



# 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	Funkcje stanu	3
3.3	Model matematyczny	4
3.4	Parametry modelu	5
3.5	Warunki początkowe modelu	7
3.6	Dane do symulacji	7
3.7	Stabilność układu	7
3.7.1	Twierdzenie	8
3.7.2	Analiza stabilności modelu	9
4.	<i>Część konstrukcyjna/Specyfikacja wewnętrzna</i>	11
4.1	Interfejsy i klasy	11
4.2	Przepływ danych w aplikacji	12
4.3	Metody utworzonego programu	12
4.4	Wykorzystane funkcje programu Matlab	15
5.	<i>Instrukcja obsługi/Specyfikacja zewnętrzna</i>	18
5.1	Okno główne	18
5.1.1	Wybór pacjenta	18
5.1.2	Wybór parametrów symulacji	18
5.1.3	Warunki początkowe	18
5.1.4	Symulacja	19
5.2	Okno symulacji	19
6.	<i>Rezultaty</i>	22
6.1	Wstępne porównanie pacjentów	22
6.2	Pacjent numer 20	22
6.3	Pacjent numer 31	26

---

6.4	Pacjent numer 55 . . . . .	27
6.5	Pacjent numer 70 . . . . .	27
6.6	Porównanie zapotrzebowania na lek . . . . .	27
7.	Podsumowanie . . . . .	30
7.1	Wnioski . . . . .	30
	<i>Bibliografia</i> . . . . .	31

# Spis rysunków

4.1	Interfejs StartData. . . . .	12
4.2	Interfejs Simulation. . . . .	13
4.3	Interfejs SimulationResult. . . . .	13
5.1	Okno główne aplikacji. . . . .	19
5.2	Wybór pacjenta. . . . .	20
5.3	Lista wyboru pacjenta. . . . .	20
5.4	Konfiguracja symulacji bez leczenia. . . . .	21
5.5	Konfiguracja zaawansowanego leczenia. . . . .	21
5.6	Przykładowe warunki początkowe. . . . .	21
5.7	Okno modalne oczekiwania na obliczenia. . . . .	21
6.1	Porównanie fT4 i TRAb analizowanych pacjentów. . . . .	23
6.2	Pacjent nr 20, nie leczony. . . . .	23
6.3	Pacjent nr 20, leczony 30 mg leku. . . . .	24
6.4	Pacjent nr 20, leczony dawką 30 mg leku przez 120 dni. . . . .	24
6.5	Pacjent nr 20, leczenie i obserwacja. . . . .	25
6.6	Pacjent nr 20, przykładowe leczenie. . . . .	25
6.7	Pacjent nr 20, sugerowane leczenie. . . . .	26
6.8	Pacjent nr 31, sugerowane leczenie. . . . .	27
6.9	Pacjent nr 55, sugerowane leczenie. . . . .	28
6.10	Pacjent nr 70, sugerowane leczenie. . . . .	28
6.11	Porównanie zapotrzebowania na lek pacjentów. . . . .	29

# Spis tabel

3.1	Parametry wejściowe układu równań różniczkowych. . . . .	6
3.2	Parametry wybranych pacjentów. . . . .	8
4.1	Klasy i interfejsy aplikacji. . . . .	11

# 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: trójjodotyroniny (T3) i tyroksyny (T4) [5]. Co w konsekwencji prowadzi do nadczynności tarczycy.

Standardowe leczenie to terapia lekami przeciw-tarczycowymi (*antithyroid drugs - ATD*). Jednym z nich jest metimazol, który hamuje działanie enzymu, odpowiadającego za syntezę hormonów tarczycy. Taka terapia skutkuje obniżeniem hormonów 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, pozyskanych 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 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 [6]), zmieni się do wartości charakterystycznej dla osoby zdrowej.

W napisanej przez Autora niniejszej pracy aplikacji okienkowej, 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 we krwi pacjenta oraz rozmiar gruczołu tarczycy w czasie. Poniżej zostały opisane 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 metimazolu 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 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) 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 2 składniki. Pierwszy składnik, zgodnie z równaniem Michaelisa-Mentena  $\frac{(k_1 z)x}{k_a + x}$  charakteryzuje tempo wchłaniania metimazolu (MMI) przez gruczoł tarczycy, z uwzględnieniem jego rozmiaru ( $z$ ), zakładając maksymalny wychwyt leku ( $k_1$ ). Jest ono podzielone, według równania kinetycznego Michaelisa-Mentena, przez stałą ( $k_a$ ). Drugi składnik  $k_2 x$  odzwierciedla wydalenie lub eliminację leku, przez mechanizm niespecyficzny. /todo wyjaśnić mechanizm niespecyficzny/

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

Następne równanie 3.3 opisuje tempo zmian hormonu tyroksyny w formie wolnej (fT4). Pierwsze wyrażenie  $\frac{(k_3 z)w}{k_d + w}$ , opisuje znany z poprzedniego 3.2 równania mecha-

nizm Michaelisa-Mentena, wykorzystany do obliczenia wskaźnika wydzielania fT4. Jest on pomniejszy, o wskaźnik eliminacji fT4 z krwi  $k_4y$ .

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

Trzecie równanie 3.4 opisuje zmiany funkcjonalnego rozmiaru gruczołu tarczycy. Bazuje na maksymalnym współczynniku wzrostu ( $N$ ) i względnym współczynniku wzrostu ( $k_5$ ), w obecności przeciwciał przeciwtarczycowych ( $w$ ) [4]  $k_5(\frac{w}{z} - N)$ . Pomniejszone o 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  $k_7$  przedstawiający maksymalną produkcję przeciwciał TRAb, spowodowaną odpowiedzią autoimmunologiczną. Środkowe wyrażenie  $\frac{k_7x}{k_b + x}$ , przedstawia mechanizm hamowania odpowiedzi immunologicznej, spowodowany podaniem metimazolu. Ostatnie wyrażenie  $k_8w$ , odnosi się do opóźnienia, jakie dotyczy eliminacji TRAb spowodowanego leczeniem.

### 3.4 Parametry modelu

Na podstawie literatury /todo: cite/ przyjęto parametry modelu, zebrane w tabeli (Tab. 3.1).

Maksymalna szybkość pobierania MMI wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki leku, ale powyżej 15 mg/dzień, wzrost ten można pominąć. Maksymalne wchłanianie leku, odbywa się zatem, kiedy dawka wynosi 15 mg/dzień. Zakładając, że standardowa objętość funkcjonalna gruczołu tarczycy podczas nadczynności wynosi 30 ml, a 59,71 l to standardowa objętość organizmu, możemy estymować parametr  $k_1 = \frac{15}{30 \cdot 59,71} = 8,374 \cdot 10^{-3} \text{mg/ml} \cdot \text{ldzień}$ .

