

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	Parametry modelu	4
3.4	Model matematyczny	5
3.5	Warunki początkowe modelu	6
3.6	Dane	6
3.7	Stabilność układu	7
3.7.1	Twierdzenie	7
3.7.2	Analiza stabilności	8
4.	<i>Część konstrukcyjna/Specyfikacja wewnętrzna</i>	10
4.1	Specyfikacja interfejsu programistycznego	10
5.	<i>Instrukcja obsługi/Specyfikacja zewnętrzna</i>	11
6.	<i>Rezultaty</i>	12
6.1	Pacjent numer 20	12
7.	<i>Podsumowanie</i>	16
7.1	Wnioski	16
	<i>Bibliografia</i>	17

Spis rysunków

6.1	Pacjent nr 20, nie leczony.	12
6.2	Pacjent nr 20, leczony 30 mg leku.	13
6.3	Pacjent nr 20, leczony dawką 30 mg leku przez 120 dni.	14
6.4	Pacjent nr 20, leczenie i obserwacja.	14
6.5	Pacjent nr 20, sugerowane leczenie.	15

Spis tabel

3.1 Parametry wybranych pacjentów.	7
--	---

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) [3]. 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 ilość hormonu T4 w formie wolnej, oznaczana jako fT4 [4], 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. [1]

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 kompartmentem w modelu.
6. Po doustnym podaniu leku, stężenie metimazolu w surowicy krwi wykazuje podobny dynamiczny wzór, jak stężenie wewnątrz tarczycy.

3.2 Funkcje stanu

Rozważany model jest układem równań różniczkowych w którym:

- $x(t)$ - ilość metimazolu (mg) na litr surowicy krwi w chwili czasowej t .
- $y(t)$ - ilość 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 .
- $s(t)$ - zawartość MMI przyjętego doustnie co dzień na litr objętości ciała.

3.3 Parametry modelu

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 ² · 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 ³ /(U · dzień)
N	Maksymalny współczynnik wzrostu tarczycy.	0,833	U/(ml ²)
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

Wartość k_1 została zaczerpnięta z literatury (todo ref). Parametry k_2 , k_4 , k_8 są estymowane. k_a , k_d , k_5 , k_6 , k_b są symulowane. k_3 , N , k_7 - 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:

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

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

k_7 jak wyliczy?

3.4 Model matematyczny

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

3.1

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = s(t) - \frac{(k_1 z)x}{k_a + x} - k_2 x, & x(t_0) = x_0 \\ \frac{dy}{dt} = \frac{(k_3 z)w}{k_d + w} - k_4 y, & y(t_0) = y_0 \\ \frac{dz}{dt} = k_5 \left(\frac{w}{z} - N \right) - k_6 z x, & z(t_0) = z_0 \\ \frac{dw}{dt} = k_7 - \frac{k_7 x}{k_b + x} - k_8 w, & w(t_0) = w_0 \end{cases} \quad (3.1)$$

Każde rozwiązanie modelu musi spełniać odpowiedni warunek $x(t) \geq 0, y(t) \geq 0, z(t) > 0, w(t) \geq 0$. Warunki początkowe są opisane przez $E_0 = (x_0, y_0, z_0, w_0)$. Szczegółowy opis układu znajduje się w dalszej części sekcji.

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

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

$$\frac{dz}{dt} = k_5 \left(\frac{w}{z} - N \right) - k_6 z x \quad (3.4)$$

$$\frac{dw}{dt} = k_7 - \frac{k_7 x}{k_b + x} - k_8 w \quad (3.5)$$

Równanie 3.2 zawiera dawkę, przyjmowaną przez pacjenta $s(t)$, pomniejszoną o 2 składniki. Pierwszy to $\frac{(k_1 z)x}{k_a + x}$. Zawiera wchłanianie metimazolu (MMI) przez gruczoł tarczycy, według jego rozmiaru (z), zakładając jego maksymalny wychwyt (k_1). Jest ono podzielone, według równania kinetycznego Michaela-Mentena, przez stałą (k_a). Drugim składnikiem jest $k_2 x$, który odzwierciedla wydalanie lub wskaźnik eliminacji leku, przez mechanizm niespecyficzny.

