

MODEL 10

- en matematisk model
af intravenøse anæstetikas
farmakokinetik

3. modul matematik, forår 1994

TEKSTER fra

IMFUFA

ROSKILDE UNIVERSITETSCENTER
INSTITUT FOR STUDIET AF MATEMATIK OG FYSIK SAMT DERES
FUNKTIONER I UNDERVISNING, FORSKNING OG ANVENDELSER

IMFUFA, Roskilde Universitetscenter, Postboks 260, 4000 Roskilde

Model 10 - en matematisk model af intravenøse anæstetikas farmakokinetik

af: Trine Andreasen, Bjørn Christensen, Christine Green, Anja Skjoldborg Hansen,
Lisbeth Helmggaard

Vejledere: Viggo Andreasen & Jesper Larsen

IMFUFA tekst nr. 274/94

130 sider

ISSN 0106-6242

Abstract

I projektrapporten opstilles en matematisk model af intravenøse anæstetikas farmakokinetik. Dette er gjort på foranledning af en ekstern rekvirent. Modellen kaldes MODEL 10 og er en fysiologisk baseret compartmentmodel bestående af ti compartments, der hver repræsenterer en del af kroppen. Modellen beregner koncentration af anæstetika i de ti compartments.

I rapporten beskrives de eksisterende typer af farmakokinetiske modeller, hvor datafitningsmodeller, der udelukkende beskriver eksisterende data, traditionelt har været fremherskende. I modsætning hertil forsøger de fysiologisk baserede modeller, herunder MODEL 10, at give en forståelse af principperne bag stoffets fordeling i kroppen.

MODEL 10 analyseres matematisk og simuleres ved hjælp af simuleringværktøjet Disco.

Modellens validitet undersøges for stoffet thiopental. Dette gøres ved at sammenligne modellen dels med datafitningsmodeller og dels med en anden fysiologisk baseret model. Det konkluderes, at MODEL 10 er i overensstemmelse med offentliggjorte data.

MODEL 10

- EN MATEMATISK MODEL
AF INTRAVENØSE ANÆSTETIKAS
FARMAKOKINETIK

TRINE ANDREASEN
BJØRN CHRISTENSEN
CHRISTINE GREEN
ANJA SKJOLDBORG HANSEN
LISBETH HELMGAARD

VEJLEDERE:
VIGGO ANDREASEN &
JESPER LARSEN



3. MODUL MATEMATIK, IMFUFA
ROSKILDE UNIVERSITETSCENTER
FORÅR 1994

Page 2

Page 3

Page 4

Page 5

Page 6

Page 7

Page 8

Page 9

Page 10

Page 11

Page 12

Page 13

Page 14

Page 15

Page 16

Page 17

Page 18

Page 19

Page 20

Page 21

Page 22

Page 23

Page 24

Page 25

Page 26

Page 27

Page 28

Page 29

Page 30

Page 31

Page 32

Page 33

Page 34

Page 35

Page 36

Page 37

Page 38

Page 39

Page 40

Page 41

Page 42

Page 43

Page 44

Page 45

Page 46

Page 47

Page 48

Page 49

Page 50

Page 51

Page 52

Page 53

Page 54

Page 55

Page 56

Page 57

Page 58

Page 59

Page 60

Page 61

Page 62

Page 63

Page 64

Page 65

Page 66

Page 67

Page 68

Page 69

Page 70

Forord

Dette projekt er udarbejdet på matematikoverbygningens 3. modul på Roskilde Universitetscenter. På dette moduls modelbyggeretning skal de studerende opstille en matematisk model på foranledning af en ekstern rekvirent.

For at tilgodese dette krav har vi valgt at opstille en matematisk model, der beskriver en anæstesi-situation. Vores rekvirent er Sophus-gruppen og primært anæstesiolog Per Føge Jensen fra Københavns Amtssygehus i Herlev.

Vejledning til dette projekt er kompetent og tålmodigt ydet af Viggo Andreasen og Jesper Larsen. Kyndig vejledning i farmakokinetik er givet af Per Føge Jensen.

Indhold

Indledning	1
Datafitningsmodeller	1
Fysiologiske modeller	2
Sophus-gruppen	2
Modellerne	3
Målgruppe	4
Formål & problemformulering	4
Metode	5
1 Farmakokinetik og fysiologi	7
1.1 Anæstesi	7
1.2 Farmakokinetik	8
1.3 Det cardio-vasculære system	10
1.4 Organer og væv	11
1.5 Thiopental	13
2 Modeller	17
2.1 Modeltyper	17
2.2 Matematiske modeller	18
Abstraktion	19
Idealisering	19
Matematisk formulering	19
Vurdering	20
2.3 Compartmentmodeller	21

3	Farmakokinetiske modeller	25
3.1	Datafitningsmodeller	25
	Fire datafitningsmodeller	28
	Opsamling	30
3.2	A System Model for Closed-circuit Inhalation Anesthesia	31
	Forudsætninger	31
	Validering	33
3.3	Thiopental Pharmacokinetics	34
	Forudsætninger	34
	Validering	35
3.4	Analyse og simulering af Bischoff & Dedricks model . . .	36
	Sammenligning af Bischoff & Dedricks model med data- fitningsmodeller	36
	Linearisering af Bischoff & Dedricks model	37
	Symbolsk analyse af den lineariserede model	42
3.5	Opsamling	46
4	MODEL 10	47
4.1	Antagelser og forudsætninger	47
4.2	Beskrivelse af de ti compartments	52
	Antallet af compartments	55
4.3	MODEL 10's ligninger	56
	Massebalancen for blod-compartmentet	57
	Generel massebalance for compartment 2-10	58
	Massebalancen for nyre-compartment	58
	Massebalance for lever-compartment	59
	Bindingsligninger	59
	Variable, parametre og konstanter i MODEL 10	60

5	Analyse og simulering af MODEL 10	63
5.1	De ti compartments	64
5.2	Sammenligning med Bischoff & Dedricks model	66
	Opsamling	69
5.3	Sammenligning med datafitningsmodeller	69
	Opsamling	71
5.4	Linearisering af MODEL 10	71
5.5	Ændringer i MODEL 10	73
	Ændringer af parametre i MODEL 10	73
	Tilføjelser til MODEL 10	77
	Opsamling	81
5.6	Pentobarbital	84
	Rekonstruktion af Dedrick & Bischoffs model	84
	Pentobarbital simuleret af MODEL 10	84
	Sammenligning af MODEL 10 og en datafitningskurve	87
	Opsamling	87
6	Diskussion	89
6.1	Modelantagelser	89
	Bevidste modelantagelser	90
	Nødvendige præmisser	92
	Opsamling	93
	Generelle træk i modelantagelserne	94
6.2	Validitet	95
6.3	Fortolkning	97
6.4	Relevans af MODEL 10	101
7	Konklusion	103
	Litteraturliste	105
	A Bischoff & Dedricks ligninger	111
	B Programudskrift	115

Indledning

Når man ønsker at kunne modellere en anæstesi-situation (bedøvelse), benytter man sig af farmakokinetiske modeller. Disse modeller beskriver fordelingen og omsættelsen af anæstetika i kroppen.

Der eksisterer to former for farmakokinetiske modeller - nemlig datafitningsmodeller og fysiologisk baserede modeller. På området inden for inhalationsgasser er de fysiologisk baserede modeller fremherskende, hvorimod der kun er få modeller af denne type, når det drejer sig om intravenøse medikamenter.

Datafitningsmodeller

Datafitningsmodellerne anvendes til at beskrive koncentrationen af anæstetika i blodet. Denne koncentration lader sig beskrive ved en sum af eksponentialfunktioner. En datafitningsmodel er dannet på følgende måde: På baggrund af målinger fremkommer en graf, der viser stoffets koncentration i blodet til tiden t . Alt afhængig af grafens udseende kan den tolkes som én eksponentialfunktion eller som en sum af flere eksponentialfunktioner; sædvanligvis to eller tre.

Eksponentialfunktionerne relateres til matematiske størrelser, såkaldte compartments. De forskellige eksponentialfunktioners forløb modellerer stoffets koncentration og opholdstid i hvert compartment. Forsøger man nu at karakterisere de enkelte compartments med fysiologiske termer så som stofkoncentrationer, volumener, blodgennemstrømning osv. antager nogle af disse parametre helt - fysiologisk set - urealistiske værdier. Dette skyldes, at modellens compartments er valgt ud fra nogle henfaldskurver for stofkoncentration i blodet og ikke ud fra en overordnet fysiologisk beskrivelse af kroppen.

For fagfolk inden for anæstesi er de urealistiske parameterværdier ikke noget problem. For dem er parametrene blot abstrakte størrelser og modellerne et arbejdsredskab. Men for folk inden for forskning i farmakokinetik er datafitningsmodellerne alene ikke tilfredsstillende, da de ikke giver en fysiologisk forståelse af medikamentets fordeling i kroppen.

Fysiologiske modeller

I en fysiologisk model er modellens compartments valgt ud efter kendskab til kroppens fysiologi og efter hvad man ønsker at beskrive med modellen. Det primære mål med opstillingen af en fysiologisk model vil være det forståelsesmæssige aspekt.

Udover dette forståelsesmæssige aspekt har en fysiologisk model også andre anvendelsesmuligheder end en datafitningsmodel. Den fysiologiske model indeholder en generel beskrivelse af kroppens fysiologi, samt parametre, der vil variere fra stof til stof. Således vil den fysiologiske model være af generel karakter, hvor datafitningsmodeller kræver en specifikt udtrykt model for hvert stof. Dette vil eksempelvis kunne medføre, at en fysiologisk model kan benyttes til 'test' (i betydningen matematisk prøvekorser) af nye stoffer, hvorved forsøg på dyr og mennesker i nogle tilfælde kan undgås.

Således er det ønsket, at en fysiologisk model der beskriver intravenøse anæstetikas farmakokinetik kan bidrage til en forståelse af disse stoffers fordeling. Denne indsigt kan så anvendes til at forklare datafitningsmodellerne og dermed etablere et bindeled mellem fysiologi og den matematiske beskrivelse heraf. Opnås dette vil der være etableret et fysiologisk teoretisk belæg for datafitningsmodellerne.

Sophus-gruppen

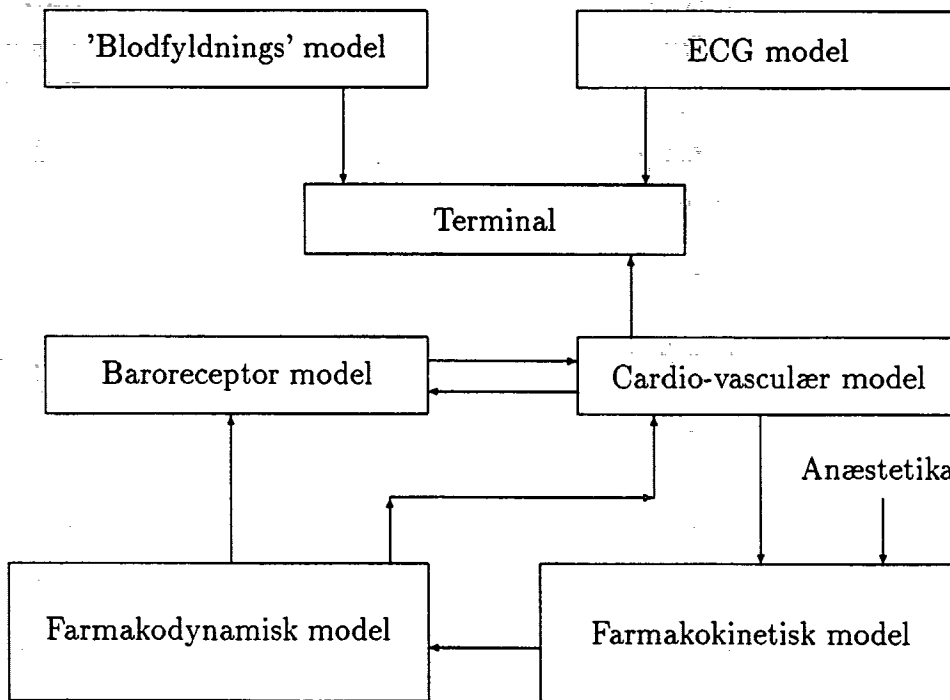
Sophus-gruppen består af anæstesiologer fra Herlev Sygehus og forskere fra Roskilde Universitetscenter og Risø. Formålet med dette samarbejde er at udvikle en realistisk anæstesi-simulator og herunder

at udvikle detaljerede matematiske modeller af den fysiologiske proces i menneskekroppen og anæstetikas påvirkning af denne. Anæstesi-simulatoren skal primært benyttes til træning af anæstesiologer og dermed testning af forskellige rutiner i forbindelse med operationer. Derudover kan den også anvendes til forskning i anæstetikas farmakokinetik. I forbindelse med træning af anæstesiologer er det også et af Sophus-gruppens formål at udforske de kognitive aspekter af den menneskelige medvirken; altså bl.a. at undersøge monitoreringsniveauets betydning, skelen mellem falske og rigtige alarmer, diagnosefejl og erkendelse af en kritisk situation.

Modellerne

Anæstesi-simulatoren består bl.a. af et multi-model kompleks, hvori der indgår seks matematiske modeller, som tilsammen simulerer de fysiologiske processer, der er relevante under anæstesi. De seks modeller er farmakokinetik-, farmakodynamik-, cardio-vasculær-, baroreceptor-, 'blodfyldnings'- (eng: pleth) og ECG-modellen. Den farmakodynamiske model omsætter koncentrationen i blodet til et udtryk for effekt. Hjerte-kar kredsløbet beskrives i den cardio-vasculære model. Anæstetikas effekt på tryk i årerne modelleres i baroreceptor modellen. Blodfyldnings- og ECG-modellerne bestemmer start-puls og start-hjerterytme. Figur 0.1 viser en simpel beskrivelse af disse modeller og deres indbyrdes sammenhæng.

I øjeblikket benyttes to slags farmakokinetiske modeller i anæstesi-simulatoren. For intravenøse anæstetika eksisterer en datafitningsmodel for hvert enkelt stof, hvorimod der til simulering af inhalationsgasser anvendes en fysiologisk baseret model opstillet i [Lerou et al. 1991]. Sidstnævnte er en 14-compartmentmodel og beskrives i afsnit 3.2.



Figur 0.1: Skematisk beskrivelse af modellerne i Sophus-gruppens anæstesi-simulator [Olufsen 1994].

Målgruppe

Rekvirent for vores projekt er anæstesiolog og medlem af Sophus-gruppen Per Føge Jensen fra Københavns Amtssygehus i Herlev.

Målgruppen for vores projektrapport er primært Sophus-gruppen, men også andre med interesse inden for farmakokinetiske modeller.

Formål & problemformulering

Projektets formål er at opstille en matematisk model af intravenøse anæstetikas farmakokinetik baseret på human-anatomiske/fysiologiske forhold.

For at opnå dette formål vil vi undersøge følgende spørgsmål:

- Hvilke modelantagelser i form af overvejelser og begrænsninger ligger til grund for en modellering af farmakokinetik baseret på

fysiologiske forhold?

Hvilke generelle træk er der i disse overvejelser og begrænsninger?

- Hvorledes korresponderer modellen med allerede eksisterende data og fortolkningen af disse?

I forbindelse med sidstnævnte spørgsmål vil vi undersøge, om det er muligt at etablere en forbindelse mellem datafitningsmodellerne og vores model. Dette vil udelukkende ske for det intravenøse anæstetikum thiopental, som er blevet os anbefalet af Per Føge Jensen. Stoffet er et af de mest anvendte og dermed mest undersøgte anæstetika.

Metode

Projektarbejdet er blevet udført i løbet af to semestre, hvor vi i det første semester hovedsageligt beskæftigede os med farmakokinetik generelt og allerede eksisterende modeller inden for dette område. Dette gjorde vi for således at have et stort beslutningsgrundlag i forbindelse med opstillingen af vores egen model. Derudover har vi løbende indsamlet data om thiopental og fentanyl; de to anæstetika som Per Føge Jensen oprindeligt anbefalede os. Desværre måtte vi efter lang tids søgen opgive at inddrage fentanyl i vores projekt, da det viste sig umuligt at fremskaffe de nødvendige data. Også med hensyn til thiopental måtte vi sande, at det var svært at indhente de oplysninger, som vi behøvede. For enkelte data gælder det derfor, at vi kun har én kilde og ikke har haft mulighed for at få bekræftet disse data.