Zakłada się, że współczynnik wydalania MMI przez organizm niespecyficzny jest wykładniczy i może zostać obliczony jako  $k_2 = \frac{\ln(2)}{5h} = 3,43711/\text{dzień}$ .

Największe wydalanie metimazolu, występuje około godziny 12 dla maksymalnej przyjętej dawki 15 mg/dzień. Ta informacja pozwala określić wartość  $k_a = 0.358068 \text{mg/l}$  przez symulacje, korzystając z równania dynamicznego Michealisa-Mentena.

Parametr  $k_3$  jest przekształconym równaniem ?? modelu. Posiadając informacje z badań pacjentów podczas ich pierwszej wizyty, możemy obliczyć  $k_3 = \frac{k_4y_0(k_d + w_0)}{z_0w_0}$ .

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.

Parametr	Opis	Wartość	Jednostka
$k_1$	Względne maksimum wykorzystania MMI.	$8,374 \cdot 10^3$	mg/(ml · ldzień)
$k_2$	Wskaźnik eliminacji MMI.	3,3271	1/dzień
$k_a$	Stała Michealisa-Mentena połowicznego maksymalnego wykorzystania MMI.	0,358068	mg/L
$k_3$	Względne maksimum sekrecji FT4.	0,119	pg/(ml <sup>2</sup> · dzień)
$k_d$	Stała Michealisa-Mentena połowicznej maksymalnej sekrecji FT4.	0,05	U/ml
$k_4$	Wskaźnik eliminacji FT4.	0,099021	1/dzień
$k_5$	Względny współczynnik wzrostu gruczołu tarczycy.	$1 \cdot 10^6$	ml <sup>3</sup> /(U · dzień)
N	Maksymalny współczynnik wzrostu gruczołu tarczycy.	0,833	U/(ml <sup>2</sup> )
$k_6$	Współczynnik nieaktywnych komórek tarczycy.	0,001	ml/(mg · dzień)
$k_7$	Maksymalny współczynnik produkcji przeciwciał TRAb.	0,875	U/(ml · dzień)
$k_b$	Współczynnik hamowania produkcji przeciwciał.	1,5	mg/L
$k_8$	Wskaźnik eliminacji TRAb.	0,035	1/dzień

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

Parametr  $k_4$  to współczynnik wydalania fT4 z organizmu. Zakładając niespecyficzny mechanizm, współczynnik wydalania jest wykładniczy i może być wyliczony jako  $k_4 = \frac{\ln(2)}{7dni} = 0.0990211/\text{dzień}$ .

Parametry  $k_5$  oraz  $k_6$  zostały wyznaczone podczas symulacji.

Parametr N, został wyliczony bazując na danych TRAb i fT4 pacjenta  $N = \frac{w_0}{z_0}$ .

Parametr  $k_8$  określa czas życia przeciwciał. Zakłada się, że jest on wykładniczy i

może zostać wyliczony jako  $k_8 = \frac{\ln(2)}{20dni} = 0.035l/dzień$ .

Parametr  $k_7$  został estymowany jako  $k_7 = k_8 \cdot w_0$ .

Parametr  $k_b$  jest współczynnikiem połowicznego maksymalnego hamowania stężenia przeciwciał TRAb (stała Michealisa-Mentena), który może zostać wyestymowany, za pomocą procedury **fmincon** w 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.

Początkową wartość MMI ( $x_0$ ) 3.6 wyliczono na podstawie dawki leku i objętości dystrybucji metimazolu w organizmie, wynoszącym 3 litry.

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

Początkowy rozmiar funkcjonalny tarczycy ( $z_0$ ) 3.7 wyznaczono przekształcając pierwsze równanie różniczkowe 3.2.

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

### 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. Zawierają informacje o poziomie fT4, TRAb oraz dniu terapii, w którym badanie zostało przeprowadzone.

Autorzy posługiwali się danymi leczenia ponad 70 chorych, wybierając te, które były kompletne. U wielu pacjentów występują braki z badania TRAb. Dzieje się tak, ponieważ przy wizycie kontrolnej, pomiar fT4 jest wystarczający, do określenia stadium choroby.

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

Do analiz na potrzeby tej pracy, wykorzystano dane 4 pacjentów (pacjenta nr 20, 31, 55, 70). Zostały one przedstawione w tabeli (Tab. 3.2).

### 3.7 Stabilność układu

Przeanalizowano stabilność układu dla nieleczonej nadczynności tarczycy, spowodowanej chorobą Gravesa. Posłużono się omówionym wcześniej modelem. Do analizy

**Tab. 3.2:** Parametry wybranych pacjentów.

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

użyto twierdzenia o stabilności układów, bazującego na wartościach własnych.

### 3.7.1 Twierdzenie

Niech funkcje  $f_i(y_1, y_2, \dots, y_n)$  mają ciągłe 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

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

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

Gdy nie podaje się metimazolu  $s(t) = 0$ , stan nadczynności tarczycy opisuje się jako  $E_1 = (x_1, y_1, z_1, w_1)$ , gdzie

$$\begin{cases} x_1 = 0 \\ y_1 = \frac{k_3 k_3^2}{k_4 k_8 N (k_8 k_d + k_7)} \\ z_1 = \frac{k_7}{k_8 N} \\ w_1 = \frac{k_7}{k_8} \end{cases} \quad (3.8)$$

Obliczając pochodne cząstkowe modelu  $f'(x, y, z, w)$ , otrzymujemy następującą macierz o wymiarach  $4 \times 4$ .

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

Podstawiając do macierzy warunki początkowe, określone w układzie 3.8, otrzymujemy macierz

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

Wartości własne macierzy oblicza się za pomocą równania charakterystycznego ma-

cierzy w postaci  $\det(J - \lambda I) = 0$ . Wartości własne przedstawiają się następująco:

$$\left\{ \begin{array}{l} \lambda_1 = -k_4 \\ \lambda_2 = -k_8 \\ \lambda_3 = -\frac{k_1 k_7}{k_8 N k_a} - k_2 \\ \lambda_4 = -\frac{k_5 k_8 N^2}{k_7} \end{array} \right. \quad (3.9)$$

Wszystkie wartości własne mają znak ujemny oraz parametry je opisujące są dodatnie. Wynika z tego, że wszystkie wartości własne omawianej macierzy  $J$  mają ujemne części rzeczywiste. Według twierdzenia o stabilności układu, układ jest układem asymptotycznie stabilnym.

Szczegółowe obliczenia zostały przedstawione w dodatku. (ref - kiedy już będzie dodatek)

## 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 środowiska Appdesigner, który jest stosunkowo nowym narzędziem programu MATLAB.

