram przepływu danych

4.1 Specyfikacja interfejsu programistycznego

- struktura MVC
- Wszystkie klasy i interfejsy z omówieniem
- Implementacja $s(t)$
- Testy
- Przykłady ciekawszych funkcji
- Obliczenie wielkości macierzy wynikowej i maksymalnej ilości dni
- Optymalizacja, przez zmianę parametrów ode45
- jakiegolwiek problemy programistyczne etc, wszystko co z implementacją
- Funkcje dodatkowe, nie wchodzące w skład programu

5. Instrukcja obsługi/Specyfikacja zewnętrzna

Instrukcja obsługi zbudowanego urządzenia/programu komputerowego. Dokładne wyjaśnienie zasad posługiwania się tym, co zostało otrzymane w efekcie przeprowadzonych prac. Można wykorzystać zrzuty ekranów, scenariusze użytkowe itp.

6. Rezultaty

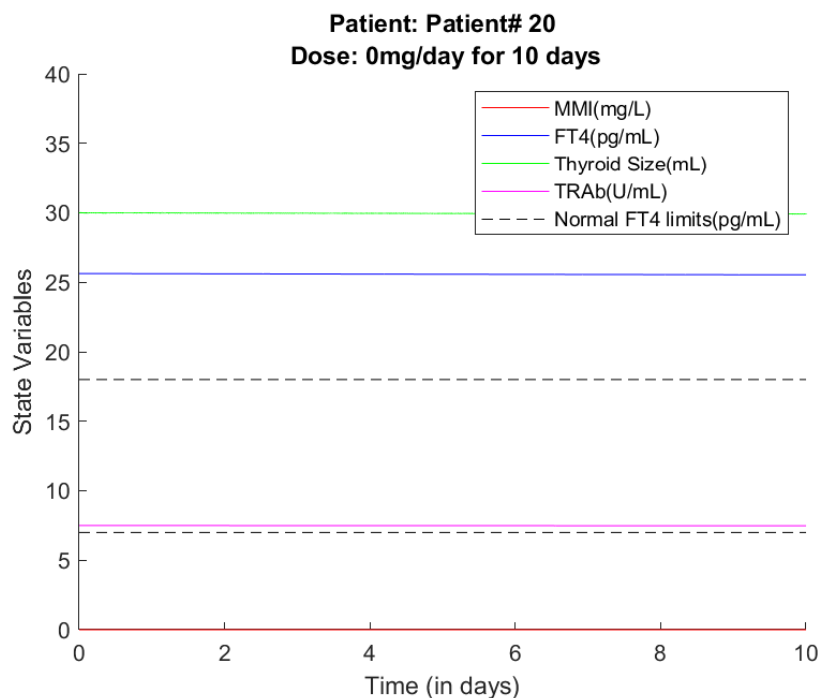
Tabela z pacjentami i ich parametrami Symulacje i walidacja wykresów
Analiza porównawcza?

Wnioski (scenariusze pacjentów)

- Sugerowane leczenie każdego z 4 pacjentów przez 180 dni. (matlab)
- Poziom początkowy FT4 wszystkich pacjentów

Do analizy modelu użyto danych 4 pacjentów zmagających się z nadczynnością tarczycy Gravesa—Basedowa. Dane uzyskano. . . W tej części pracy zostały przedstawione symulacje leczenia chorych.

