

Klaas Zuideveld

Pharsight Corporation
Argentum, 2 Queen Caroline Street
Hammersmith, London, W6 9DT, United Kingdom
kzuideveld@pharsight.com

Meindert Danhof

Leiden/Amsterdam Center for Drug Research
Sylvius Laboratorium, Leiden
m.danhof@LACDR.leidenuniv.nl

Bert Peletier

Mathematisch Instituut, Universiteit Leiden
Postbus 9512, 2300 RA Leiden
peletier@math.leidenuniv.nl

Of Medicine and Math

Kinetische modellen zoals het compartimentenmodel worden in de geneeskunde al geruime tijd gebruikt. Het hier gepresenteerde model, dat het verloop van de lichaamstemperatuur na toediening van een medicijn beschrijft, gaat veel verder. Door toevoeging van een regelmechanisme wordt een model verkregen dat het werkelijke verloop van de temperatuur redelijk nauwkeurig voorspelt.

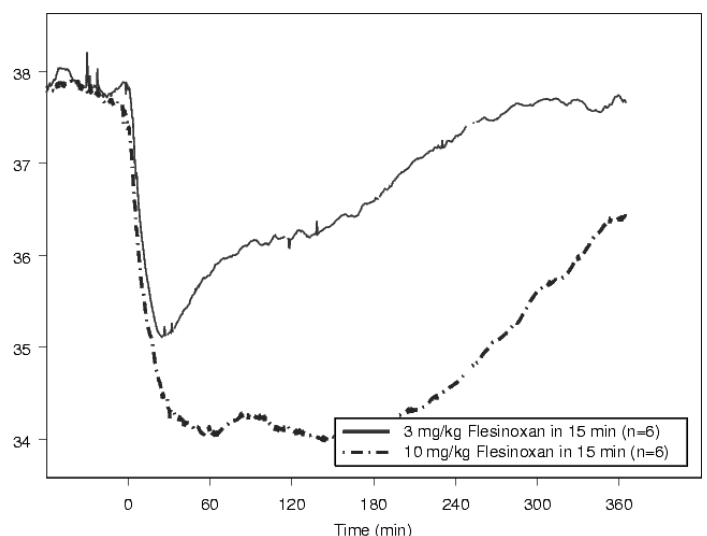
De *serotonine-1A* of 5-HT_{1A} receptor in de hersenen speelt een belangrijke rol in tal van aandoeningen, zoals depressie en verhoogde angstgevoelens. Om inzicht te krijgen in de dynamische respons van deze receptor op bepaalde medicijnen is een model ontwikkeld. Modellen van dit type hebben veelal twee componenten: een *farmacokinetische*, die de kinetiek beschrijft van de verwerking van het medicijn in het lichaam (opname, verdeling, eliminatie), en een *farmacodynamische*, die het dynamisch gedrag beschrijft van de interactie met de receptor en eventuele regelmechanismen in het lichaam, die uiteindelijk bepalend zijn voor het effect [2].

De 5-HT_{1A} receptor heeft behalve de bovengenoemde effecten ook invloed op de lichaamstemperatuur. Deze eigenschap maakt het mogelijk de lichaamstemperatuur te gebruiken als een marker bij experimenten. Bij ratten wordt een zendertje ingeplant, dat continu de lichaamstemperatuur meet en uitzendt. Bij proeven wordt gedurende 15 minuten een stof (b.v. Flesinoxan, een substituuut voor serotonine dat selectief is voor de 5-HT_{1A} receptor) toegediend en wordt vervolgens het verloop van de lichaamstemperatuur gemeten gedurende een periode van zes à zeven uur.