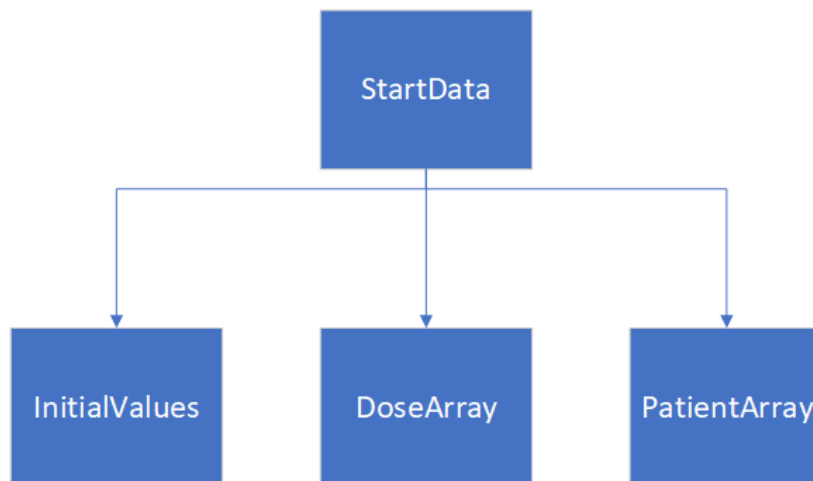
### 4.1 Interfejsy i klasy

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

**Tab. 4.1:** Klasy i interfejsy aplikacji.

Zmienna	Opis
Patient	Parametry pacjenta oraz wyniki pierwszego badania fT4 i TRAb.
Dose	Ilość metimazolu i czasu dawki leczenia.
InitialValues	Warunki początkowe symulacji.
StabilityPoint	Punkty stacjonarne układu.
Eigen	Wartości własne układu.
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.





**Rys. 4.1:** Interfejs StartData.

Aplikacja przesyła dane głównie pomiędzy dwoma widokami:

1. App - Aplikacja jest inicjalizowana. Wczytujemy dane, wybieramy szczegóły symulacji oraz ją rozpoczynamy.
2. SimulationView - W tym widoku obserwujemy symulację.

## 4.2 Przepływ danych w aplikacji

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

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

## 4.3 Metody utworzonego programu

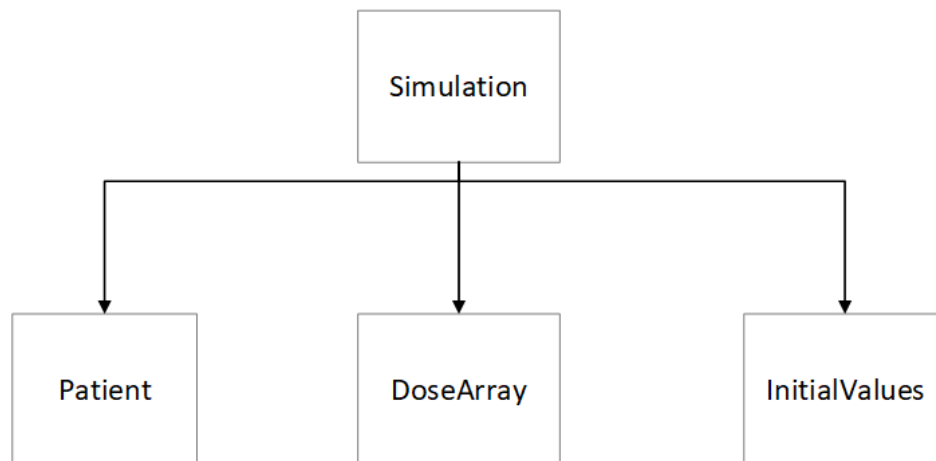
### *Simulate*

Metoda Simulate zajmuje się wszystkimi obliczeniami związanymi z symulacją. Przyjmuje obiekt typu Simulation (Rys. 5.4) i zwraca SimulationResult (Rys. 4.3).

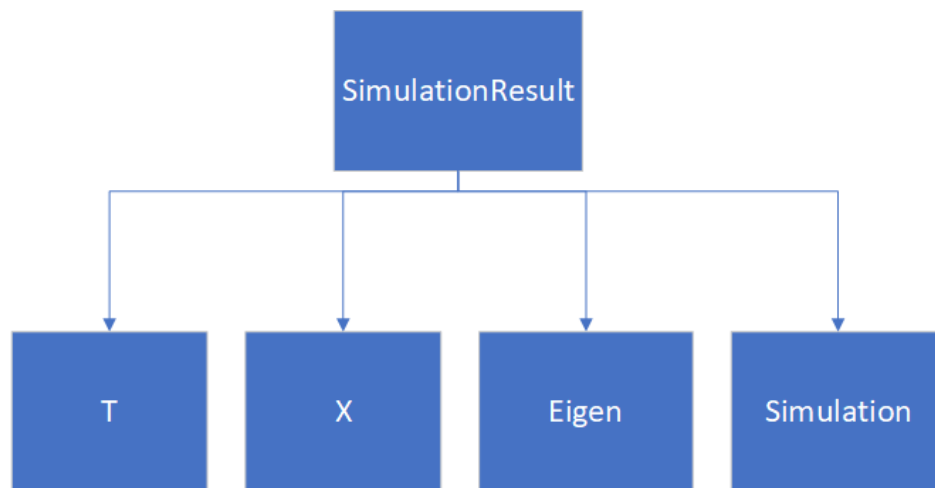
---

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

---



Rys. 4.2: Interfejs Simulation.



Rys. 4.3: Interfejs SimulationResult.

### *UkladRownan*

Metoda *UkladRownan* przyjmuje chwilę czasową  $t$ , warunki początkowe układu, parametry pacjenta oraz dawki leczenia. Metoda ta jest wykorzystywana przez solver ode45 do symulacji układu w każdej chwili czasowej  $t$ . Zwraca rozwiązania układu równań.

---

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

---

### *TreatmentDose*

Metoda *TreatmentDose* przyjmuje dawki leku, liczbę dni leczenia oraz chwilę czasową  $t$ . Metoda ta jest wykorzystywana przez solver ode45, do obliczania przyjmowanej

ilości MMI czyli funkcji  $s(t)$ .

---

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

---

#### *StabilityPoints*

Metoda *StabilityPoints* przyjmuje parametry pacjenta i zwraca punkt w przestrzeni 4-wymiarowej, w którym układ osiągnie stabilność.

---

```
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 tablice. 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('convertStringInputToArray correct!');  
else  
    disp('convertStringInputToArray failed!');  
end
```

---

#### *ParsingErrorDialog*

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

błędzie, dzięki funkcji *parsingErrorDialog*.