Pierwsze wyrażenie w następnym równaniu 3.3 $\frac{(k_3 z)w}{k_d + w}$, opisuje znany z poprzedniego 3.2 *?równania?(powtórzenie)* mechanizm Michaela-Mentena, wykorzystany do obliczenia wskaźnika wydzielania tyroksyny w formie wolnej (fT4). Jest on pomniejszony, o wskaźnik eliminacji fT4 z krwi $k_4 y$.

Trzecie równanie 3.4 opisuje współczynnik powiększenia funkcjonalnego rozmiaru gruczołu tarczycy, bazując na maksymalnym współczynniku wzrostu (N) i względnym współczynniku wzrostu (k_5), w obecności przeciwciał przeciwtarczycowych (w) [2] $k_5(\frac{w}{z} - N)$. Pomniejszone o współczynnik funkcjonalnego rozmiaru tarczycy dla komórek nieaktywowanych przez leczenie MMI.

W równaniu 3.5, parametr k_7 przedstawiający maksymalną produkcję przeciwciał TRAb, spowodowaną odpowiedzią autoimmunologiczną. Środkowe wyrażenie $\frac{k_7 x}{k_b + x}$, przedstawia mechanizm hamowania odpowiedzi immunologicznej, spowodowany podaniem metimazolu. Ostatnie wyrażenie $k_8 w$, odnosi się do opóźnienia, jakie dotyczy eliminacji TRAb spowodowanego leczeniem.

Comments: *[Czy mogę powiedzieć "pomniejszoną", skoro wiem, że wszystkie składowe są nieujemne?]*

[Zdanie całkowicie przetłumaczone 3.2 - 'The last term, $k_2 x$, represents the excretion or elimination rate of the drug through non-specific mechanism.' - *Czy to jest plagiat, skoro wszędzie będą odnośniki do tego artykułu?]*

3.5 Warunki początkowe modelu

Model składa się z 4 parametrów, określających warunki początkowe.

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

3.6 Dane

Do artykułu [1] zostały dołączone dane z leczenia 23 pacjentów, chorych na nadczynność tarczycy Gravesa. Zawierają one informacje o poziomie fT4, TRAb oraz dniu

Tab. 3.1: 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

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 przeprowadzenia symulacji, są potrzebne jedynie pomiary przy pierwszej wizycie. Pomiary w trakcie leczenia zostały użyte do sprawdzenia poprawności działania modelu.

Do analizy na potrzeby tej pracy, przedstawionej w dalszej części, użyto danych 4 pacjentów. Zostały one przedstawione w tabeli (Tab. 3.1). Są to pacjenci numer 20, 31, 55 i 70.

3.7 Stabilność układu

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

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

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

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

$$\begin{cases} x_1 = 0 \\ y_1 = \frac{k_3 k_3^2}{k_4 k_8 N (k_8 k d + k_7)} \\ z_1 = \frac{k_7}{k_8 N} \\ w_1 = \frac{k_7}{k_8} \end{cases} \quad (3.6)$$

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

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

Podstawiając do macierzy warunki początkowe, określone w układzie 3.6, 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 macierzy w postaci $\det(J - \lambda I) = 0$. Wartości własne przedstawiają się następująco:

$$\begin{cases} \lambda_1 = -k_4 \\ \lambda_2 = -k_8 \\ \lambda_3 = -\frac{k_1 k_7}{k_8 N k_a} - k_2 \\ \lambda_4 = -\frac{k_5 k_8 N^2}{k_7} \end{cases} \quad (3.7)$$