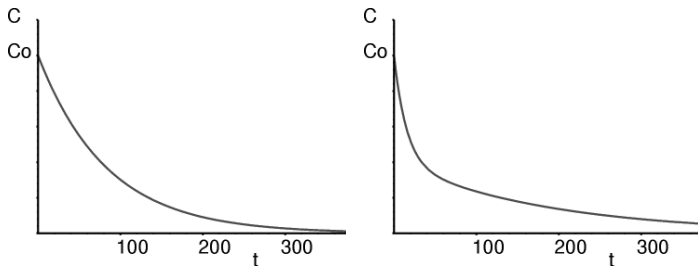
Bij deze proeven wordt een interessant verschijnsel waargenomen. Tijdens de toediening daalt de temperatuur, om vervolgens geleidelijk terug te keren naar de oorspronkelijke waarde. Wat opvalt is dat bij lage doses de temperatuur piekt (naar beneden) om daarna via een licht oscillerend traject weer te klimmen naar de normale waarde, en

bij hoge dosis blijft de temperatuur veel langer laag, en keert vervolgens min of meer monotoon — dus zonder oscillaties — terug naar de oorspronkelijke temperatuur. In figuur 1 zijn twee grafieken getekend, één werd gemeten bij een lage dosis van 3 mg/kg en één werd gemeten bij een hoge dosis van 10 mg/kg (massa van het medicijn gedeeld door massa van de rat).

Om dit kwalitatief verschil in dynamisch gedrag bij lage en hoge dosis te begrijpen werd in [3] een model opgesteld rondom de hypothese dat het medicijn dat aan de receptor bindt de inwendige *thermostaat* van het lichaam beïnvloedt, in die zin dat deze de evenwichts- of *insteltemperatuur* van het lichaam verlaagt bij toenemende dosis.



Figuur 1 Gemiddeld effect op het temperatuurverloop bij toediening van een lage (3 mg/kg) en een hoge (10 mg/kg) dosis Flesinoxan



Figuur 2 Verloop van de concentratie met de tijd, links in een model met één compartiment en rechts in een model met twee compartimenten

Als eerste stap volgen we het medicijn wanneer het wordt ingespoet. Het wordt in het bloed opgenomen en over het lichaam verspreid. Vanuit het bloed gaat het naar de lever en wordt het tenslotte afgevoerd via de nieren. We duiden de tijd aan met t en de concentratie van het medicijn in het bloed met $C(t)$. Wanneer we aannemen dat de afname van de concentratie in het bloed evenredig is met de concentratie in het bloed, dan leidt dat tot de volgende relatie:

$$\frac{dC}{dt} = -kC; \quad C(0) = C_0, \quad (1)$$

waarin k de evenredigheidsconstante is. Aan het einde van de toediening stellen we $t = 0$. De concentratie in het bloed op dat moment – de dosis – noemen we C_0 . De oplossing van (1) wordt gegeven door

$$C(t) = C_0 e^{-kt}, \quad t \geq 0. \quad (2)$$

Deze is grafisch weergegeven in de linkergrafiek van figuur 2.

In meer subtielere modellen waarin verschillende compartimenten in het lichaam worden onderscheiden, wordt de concentratie $C(t)$ weergegeven door een som van exponentiële functies (zie de rechtergrafiek van figuur 2).

In de volgende stap maken we een hypothese omtrent het effect van het medicijn op de insteltemperatuur T_i . Omdat het medicijn de temperatuur doet dalen schrijven we

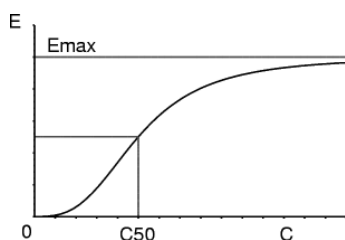
$$T_i(C) = T_0 \{1 - E(C)\}. \quad (3)$$

Hierin is T_0 de normale lichaamstemperatuur, zeg 38°C , en $T_0 E(C)$ de daling van de insteltemperatuur veroorzaakt door het medicijn. Voor de effectfunctie $E(C)$ wordt veelal de Hill functie gepostuleerd:

$$E(C) = E_{\max} \frac{C^n}{C_{50}^n + C^n}, \quad (4)$$

waarin E_{\max} de maximale waarde van $E(C)$ aangeeft, en C_{50} de waarde van C waarvoor $E(C)$ de helft van zijn maximale waarde aanneemt (Zie figuur 3).

Uit de vergelijkingen (3) en (4) zien we dat wanneer de concentratie toeneemt, het effect toeneemt en de insteltemperatuur daalt.