---

```
function parsingErrorDialog(axis)
```

---

#### *ShowSimulation*

Do narysowania wyników symulacji w czasie służy metoda *ShowSimulation*. Przyjmuje ona miejsce wykresu (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 zapisywania należy utworzyć figure 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 człowieka zdrowego.

---

```
function timeUpFT4 = FindFT4NormalRange(T, X)
```

---

## 4.4 Wykorzystane funkcje programu Matlab

#### *Ode45*

Do rozwiązywania równań różniczkowych użyto funkcji **ode45**. Początkowo użyto bazowej wersji funkcji *ode45*:

---

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

---

gdzie:

Parametrami funkcji są

- odefun - funkcja zwracająca równania różniczkowe w punkcie t. Funkcja ta została opisana w dalszej części pracy. 4.3
- tspan - przedział czasowy symulacji
- y0 - punkty początkowe równań
- A i B - wektory z dodatkowymi parametrami

Wynikiem funkcji są

- t - wektor czasowy rozwiązania układu równań różniczkowych
- y - wektory rozwiązań układu równań różniczkowych

Dla optymalizacji pamięci programu użyto przeciążenia metody, która może przyjąć dodatkowe parametry A i B, bez umieszczania ich w macierzy wynikowej y. Za ich pomocą przekazywane są dane wybranego pacjenta oraz dawki leczenia. Dzięki takiemu rozwiązaniu, symulacja zajmuje ponad 4 razy mniej miejsca pamięci RAM.

---

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

---

*Eig*

---

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

---

Funkcja przyjmuje macierz kwadratową A. Zwraca wektor kolumnowy z wartościami własnymi przyjętej macierzy.

*Solve*

---

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

---

Funkcja rozwiązuje układy równań używając zmiennych symbolicznych. Przyjmuje 2 parametry

- eqns - tablicę równań
- syms - tablicę zmiennych symbolicznych użytych w równaniach

Zwraca wyniki dla zmiennych symbolicznych.

*Find*

---

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

---

Funkcja przeszukuje wartości tablicy lub listy, zwracając indeksy, w których równanie jest prawdziwe. Przyjmuje 3 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 dzieli napis na tablicę napisów w miejscach określonego znaku. Funkcja zwraca tablicę napisów.

- 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

Na rysunku (Rys. 5.1) przedstawiono główne okno aplikacji. Służy ono do konfiguracji symulacji. Można podzielić ją na 3 różne części.

#### 5.1.1 Wybór pacjenta

W pierwszej części, którą przedstawia zdjęcie (Rys. 5.2) wybiera się pacjenta, na którym przeprowadzane są symulacje. Parametry, które go opisują przedstawia tabela. Do wyboru jest 4 pacjentów (Rys. 5.3), którzy są analizowani w tej pracy. Dodatkowych pacjentów należy dodać z poziomu kodu.

#### 5.1.2 Wybór parametrów symulacji

Ta część służy do wyboru parametrów symulacji (Rys. 5.4): czasu, leczenia i dawki metimazolu. W pierwszym polu wpisuje się czas symulacji wyrażony w dniach. Następnie na włączniku, możemy wybrać, leczenie lub brak leczenia dla pacjenta. Włączenie terapii aktywuje pole dawki leku, w którym wybiera się ilość metimazolu, jaką codziennie przyjmuje pacjent.

Terapie mogą być bardzo skomplikowane, dlatego istnieje możliwość utworzenia serii leczenia. Wystarczy wpisać w te pola kilka wartości po przecinku. Dla ułatwienia pod spodem znajdują się 3 przyciski. Pierwsze 2 - "Simple Dose" i "Advanced Dose" automatycznie wpisują w omawiane wcześniej pola przykładowe terapie. Trzeci przycisk daje informację, jak wypełniać pola. Na rysunku (Rys. 5.5) pokazano przykładową zaawansowaną terapię.

#### 5.1.3 Warunki początkowe

Warunki początkowe są w pełni zautomatyzowane. Są pokazane na rysunku (Rys. 5.6). Poziom fT4, przeciwciał i wielkość komórek ustalają się po wyborze pacjenta. Pole

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 settings for 'Simulation time' (10 days), 'MMI treatment' (a toggle switch currently set to 'Off'), and 'Dose' (30). There are three buttons: 'Simple Dose', 'Advanced Dose', and 'Info'. Below these are 'Initial values' for MMI (0), FT4 (25.63), Thyroid size (30), and TRAb (7.5). A 'Simulate' button is at the bottom right.

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.

MMI ustawia się po wybraniu dawki.

#### 5.1.4 Symulacja

Naciśnięcie przycisku symulacji, rozpoczyna obliczenia. Oczekiwanie potwierdza okno modalne z paskiem postępu (Rys. 5.7).

## 5.2 Okno symulacji

*Niedokończone*



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.

Choose Patient

Patient #20 ▼

Patient #20
Patient #31
Patient #55
Patient #70

k2

Rys. 5.3: Lista wyboru pacjenta.

Simulation time

Days

MMI treatment ☐ Off ☒ On

Dose

**Rys. 5.4:** Konfiguracja symulacji bez leczenia.

Simulation time

Days

MMI treatment ☐ Off ☒ On

Dose

**Rys. 5.5:** Konfiguracja zaawansowanego leczenia.

Initial values

MMI

FT4

Thyroid size

TRAb

**Rys. 5.6:** Przykładowe warunki początkowe.

Please Wait

Calculating

Dose

Info

MMI

FT4

**Rys. 5.7:** Okno modalne oczekiwania na obliczenia.

## 6. Rezultaty

W oparciu o program stworzony przez autora pracy, symulowano różne scenariusze terapii pacjentów. Do analizy modelu użyto danych 4 pacjentów (Ref. 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 największą nadczynność tarczycy, według poziomu fT4, cierpi pacjent numer 70. Potwierdza to 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.