Kapitel 1

Farmakokinetik og fysiologi

I dette kapitel gennemgår vi grundstadierne for anæstesi samt det anæstetikum, som benyttes i simulering af vores model, nemlig thiopental. Desuden gennemgås det farmakokinetiske og fysiologiske grundlag for vores model, hvilket er vigtigt for at andre kan vurdere om dette grundlag er korrekt.

1.1 Anæstesi

Der er fire stadier af anæstesi. I det første stadie virker medikamentet smertestillende, og i det andet stadie bliver patienten bevidstløs og kan komme i en tilstand af ubevidst affekt. Ved hurtigtvirkende medikamenter indtræffer de to stadier så hurtigt, at de ikke kan observeres adskilt. Det tredje stadie kaldes 'operationsanæstesi', da patienten er så påvirket, at operation kan finde sted. Dette stadie opretholdes evt. ved gentagen injektion under operationen. Det er dog vigtigt, at koncentrationen af anæstetika i hjernen (hvor anæstetika har deres effekt) ikke bliver højere end nødvendigt for at opretholde operationsanæstesi, da det fjerde stadie ellers kan indtræffe. Her undertrykkes centralnervesystemets funktioner og der forekommer respiratorisk lammelse. Dette kan føre til hjertefejl og patientens død, hvorfor det er vigtigt at sørge for, at patienten vågner inden fjerde stadie indtræffer. [Musser & O'Neill 1969]

Det er altså vigtigt at kunne opretholde en forholdsvis konstant koncentration i hjernen under operationen, så man bibeholder, men ikke overstiger, den nødvendige effekt netop til operationen er overstået.

Ved at opretholde anæstesi i netop det ønskede tidsrum og ved en hurtig opvågning sikres, at patienten er påvirket så kort tid som muligt. Da anæstesiologen skal have kontakt med patienten inden denne flyttes fra operationsstuen, kan patienten ved en hurtig opvågning ligeledes flyttes umiddelbart efter operationen, hvilket har økonomiske fordele. Det er primært anæstesiologens erfaring og faglige viden der sikrer, at der kun opretholdes en tilstrækkelig koncentration i hjernen i det nødvendige tidsrum.

Der findes tre typer af anæstetika, de smertestillende, de bevidsthedsfjernende samt de muskelafslappende. Ved fuld bedøvelse anvendes en kombination af alle tre typer.

1.2 Farmakokinetik

Farmakokinetik omhandler distribution og omsættelse af medikamenter i kroppen. Fordelingen af stof i kroppens organer og væv er baseret på kemiske ligevægte.

Anæstetika kan optræde på forskellige former: ioniseret, ikke-ioniseret og bundet, f.eks. til protein. Det er det ioniserede stof, der bindes til receptorerne (det 'sted' i hjernen hvor anæstetika skal bindes for at udøve deres effekt) og derved aktiverer dem. Vi vil i det følgende omtale ioniseret stof som frit stof. De to andre former er farmakologisk inaktive.

Der er flere faser i farmakokinetik; absorption, distribution, redistribution, metabolisering, udskillelse samt elimination [Graham 1979]. Vi vil i det følgende kort skitsere disse faser.

Absorption

Absorption kan ske på flere måder; transmukøst, intramuskulært samt intravenøst.

Distribution

Dette begreb dækker over, hvorledes medikamenter fordeler sig i kroppens væv og væsker. Fordelingen afhænger af medikamentets beskaffenhed, dvs. hovedsagelig fedtopløselighed, ioniseringsgrad samt evne til proteinbinding.

Medikamentets primære effekt afsluttes af tre processer, nemlig redistribution, metabolisering og udskillelse.

Redistribution

Medikamentet befinder sig i ligevægte i kroppen, således at hvis der sker et fald i koncentrationen i blodet, f.eks. pga. metabolisering eller udskillelse, vil der ske en frigivelse af medikamentet fra de væv, hvor det er akkumuleret. Denne frigivelse af medikamentet vil medføre en redistribution.

Metabolisering

Metabolisering er en proces, der hovedsageligt foregår i leveren, hvor medikamentet omdannes til enten inaktive metabolitter, der senere udskilles i nyrerne eller til stoffer, kroppen kan bruge. Eksempelvis kan denne biotransformation bestå i at medikamenter, der ikke er vandopløselige gøres vandopløselige, sådan at de nemmere kan udskilles.

Udskillelse

Udskillelse af medikamentet sker i nyrerne via urinen.

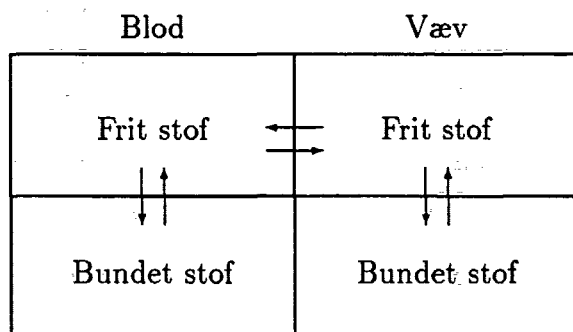
Elimination

Elimination er en fællesbetegnelse for metabolisering og udskillelse.

Proteinbinding og fedtopløselighed

Når blod og væv tilføres anæstetika, vil en del af stoffet bindes til proteinmolekyler i blod og væv, og en del vil opløses i fedtvæv. Da stofferne kan have en høj grad af proteinbinding og/eller være meget fedtopløselige og dermed kun have en lille brøkdel, som er aktivt virkende, er disse faktorer væsentlige at studere, når man vil opstille en model af stoffets fordeling i kroppen.

Hvor stor en andel af anæstetika, der bindes afhænger af følgende faktorer: koncentration af anæstetika i blodet, koncentrationen af protein i blodet samt blodets pH-værdi [Goldbaum & Smith 1954]. Fordelingen af frit og bundet stof i blodet indstiller sig som en ligevægt. I væv er princippet det samme; også her bindes stoffet til proteiner, hvori mod stoffet opløses i fedtvæv. Fordelingen af frit og bundet stof i væv indstiller sig ligeledes som en ligevægt.



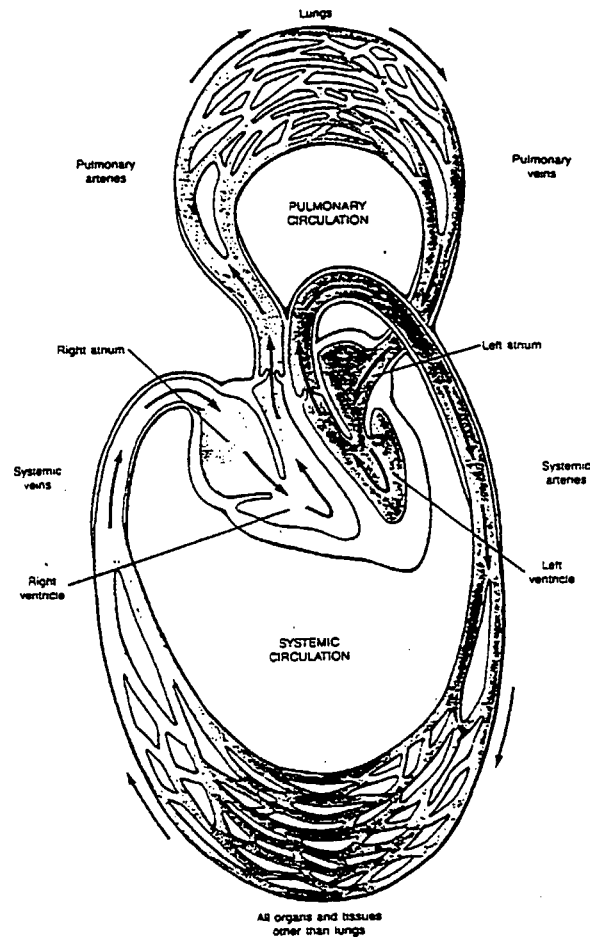
Figur 1.1: Ligevægt mellem frit og bundet stof i blod og væv [Gillette 1965].

Figur 1.1 viser hvordan stoffet befinder sig i ligevægt i mellem de fire faser: Frit og bundet stof i hhv. blod og væv. Blodet, der er angivet i figur 1.1 er det blod, som befinder sig i vævet. Vi vil benytte os af denne opdeling i den model, som vi opstiller.

1.3 Det cardio-vasculære system

Det cardio-vasculære systems funktion er via blodet at bringe ilt ud til kroppens organer og at bringe affaldsstoffer væk herfra. Systemet består af hjertet selv samt to blodkredsløb, der begge udgår fra hjertet. De to kredsløb kaldes det systemiske kredsløb og lungekredsløbet, se figur 1.2. Hjertet består af en venstre og en højre halvdel, som hver især består af et hjertekammer og et forkammer. I det systemiske kredsløb strømmer blodet fra venstre forkammer til venstre hjertekammer og herfra ud til alle kroppens væv og organer undtagen lungerne. Undervejs optager organerne ilt fra blodet, som herved bliver af-iltet og løber til hjertets højre forkammer og derefter til højre hjertekammer. Blodet fortsætter herfra gennem lungekredsløbet til lungerne, hvor det iltes og strømmer tilbage til venstre forkammer. I begge kredsløb kaldes de blodårer, der bringer blodet væk fra hjertet arterier og de, der bringer blodet tilbage vener.

Den mængde blod der pumpes ud af hvert hjertekammer pr. minut kaldes minutvolumen (eng: cardiac output) og måles i liter pr. minut. Størrelsen af minutvolumen bestemmes ved at multiplicere hjertefrekvensen (antal slag pr. minut) og slagvolumen (volumen af det blod som pumpes ud af hvert hjertekammer pr. slag).



Figur 1.2: Skematisk oversigt over kroppens to blodkredsløb [Vander 1990].

1.4 Organer og væv

Dette afsnit vil indeholde en gennemgang af de af kroppens organer samt vævstyper, som er vigtige i forbindelse med en anæstesisituation. Da anæstetika transporteres rundt i kroppen med blodet er blodtilførsel til, og blodgennemstrømningen gennem et væv vigtige størrelser. Blodtilførslen er den mængde blod, der tilføres vævet pr. tidsenhed og angives i $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ eller som andel af minutvolumen. Blodgennemstrømningen af et væv er blodtilførslen pr. gram af vævet, og angives altså i $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$. Er blodgennemstrømningen høj, siges organet at være velperfunderet. Det er forskelligt, om det er blodtilførslen eller

blodgennemstrømningen, der er vigtig for et organ. Små organer har betydning for fordelingen af stof hvis blodgennemstrømningen er stor, selv om organets volumen er lille.

Det skal her understreges, at lungerne modtager alt det blod, som pumpes ud fra det højre hjertekammer, hvorimod det blod som strømmer i det systemiske kredsløb fordeler sig til alle de resterende væv og organer, der således hver kun modtager en del af denne blodmængde.

I tabel 1.1 ses blodtilførsel og blodgennemstrømning i udvalgte væv. Det er kun de vigtigste organer og væv der er med i tabellen, hvorfor summen af de enkelte blodtilførsler er mindre end minutvolumen.

Væv	Blodtilførsel	Blodgennemstrømning
Hjerte	266	0.84
Hjerne	741	0.55
Lever	445	0.26
Portåre	1111	0.8
Nyrer	1221	4.3
Muskler	590	0.021
Fedtvæv	342	0.047
Minutvolumen	6480	

Tabel 1.1: Blodtilførslen i $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ samt blodgennemstrømningen i $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ til vigtige organer og væv for en såkaldt standardmand [Davis & Mapleson 1981].

Lunger

Lungerne har som før nævnt sit helt eget kredsløb og har derfor en blodtilførsel, der er lig minutvolumen.

Hjerne

Hjernen indeholder receptorer for anæstetika og er dermed det sted, hvor anæstetika kan virke.

Nyrer

Nyrerne modtager kroppens affaldsstoffer, der via det systemiske kredsløb transporteres til nyrerne fra kroppens øvrige organer (specielt leveren), og udskiller dem i urinen. Her kan også udskilles frit anæstetika,

men for thiopental gælder det dog, at den primære udskillelse i nyrerne er minimal (se afsnit 1.5).

Lever

Leverens primære funktion er at omdanne stoffer, således at de kan udskilles i nyrerne eller 'genbruges' af kroppen. Organet har to blodtilførsler i det systemiske kredsløb, dels en tilførsel direkte fra hjertet og dels tilførsel fra milt og tarme via portåren.

Hjerte

Hjertet pumper blodet og dermed også anæstetika ud i kroppen. Anæstetika påvirker minutvolumen, der typisk vil falde under anæstesi.

Muskler

Musklerne udgør ca. 50% af kroppens volumen. De har en lavere blodgennemstrømning end organerne. Der vil i musklerne ske en akkumulering af anæstetika, der frigives når koncentrationen i blodet falder.

Fedtvæv

Fedtvævet binder en stor del af det fedtopløselige anæstetika, således at der sker en akkumulering af stoffet. Når koncentrationen af anæstetika falder i blodet, vil der ske en frigivelse af det fedtopløste anæstetika.

1.5 Thiopental

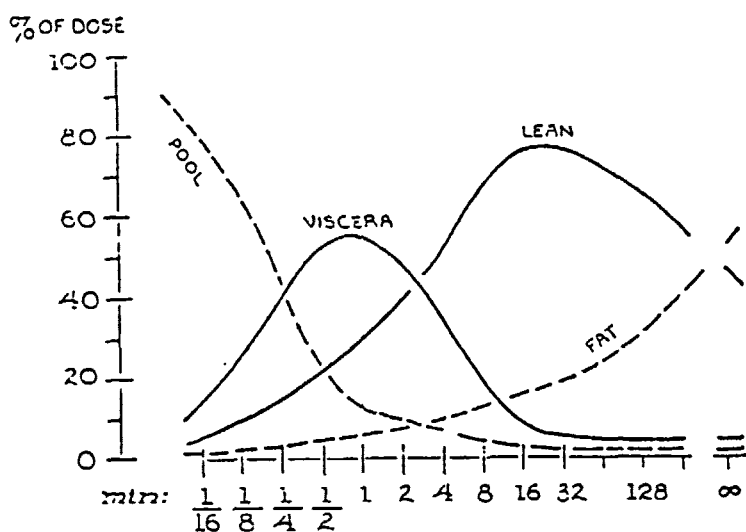
Thiopental hører til barbituraterne, der alle er barbitursyrederivater. Stoffet er også kendt under navnene thiopenton, natrium thiopental og Pentothal. Dette anæstetikum er et bevidsthedsfjernende og meget fedtopløseligt intravenøst medikament. Det er meget hurtigtvirkende, idet der opnås maximal koncentration i hjernen inden for 2-3 blodomløb [Goodman & Gilman 1970]. Omkring $\frac{2}{3}$ af thiopental i blodet binder sig til plasmaproteiner og hovedsageligt til plasma albumin. I opløsning til injektion blandes thiopental med natriumcarbonat, hvilket gør opløsningen stærkt basisk (pH=11). Ved injektion neutraliseres natriumcarbonaten i blodet og alt thiopental reverterer til den aktive ioniserede form [Goodman & Gilman 1970]. Ifølge [Abbott 1971] er den kemiske formel for Pentothal (natrium thiopental) $C_{11}N_2H_{19}O_2Na$, som dermed har en molvægt på 264 g/mol.

Den primære nyreudskillelse af uomdannet thiopental er meget lille. Ifølge [Brodie et al. 1950] udgør den primære nyreudskillelse 0,3 % af injiceret dosis målt over 48 timer og ifølge [Burch & Stanski 1983] er den lig 0.

Thiopental er ikke blot hurtigtvirkende, men også kortvirkende idet virkningen af injektion med 'almindelig' dosis (5-7 mg pr. kg kropsvægt) ophører efter 5-10 minutter.

Da thiopental kom i brug i 1934 mente man, at denne meget korte virkning skyldtes hurtig metabolisering. I 1952 udpegede Brodie et al. derimod redistribution fra blod og hjerne til mindre perfunderede væv som værende den afgørende faktor. De konkluderede, at fedtvæv var det dominerende depot for thiopental, og grunden til effektens hurtige ophør. [Burch & Stanski 1983]

I 1960 simulerede Price et al. thiopentals fordeling i kroppen og konkluderede, at det tidlige fald i koncentrationen i hjernen snarere skyldtes muskelvæv end fedtvæv, pga. musklernes relative større masse, og dermed større blodtilførsel [Burch & Stanski 1983]. Price et al. modellerede ikke metabolisering.