Figuur 3 De effectfunctie $E(C)$

De lichaamstemperatuur T wordt op de insteltemperatuur T_i gehouden door middel van een regelmechanisme. Wanneer $T < T_i$ dan wordt er een – hypothetische – signaalstof X aangemaakt; is $T > T_i$ dan wordt deze afgebroken. We nemen aan dat dit gebeurt volgens de relatie

$$\frac{dX}{dt} = a(T_i - T), \quad (5)$$

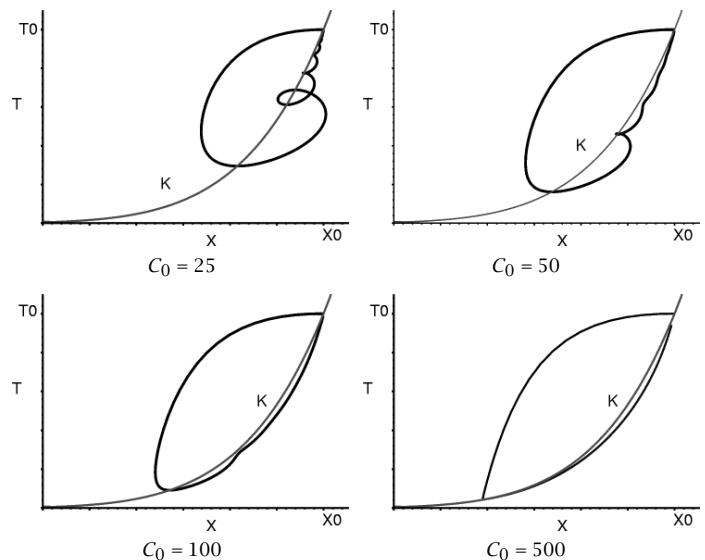
waarin a een positieve constante is.

De stof X beïnvloedt de temperatuur van het lichaam. Er zijn redenen om aan te nemen dat dit gebeurt via de afvoer van warmte. Mede op basis van ideeën in [1] schrijven we de warmtebalans van het lichaam als

$$\frac{dT}{dt} = k_{in} - k_{out}H(X)T. \quad (6a)$$

Hierin zijn k_{in} en k_{out} positieve constanten en H is een dalende functie van X . Ligt de temperatuur onder de insteltemperatuur, dan stijgt X en daalt $H(X)$, zodat de afkoeling afneemt. Anderzijds, ligt de temperatuur boven de insteltemperatuur, dan daalt X , stijgt H , en neemt de afkoeling toe. Een redelijke keuze voor de vorm van H blijkt te zijn [3]:

$$H(X) = X^{-\gamma}, \quad \gamma > 0. \quad (6b)$$



Figuur 4 Banen in het (X, T) -vlak bij oplopende doses C_0 . De variabele X geeft de concentratie van de signaalstof aan en T is de temperatuur.

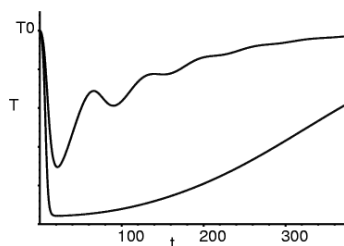
Wanneer we (3) in (5) substitueren en (6b) in (6a), dan ontstaat het niet-autonome stelsel

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = a\{T_0[1 - E(C(t))] - T\} \\ \frac{dT}{dt} = k_{in} - k_{out} \frac{T}{X^\gamma}. \end{cases} \quad (7)$$

Dit stelsel vergelijkingen, waarin de functie $C(t)$ wordt bepaald door Probleem (1), beschrijft het dynamisch gedrag van X en T .

Als startpunt kiezen we de evenwichtstoestand die bestaat vóór de toediening van het medicijn. Dus $T(0) = T_0$ en $X(0) = X_0$, waarin X_0 de waarde van X is waarbij opwarming en afkoeling in evenwicht zijn bij $T = T_0$:

$$k_{in} = k_{out} \frac{T_0}{X_0^\gamma} \quad \Rightarrow \quad X_0 = \left(\frac{k_{out} T_0}{k_{in}} \right)^{1/\gamma}. \quad (8)$$



Figuur 5 De temperatuur T als functie van de tijd voor de doses $C_0 = 25$ en $C_0 = 500$.