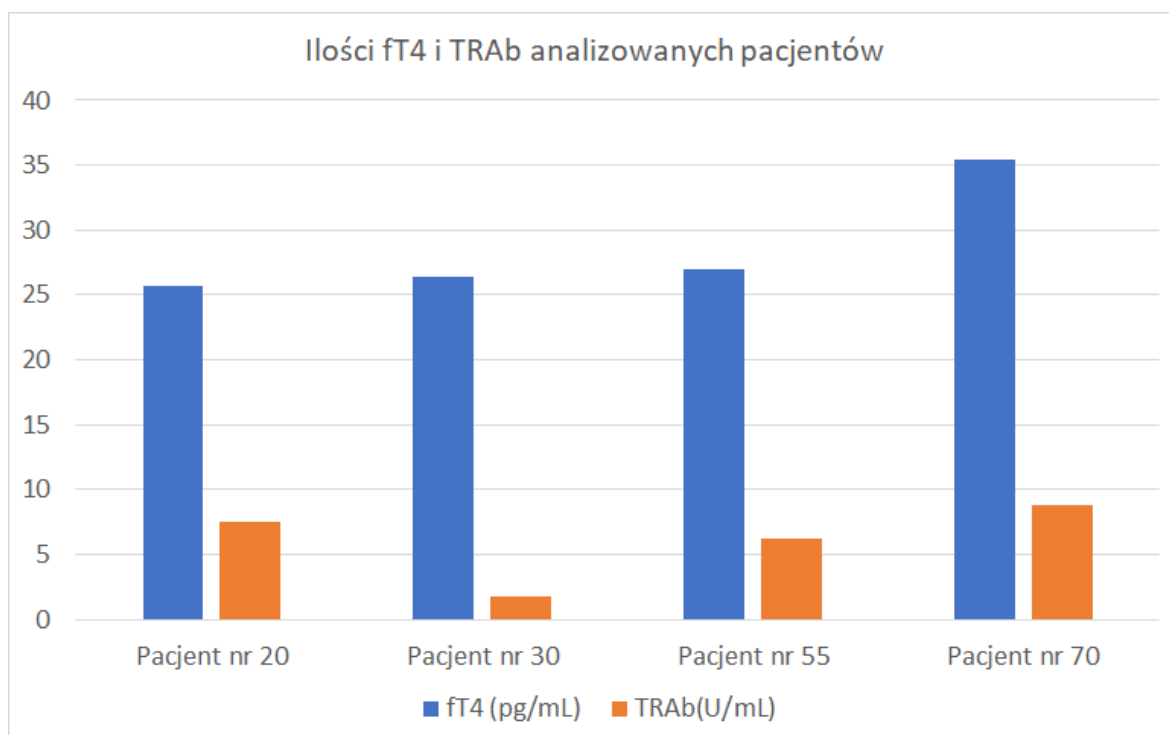
### 6.2 Pacjent numer 20

Na początku 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. 6.2). Dla nieskończonego długiego okresu, rezultaty są takie same. Wynika to z faktu, że przy braku leczenia, model jest asymptotycznie stabilny.

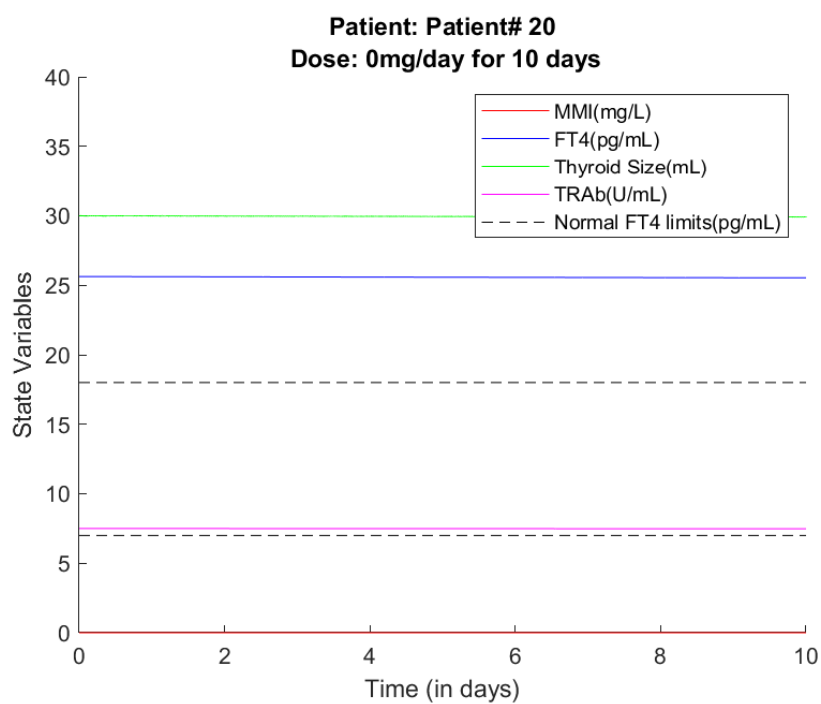
Po jednorazowym podaniu 30 mg MMI (Rys. 6.3), lek zostaje całkowicie wydalony przez organizm w czasie jednego dnia. Ta dawka nie ma znaczącego wpływu na funkcje tarczycy.

Przy podawaniu 30mg leku przez 120 dni, stan gospodarki hormonalnej tarczycy pacjenta, znacząco się zmienił (Rys. 6.4). 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.

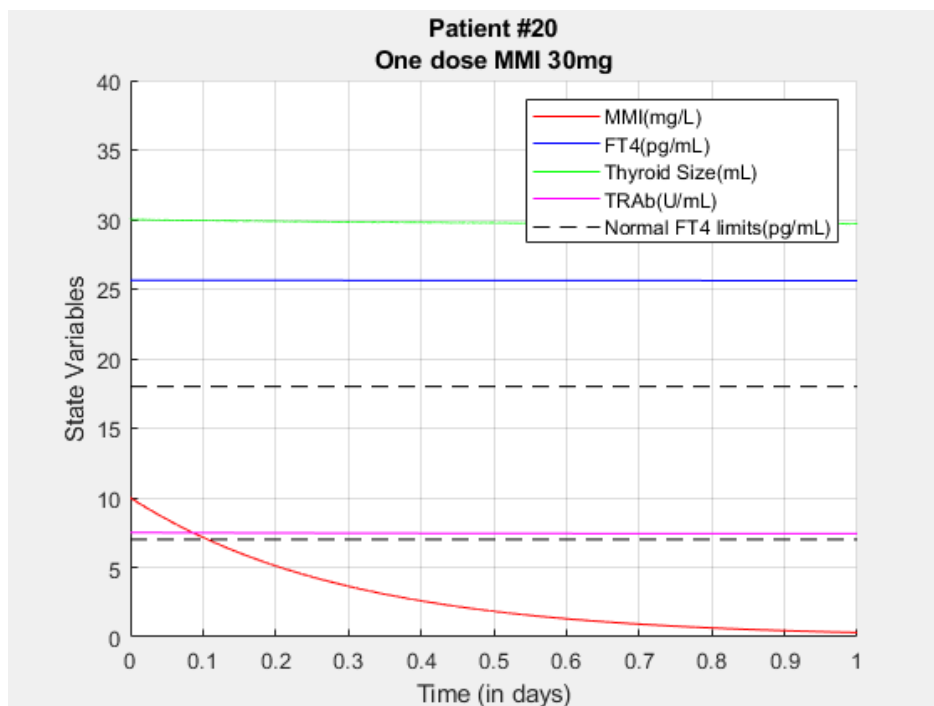
Jak pokazano na wykresie (Rys. 6.5) przy podawaniu dawki 30 mg przez 75 dni i odstawieniu leku, pacjent powrócił do stanu nadczynności tarczycy. Trwało to około 35 dni. Pacjent wymaga następnej serii leczenia.