Figur 1.3: Fordelingen af thiopental i forskellige væv og blod [Price et al. 1960].

På figur 1.3 ses en simulering af en model over thiopentals farmako-

kinetik. Figuren bliver brugt i dag af bl.a. producenten Abbott til at beskrive fordelingen af thiopental i kroppen og forklare den korte virkning. Price et al.s arbejde har altså stadig stor betydning for opfattelsen af thiopentals farmakokinetik.

I [Lægemiddelkataloget 1993] beskrives thiopentals farmakokinetik således: "Årsagen til den kortvarige virkning er redistribuering. Det intravenøst injicerede middel, som primært med blodet er ført til de bedst perfunderede organer, bl.a. hjernen, afgives delvis derfra igen for at fordeles til andre væv, f.eks. muskler. Herved falder koncentrationen i hjernen, og patienten vågner. Midlet bindes sidst i fedtvæv, som har den dårligste blodforsyning."

Thiopentals koncentration i blodet modelleres sædvanligvis med en sum af to eller tre eksponentialfunktioner.

Kapitel 2

Modeller

Vi vil i dette kapitel give en introduktion til nogle begreber inden for matematiske modeller. Derudover vil vi i generelle rammer klarlægge de forskellige faser af en modellering. På denne måde vil vi introducere det værktøj, som så senere vil blive benyttet i forbindelse med opstillingen af vores model og overvejelserne forbundet hermed.

2.1 Modeltyper

Matematiske modeller er en del af en større verden af modeller. Modelbegrebet dækker over så forskellige modeller som landkort, modelbyer og matematiske modeller. Fælles for alle typer af modeller er et ønske om at beskrive sammenhænge, der er for komplekse til at man kan overskue dem i virkeligheden. Dette opnås gennem en forenkling af virkeligheden, der medfører en abstraktion fra virkelige størrelser til mere generelle og idealiserede forhold. Enhver modelbygning medfører derved samtidig et informationstab i forhold til den virkelige verden. Et af dilemmaerne i modelbygning er, hvordan dette informationstab begrænses bedst muligt uden at det går ud over hverken overskueligheden eller abstraktionsniveauet (evt. generaliteten) i modellen. Hvis informationstabet bliver for stort, kan modellen miste sin relevans, da den ikke i tilstrækkelig grad beskriver virkeligheden. Hvor stort et informationstab man kan tillade sig, vil altså ofte bero på formålet med modellen.

Modeller kan generelt opdeles i fysiske og symbolske modeller. Til de fysiske hører de håndgribelige modeller som modelbyer eller kunstige

organer. Til de symbolske modeller hører modeller, der præsenterer virkeligheden ved hjælp af symbolske udtryk, f.eks. diagrammer eller matematiske modeller. Inden for hver gruppe kan man igen dele modellerne op i ikoniske eller analoge modeller. De ikoniske modeller tilstræber at vise en fysisk fremtrædelse af virkeligheden (f.eks. en molekylemodel eller en tegning af et elektrisk kredsløb). I modsætning hertil forsøger de analoge modeller at afspejle strukturelle egenskaber ved virkeligheden, eksempelvis årsagssammenhænge. En fysisk model kan godt være en analog model, f.eks. kunstige organer (dialyseapparat). Det er dog især de symbolske modeller, der med fordel kan repræsentere strukturer og årsagssammenhænge i et system. De matematiske modeller tilhører denne gruppe af analog-symbolske modeller.

2.2 Matematiske modeller

Opbygningen af en matematisk model indeholder flere faser. Abstraktionsfasen består i en oversættelse af virkeligheden til en abstrakt formulering, hvori man identificerer de objekter der indgår i problemet samt deres indbyrdes forbindelse. Herefter følger idealiseringsfasen, hvori der foretages en række vigtige valg og idealiseringer med bevidst eller ubevidst tab af informationer. Til sidst følger den matematiske formulering, hvor den abstrakte formulering oversættes til matematiske udtryk. Herefter kan modellen analyseres matematisk og evt. simulere data på en computer, hvorefter man igen sammenligner med virkeligheden. Hermed søger man at opnå et samspil mellem modellen og den kendte virkelighed. Dette sker bl.a. for at vurdere om informationstab undervejs har været for stort.

I hver af de beskrevne faser står modelbyggeren overfor flere valg. De fleste valg bliver truffet i abstraktions- og idealiseringsfasen, men allerede før disse er der truffet et vigtigt valg angående emnet for modelleringen. Man har ofte (bevidst eller ubevidst) en forestilling om, hvilke problemer modellen skal behandle og med hvilket formål. Herunder må man også gøre sig klart, hvilke interesser modellen skal tjene. Man må altså overveje både det officielle formål med modelleringen, samt hvilken funktion man tiltænker modellen og evt. uofficielle formål med modellen. Disse forhold kan meget vel få indflydelse på de valg, man træffer under modelbygningen, hvilket det er vigtigt at gøre sig klart når modellen vurderes.

Abstraktion

I selve oversættelsen af virkeligheden er de vigtigste valg systemafgrænsningen, udvælgelse af objekter samt koblinger og idealisering af udvalgte objekter. Systemafgrænsning betyder valg af, fra hvilken synsvinkel man angriber problemet. Ofte kan et problem anskues fra flere synsvinkler, f.eks. økonomisk, socialt eller økologisk, og valget vil hænge sammen med formålet med modellen.

Valget af objekter og koblinger bygger ofte på mere eller mindre sammenhængende teorier eller ad-hoc hypoteser inden for området, dvs. antagelser om virkelighedens indretning. Samtidig må man foretage valg af, hvad man finder væsentligt og uvæsentligt for problemstillingen ud fra den hensigt, man har med modellen. Udvælgelsen indebærer altså en stor grad af subjektivitet, hvis konsekvenser ikke umiddelbart kan måles, og som i den senere matematiske oversættelse evt. kan maskeres som objektiv teori.

Idealisering

Idealiseringen består af en forarbejdning af de udvalgte objekter og koblinger til en mere håndterlig og overskuelig udgave af virkeligheden. Denne fase er ikke mindre væsentlig, idet man for overskuelighedens skyld kan omdanne eller forkaste elementer, hvis betydning ikke er umiddelbar. Her kan der forekomme et ægte tab af informationer, hvis virkeligheden er blevet for forenklet. Dette er et af de punkter, der er vigtige at evaluere, når modellen skal vurderes, især fordi tabet af informationer ikke er sket så bevidst og kontrolleret som i selve udvælgelsen.

Matematisk formulering

Den matematiske repræsentation af modellen består af en oversættelse af den idealiserede model til et matematisk sprog, dvs. objekter, symboler og relationer. Her er der ofte flere valgmuligheder, som vil påvirke modellens udseende. Valget af modelleringen bygger på en række matematiske forudsætninger og kan bestemme træk ved modellen, der ikke fandtes i den modellerede virkelighed. Disse træk kaldes modellens formalside i modsætning til træk, der stammer fra virkeligheden, som kaldes modellens realside.

De matematiske objekter omfatter variable, parametre og datasæt. *Variable* kan antage enhver værdi i et givet sæt af værdier. Disse kan være uafhængige variable som ikke beskrives i modellen eller afhængige variable som modellen skal beskrive. *Parametre* er variable med én fast værdi i hvert modeleksperiment. *Datasæt* kan være tabeller eller information i form af grafer.

Begrundelsen for overhovedet at oversætte et forholdsvis velbeskrevet problem til matematisk modelsprog er bl.a. at en matematisk model muliggør en logisk korrekt udledning af konsekvenserne af de givne forudsætninger. Desuden forudsætter brugen af det matematiske veldefinerede sprog, at emneområdets relationer og begreber defineres præcist, hvorved man gennem brugen af matematikken kan få en begrebsafklaring.

Vurdering

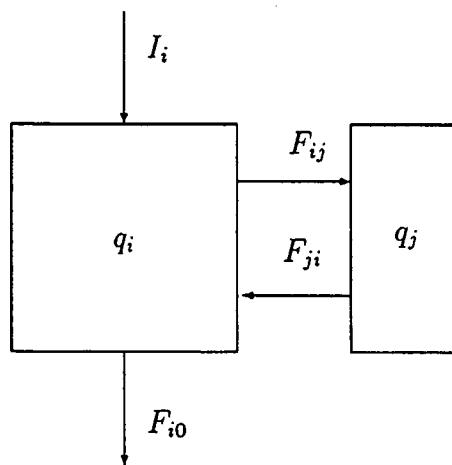
Den sidste fase i modelbygningen er den matematiske behandling og vurderingen af modellen. Den matematiske behandling består muligvis af simplificeringer og approximationer samt en matematisk analyse på baggrund heraf. Denne analyse fører til konklusioner om det virkelighedsområde, modellen er bygget over, og disse konklusioner samt eventuelle data-simuleringer skal da konfronteres med virkeligheden. Resultaternes gyldighed vurderes ud fra den viden man har på området, men også ud fra den tiltro man har til modellen. Denne vurdering kan så føre til en ændring af modellen.

I vurderingen af de data, som er frembragt af modellen ved simulering, kan man skelne mellem forskelle former for gyldighed. Hvis modellens data stemmer overens med allerede tilgængelige data, kaldes den *replikativ valid*, hvis modeldata kan forudsige data før disse findes, kaldes den *prædikativ valid* og hvis modellen kan gengive virkelighedens mekanismer (måde at fungere på) ud over at reproducere data, kaldes modellen *strukturel valid*. Det mest problematiske er at vurdere den strukturelle validitet, selv om den ofte vil være den mest interessante. Problemet opstår især, hvis virkelighedens struktur ikke er forstået til fulde. Er modellens struktur da den rigtige blot fordi den reproducerer data? Her kan der især opstå et samspil mellem model og virkelighed, idet modellen kan angive nogle mulige mekanismer, der fører til

et specielt fænomen. Det er da op til det enkelte fagområde at afgøre, hvorvidt dette billede er det korrekte. Selv om modellens struktur kan afvises som gældende i virkeligheden, kan denne erkendelse lede til nye erkendelser om virkelighedens indretning. I en vurdering kan det dog være svært at skelne imellem hvilke resultater, der bygger på modellens antagelser, hvilke der opstår pga. modelleringen og hvilke der evt. giver nye erkendelser om virkeligheden. En del af vurderingen kan dog gøres ved at ændre på modellens antagelser og udlede konsekvenserne, altså at analysere modellens stabilitet overfor forskellige modelantagelser.

2.3 Compartmentmodeller

En compartmentmodel er en model af et compartmentsystem, som består af et endeligt antal compartments hvorimellem der er udveksling af masse. Et compartment er defineret ved en mængde stof, der optræder kinetisk som en adskilt, velopblandet, homogen mængde [Jacquez 1985]. Compartmentkonceptet er eksempelvis vigtigt i biologien, da mange kemiske stoffer kan adskilles kinetisk, f.eks. når de indgår i forskellige forbindelser. Desuden kan der være tale om fysisk adskillelse pga. membraner og celler.



Figur 2.1: Skematisk udsnit af et compartmentsystem.

På figur 2.1 ses et compartment, der indeholder massen q_i . De mulige flows er inflow udefra, I , samt outflow ud af systemet, F_{i0} . Flow fra

det j 'te til det i 'te compartment er F_{ji} og fra det i 'te til det j 'te compartment er F_{ij} .

Den tilhørende massebalanceligning for det i 'te compartment bliver:

$$\frac{dq_i}{dt} = \sum_{j \neq i} (F_{ji} - F_{ij}) + I_i - F_{i0}$$

Dette er et system af koblede differentiallyigninger. Differentiallyigninger bruges til at beskrive systemer, hvori der sker en ændring; eksempelvis en koncentrationsændring. Den matematiske disciplin inden for compartmentmodeller er derfor netop differentiallyigninger. Koncentrationsændringen i hvert enkelt compartment kan beskrives af en tilhørende differentiallyigning. Da der vil være udveksling mellem enkelte af systemets compartments, vil systemet give anledning til koblede differentiallyigninger. Et n -compartmentsystem kan derfor beskrives vha. et differentiallyigningssystem bestående af n koblede differentiallyigninger, der hver indeholder maksimalt n led. Beskriver differentiallyigningssystemet eksempelvis koncentrationsændringer, da vil løsningen til systemet være koncentrationer og ikke ændringer af disse.

Hvis man vil modellere et system med en compartmentmodel, er det vigtigt at overveje, om et compartmentsystem er en plausibel model for systemet. Man skal altså overveje, om den teoretiske viden inden for faget godtgør brugen af compartments, dvs. om mængder af stof kan opfattes som homogene og velopblandede. Som i al anden modelbygning må man sikre, at de valgte compartments og flows har en mening i forhold til processer og strukturer i virkeligheden. Når et system kan opdeles i mængder af stof med indbyrdes udveksling, er en compartmentmodel ofte en tilstrækkelig, men ikke nødvendigvis en korrekt model. Det er en forudsætning for at modellere et system med en compartmentmodel, at opblandingen inden for hvert compartment er umiddelbar. Hvor god compartmentmodellen er, afhænger da af hvor hurtig opblandingen i compartmentet er i forhold til udvekslingen mellem de forskellige compartments. [Jacquez 1985]

Compartmentsystemer kan indeles i mange grupper efter deres struktur og dertil hørende løsningstyper. Vi vil ikke her gennemgå denne teori, men blot nævne den type struktur vi har valgt i vores model. Hvis et compartment optræder som et centralt compartment, og de øvrige compartments kun udveksler stof med dette centrale compartment, kaldes systemet *mammalisk*.

Det såkaldte *omvendte problem* for en compartmentmodelbygger opstår når der findes data, der optræder som løsninger af koblede differentiaalligninger, dvs. er beskrevet ved et antal eksponentialfunktioner. Her skal det vurderes hvilke mekanismer, der evt. kunne ligge til grund for at systemet opfører sig som et compartmentsystem, og hvordan dette i så fald kunne se ud. Antallet af eksponentialfunktioner der er brugt til at beskrive data er den nedre grænse for antallet af compartments i systemet. Selve beskrivelsen af data som en sum af eksponentialfunktioner er altså ikke i sig selv en compartmentmodel, selv om det ofte bliver udlagt som sådan. [Jacquez 1985]

Kapitel 3

Farmakokinetiske modeller

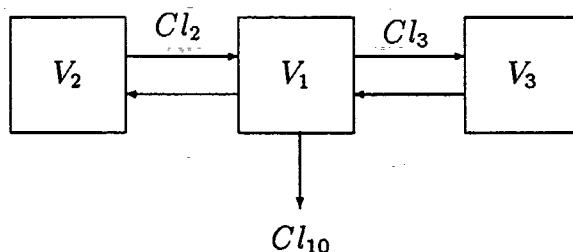
I dette kapitel præsenterer vi først fire datafitningsmodeller, der skal indgå i valideringen af vores egen model. Derefter gennemgår vi de to fysiologisk baserede compartmentmodeller, der er inspirationskilderne for vores model. Disse to modeller præsenteres i artiklerne Lerou et al.: "A System Model for Closed-circuit Inhalation Anesthesia" 1991 og Bischoff & Dedrick: "Thiopental Pharmacokinetics" 1968.

Lerou et al.s model benyttes af Sophus-gruppen i deres simuleringer af inhalationsanæstetika. Bischoff & Dedricks model blev præsenteret for os af Per Føge Jensen.

3.1 Datafitningsmodeller

Når man opstiller en datafitningsmodel, starter man med en kurve af målepunkter, der viser koncentrationen af anæstetika i blodet som funktion af tiden. Man benytter derefter 'mindste kvadraters metode' (et statistisk værktøj) til at finde den bedste sum af eksponentialfunktioner, der beskriver kurven. Hvis man finder tre eksponentialfunktioner, ender man med tre compartments med tilhørende volumener og udvekslingsrater. Dette beskrives skematisk på figur 3.1.