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

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

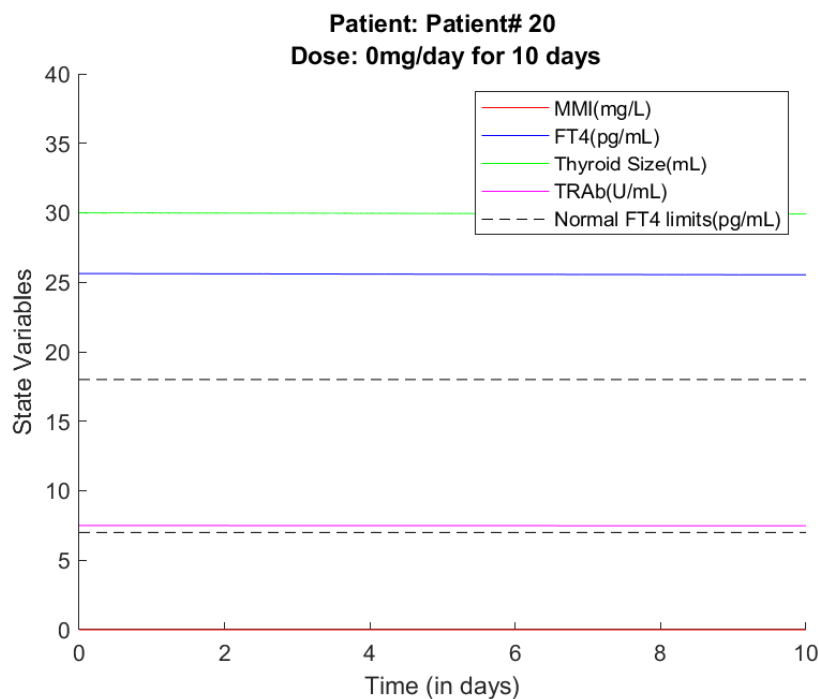
Tabela z pacjentami i ich parametrami Symulacje i walidacja wykresów
Analiza porównawcza?

Wnioski (scenariusze pacjentów)

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

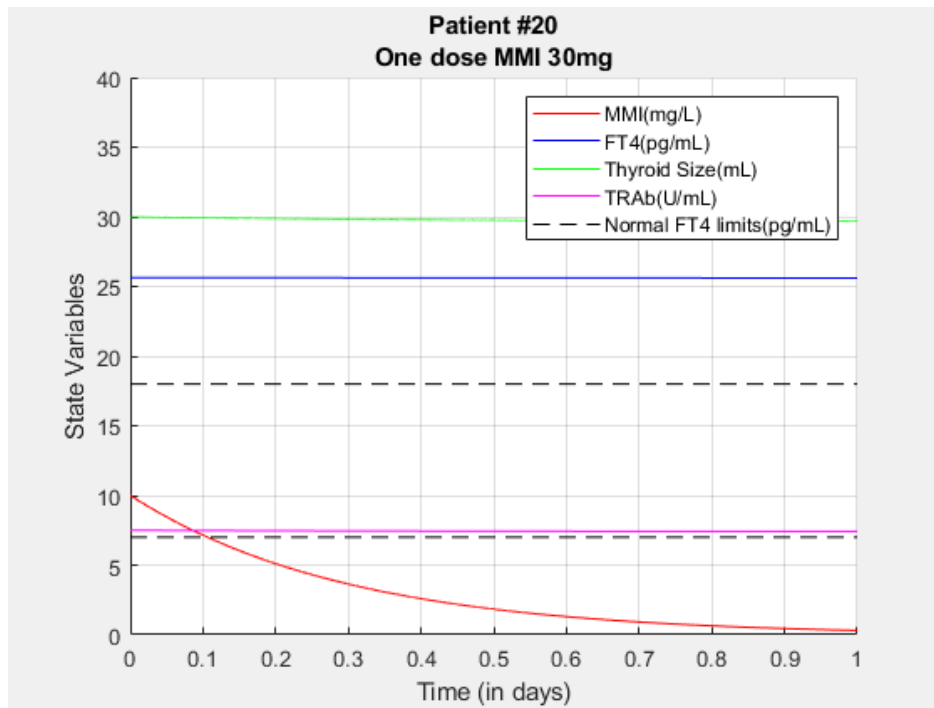
W oparciu o program stworzony przez autora pracy, symulowano różne scenariusze terapii pacjentów. Do analizy modelu użyto danych 4 pacjentów zmagających się z nadczynnością tarczycy Gravesa—Basedowa. Dane uzyskano. . . (to przy tabelce, tutaj tylko ref). W tej części pracy zostały przedstawione symulacje 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.