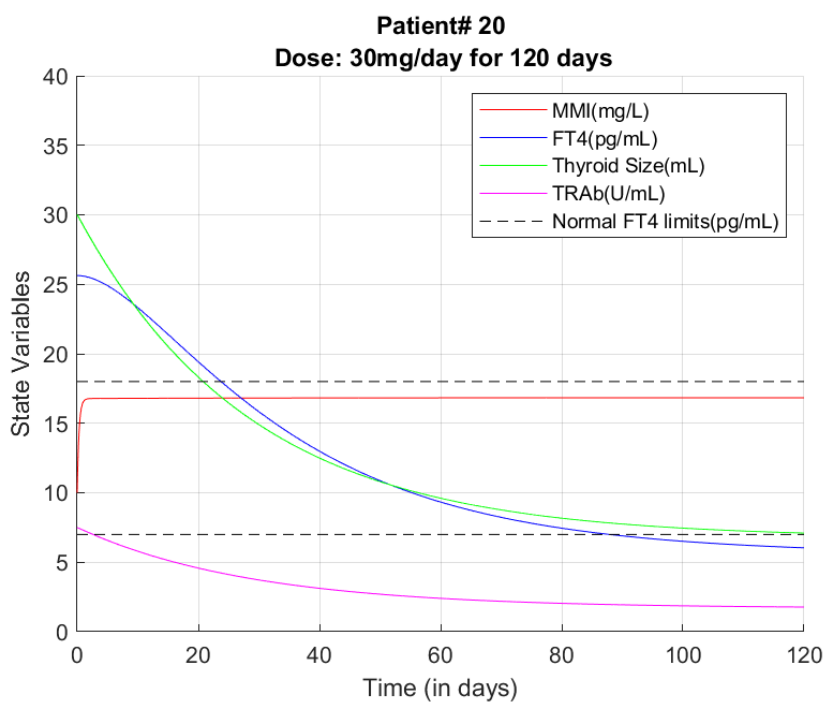
Rys. 6.1: Porównanie fT4 i TRAb analizowanych pacjentów.



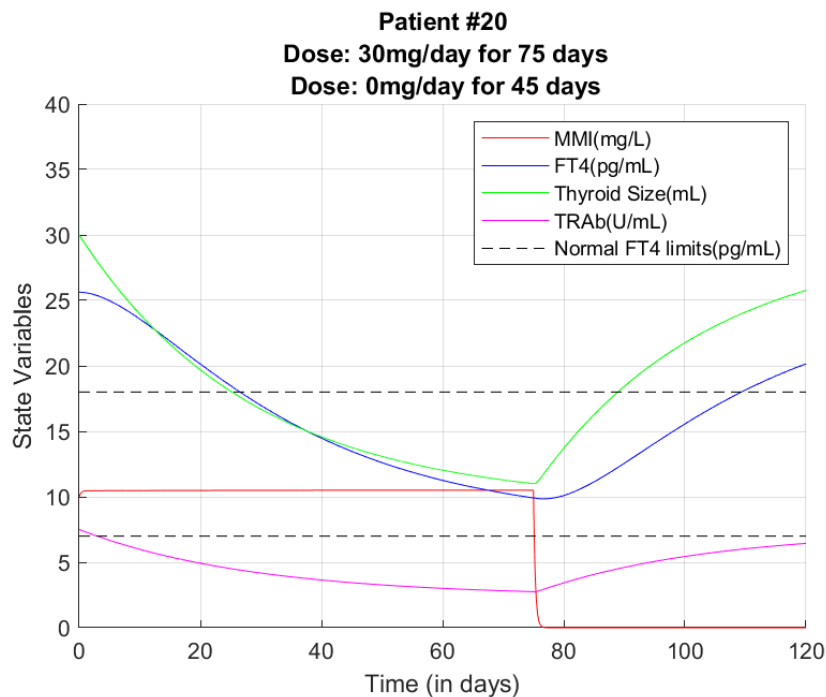
Rys. 6.2: Pacjent nr 20, nie leczony.



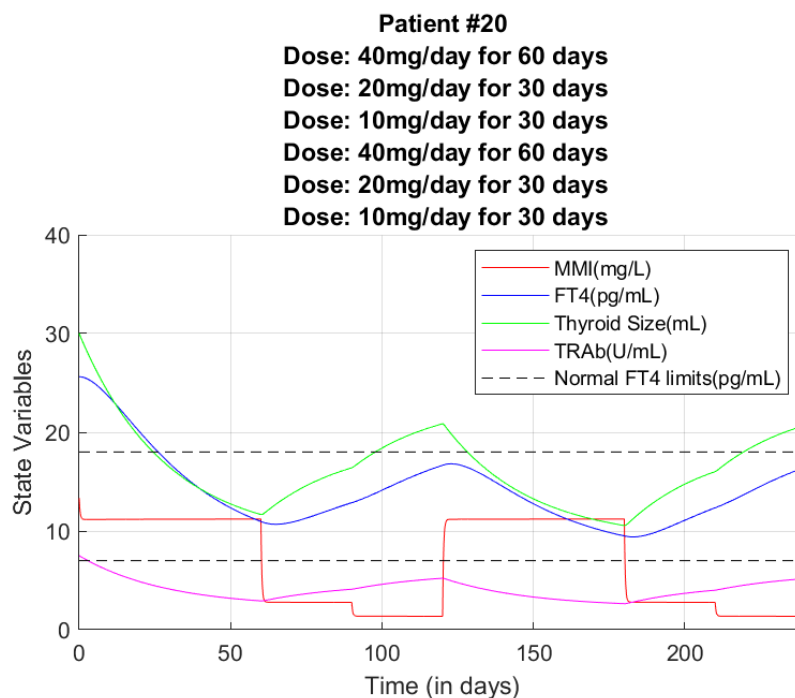
**Rys. 6.3:** Pacjent nr 20, leczony 30 mg leku.