I de fleste artikler om farmakokinetiske modeller opgives modellens data i form af clearances og volumener, som svarer til Cl_i og V_i på figur 3.1. Clearances er et udtryk for hastigheden af stofudveksling mellem det centrale compartment (med volumen V_1) og de øvrige compartments,



Figur 3.1: Skematisk beskrivelse af en typisk datafitningsmodel med tre compartments.

der ikke har en egentlig fysiologisk fortolkning. Cl_2 er således udveksling mellem compartment 1 og 2 og Cl_3 er udveksling mellem compartment 1 og 3. Cl_{10} betegner elimination fra det centrale compartment. Clearance angives i $l \cdot \text{min}^{-1}$. Dog er Cl_{10} ofte opgivet i enheden $l \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. I så fald skal denne værdi multipliceres med kropsvægten; herved opnås en clearance i $l \cdot \text{min}^{-1}$. Koncentrationsændringerne i de tre compartments på figur 3.1 giver udtrykt ved clearances og volumener anledning til følgende massebalanceligninger:

$$\begin{aligned} \frac{dC_1}{dt} &= -\frac{Cl_2}{V_1}C_1 - \frac{Cl_3}{V_1}C_1 - \frac{Cl_{10}}{V_1}C_1 + \frac{Cl_2}{V_2}C_2 + \frac{Cl_3}{V_3}C_3 \\ \frac{dC_2}{dt} &= -\frac{Cl_2}{V_2}C_2 + \frac{Cl_2}{V_1}C_1 \\ \frac{dC_3}{dt} &= -\frac{Cl_3}{V_3}C_3 + \frac{Cl_3}{V_1}C_1 \end{aligned}$$

hvor C_i er koncentrationen i det i 'te compartment.

Systemet kan dog også beskrives vha. såkaldte k -værdier i stedet for clearances. Disse k -værdier er de rater, hvormed der sker stofudveksling mellem de enkelte compartments og har enheden min^{-1} . k_{ij} betegner udveksling fra det i 'te compartment til det j 'te. Forskellen mellem k -værdier og clearances er, at der er indbygget et volumen i k -erne. Beskrives systemet vha. k -værdier, vil ligningerne se således ud:

$$\begin{aligned} \frac{dC_1}{dt} &= -k_{12}C_1 - k_{13}C_1 - k_{10}C_1 + k_{21}C_2 + k_{31}C_3 \\ \frac{dC_2}{dt} &= -k_{21}C_2 + k_{12}C_1 \\ \frac{dC_3}{dt} &= -k_{31}C_3 + k_{13}C_1 \end{aligned} \quad (3.1)$$

Dette er et system af koblede differentiaalligninger. Hvordan man finder løsningen til et sådant differentiaalligningssystem skitseres kort i det følgende.

Systemet opskrives på matrix-form og matrixens egenverdier (løsningerne til det karakteristiske polynomium) og egenvektorer findes. Hver enkelt af matrixens egenverdier er lig eksponenten i en eksponentialfunktion og vha. matrixens egenvektorer finder man de tilhørende koefficienter til eksponentialfunktionerne. Samlet har man at løsningen til et system bestående af n koblede differentiaalligninger for hvert compartment er en sum af n eksponentialfunktioner.

Ligningssystemet 3.1 ser således ud på matrix-form:

$$\begin{pmatrix} \frac{dC_1}{dt} \\ \frac{dC_2}{dt} \\ \frac{dC_3}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -(k_{12} + k_{13} + k_{10}) & k_{21} & k_{31} \\ k_{12} & -k_{21} & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \\ C_3 \end{pmatrix}$$

Matrixens egenverdier λ_1 , λ_2 og λ_3 findes som rødderne i det karakteristiske polynomium, der er givet ved følgende udtryk:

$$0 = \lambda^3 + (k_{31} + k_{21} + k_{12} + k_{13} + k_{10})\lambda^2 + (k_{21}k_{31} + k_{12}k_{31} + k_{13}k_{21} + k_{10}k_{31} + k_{10}k_{21})\lambda + (k_{21}k_{31}k_{10})$$

Differentiaalligningssystemet har en løsning på følgende form:

$$\begin{aligned} C_1(t) &= \frac{M}{V_1} (A \cdot e^{\lambda_1 t} + B \cdot e^{\lambda_2 t} + D \cdot e^{\lambda_3 t}) \\ C_2(t) &= \frac{M}{V_1} (P \cdot e^{\lambda_1 t} + Q \cdot e^{\lambda_2 t} + R \cdot e^{\lambda_3 t}) \\ C_3(t) &= \frac{M}{V_1} (U \cdot e^{\lambda_1 t} + W \cdot e^{\lambda_2 t} + Z \cdot e^{\lambda_3 t}) \end{aligned} \quad (3.2)$$

hvor M er dosis og V_1 er volumenet af det centrale compartment, dvs. at $\frac{M}{V_1}$ er den totale startkoncentration.

Det er eksponenterne i eksponentiaalligningerne, der bestemmer funktionens forløb. Er de negative, siges der at være tale om eksponentialt henfald. Eksponentens størrelse er et udtryk for, hvor hurtigt eksponentialfunktionen går imod 0. Er eksponenten f.eks. -2 , vil funktionen

aftage ca. 90% pr. tidsenhed, og dette led vil derfor kun have en lille indflydelse i summen.

Koefficienterne til ligningssystemet 3.2 kan beregnes som beskrevet i [Gibaldi & Perrier 1982]. Vi vil her kun angive koefficienterne til $C_1(t)$, da det kun er denne der har en egentlig fortolkning, nemlig koncentrationen i blodet.

$$A = \frac{\lambda_1^2 - (k_{21} + k_{31})\lambda_1 + k_{21}k_{31}}{(\lambda_1 - \lambda_3)(\lambda_2 - \lambda_1)}$$

$$B = \frac{\lambda_2^2 - (k_{21} + k_{31})\lambda_2 + k_{21}k_{31}}{(\lambda_3 - \lambda_2)(\lambda_2 - \lambda_1)}$$

$$D = \frac{\lambda_3^2 - (k_{21} + k_{31})\lambda_3 + k_{21}k_{31}}{(\lambda_3 - \lambda_2)(\lambda_1 - \lambda_3)}$$

Vi har i det følgende anvendt denne beregningsmetode til at rekonstruere tre datafitningsmodeller.

Fire datafitningsmodeller

Vi vil i dette afsnit beskrive tre datafitningsmodeller, der er nævnt i [Henthorn et al. 1989] og som stammer fra henholdsvis [Ghoneim & Van Hamme 1978], [Christensen et al. 1982] og [Homer & Staniski 1985]. Derudover vil vi vise den model, som i øjeblikket indgår i Sophus-gruppens anæstesi-simulator.

Ghoneim & Van Hammes model

I denne artikel undersøges thiopentals farmakokinetik i seks patienter, der også modtager enfluran og lattergas under operation. Til kontrol benyttes seks frivillige. Der injiceres 3,5 mg pr. kg kropsvægt, hvilket når man regner med en 'standardmand' på 70 kg svarer til en dosis på 928 μmol . Ghoneim & Van Hamme kommer til det resultat, at for alle de bedøvede patienter samt halvdelen af kontrolgruppen kan thiopentals farmakokinetik beskrives ved en tri-eksponentiel kurve. For de resterende tre frivillige kan farmakokinetikken beskrives ved en bi-eksponentiel kurve. Det konkluderes, at thiopentals farmakokinetik er bedst beskrevet ved en tri-eksponentiel kurve. I denne artikel er både koefficienter og eksponenter til den tri-eksponentielle kurve opgivet. Da vi dog først havde udregnet disse størrelser på baggrund af de clearances og volumener, der er opgivet i [Henthorn et al. 1989], er vi nået

frem til dette udtryk:

$$C_1(t) = \frac{M}{11}(0,7532e^{-0,6815t} + 0,1705e^{-0,0292t} + 0,0763e^{-0,0026t})$$

Senere har vi fundet, at vores beregnede koefficienter og eksponenter ikke var i fuldstændig overensstemmelse med Ghoneim & Van Hammes oprindelige værdier. Dette må skyldes, at deres værdier først i [Henthorn et al. 1989] er blevet omregnet til volumener og clearances, for derefter af os at blive regnet tilbage. Ydermere er tallene i [Henthorn et al. 1989] kun opgivet med én decimal, hvorved der naturligvis mistes nøjagtighed. Dette medfører, at man ikke skal opfatte vores fire decimaler som et udtryk for præcision. At vi alligevel valgte at fortsætte med det beregnede udtryk, skyldes at vi allerede havde lavet simuleringerne, da vi modtog originalartiklen.

Christensen et al.s model

Formålet med denne artikel er at sammenligne thiopentals effekt i henholdsvis otte yngre og otte ældre patienter. På grund af målet med undersøgelsen varieres dosis. De konkluderer, at ældre patienter ikke behøver en lige så stor dosis thiopental for at opnå effekt, som yngre patienter. Også i denne undersøgelse benyttes en tri-eksponentiel kurve til beskrivelse af thiopentals farmakokinetik. Ved at udføre de samme beregninger som tidligere nævnt, fås følgende udtryk:

$$C_1(t) = \frac{M}{9,7}(0,8421e^{-0,3019t} + 0,1272e^{-0,0181t} + 0,0307e^{-0,0010t})$$

Homer & Stanskis model

Som i [Christensen et al. 1982] undersøges hvorledes den dosis, der er tilstrækkelig til at inducere anæstesi, falder med alderen. Der er udført forsøg på to grupper af forsøgspersoner med hhv. 28 og 29 individer. De finder også at thiopentals farmakokinetik beskrives bedst ved en tri-eksponentiel kurve, som har følgende udtryk:

$$C_1(t) = \frac{M}{9,6}(0,8182e^{-0,2770t} + 0,1482e^{-0,0170t} + 0,0337e^{-0,0010t})$$

Sophus-gruppens model

I modsætning til de andre datafitningsmodeller, er denne ikke baseret direkte på data, men derimod tal fra en amerikansk anæstesi-simulator ASC. Hvorledes disse tal er fremkommet, ved vi ikke. De oprindelige

koefficienter og eksponenter har vi fået oplyst af Finn R. Nielsen, Risø:

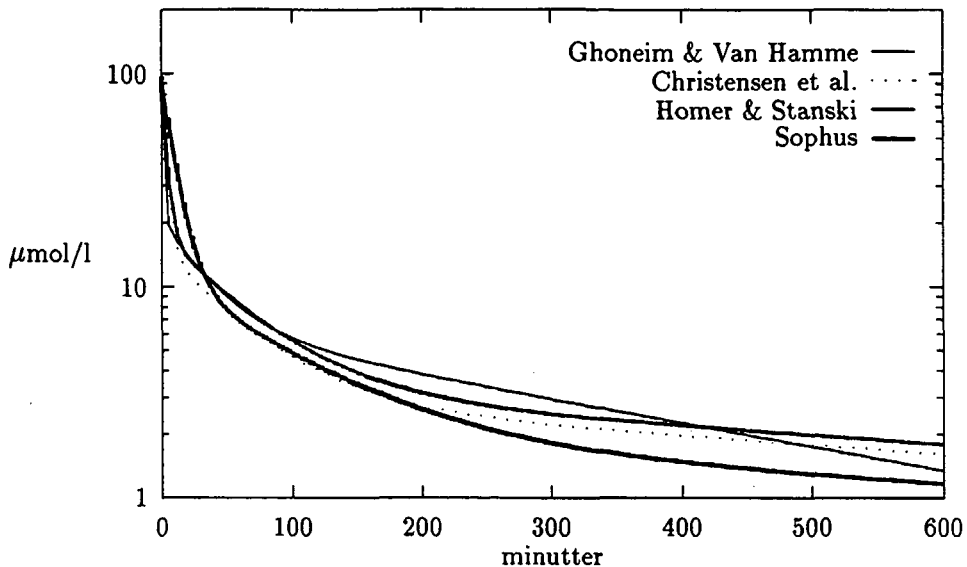
$$C_1(t) = \frac{M}{9,75} (2,1404 \cdot 10^{-6} e^{-1,4172 \cdot 10^{-5} t} \\ + 1,0316 \cdot 10^{-5} e^{-1,8939 \cdot 10^{-4} t} \\ + 9,0108 \cdot 10^{-5} e^{-1,7240 \cdot 10^{-3} t})$$

Enhederne på disse parametre hersker der tvivl om, men Finn R. Nielsen mente, at eksponenternes enhed muligvis var sek^{-1} . Hvad angår koefficienternes enhed formodede han, at enheden var mg/ml. For at vi kunne sammenligne Sophus-gruppens model med andre datafitningsmodeller, måtte vi forsøge at identificere de korrekte enheder. Vi mener, at enheden på eksponenterne er sek^{-1} og at enheden på koefficienterne er mol/l. Ud fra disse forudsætninger har vi omregnet til henholdsvis min^{-1} og $\mu\text{mol/l}$. I de tre andre modeller ses det, at koefficienterne summerer til 1, hvilket ikke er tilfældet her. Vi har derfor været nødt til at normere udtrykket med brøken $\frac{1}{102,5644}$. På denne måde er vi nået frem til følgende udtryk:

$$C_1(t) = \frac{M}{9,75} \frac{1}{102,5644} (90,108 e^{-0,1034t} + 10,316 e^{-0,0114t} + 2,1404 e^{-0,0009t})$$

Opsamling

Ovenstående fire modeller er indtegnet på figur 3.2 med $M = 928 \mu\text{mol}$ til trods for at denne injektion ikke er fælles for alle fire modeller. Grunden til dette valg er, at Per Føge Jensen har oplyst, at den 'almindelige' dosis er 3-5 mg pr. kg kropsvægt, hvilket stemmer godt overens med Ghoneim & Van Hammes injektion på 3,5 mg pr. kg kropsvægt. Forskellene i kurvernes forløb kan evt. forklares med individuelle forskelle hos forsøgspersonerne. Desuden kan man kritisere alle modellerne for at være baseret på et statistisk set lille materiale. Endelig er der som tidligere nævnt undervejs i beregningerne mistet nøjagtighed. På denne baggrund er det vanskeligt at bedømme om kurverne egentlig er udtryk for en generel beskrivelse af thiopentals farmakokinetik. Selv om der kun fandtes én korrekt beskrivelse af koncentrationsændringen i blodet, vil det statistisk set gælde, at man ud fra en stikprøve kun opnår en tilnærmet beskrivelse. Fejlen bliver større, jo mindre stikprøven er, men størrelsen er umulig at bestemme, da den korrekte beskrivelse ikke kendes. De fire datafitningsmodeller kan derfor godt være et udtryk for et fælles forløb. Vi antager, at de fire kurver samlet giver et



Figur 3.2: De fire datafitningsmodeller.

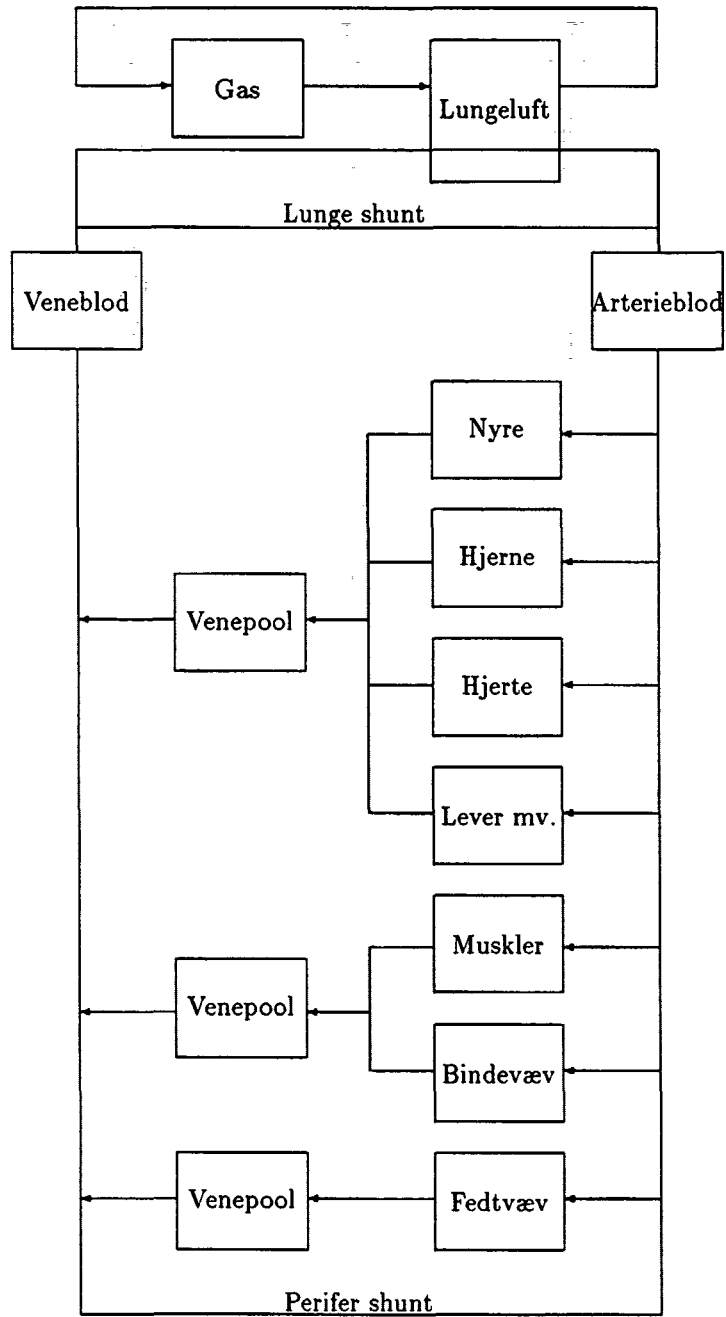
realistisk billede af en typisk koncentrationskurve for thiopental, men med individuel variation.