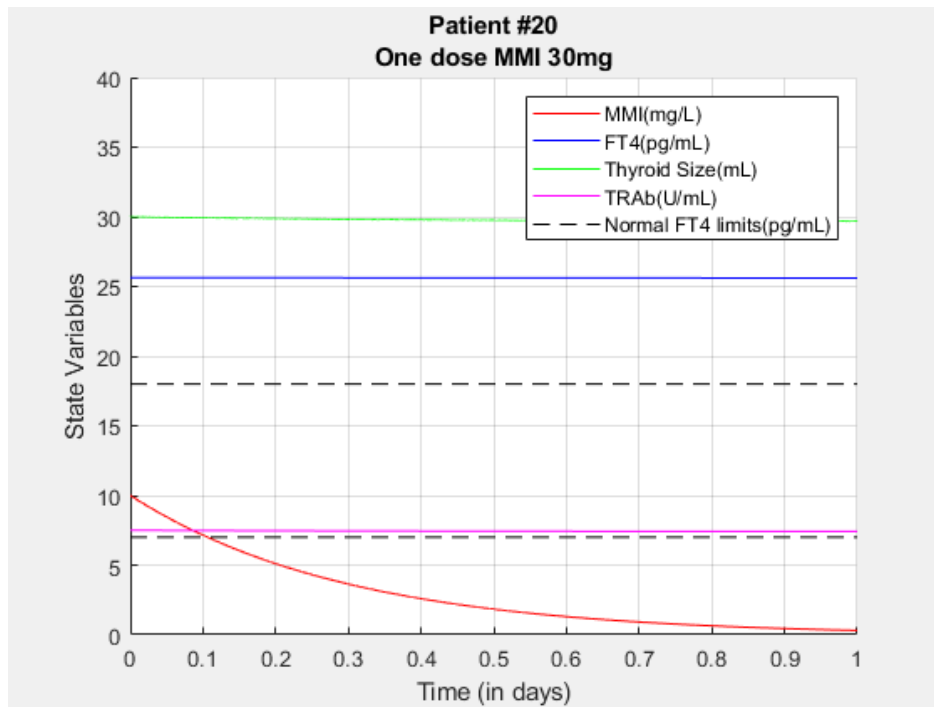
6.1 Pacjent numer 20



Rys. 6.1: Pacjent nr 20, nie leczony.

Na początku analizowano stan pacjenta, bez podania leku. Poziom FT4 pacjenta wynosi 25,63 pg/ml. Jest to znacznie powyżej normy (7-18 pg/ml). Świadczy to o

nadczynności tarczycy. Przy symulacji trwającej 10 dni, żadne przebiegi czasowe nie ulegają zmianie. Można to zaobserwować na rysunku (Rys. 6.1). Dla nieskończenie długiego okresu, rezultaty są takie same. Wynika to z faktu, że przy braku leczenia, model jest asymptotycznie stabilny.



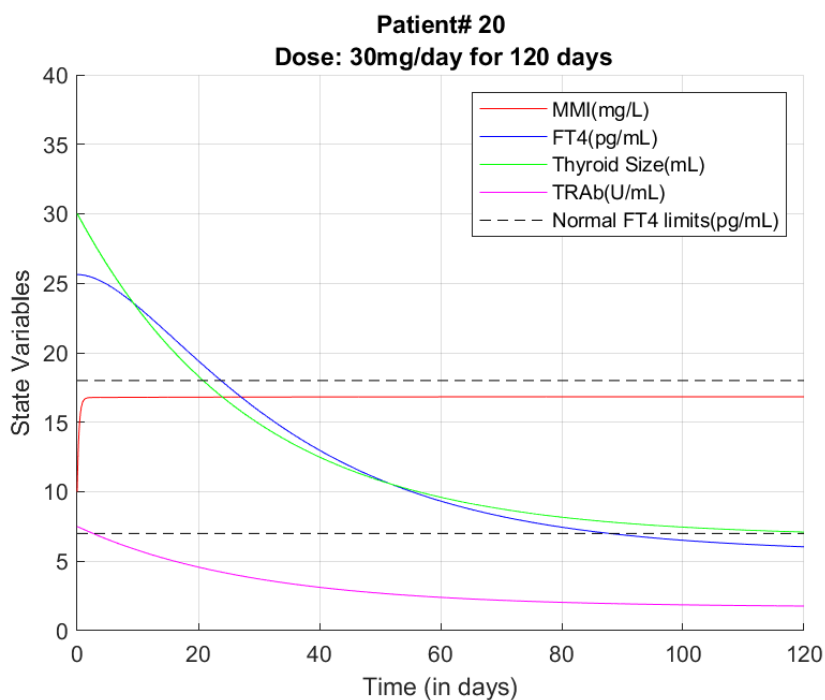
Rys. 6.2: Pacjent nr 20, leczony 30 mg leku.

Po jednorazowym podaniu 30 mg MMI (Rys. 6.2), lek zostaje całkowicie wydalony przez organizm w czasie jednego dnia. Ta dawka nie ma znaczącego wpływu na funkcje tarczycy.