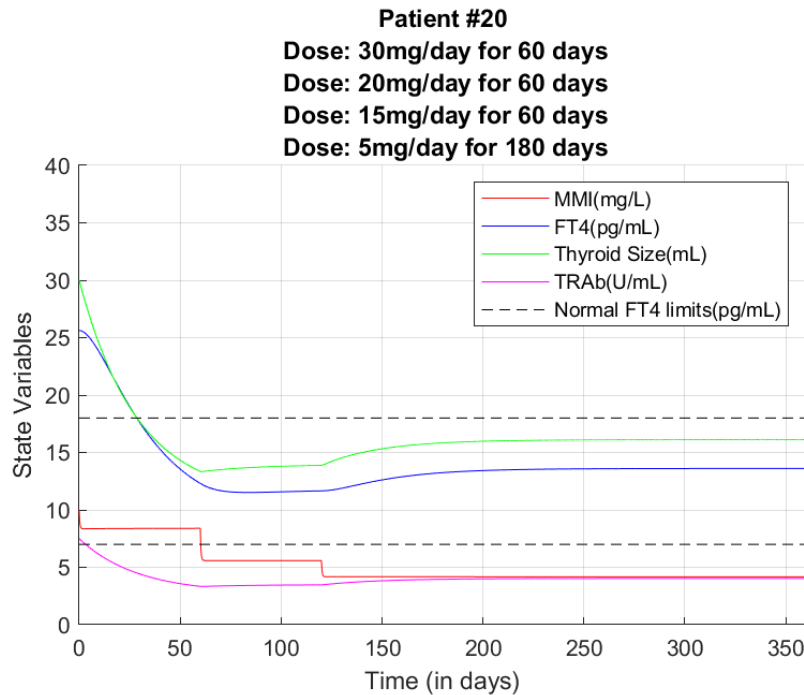
**Rys. 6.4:** Pacjent nr 20, leczony dawką 30 mg leku przez 120 dni.



Rys. 6.5: Pacjent nr 20, leczenie i obserwacja.



Rys. 6.6: Pacjent nr 20, przykładowe leczenie.



**Rys. 6.7:** Pacjent nr 20, sugerowane leczenie.

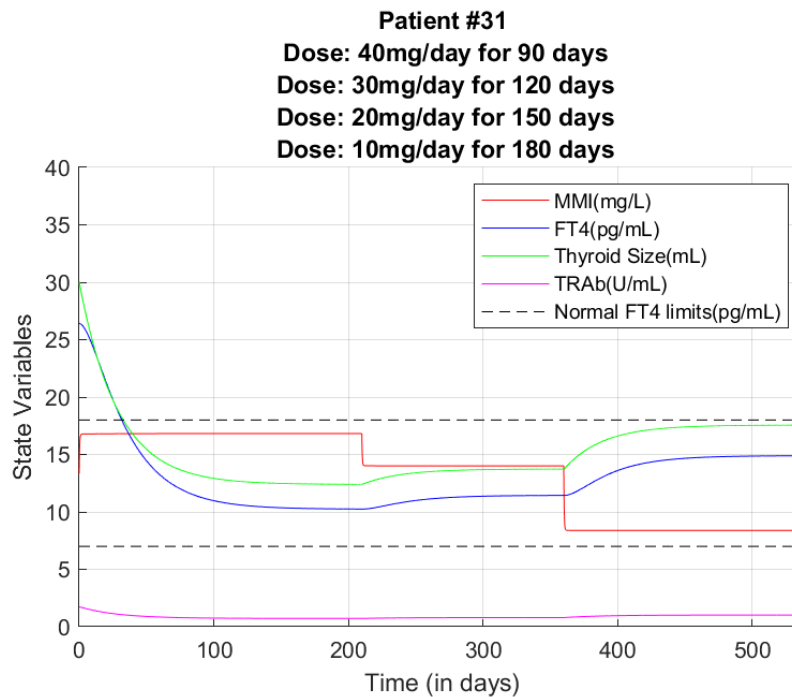
Na rysunku (Rys. 6.6), pokazano przykładowe leczenie pacjenta numer 20. Przy leczeniu dawką 30 mg przez 2 miesiące, stężenie FT4 pacjenta osiągnęło górną graniczną wartość po 27 dniach. Po 60 dniach wynosiło 12,3 pg/ml. Postanowiono zwiększyć dawkę metizamolu do 40 mg dziennie. Graniczna wartość została osiągnięta po 25 dniach, a stężenie pod koniec etapu wyniosło 10,97 pg/ml. Następnie zmniejszono dawkę do 20 mg/ml i 10 mg/ml. Po tym okresie należy zaobserwować czy choroba jest w stadium reemisji. Jeśli tak, należy zacząć serię leczenia od początku.

W artykule A. Prakash'a [2], opisane zostały różne stosowane 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.

Sugerowana terapia dla pacjenta nr 20 przedstawia się następująco (Rys. 6.7). FT4 człowieka zdrowego osiąga po 27 dniach terapii.

### 6.3 Pacjent numer 31

Pacjent numer 31 jest odmiennym przypadkiem. Jego poziom przeciwciał jest niski w odniesieniu do innych pacjentów, przy podobnym stężeniu FT4. Symulacje wykazały, że jest mało wrażliwy na leczenie metimazolem. Dla tego pacjenta, warto rozpatrywać inne metody leczenia. Sugerowane leczenie obejmuje większe dawki leku. Sugerowana terapia trwa 180 dni (Rys. 6.8), przy czym ostatnie 6 miesięcy, pacjent dostaje 10 mg



**Rys. 6.8:** Pacjent nr 31, sugerowane leczenie.

MMI.

## 6.4 Pacjent numer 55

Rysunek (Rys. 6.9) sugeruje leczenie pacjenta numer 55. Zastosowano to samo leczenie, co w przypadku pacjenta nr 20 (Rys. 6.6). Po 29 dniach jego poziom fT4 odpowiada górnej granicy osoby zdrowej. Po 60 dniach, może obniżyć dawkę z 30 do 20 mg.

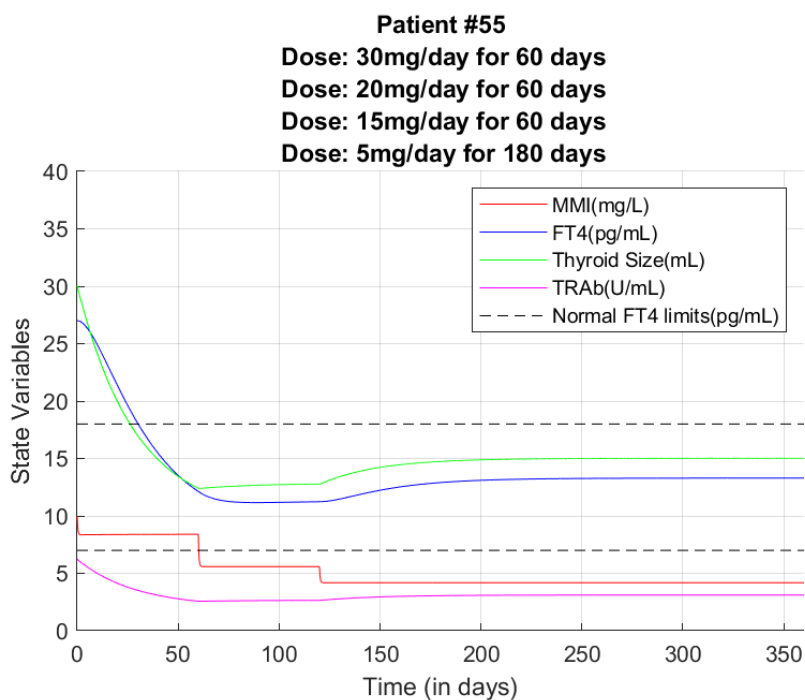
## 6.5 Pacjent numer 70

Pacjent nr 70 ma najwyższy początkowy poziom fT4. Proponowana terapia trwa 14 miesięcy (Rys. 6.10). Jako, że jego poziom fT4 koreluje z wysokim poziomem TRAb, chory dobrze reaguje na leczenie. FT4 osoby zdrowej osiąga po 42 dniach.