3.2 A System Model for Closed-circuit Inhalation Anesthesia

Formålet med Lerou et al.s model er at konstruere en fysiologisk baseret compartmentmodel, der kan simulere optagelse og distribution af inhalerede anæstetika. Ideen med dette er at simulere så præcist, at man kan forudsige dosis, undervise anæstesiologer samt benytte modellen til forskning. Modellen kan kategoriseres som en analog-symbolisk model og er beskrevet skematisk på figur 3.3.

Forudsætninger

Organerne opdeles som foreslået af [Lowe & Ernst 1981] efter perfunderethed.



Figur 3.3: Skematisk beskrivelse af Lerou et al.s model.

For at kompensere for forskel i cirkulationstid til de enkelte compartments, indføres blodopsamlingspools, hvor blodet fra grupper af organer samles. Dette er tidligere foreslået af [Davis & Mapleson 1981]. Dette kan evt. forklares ved, at der kan være blod på venesiden, der ikke indgår i blodcirkulationen når personen er i hvile.

Modellen bliver udvidet således, at minutvolumen afhænger af stofkoncentrationen.

Den perifere shunt er en del af blodet, der ledes uden om det angivne kredsløb og ikke udveksler stof undervejs. Ideen hertil stammer fra [Mapleson 1963], der har indført perifer shunt med op til 19,9% af minutvolumen. Vi har ikke fundet nogen egentlig fysiologisk forklaring på denne andel af blodet, der ikke udveksler med noget væv. Et forsøg på en forklaring kunne være at det er en matematisk beskrivelse af det forhold, at blodet i årerne ikke løber jævnt. Der findes en del blod centreret i åren, der har en højere hastighed end det omgivende blod, og det kan tænkes at der ikke sker en diffusion mellem dette blod og omgivende væv.

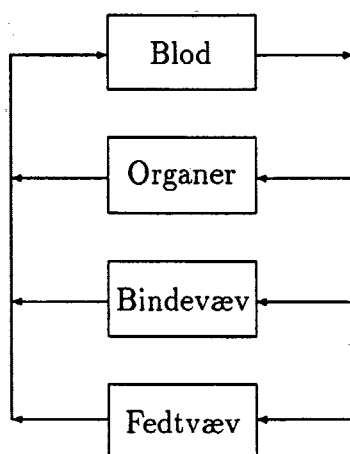
Lerou et al. benytter stofspekifikke blod-vævscoefficients til at modellere binding.

Validering

Lerou et al. finder efter at have sammenlignet med 50 forsøgspersoner, at modellen, især uden den perifere shunt, er god til at forudsige data [Lerou et al. 1991a]. Modellen vurderes som værende brugbar, fordi der tages flere fysiologiske faktorer med end tidligere. Lerou et al. mener, at man kan validere en model ved at sammenligne med andre validerede modeller, men de diskuterer ikke de forskelle, der opstår eller de grundlæggende forskelle ved modellerne. Eksempelvis er en afvigelse fra eksperimentelle data forsøgt forklaret ved unøjagtige eksperimenter, såsom at bedøvelsesgas siver ud fra åbne sår under operationen. Lerou et al. mener på denne baggrund, at modellen er tilstrækkelig god til, at den kan benyttes til kliniske formål, undervisning, økonomiske anvendelser og forskning. De mener, at den er velegnet til at indgå som basis i et multi-model kompleks til at simulere en bedøvelse. Modellen indgår i Sophus-gruppens anæstesi-simulator.

3.3 Thiopental Pharmacokinetics

Bischoff & Dedricks formål med modelbygningen er: "at opstille en farmakokinetisk model for thiopental, der tager højde for så mange som muligt af de variable, der har betydning for stofdistributionen." Den opstillede model kan kategoriseres som en fysiologisk baseret analog-symbolisk model. Modellen er beskrevet skematisk på figur 3.4.



Figur 3.4: Skematisk beskrivelse af Bischoff & Dedricks model.

Forudsætninger

I modellen deles kroppens væv op i tre compartments afhængig af deres blodgennemstrømning. De tre grupper er velperfunderede væv (organer), mindre perfunderede væv (muskler og bindevæv) samt fedtvæv. Desuden er blodet et centralt compartment, der udveksler med de tre andre.

Det antages, at transporten af stof over membraner er så hurtig, at kun blod-flowet har betydning. Dette kan skyldes, at thiopental er meget fedtopløselig og membraner meget fedtholdige.

Diffusion af stof mellem organtyperne (fra f.eks. muskel- til fedtvæv) betragtes som ubetydelig.

Proteinbinding betragtes som en faktor af stor betydning, da kun ubundet thiopental er farmakologisk aktivt og meget stof bindes. Der modelleres proteinbinding i både væv og blod i de tre vævs-compartments. På denne måde kommer hvert vævs-compartment til at bestå af fire sektioner, nemlig frit og bundet stof i både vævs- og bloddel af det enkelte compartment (se iøvrigt afsnit 1.2). Fedtopløsning betragtes som den dominerende binding i fedt-compartmentet. I blod-compartmentet er der ingen vævsbinding.

Metabolisering af thiopental modelleres i organ-compartmentet med ligninger af Michaelis-Menten typen, der modellerer enzym-substrat reaktioner.

Modellen må dog indskrænkes i forhold til intentionerne, da der ikke kan skaffes humane data for proteinbinding i de forskellige vævstyper. Det forudsættes derfor, at proteinbindingen i de forskellige væv og i blodet kan modelleres med samme model, som er baseret på proteinbindingen i serum albumin fra klovdyr. Der redegøres for vævenes forskellige proteinindhold ved hjælp af størrelsen 'effektiv protein fraktion', der angiver den andel af væv, som binder stof (ved anvendelse af modellen). Fraktionerne er udregnet på basis af tal for koncentrationen af thiopental i kaninvæv. En mere uddybende forklaring findes i afsnit 4.1.

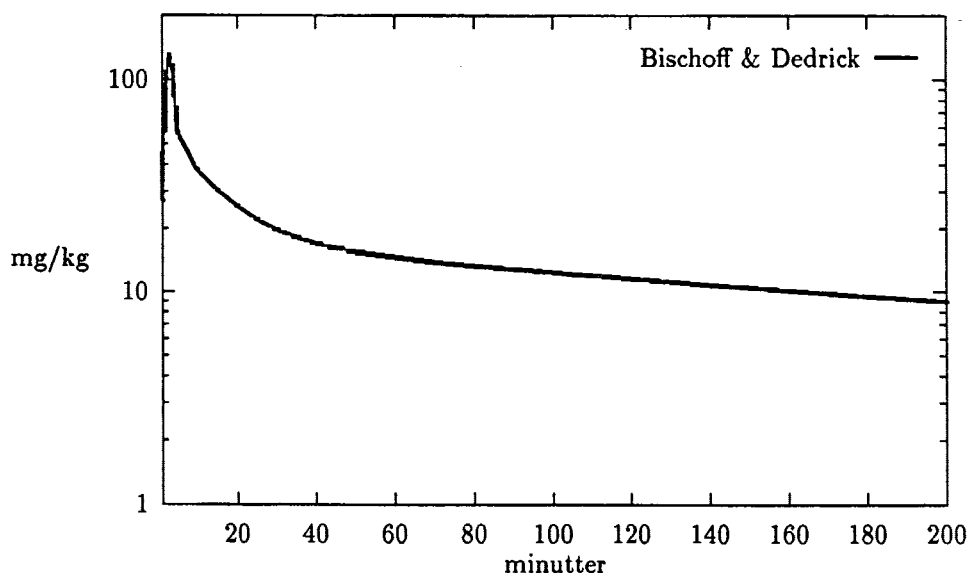
Validering

Bischoff & Dedrick simulerer data med input af tal for blodflow og organstørrelser for mennesker og sammenligner med data for hunde. Modellen passer ikke helt, men kan dog forudsige mønsteret for faldet af thiopentalkoncentrationen i blodet. Bischoff & Dedrick mener ikke, der er noget galt i at sammenligne tal for mennesker og hunde, selv om de er forskellige arter. De forskellige blodflows kan nemlig tilpasses hunde, og så kommer modellen til at passe. På trods af uoverensstemmelsen mellem model og data samt det faktum at mennesker og hunde er forskellige arter mener Bischoff & Dedrick, at modellen stemmer fint overens med offentliggjorte data. De slutter med at skrive, at man skal bruge flere humane proteinbindingsdata, før der kan laves bedre modeller.

3.4 Analyse og simulering af Bischoff & Dedricks model

Vi har implementeret og prøvekørt Bischoff & Dedricks model og har til dette formål anvendt simuleringsværktøjet Disco [Olufsen & Nielsen 1993]. Disco forefindes som et klassebibliotek til Turbo Pascal til PC'ere. Vores implementation af Bischoff & Dedricks model er således et Turbo Pascal program.

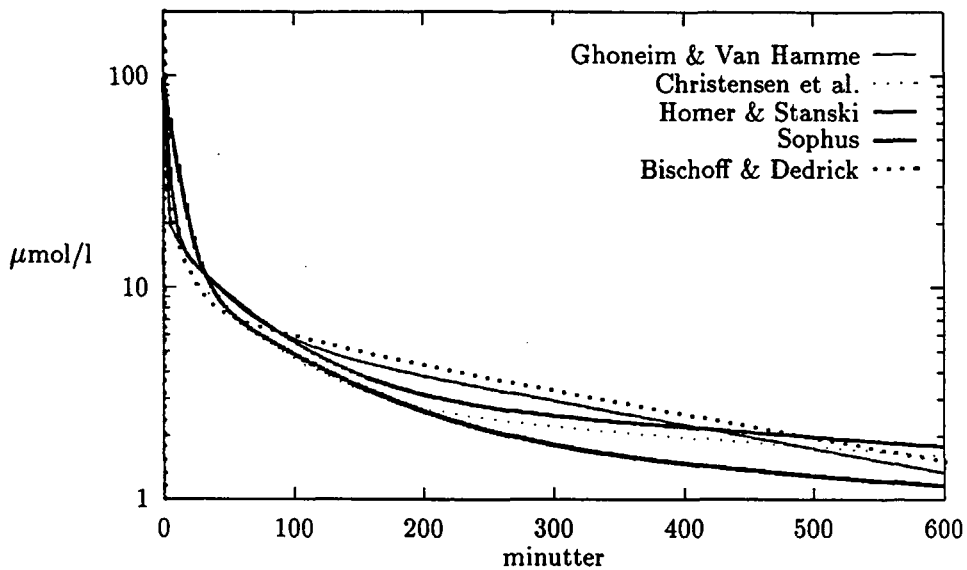
Programmet er en prototype på et større program, der skal simulere vores egen model. Som verifikation af programmet har vi gennemført alle de simuleringer, der producerer figurerne 2 til 7 i Bischoff & Dedricks artikel. Vi gengiver her en udgave af figur 2 fremstillet med vort program, se figur 3.5.



Figur 3.5: Den vægtede koncentration af frit og bundet stof i blodcompartmentet.

Sammenligning af Bischoff & Dedricks model med datafitningsmodeller

Vi sammenligner her Bischoff & Dedricks model med de fire datafitningsmodeller, der blev beskrevet i afsnit 3.1.



Figur 3.6: De fire datafitningsmodeller og Bischoff & Dedricks blod-compartment.

Figur 3.6 viser koncentrationen af frit og bundet stof i blodet efter en injektion på $928 \mu\text{mol}$, som det er foreslået af Ghoneim & Van Hamme. Bischoff & Dedricks model ligger en anelse lavere end datafitningsmodellerne i distributionsfasen, men til gengæld en smule højere i eliminationsfasen. I det store hele mener vi, at der er god overensstemmelse mellem de to typer modeller.

Linearisering af Bischoff & Dedricks model

I dette afsnit lineariserer vi massebalanceligningerne fra Bischoff & Dedricks model (se appendix A) for at kunne finde en analytisk løsning til de ikke-lineære differentiaalligninger. Dette giver os eksponenter og koefficienter til fire eksponentialfunktioner.

Bischoff & Dedricks model består af fire ikke-lineære differentiaalligninger - en for hvert compartment. Disse ligninger kan lineariseres ved at lave en 1.ordens Taylor-udvikling omkring et ligevægtspunkt.

Vi har:

$$\begin{aligned}\frac{dC_B}{dt} &= f_1(C_B, C_V, C_L, C_A) \\ \frac{dC_V}{dt} &= f_2(C_B, C_V, C_L, C_A) \\ \frac{dC_L}{dt} &= f_3(C_B, C_V, C_L, C_A) \\ \frac{dC_A}{dt} &= f_4(C_B, C_V, C_L, C_A)\end{aligned}$$

Hvor C 'erne er de frie stofkoncentrationer i de fire compartments og f_1 til f_4 er ikke-lineære funktioner. Der er tydeligvis kun ét ligevægtspunkt, nemlig når alle stofkoncentrationer er 0. Vi laver en Taylor-approximation efter følgende princip:

$$\begin{aligned}\frac{dC_B}{dt} &= f'_{1(C_B)}(0) \cdot C_B + f'_{1(C_V)}(0) \cdot C_V + f'_{1(C_L)}(0) \cdot C_L + f'_{1(C_A)}(0) \cdot C_A \\ \frac{dC_V}{dt} &= f'_{2(C_B)}(0) \cdot C_B + f'_{2(C_V)}(0) \cdot C_V + f'_{2(C_L)}(0) \cdot C_L + f'_{2(C_A)}(0) \cdot C_A \\ \frac{dC_L}{dt} &= f'_{3(C_B)}(0) \cdot C_B + f'_{3(C_V)}(0) \cdot C_V + f'_{3(C_L)}(0) \cdot C_L + f'_{3(C_A)}(0) \cdot C_A \\ \frac{dC_A}{dt} &= f'_{4(C_B)}(0) \cdot C_B + f'_{4(C_V)}(0) \cdot C_V + f'_{4(C_L)}(0) \cdot C_L + f'_{4(C_A)}(0) \cdot C_A\end{aligned}$$

I praksis lineariserer vi systemet ved at identificere de ikke-lineære led i udtrykkene, som de er beskrevet i Bischoff & Dedricks artikel. Derefter udskifter vi disse led med den lineariserede udgave, hvorefter alle ligningerne forkortes til den form, der er beskrevet ovenfor.

En af de ikke-lineære funktioner er udtrykket for proteinbinding, nemlig hvordan den bundne stofkoncentration x_i afhænger af den frie koncentration C_i , i hvert compartments blod- og vævsdel, undtagen i fedtvæv. Vi har:

$$x_i(C_i) = \frac{B_1 K_1 C_i}{1 + K_1 C_i} + \frac{B_2 K_2 C_i}{1 + K_2 C_i}$$

Det lineariserede udtryk bliver:

$$x'_i(0) \cdot C_i = (B_1 K_1 + B_2 K_2) C_i$$

Dette medfører følgende sammenhæng:

$$\frac{dx_i}{dt} = (B_1K_1 + B_2K_2) \frac{dC_i}{dt}$$

Et andet ikke-lineært udtryk beskriver metaboliseringsraten. Vi har:

$$r_V(C_V) = \frac{k_V C_V}{K_{mV} + C_V}$$

Det lineariserede udtryk bliver:

$$r'_V(0) \cdot C_V = \frac{k_V}{K_{mV}} \cdot C_V$$

I fedtcompartmentet har vi:

$$x_A = B_A C_A$$

som er lineært fra start.