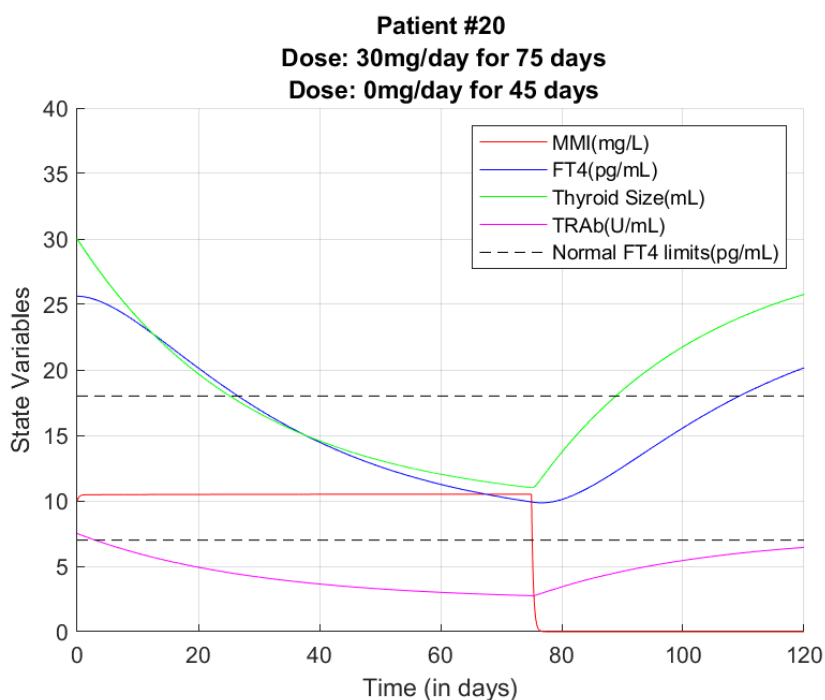
Przy podawaniu 30mg leku przez 120 dni, stan gospodarki hormonalnej tarczycy pacjenta, znacząco się zmienił (Rys. 6.3). Po około 30 dniach, poziom FT4 pacjenta osiągnął graniczny poziom dla osoby zdrowej. Kontynuowanie terapii przy tej samej dawce, skutkuje ciągłym obniżaniem się hormonu. Na skutek tego, po 90 dniach osiąga poziom świadczący o niedoczynności tarczycy.

Jak pokazano na wykresie (Rys. 6.4) przy podawaniu dawki 30 mg przez 75 dni i odstawieniu leku, pacjent powrócił do stanu nadczynności tarczycy. Trwało to około 35 dni. Pacjent wymaga następnej serii leczenia.

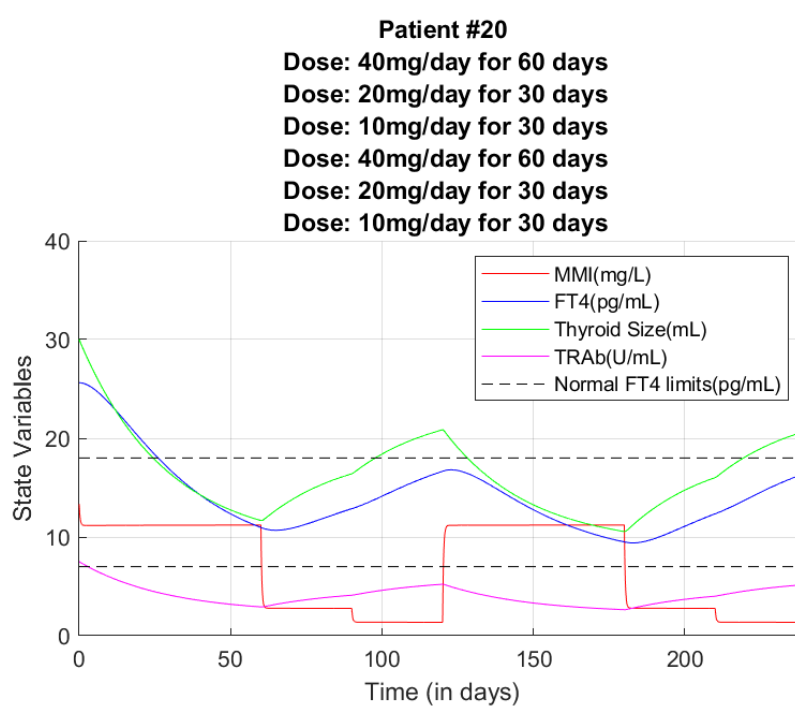
Na rysunku (Rys. 6.5), zasugerowano leczenie pacjenta numer 20. Przy leczeniu dawką 30 mg przez 2 miesiące, stężenie FT4 pacjenta osiągnęło górną graniczną wartość po 27 dniach. Po 60 dniach wynosiło 12,3 pg/ml. Postanowiono zwiększyć dawkę metizamolu do 40 mg dziennie. Graniczna wartość została osiągnięta po 25 dniach, a stężenie pod koniec etapu wyniosło 10,97 pg/ml. Następnie zmniejszono dawkę do 20 pg/ml i 10 pg/ml. Po tym okresie należy zaobserwować czy choroba jest w stadium reemisji. Jeśli tak, należy zacząć serię leczenia od początku.



Rys. 6.3: Pacjent nr 20, leczony dawką 30 mg leku przez 120 dni.



Rys. 6.4: Pacjent nr 20, leczenie i obserwacja.



Rys. 6.5: Pacjent nr 20, sugerowane leczenie.

7. Podsumowanie

7.1 Wnioski

- Czas leczenia może, ale nie musi wpływać na prawdopodobieństwo reemisji.
- Zwiększenie dawki leku przyspiesza obniżenie poziomu hormonów tarczycy.
- Model pozwala przewidzieć, kiedy może nastąpić reemisja choroby.
- Model nie pozwala przewidzieć czy nastąpi reemisja choroby.