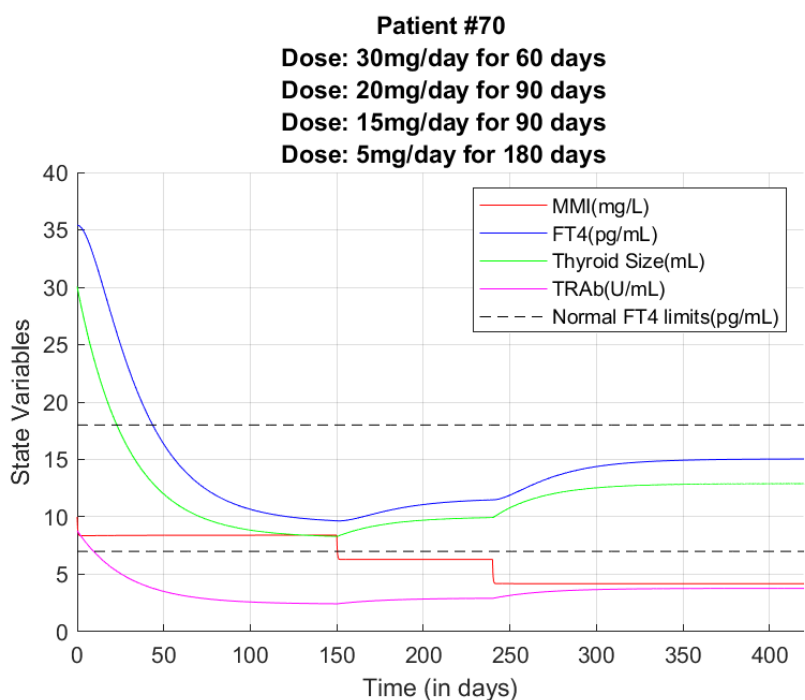
## 6.6 Porównanie zapotrzebowania na lek

Przeanalizowano zapotrzebowanie na lek omawianych w pracy pacjentów. Zsumowano ilość przyjętego leku, podczas sugerowanego leczenia, przez okres pierwszych 360 dni. Dla niektórych, jest to koniec terapii. Wyniki przedstawione zostały na wykresie (Rys. 6.11). 3/4 pacjentów przyjmie około 5g leku. Pacjent numer 31 musi przyjąć 10g leku oraz będzie kontynuował leczenie przez 6 miesięcy.

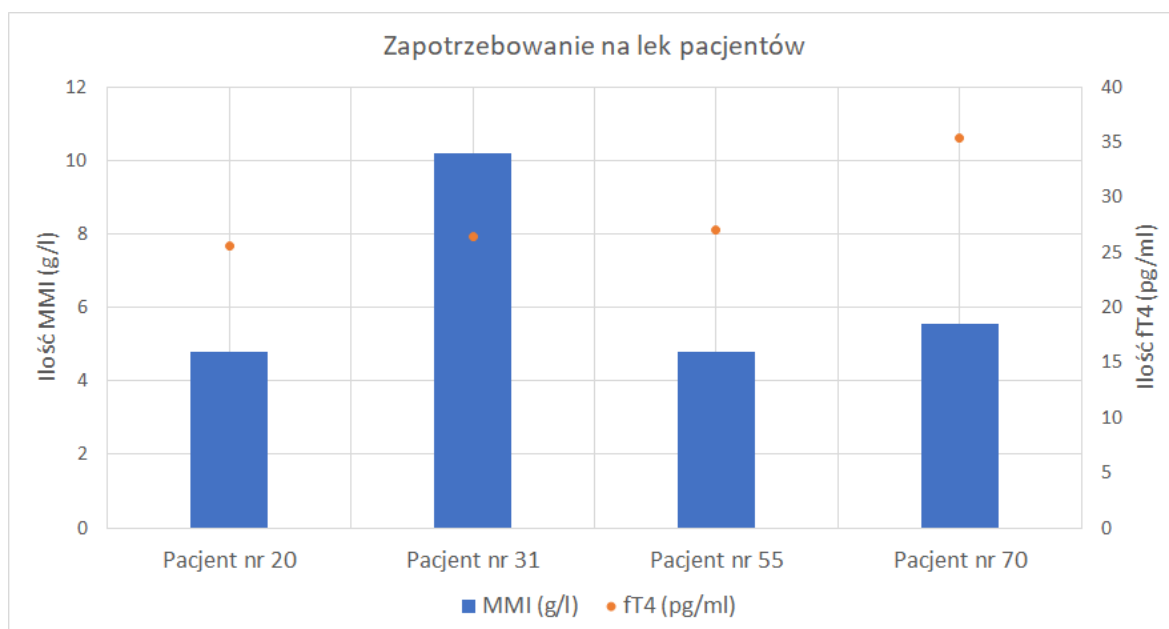




Rys. 6.9: Pacjent nr 55, sugerowane leczenie.



Rys. 6.10: Pacjent nr 70, sugerowane leczenie.



**Rys. 6.11:** Porównanie zapotrzebowania na lek pacjentów.

## 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.

# 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] MAJEWSKA, M. Przeciwciała przeciwgruczołowe tarczycy - normy i wyniki badania. <https://www.poradnikzdrowie.pl/sprawdz-sie/badania/przeciwciala-przeciwgruczołowe-tarczycy-normy-i-wyniki-badania-aa-cAaA-89ri-hwkg.html>, 2016. [Online; dostęp 19.16.2018].
- [5] WIKIPEDIA. *Tarczyca*. Wikimedia Foundation, 2018.
- [6] WIZU. Badanie ft4, co pozwala określić. <http://zdrowie.gazeta.pl/Zdrowie/7,101459,23027741,badanie-ft4-co-pozwala-okreslic.html>, 2018. [Online; dostęp 19.16.2018].