De lineariserede ligninger ser således ud:

$$\frac{dC_B}{dt} = \frac{-Q_B C_B}{V_B} + \frac{Q_V C_V}{V_B} + \frac{Q_L C_L}{V_B} + \frac{Q_A C_A}{V_B}$$

$$\frac{dC_V}{dt} = \frac{Q_V(f_B + (1-f_B)(B_1K_1 + B_2K_2))C_B - Q_V(f_B + (1-f_B)(B_1K_1 + B_2K_2))C_V - \frac{k_V}{K_{mV}}C_V}{f_B V_{VB} + f_{VT} V_{VT} + (1-f_B)V_{VB}(B_1K_1 + B_2K_2) + (1-f_{VT})V_{VT}(B_1K_1 + B_2K_2)}$$

$$\frac{dC_L}{dt} = \frac{Q_L(f_B + (1-f_B)(B_1K_1 + B_2K_2))C_B - Q_L(f_B + (1-f_B)(B_1K_1 + B_2K_2))C_L}{f_B V_{LB} + f_{LT} V_{LT} + (1-f_B)V_{LB}(B_1K_1 + B_2K_2) + (1-f_{LT})V_{LT}(B_1K_1 + B_2K_2)}$$

$$\frac{dC_A}{dt} = \frac{Q_A(f_B + (1-f_B)(B_1K_1 + B_2K_2))C_B - Q_A(f_B + (1-f_B)(B_1K_1 + B_2K_2))C_A}{f_B V_{AB} + f_{AT} V_{AT} + (1-f_B)V_{AB}(B_1K_1 + B_2K_2) + (1-f_{AT})V_{AT} B_A}$$

Udtrykkene kan skrives på matrix-form, her med data fra Bischoff & Dedricks artikel:

$$\begin{pmatrix} \frac{dC_B}{dt} \\ \frac{dC_V}{dt} \\ \frac{dC_L}{dt} \\ \frac{dC_A}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -2,5523 & 1,8545 & 0,5759 & 0,1182 \\ 0,2349 & -0,2531 & 0 & 0 \\ 0,0245 & 0 & -0,0245 & 0 \\ 0,0054 & 0 & 0 & -0,0054 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_B \\ C_V \\ C_L \\ C_A \end{pmatrix}$$

Matricen har følgende egenverdier: $-2,73$; $-0,0907$; $-0,0092$ og

-0,00196. Denne numeriske løsning er fundet vha. programmet Mathematica. Den egentlige løsning findes ved hjælp af de tilhørende egenvektorer samt et sæt begyndelsesbetingelser, nemlig at til tiden 0 befinder alt stof sig i blod-compartmentet. Egenvektorerne er:

$$\vec{v}_1 = \begin{pmatrix} 0,996 \\ -0,094 \\ -0,009 \\ -0,002 \end{pmatrix} \quad \vec{v}_2 = \begin{pmatrix} -0,556 \\ -0,805 \\ 0,205 \\ 0,040 \end{pmatrix} \quad \vec{v}_3 = \begin{pmatrix} -0,390 \\ -0,370 \\ -0,625 \\ 0,560 \end{pmatrix} \quad \vec{v}_4 = \begin{pmatrix} 0,430 \\ 0,400 \\ 0,460 \\ 0,670 \end{pmatrix}$$

Løsningen til systemet bliver:

$$\begin{pmatrix} C_B(t) \\ C_V(t) \\ C_L(t) \\ C_A(t) \end{pmatrix} = \alpha_1 \vec{v}_1 \cdot e^{-2,73t} + \alpha_2 \vec{v}_2 \cdot e^{-0,0907t} + \alpha_3 \vec{v}_3 \cdot e^{-0,0092t} + \alpha_4 \vec{v}_4 \cdot e^{-0,00196t}$$

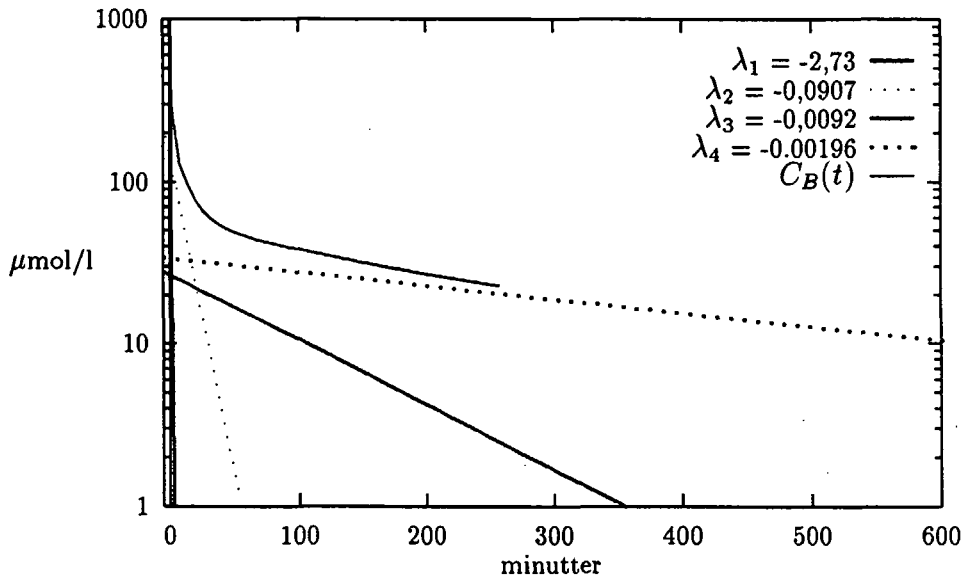
Begyndelsesbetingelsen at alt stof er i blod-compartmentet til start giver følgende konstanter: $\alpha_1 = 0,936$, $\alpha_2 = -0,086$, $\alpha_3 = -0,0227$ og $\alpha_4 = 0,0259$ for startkoncentration = 1. Startkoncentrationen er sat til 1 for at kunne skalere med startkoncentrationen af det frie stof i blodet, X .

Løsningen for blod-compartmentet bliver da:

$$C_B(t) = X (0,932e^{-2,73t} + 0,0478e^{-0,0907t} + 0,00885e^{-0,0092t} + 0,01114e^{-0,00196t})$$

Da der er en lineær sammenhæng mellem frit og bundet stof i lineariseringen, kan X omskrives til at beskrive den totale startkoncentration: $\frac{M}{V_B}$.

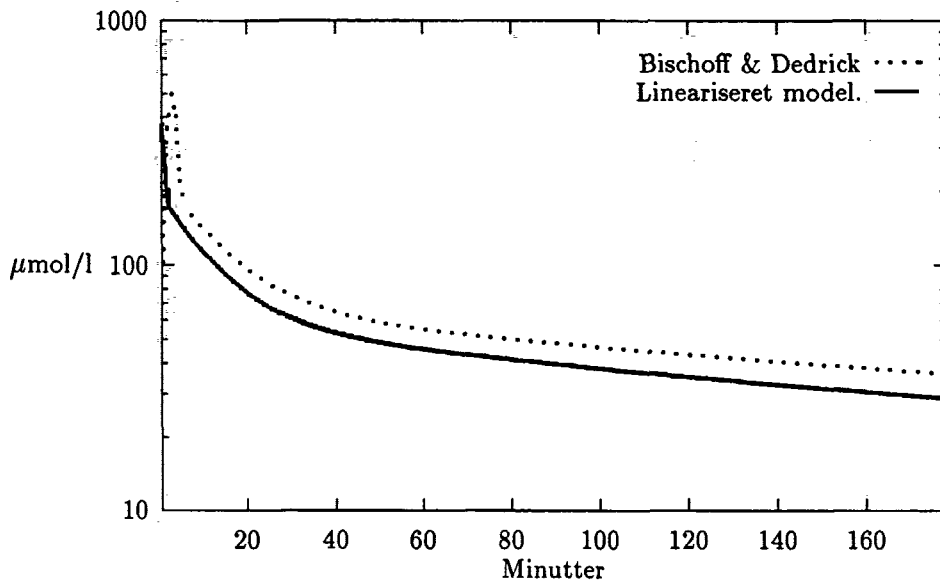
Figur 3.7 viser lineariseringens fire eksponentialfunktioner hver for sig samt selve $C_B(t)$. Det ses at de 'høje' egenværdier, især $-2,73$, hurtigt mister betydning, da funktionen går hurtigt mod 0, hvorimod de 'lave' falder langsommere.



Figur 3.7: De fire eksponentialfunktioner og blod-compartmentet i lineariseringen af Bischoff & Dedricks model.

På figur 3.8 ses en sammenligning af Bischoff & Dedricks model med lineariseringen. Injektion er på $6630 \mu\text{mol}$ over 2 minutter.

På figur 3.8 ses det, at lineariseringen og selve modellen stemmer overens, især i det første stykke tid. Ydermere ses det at hældningerne er ens, der er blot en lille skaleringsafvigelse, hvilket sandsynligvis skyldes lineariseringen af metaboliseringen, der bliver for høj ved højere koncentrationer. Dette kan skyldes følgende forhold: Metabolisering modelleres i Bischoff & Dedricks model ved $\frac{k_v \cdot C_v}{k_{mV} + C_v}$, hvilket lineariseres til $\frac{k_v \cdot C_v}{k_{mV}}$. Således bliver metaboliseringen i den lineariserede model for høj, hvilket medfører at koncentrationen i blod-compartmentet bliver for lav. Denne fejl er størst ved høj injektion.



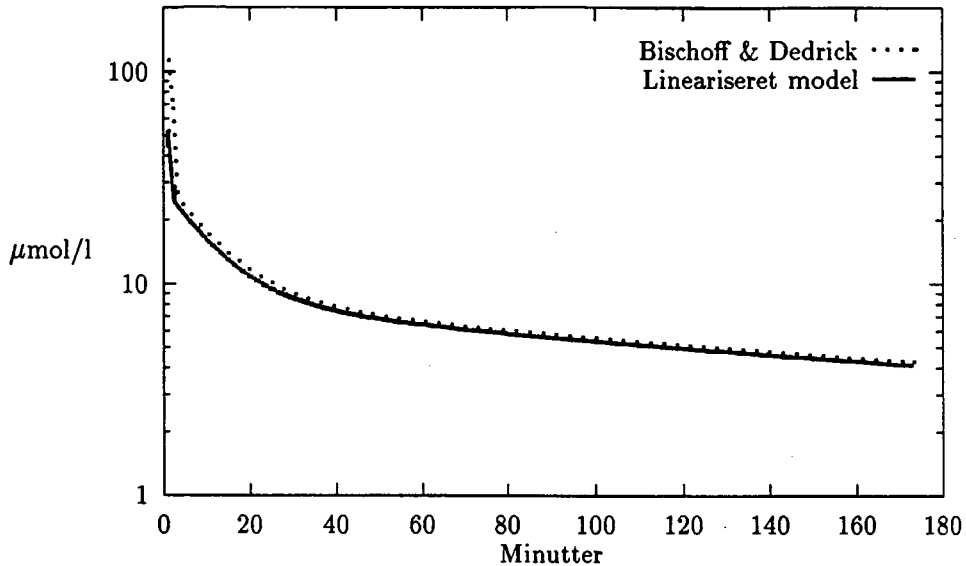
Figur 3.8: Vægtet koncentration af frit og bundet stof i blodet med startkoncentration $X = \frac{6630 \mu\text{mol}}{2,2 \text{ l}}$.

Vi har også sammenlignet modellen med en injektionsvarighed på 5 minutter med den lineariserede version, og det viser sig at der er bedre overensstemmelse ved kortere injektionsvarighed. Eftersom lineariseringen er lavet omkring et ligevægtspunkt (i dette tilfælde 0), kunne det tænkes, at der ville være endnu bedre overensstemmelse ved en lavere dosis. Det har vi derfor prøvet og resultatet ses på figur 3.9. Som det ses af figur 3.9 var vores formodning om en bedre overensstemmelse ved lavere dosis korrekt.

Vi kan altså konkludere, at de ikke-lineære led i modellen stort set er overflødige ved lave (realistiske) injektioner. Dette understøtter brugen af eksponentialfunktioner til at beskrive koncentrationsfaldet i blodet. En ikke-lineær model ville nemlig ikke have en løsning bestående af en sum af eksponentialfunktioner.

Symbolisk analyse af den lineariserede model

Efter lineariseringen af modellen fandt vi en numerisk løsning med fire egenverdier for systemet (fire forskellige hældninger i løsningen). Disse kan også delvis bestemmes symbolsk, således at vi kan analysere egenverdiernes udseende og forskelle generelt. Den matematiske metode



Figur 3.9: Vægtet koncentration af frit og bundet stof i blodet med startkoncentration $X = \frac{928 \mu\text{mol}}{2,2 \text{ l}}$.

der anvendes er perturbationsteori og består kort fortalt i at antage at systemets værdier (værdierne i matricen) kan deles op i forholdsvis store og små værdier. De store værdier bestemmer således en første (grov) tilnærmelse til en løsning, som derefter korrigeres ved hjælp af de små værdier. Nedenstående korte gennemgang er baseret på materiale gennemgået af Jesper Larsen på baggrund af [Hinch 1991].

Vi tager således matricen M fra side 39 og betegner værdierne med symboler (som alle repræsenterer positive størrelser):

$$M = \begin{pmatrix} -a & b & c & d \\ e & -f & 0 & 0 \\ g & 0 & -g & 0 \\ h & 0 & 0 & -h \end{pmatrix}$$

Vi deler matricen op i en A -matrix med store værdier (fra 0,12 til 2,55) og en B -matrix med mindre værdier (0,0054 og 0,0245), således at $M = A + B$.

$$A = \begin{pmatrix} -a & b & c & d \\ e & -f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$B = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ g & 0 & -g & 0 \\ h & 0 & 0 & -h \end{pmatrix}$$

Den første tilnærmelse til de fire egenverdier findes ved hjælp af matrix A som har følgende egenverdier λ :

$$\lambda = -\frac{a+f}{2} \pm \sqrt{\left(\frac{a-f}{2}\right)^2 + be}$$

og desuden er $\lambda = 0$ dobbelt egenverdi. Dette giver $\lambda_1 = -2,73$ (numerisk løsning $-2,73$) og $\lambda_2 = -0,077$ (numerisk løsning $-0,0907$), hvilket giver afvigelser på 0 og 15,1%. Korrektionen foretages herefter kun for de to egenverdier, der er 0. For at komme til en brugbar symbolsk løsning er det her nødvendigt at antage, at værdierne g og h i matricen er tilnærmelsesvis lig hinanden. I vores tilfælde er forholdet $\frac{g}{h} = 4,5$. For de to mindste egenverdier findes følgende udtryk ved hjælp af perturbationsteori.

$$\lambda_3 = -\frac{gd + hc}{c + d}$$

$$\lambda_4 = -\frac{b(f - e)}{af - be} \cdot \frac{gd + hc}{c + d}$$

Dette giver følgende værdier: $\lambda_3 = -0,0087$ (mod $-0,0092$, en afvigelse på 5,4%) og $\lambda_4 = -0,00139$ (mod $-0,00196$, en afvigelse på 29,1%) Som det ses, afviger λ_3 og λ_4 kun fra hinanden med faktoren

$$F = \frac{b(f - e)}{af - be}$$

som kan omskrives til:

$$F = \frac{\frac{Q_V}{Q_B}}{1 + \left(1 - \frac{Q_V}{Q_B}\right) \cdot \frac{\gamma}{\delta}}$$

hvor

$$\gamma = f_B + (1 - f_B)(B_1K_1 + B_2K_2)$$

og dermed afhænger af proteinbindingen i blodet og hvor

$$\delta = \frac{k_V}{K_{mV} \cdot Q_V}$$

er et udtryk for metaboliseringsraten.

I udtrykket for F er det kun γ og δ , der er stofspecifikke og dermed kan variere fra stof til stof. De to egenverdier λ_3 og λ_4 er ens, når F er 1. Hvis man ser bort fra det første hurtigt aftagende henfald, betyder dette at der kun vil være to betydende eksponentielle henfald. Hvis F er lille vil der optræde tre eksponentielle henfald, der kan registreres. Dette kan altså eventuelt forklare forskellen i antallet af eksponentielle henfald for forskellige stoffer.

F er maksimalt lig $\frac{Q_V}{Q_B} = 0,727$. F kommer tættest på maksimumværdien når γ er lille og δ er stor. Med lille proteinbinding og stor metaboliseringsrate vil sandsynligheden for kun at separere to betydende eksponentielle kurver altså være størst i følge hypotesen.

For thiopental er $F = 0,164$, og der kan dermed i følge hypotesen generelt adskilles tre betydende eksponentielle henfald. Det reelle forhold mellem de to mindste egenverdier er 0,21, hvilket stemmer godt overens med den beregnede værdi af F .