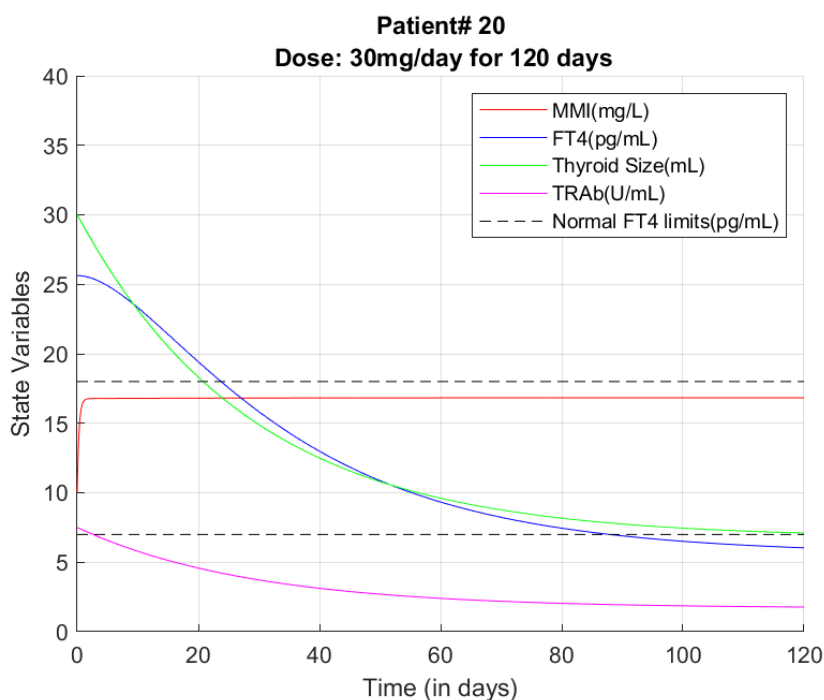
Rys. 6.2: Pacjent nr 20, leczony 30 mg leku.

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.

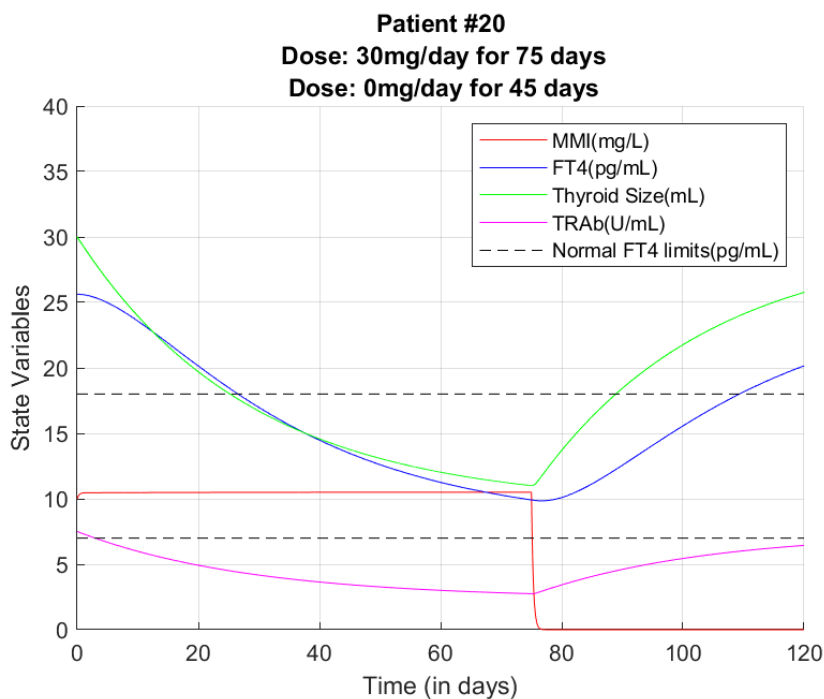
Przy podawaniu 30mg leku przez 120 dni, stan gospodarki hormonalnej tarczycy pacjenta, znacząco się zmienił (Rys. 6.3). Po około 30 dniach, poziom FT4 pacjenta osiągnął graniczny poziom dla osoby zdrowej. Kontynuowanie terapii przy tej samej dawce, skutkuje ciągłym obniżaniem się hormonu. Na skutek tego,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