De kernvraag is:

Is het mogelijk de verschillende constanten, k_{in} , k_{out} , ... zó te kiezen dat de temperatuurkrommen van verschillende ratten bij verschillende ingespoten doses goed kunnen worden voorspeld?

Dat blijkt te kunnen. Om de overgang van oscillatoir naar monotoon gedrag te bestuderen is het interessant om naar de banen in het (X, T) -vlak te kijken. In figuur 4 zijn deze banen getekend voor vier oplopende waarden van de dosis C_0 . In deze figuren loopt het evenwichtspunt langs de isoclien $K = \{ \frac{dT}{dt} = 0 \}$ naar het punt (X_0, T_0) als de tijd verstrijkt. Voor geschikte waarden van de parameters spiraliseert de baan om het evenwichtspunt wanneer dit niet al te ver van (X_0, T_0) ligt. Daarentegen, wanneer het evenwichtspunt ver van (X_0, T_0) ligt is dit spiraliserende karakter afwezig, en gaat de baan het punt zonder omhaal binnen.

Bij lage dosis blijft de baan in de buurt van (X_0, T_0) en gaat spiraliseren, terwijl voor hoge dosis de baan het evenwichtspunt op grote afstand van (X_0, T_0) binnen gaat, en vervolgens door het evenwichts-

Schaling

Door de variabelen X en T te schalen met hun normale waarden X_0 en T_0 , en enkele constanten samen te voegen, kunnen we het stelsel (7) vereenvoudigen. Met de variabelen en constanten

$$x = \frac{X}{X_0}, \quad y = \frac{T}{T_0}, \quad A = \frac{aT_0}{X_0}, \quad B = \frac{k_{in}}{T_0}$$

kan (7) worden geschreven als

$$\frac{dx}{dt} = A\{[1 - E(C(t))] - y\}, \quad \frac{dy}{dt} = B\left(1 - \frac{y}{x^y}\right).$$

De banen in de figuren 4 en 5 komen overeen met de waarden $k = 0,01$; $A = 0,06$; $B = 0,026$; $E_{max} = 1$; $C_{50} = 20$; $n = 1$ en $\gamma = 6$.

punt wordt meegesleept naar (X_0, T_0) naarmate $C(t) \rightarrow 0$. In figuur 5 geven we grafieken voor de temperatuur voor de doses die horen bij de eerste en de laatste figuur van figuur 4. We zien de kwalitatieve eigenschappen van de krommen in figuur 1 weer terug. Een nauwkeurige statistische analyse (zie [3]) leidt tot parameterwaarden, die krommen geven met een redelijk voorspelbare waarde.

Het succes van deze gecombineerde farmacokinetische en farmacodynamische benadering bij de beschrijving van de thermische respons bij ratten op een 5-HT_{1A}-receptor agonist, zoals R-8-OH-DPAT, opent de weg voor de bestudering van de thermische respons op de toediening van meer dan één stof. Dit resulteert dan in een meer complexe kinetiek (zie [4] en [5]).

Referenties

- 1 N.L. Dayneka, V. Garg & W.J. Jusko, *Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses*, J. Pharmacokinet Biopharm **21** (1993) 457-478.
- 2 J. Gabrielson & D. Wiener, *Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis, concepts & applications*, 3rd Edition, Swedish Pharmaceutical Press, 2000.
- 3 K.P. Zuideveld, H.J. Maas, N. Treijtel, J. Hulshof, P.H. van der Graaf, L.A. Peletier & M. Danhof, *A set-point model with oscillatory behaviour predicts the time-course of 8-OH-DPAT-induced hypothermia*, Report Leiden-Amsterdam Center for Drug Research, 2001; to appear in the American Journal of Physiology.
- 4 K.P. Zuideveld, N. Treijtel, J.M. Gubbens-Stibbe, H.J. Maas, L.A. Peletier, P.H. van der Graaf & M. Danhof, *A competitive interaction model predicts the effect of WAY-100,635 on the time course of 8-OH-DPAT-induced hypothermia*; to appear in the Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.
- 5 K.P. Zuideveld, Jasna Rusić-Pavletić, H.J. Maas, L.A. Peletier, P.H. van der Graaf & M. Danhof, *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the hypothermic effect induced by busperone and its metabolite 1-(2-Pyrimidinyl)-Piperazine*; in preparation.