For at teste hypotesen er lineariseringen af Bischoff & Dedricks model udført med hhv. øget og mindsket metabolisering og proteinbinding, således at den beregnede F forøges. Det er væsentligt at bemærke, at modellen således ikke længere udelukkende omhandler thiopental, idet metabolisering og proteinbinding er stofspecifik. I princippet undersøges det altså hvordan modellen opfører sig for andre stoffer med højere metabolisering og lavere proteinbinding.

Ved en forøgelse af metaboliseringen med 50% og en nedsættelse af proteinbindingen med 33% opnås en beregnet værdi af F på 0,28 og en reel forskel mellem egenverdierne på 0,23. Dette forhold er altså ikke steget så meget som forventet i følge hypotesen. Ændringerne giver samtidig anledning til nye værdier i matricen. Forholdet mellem g og h -værdierne der forudsættes tilnærmelsesvis ens, er således steget til 6,6.

Ved en forøgelse af metaboliseringen med 100% og en nedsættelse af

proteinbindingen med 50% bliver den beregnede F -værdi 0,38, hvorimod det reelle forhold mellem egenverdierne er faldet til 0,18. Her holder hypotesen altså ikke længere. En mulig forklaring kunne være at forholdet mellem g og h da bliver 8,8. Dette strider åbenbart for meget mod hypotesen om, at disse to værdier skulle være tilnærmelsesvis ens.

Hypotesen om, at de to mindste egenverdier nærmer sig hinanden, ved en forøget metabolisering og nedsat proteinbinding, er da underbygget sålænge forholdet mellem værdierne g og h i matricen ikke bliver for stort, da antagelsen for beregningerne da ikke længere holder. Forholdet bliver dog hurtigt for stort, idet netop proteinbindingen i blodet har stor betydning for værdierne i matricen. Især h bliver mindre ved en nedsat proteinbinding. En anden tilgangsvinkel for at opnå en symbolsk løsning kunne da være at benytte perturbationsmetoden med en anden opdeling af matricens værdier.

3.5 Opsamling

Vi har fundet, at Bischoff & Dedricks model stemmer overens med de fire beskrevne datafitningsmodeller. Af denne grund mener vi, at det er legitimt at benytte visse af modelleringsmetoderne i opbygningen af vores egen model.

Ved hjælp af perturbationsteori nåede vi frem til en hypotese om, at de faktorer der afgør antallet af betydende eksponentialfunktioner var metabolisering og proteinbinding.

Ydermere fandt vi (som ses det på figur 3.9), at den lineariserede model fint følger den oprindelige ved den lave injektion. Det betyder, at systemet tilnærmelsesvist kan beskrives lineært ved realistisk injektion. Løsningen til et lineært differentiaalligningssystem er eksponentialfunktioner og man kan derfor sige, at det rent matematisk er tilladeligt at lave datafitningsmodeller.

Kapitel 4

MODEL 10

I dette kapitel vil vi opstille vores model, der er en analog-symbolsk model baseret på fysiologiske forhold. Da vores model består af ti compartments, har vi valgt at kalde den MODEL 10.

Det primære mål er at opbygge modellen ud fra fysiologiske forhold, således at der opnås en forståelse for hvilke af disse, der har betydning for stoffernes farmakokinetik. Endvidere er det et mål med modelleringen at beskrive intravenøse anæstetikas farmakokinetik, sådan at modellen senere kan benyttes i forbindelse med simulering af en anæstesi-situation.

Som beskrevet i kapitel 2 er abstraktionen første fase af en modelbygning. I vores tilfælde er en stor del af dette arbejde, dvs. valg af teori og valg af analyseværktøjet compartmentmodeller, allerede gjort, idet vi tager udgangspunkt i [Bischoff & Dedrick 1968] og [Lerou et al. 1991] hvor det er beskrevet (se kapitel 3).

4.1 Antagelser og forudsætninger

I dette afsnit beskrives den anden fase, idealiseringen. Her bestemmes det bl.a. hvilke compartments der skal med i modellen og hvordan de skal forbindes. Desuden foretages der en række valg af, hvilke fysiologiske faktorer der skal eller kan modelleres. Vi vil for valideringens skyld både beskrive de faktorer som modelleres og kendte faktorer som ikke modelleres, samt de tilsvarende begrundelser. Alt dette kan betegnes som vores antagelser og forudsætninger for modelbygningen.

Vi har benyttet modellering af binding fra [Bischoff & Dedrick 1968] og fået inspiration til inddeling i compartments fra [Lerou et al. 1991].

Stof-interaktion

Vi modellerer kun for et stof isoleret, selv om der ofte gives flere stoffer samtidigt under anæstesi, se side 8. Vi tager således ikke højde for en evt. interaktion mellem forskellige stoffer.

Proteinbinding

Som nævnt har vi med inspiration fra Bischoff & Dedrick ønsket at modellere proteinbinding. Vi anser det for at være en vigtig faktor i forbindelse med intravenøse anæstetika, idet de kan udvise en høj grad af proteinbinding. Når man ønsker at gøre rede for al anæstetika i kroppen, er det således væsentligt at beskæftige sig med proteinbinding, idet en stor andel af stoffet kan være bundet og dermed farmakologisk inaktivt. Modelmæssigt modellerer vi proteinbinding på samme måde som [Bischoff & Dedrick 1968] ved hjælp af begrebet 'effektiv protein fraktion'. Denne værdi er dimensionsløs og betegner den fraktion af et væv der binder stof.

Den effektive protein fraktion er beregnet på baggrund af thiopentals binding i kaninvæv. Først er der fundet en sammenhæng mellem koncentrationen af thiopental og proteinbinding i forsøg med blodproteinet serum albumin fra klovdyr. Heraf er udledt en model for thiopentals binding i blod. Denne model er herefter antaget til også at gælde for vævsproteiner og benyttet til at fitte den effektive protein fraktion for forskellige væv i kaniner, ud fra hvor meget thiopental, der er bundet i kaninvæv ved forskellige injektioner. På denne måde kunne det formodes at både det fedtopløste og det proteinbundne stof indgår i fraktionen. Dette kan forårsage en fejl i selve metoden, som vi ikke kan vurdere. Udover denne faktor kan vi heller ikke vurdere, hvor godt data fra forskellige dyrearter vil stemme overens med humane data.

Metabolisering

Vi finder, at metabolisering er en vigtig faktor, idet stoffet herved omdannes til inaktiv form og således ikke længere er en del af systemet. Metaboliseringen modelleres som hos Bischoff & Dedrick. Konstanterne der indgår i udtrykket for metabolisering er i [Dedrick & Bischoff 1968] valgt således, at raten er 0,15 pr. time. Da konstanterne er valgt således, er det ikke nødvendigt at korrigere for volumenforskellen mel-

lem 'viscera'-compartmentet i Bischoff & Dedricks model og lever, milt og mave-tarmkanal-compartmentet i MODEL 10.

Udskillelse via nyrerne

Anæstetika forlader kroppen ved at blive udskilt via nyrerne. Den primære nyreudskillelse af uomdannet thiopental er meget lille (se afsnit 1.5). Vi har i overensstemmelse med [Burch & Stanski 1983] ingen nyreudskillelse. Nyreudskillelsen er dog modelleret, således at der ikke sker et tab i generalitet.

Opdeling i compartments

Lerou et al.s model indeholder 14 compartments, hvorimod Bischoff & Dedrick kun inddeler kroppen i fire compartments. Vi har valgt at følge princippet i Lerou et al.; det er bl.a. heri, at det fysiologisk inspirerede ligger. Beskrivelsen af de i denne model udvalgte compartments følger i næste afsnit.

Perifer shunt

I Lerou et al.s model ledes en del af blodet uden om kamrene; dette kaldes den perifere shunt. I MODEL 10 er den udeladt, idet vi ikke finder, at den har en umiddelbar fysiologisk fortolkning.

Tidsfaktor

I realiteten er der forskel i blodets gennemløbstid til de forskellige dele af kroppen. Omløbstid kan opdeles i to - den centrale og den lokale omløbstid. Den centrale omløbstid er den tid, det tager for blodet at bevæge sig fra venen umiddelbart efter et organ, igennem hjertet og lungekredsløbet til arterien umiddelbart før et organ. Den lokale omløbstid er den tid, det tager blod at løbe igennem et organ fra arterie umiddelbart før organet til vene umiddelbart efter organet.

Tidsfaktoren har specielt betydning for farmakokinetiske modeller i de første minutter af injektionsperioden og hvis der injiceres anæstetika igen undervejs i simuleringen [Davis & Mapleson 1981].

Vi har i vores model indregnet en lokal omløbstid for hvert enkelt compartment, idet vi i udregningerne benytter et blodvolumen og et blodgennemstrømning for hvert enkelt compartment.

$$\frac{\text{blodvolumen}}{\text{blodgennemstrømning}} = \text{lokal omløbstid}$$

Den centale omløbstid er gennemsnitligt 12 sekunder. Det tager 9,5 sekunder for blodet at gennemløbe hjerte- og lungekredsløb. Disse 9,5 sekunder er gældende for alle organer da alt blod uafhængig af hvor det kommer fra skal gennemløbe hjerte og lungekredsløb. [Davis & Mapleson 1981]

Dette betyder, at der er en gennemsnitlig tidsfaktor på 2,5 sekunder som vi i modellen ikke er i stand til at modellere som andet end én tidsfaktor for alle compartments. De 2,5 sekunder er den omløbstid der er for blodet fra lokal vene til hjerte og hjerte til lokal vene.

Vi har en gennemsnitlig omløbstid til alle compartments på 57 sekunder. Dette er beregnet som den totale mængde blod, $\sum_{i=1}^{10} V_{iB}$, divideret med minutvolumen, Q_1 , dvs. $\frac{5,189}{5,501} = 0,94$ minutter (se tabel 4.1). I [Davis & Mapleson 1981] opgives omløbstider fra 14,5 til 110 sekunder, gennemsnittet beregnes til 48 sekunder.

Forskelle i omløbstid modelleres ofte ved hjælp af blodopsamlingspools, således som det er gjort i [Lerou et al. 1991]. Det er ikke muligt at inddrage pools i MODEL 10, da vi modellerer proteinbinding og således forudsætter, at blodet er indeholdt i alle compartments. En modellering af pools ville betyde en ændring af modelleringen af proteinbinding.

Fedtopløsning i hjernen

Oprindeligt havde vi en idé om at modellere fedtopløsning i hjernen, da vi var af den opfattelse, at hjernen var specielt fedtholdig. Det viste sig dog, at dette ikke var tilfældet. I [Davis & Mapleson 1981] opgives fedtandelen i hjernen til at være 11%; til sammenligning er fedtandelen i hjertet 10%. Således valgte vi at udelade denne faktor i modelleringen.

Placering af de enkelte compartments

I MODEL 10 antages det, at blodet løber parallelt i de forskellige compartments, dvs. at intet blod løber gennem flere compartments i ét omløb (se figur 4.1). Dette er delvist fysiologisk begrundet, da hvert compartment, sådan som vi har konstrueret det, har sin egen blodtilførsel. Dog er det samtidig en forenkling, idet man kunne tænke sig, at noget blod til f.eks. bindevæv eller små organer passerer flere compartments i ét omløb.

Koncentration i blodet

MODEL 10 forudsætter, at der sker en øjeblikkelig opblanding af anæstetika med blodet, således at alt blodet har samme stofkoncentration. Dette er en forenkling, idet opblandingen ideelt set først er homogent efter 2-3 blodomløb. Denne forenkling er dog nødvendig for at kunne betragte blod-compartmentet som ét compartment. Antagelsen om øjeblikkelig opblanding gælder også de øvrige compartments.

Vi antager, at den andel af blodet, der binder stof, er den samme for blod i alle compartments, idet blodets sammensætning er den samme overalt.

Minutvolumen

Minutvolumen er afhængig af koncentrationen af anæstetika i blodet, dvs. at minutvolumen vil falde under en bedøvelse. Vi ville gerne modellere dette forhold, da det har betydning for stofcirkulationen samt for lægernes bedømmelse af hele bedøvelsessituationen. En modellering af minutvolumen har vist sig ikke at være mulig, idet vi ikke kender sammenhængen mellem koncentration af anæstetika og minutvolumen. I tilfælde af implementering i Sophus-gruppens anæstesi-simulator vil dette imidlertid ikke udgøre et problem pga. den cardio-vasculære model, der beregner minutvolumen.

Diffusion

Vi antager, som Bischoff & Dedrick, at diffusionen mellem de forskellige compartments er minimal. Dette er en præmis, som er nødvendig for at kunne opdele kroppen i forskellige compartments. Argumentet er delvist, at kroppens væv er fysisk adskilt. Desuden er det muligt at denne diffusion er stofs specifik, idet f.eks. et meget fedtopløseligt stof som thiopental formentlig kun har en lille evne til at diffundere gennem væske.

Massebevarelse

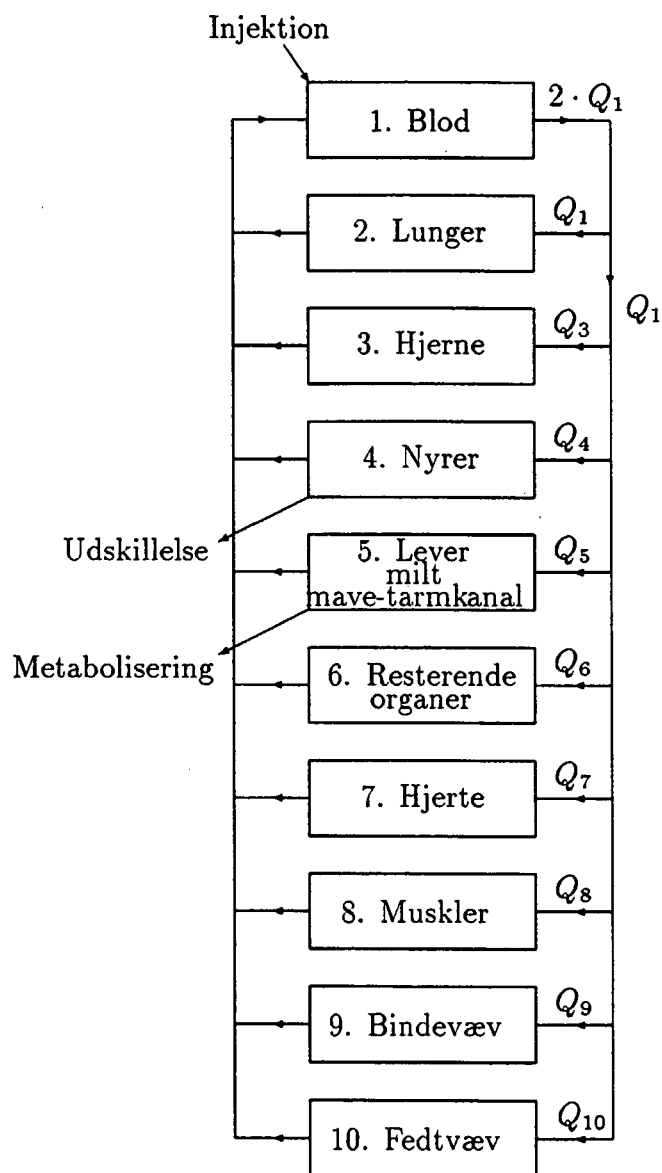
I modellen forudsættes, at der er massebevarelse i hvert compartment, således at ophobning af stof er lig indgået minus udgået stof. Denne antagelse er en almindelig fysisk betragtning.

4.2 Beskrivelse af de ti compartments

Vi har udvalgt ti compartments af væv, som indgår i modellen. Schematisk kan modellen repræsenteres som på figur 4.1.

På figur 4.1 ses de ti compartments og deres indbyrdes forbindelse. Q_i er blodtilførslen til det i 'te compartment i liter pr. minut, og Q_1 er minutvolumen.

De ti compartments er hovedsageligt valgt ud fra, hvor stor mængde anæstetika de modtager. For nogle compartments er det således blodtilførslen, der er afgørende og for andre compartments er det blodgennemstrømningen. Vi tilstræber at redegøre for alt anæstetika i kroppen. Dette gøres ved, at modellen indeholder hele kroppen (alt blod og væv) bortset fra skelettet, der ikke har nogen blodtilførsel.



Figur 4.1: Skematisk beskrivelse af MODEL 10.