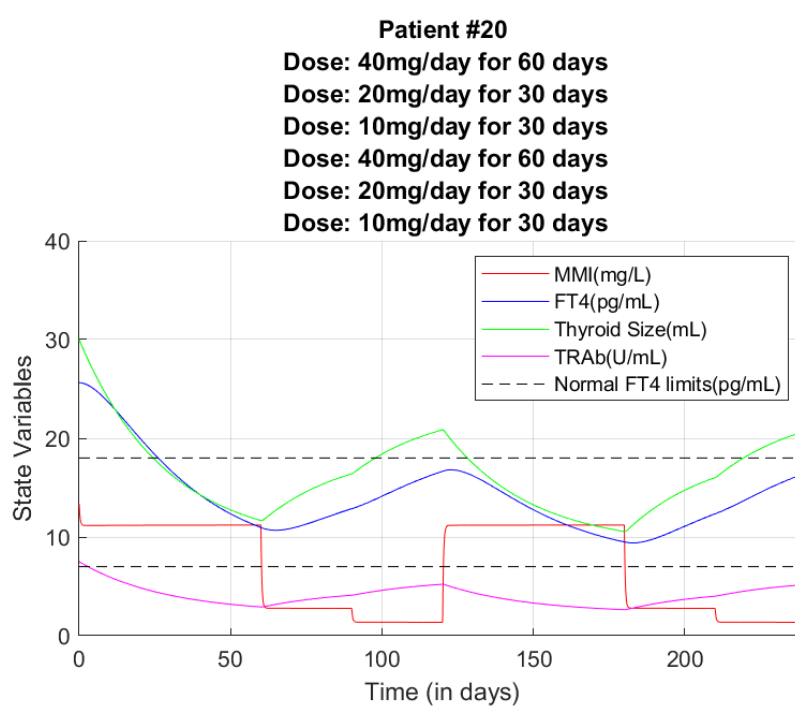


Rys. 6.3: Pacjent nr 20, leczony dawką 30 mg leku przez 120 dni.



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

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. 6.5: 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.

Bibliografia

- [1] BALAMURUGAN PANDIYAN, S. J. M. A patient-specific treatment model for graves' hyperthyroidism. *Theoretical Biology and Medical Modelling* (2018).
- [2] MAJEWSKA, M. Przeciwciała przeciwgruczynkowe trab - normy i wyniki badania. <https://www.poradnikzdrowie.pl/sprawdz-sie/badania/przeciwciala-przeciwgruczynkowe-trab-normy-i-wyniki-badania-aa-cAaA-89ri-hwkg.html>, 2016. [Online; dostęp 19.16.2018].
- [3] WIKIPEDIA. *Tarczyca*. Wikimedia Foundation, 2018.
- [4] 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].