Blod

Dette compartment indeholder alt det blod, der befinder sig i blodårer og hjertepumpe. Den samlede blodmængde i kroppen er altså blodet i dette compartment samt summen af blod i alle de følgende compartments. Modellen har kun ét blod-compartment, idet vene- og arterieblodet antages at have samme stofkoncentration. Injektionen modelles ved, at blod-compartmentet bliver tilført medikamentet med en vis rate. Blodflowet ud af blod-compartmentet er $2 \cdot Q_1$ (2 gange minutvolumen), da der udgår en mængde blod svarende til minutvolumen til lungene og der samtidig føres en tilsvarende mængde blod ud til det systemiske kredsløb, hvor det fordeles i de øvrige væv.

Lunger

Dette compartment får den blodtilførsel, der kommer via lungekredsløbet, dvs. svarende til hele minutvolumen.

Hjerne

Hjernen er et selvstændigt compartment i modellen, da den dels er velperfunderet og dels er et interessant monitoreringsorgan, idet det er i hjernen at bl.a. bevidsthedsfjernende anæstetika udøver deres effekt.

Nyrer

Nyrerne er velperfunderede organer, men grunden til at de optræder som et selvstændigt compartment er, at det er i nyrerne der sker en udskillelse af anæstetika.

Lever, milt og mavetarmkanal

Leveren har udover blodtilførslen fra det systemiske kredsløb som nævnt i afsnit 1.4 også en blodtilførsel fra milt og mave-tarmkanalen via portåren. Disse organer er derfor slået sammen og kan således opfattes som havende kun en blodtilførsel. Det er i leveren, at metaboliseringen finder sted.

Resterende organer

Dette compartment er en slags opsamling, hvor de organer der ikke modelleres selvstændigt er indeholdt. Compartmentet indeholder eksempelvis skjoldbruskkirtel, binyrer, blærehalskirtel og spytkirtler.

Hjerte

Hjertet er velperfunderet og er desuden et interessant monitoreringsorgan. Bemærk at blodet i dette compartment er den blodmængde,

der forsyner hjertemuskulaturen og ikke den blodmængde, der pumpes gennem hjertet.

Muskler

Muskler er taget med som et selvstændig compartment, idet muskelvæv har en langt lavere blodgennemstrømning end organer.

Bindevæv

Bindevæv har en meget lav blodtilførsel pga. det lille volumen, men har en relativt større blodgennemstrømning end muskelvæv, hvorfor de behandles selvstændigt. Bindevæv består af eksempelvis rød marv, hud, brusk og nerver.

Fedtvæv

Fedtvæv består i denne model af fedtvæv og fedtmarv. Disse optræder selvstændigt, da nogle anæstetika er meget fedtopløselige og således vil akkumuleres i fedtvæv, hvorfra der senere vil ske redistribution. Dette er tilfældet for thiopental. Som det vil kunne ses i ligningerne på side 59, modelleres fedtopløsning anderledes end proteinbinding.

Antallet af compartments

Figur 4.1, der illustrerer MODEL 10, viser ikke proteinbinding og fedtopløsning. Som nævnt i afsnit 1.4 kan anæstetika inde i et organ optræde på fire forskellige former; nemlig frit i vævsdelen, bundet i vævsdelen, frit i bloddelen og bundet i bloddelen. Det betyder, at blod-compartmentet egentlig består af to compartments og at de resterende ni compartments hver består af de nævnte fire compartments. Således er der oprindeligt tale om en 38-compartmentmodel. Koncentrationen af anæstetika i de fire nævnte compartments indstiller sig i en øjeblikkelig ligevægt, da flowet mellem dem er meget hurtigt. Der opstilles derfor ikke massebalanceligninger for dette forhold. De fire compartments udgør af denne grund samlet kun ét compartment. Det, der umiddelbart kan synes at være en 38-compartmentmodel, reduceres således til en 10-compartmentmodel.

4.3 MODEL 10's ligninger

Dette afsnit udgør sammen med computerprogrammet til simuleringen, det der i kapitel 2 kaldes den matematiske formulering af modellen.

Nedenstående er en oversigt over de variable og parametre, som indgår i MODEL 10's ligninger. Forklaringen efterfølges af enheden angivet i [].

Variable

- C_i Fri koncentration af anæstetika i det i 'te compartment [$\mu\text{mol/l}$].
- X_{iB} Den bundne koncentration i blodet i det i 'te compartment [$\mu\text{mol/l}$].
- X_{iT} Den bundne koncentration i vævet i det i 'te compartment. I fedt-compartmentet dog den fedtopløste koncentration [$\mu\text{mol/l}$].

Parametre

- V_{iB} Volumen af blod i det i 'te compartment [liter].
- V_{iT} Volumen af væv i det i 'te compartment [liter].
- f_B Den volumenandel af blodet, hvor der ikke optræder proteinbinding (dimensionsløs).
- f_{iT} Den volumenandel af vævet i det i 'te compartment, hvor der ikke optræder proteinbinding (dimensionsløs).
- $(1 - f)$ Effektiv protein fraktion (dimensionsløs).
- Q_i Blodtilførsel til det i 'te compartment [l/min].
- M Injiceret dosis [μmol].
- $g(t)$ Funktion der simulerer injektion [min^{-1}].
 - λ Det reciprokke af injektionsvarigheden [min^{-1}].
- r_V Metaboliseringsraten [$\mu\text{mol/min}$].
- k_V Michaelis-Menten konstant [$\mu\text{mol/min}$].

K_{mV} Michaelis-Menten konstant [$\mu\text{mol/l}$].

k_d Nyreudskillelsesraten [$\mu\text{mol/min}$].

K_1 Koncentration af bindingssteder [$\mu\text{mol/l}$].

K_2 Koncentration af bindingssteder [$\mu\text{mol/l}$].

B_1 Bindingslignevægtskonstant [$1/\mu\text{mol}$].

B_2 Bindingslignevægtskonstant [$1/\mu\text{mol}$].

B_A Fedtopløselighedskonstant (dimensionsløs).

Massebalancen for blod-compartmentet

$$f_B V_{1B} \frac{dC_1}{dt} + (1 - f_B) V_{1B} \frac{dX_{1B}}{dt} =$$

$$- 2 \cdot Q_1 [f_B C_1 + (1 - f_B) X_{1B}]$$

$$+ \sum_{i=2}^{10} Q_i [f_B C_i + (1 - f_B) X_{iB}]$$

$$+ M \cdot g(t)$$

Hvor:

$$f_B V_{1B} \frac{dC_1}{dt}$$

er akkumulation af det ubundne anæstetika i blod-compartmentet.

$$(1 - f_B) \frac{dX_{1B}}{dt}$$

er akkumulationen af det proteinbundne anæstetika i blod-compartmentet.

$$2 \cdot Q_1 (f_B C_1 + (1 - f_B) X_{1B})$$

er et udtryk for det anæstetika, der transporteres ud af blod-compartmentet; både det bundne og ubundne anæstetika.

$$\sum_{i=2}^{10} Q_i (f_B C_i + (1 - f_B) X_{iB})$$

er inflow af såvel ubundet og bundet anæstetika fra resterende compartments.

$g(t)$ er en approximation til en normaliseret impulsfunktion og er defineret således:

$$g(t) = \begin{cases} 30\lambda(\lambda t)^2(1-\lambda t)^2 & t \in [0; \frac{1}{\lambda}] \\ 0 & t \notin [0; \frac{1}{\lambda}] \end{cases}$$

hvor λ er injektionsvarighed⁻¹, dvs.

$$\int_0^{\frac{1}{\lambda}} M \cdot g(t) dt = M$$

Generel massebalance for compartment 2-10

$$\begin{aligned} & (f_B V_{iB} + f_{iT} V_{iT}) \frac{dC_i}{dt} + (1 - f_B) V_{iB} \frac{dX_{iB}}{dt} + (1 - f_{iT}) V_{iT} \frac{dX_{iT}}{dt} \\ & = Q_i (f_B C_1 + (1 - f_B) X_{1B} - f_B C_i - (1 - f_B) X_{iB}) \end{aligned}$$

Hvor:

$$(f_B V_{iB} + f_{iT} V_{iT}) \frac{dC_i}{dt}$$

er akkumulationen af den ubundne del af anæstetika i blodet og vævet.

$$(1 - f_B) V_{iB} \frac{dX_{iB}}{dt}$$

er akkumulationen af den bundne del i blodet.

$$(1 - f_{iT}) V_{iT} \frac{dX_{iT}}{dt}$$

er akkumulationen af den bundne del i vævet.

$$Q_i (f_B C_1 + (1 - f_B) X_{1B})$$

er inflow af bundet og ubundet anæstetika fra blod-compartmentet.

$$Q_i (-f_B C_i - (1 - f_B) X_{iB})$$

er outflow til blod-compartmentet af bundet og ubundet stof i blodet.

Massebalancen for nyre-compartment

Ligningen, der beskriver massebalancen i nyre-compartmentet, er den ovenstående ligning med den tilføjelse, at der på højresiden skal adderes funktionen $k_d \cdot C_4$ (k_d negativ), som er et udtryk for den udskillelse af anæstetika der sker i nyrerne.

Massebalance for lever-compartment

Ligningen, der beskriver massebalancen i lever-compartmentet, er den generelle massebalanceligning med den tilføjelse, at der på højresiden skal adderes funktionen $r_V(C_5)$, som er et udtryk for den metabolisering, som finder sted i leveren. Denne funktion kan udtrykkes ved hjælp af følgende Michaelis-Menten ligning :

$$r_V(C_5) = -\frac{k_V \cdot C_5}{k_{mV} + C_5}$$

Bindingsligninger

For at kunne løse ovenstående system kræves en relation mellem bundet og ubundet stof. Denne relation er givet for proteinbindingen i blod ved følgende Langmuir-ligning fra [Bischoff & Dedrick 1968], idet det forudsættes, at relationen gælder for blod i samtlige compartments, da blodets sammensætning er den samme:

$$X_{iB} = \frac{B_1 K_1 C_i}{1 + K_1 C_i} + \frac{B_2 K_2 C_i}{1 + K_2 C_i}$$

Desuden antages det, at den samme relation gælder for proteinbindingen i væv (undtagen fedtvæv, hvor vi modellerer fedtopløselighed istedet), da der ikke findes undersøgelser af dette bindingsforhold.

For compartment 1-9 gælder da følgende relation:

$$X_{iB} = X_{iT}$$

For fedtvævs-compartmentet gælder, at det opløste stof i væv kan udtrykkes simpelt ved følgende ligning fra [Bischoff & Dedrick 1968]:

$$X_{10T} = B_A \cdot C_{10}$$

mens det bundne stof i blodet i fedtvæv som nævnt kan udtrykkes ved samme relation som de andre compartments.

Variable, parametre og konstanter i MODEL 10

De data, som indgår i modellen er ikke hentet et enkelt sted, men fra forskellige artikler. Nogle data har vi flere kilder på; andre har vi ikke kunnet få bekræftet. For nogle datas vedkommende har der været modstridende oplysninger og i disse tilfælde har vi måttet vælge.

Alle flows (Q_i) og volumener (V_{iT} og V_{iB}) i modellen (se tabel 4.1) stammer oprindeligt fra en såkaldt standardmand, der er 30 til 39 år, vejer 70 kg og har en kropsoverflade på 1,85 m² [Snyder et al. 1975]. Disse er i [Davis & Mapleson 1981] i visse tilfælde ændret, således at de passer til modellens compartment-opdeling.

Værdierne for den effektive protein fraktion for compartment 2, 6, 9, 10 er fra [Bischoff & Dedrick 1968]. De resterende værdier er fra [Dedrick & Bischoff 1968] (og refereres i [Shen & Gibaldi 1974]), hvori der er mere detaljerede data end for blot 'viscera'-compartmentet.

Compartment	Q_i ^a	V_{iT} ^b	V_{iB} ^c	f_B ^d	f_{iT} ^e
1 Blod	11,002	-	1,427		-
2 Lunger	5,501	0,464	0,530		0,9630
3 Hjerne	0,741	1,300	0,105		0,9788
4 Nyrer	1,221	0,270	0,051		0,9738
5 Lever mv.	1,556	2,973	1,106		0,9638
6 Rest. org.	0,228	0,217	0,015	0,9855	0,9630
7 Hjerte	0,266	0,307	0,040		0,9699
8 Muskler	0,590	26,773	0,700		0,9825
9 Bindevæv	0,557	8,182	0,653		0,9800
10 Fedt	0,342	14,786	0,562		0,2000

^a [Davis & Mapleson 1981]

^b [Davis & Mapleson 1981], [Snyder et al. 1975]

^c [Davis & Mapleson 1981], [Snyder et al. 1975]

^d [Dedrick & Bischoff 1968], [Shen & Gibaldi 1974]

^e [Dedrick & Bischoff 1968], [Shen & Gibaldi 1974]

Tabel 4.1: Konstanter for differentialligningerne i MODEL 10.

Nyreudskillelsesraten k_d har vi i overensstemmelse med [Burch & Stanski 1983] sat til at være lig 0. Her kunne vi lige så godt have valgt at følge [Brodie et al. 1950] (se afsnit 1.5). Vi vil vha. simuleringer undersøge, hvorledes en ændring af denne parameter vil influere på modellen.

I [Bischoff & Dedrick 1968] er fedtopløselighedskonstanten $B_A = 100$. Der opgives to referencer til denne værdi. I den ene artikel fandt vi ingen data og i [Mark et al. 1958] var værdien 63. Vi har derfor valgt at benytte $B_A = 63$ som parameter i vores model, men som det er tilfældet med nyreudskillelsesraten vil det også i afsnit 5.5 blive undersøgt, hvordan en ændring i fedtopløselighedskonstant indvirker på modellen.

Resten af værdierne i tabel 4.2 er fra [Bischoff & Dedrick 1968] og [Dedrick & Bischoff 1968], hvori der refereres til [Goldbaum & Smith 1954].

k_d ^a	k_{mV}	k_V	B_1	B_2	K_1	K_2	B_A ^b
0	4	26,5	18400	305000	0,06	0,000625	63

^a [Burch & Stanski 1983]

^b [Mark et al. 1958]

Resten er fra [Bischoff & Dedrick 1968]

Tabel 4.2: Konstanter for de ikke-lineære udtryk.

Kapitel 5

Analyse og simulering af MODEL 10

For at kunne teste og vurdere MODEL 10 har vi vha. programmerings-sproget Pascal og simuleringsværktøjet Disco [Olufsen & Nielsen 1993] lavet et program, som kan benyttes til simulering af MODEL 10. Programmet findes i appendix B. I dette kapitel viser vi et udpluk af disse simuleringer.

For at undersøge om modellen er replikativ valid, sammenligner vi simuleringer af modellen med eksisterende datafitningsmodeller. Denne sammenligning kan kun foretages for modellens blod-compartment, idet datafitningsmodeller jo netop er baseret på målinger af koncentrationen i blod-compartmentet. Endvidere sammenligner vi hele MODEL 10 med Bischoff & Dedricks model.

Analysen af MODEL 10 består primært af en linearisering, som giver os systemets egenverdier. Disse kan så analyseres og sammenlignes med de øvrige modellers.

Vi har testet modellens stabilitet overfor ændringer af forskellige parameterværdier og udvidelser af modellen. Dette gøres hovedsageligt for at undersøge hvilke parametre, der har betydning for strukturen af modellen.

Vi gør opmærksom på, at vi ikke på baggrund af simuleringer foretager en decideret kvantitativ sammenligning mellem de forskellige modeller.

Sammenligningen vil hovedsageligt være visuel, nemlig baseret på figurer som dem, der optræder i dette kapitel. Den væsentligste grund hertil er, at det især er kurvernes forløb, vi er interesserede i.

I de simuleringer, hvor formålet har været at sammenligne, har vi kørt med to injektionsstørrelser: Bischoff & Dedricks injektion på 6630 μmol over 5 minutter og Ghoneim & Van Hammes injektion på 928 μmol over 30 sekunder. Sidstnævnte svarer tilnærmelsesvis til en typisk anæstesi-situation.

De fleste plot viser udviklingen over 600 minutter svarende til 10 timer. Dette skyldes, at vi gerne vil kunne se strukturen af modellen over længere tidsperioder, selv om selve anæstesen er kortvarig.

Alle simuleringer af MODEL 10 er, medmindre andet er nævnt kørt med de data, som er opgivet i tabellerne 4.1 og 4.2. Med de enheder der er opgivet på parametre og variable, bliver tidsenheden i simuleringerne minutter og koncentrationenheden $\mu\text{mol/l}$.

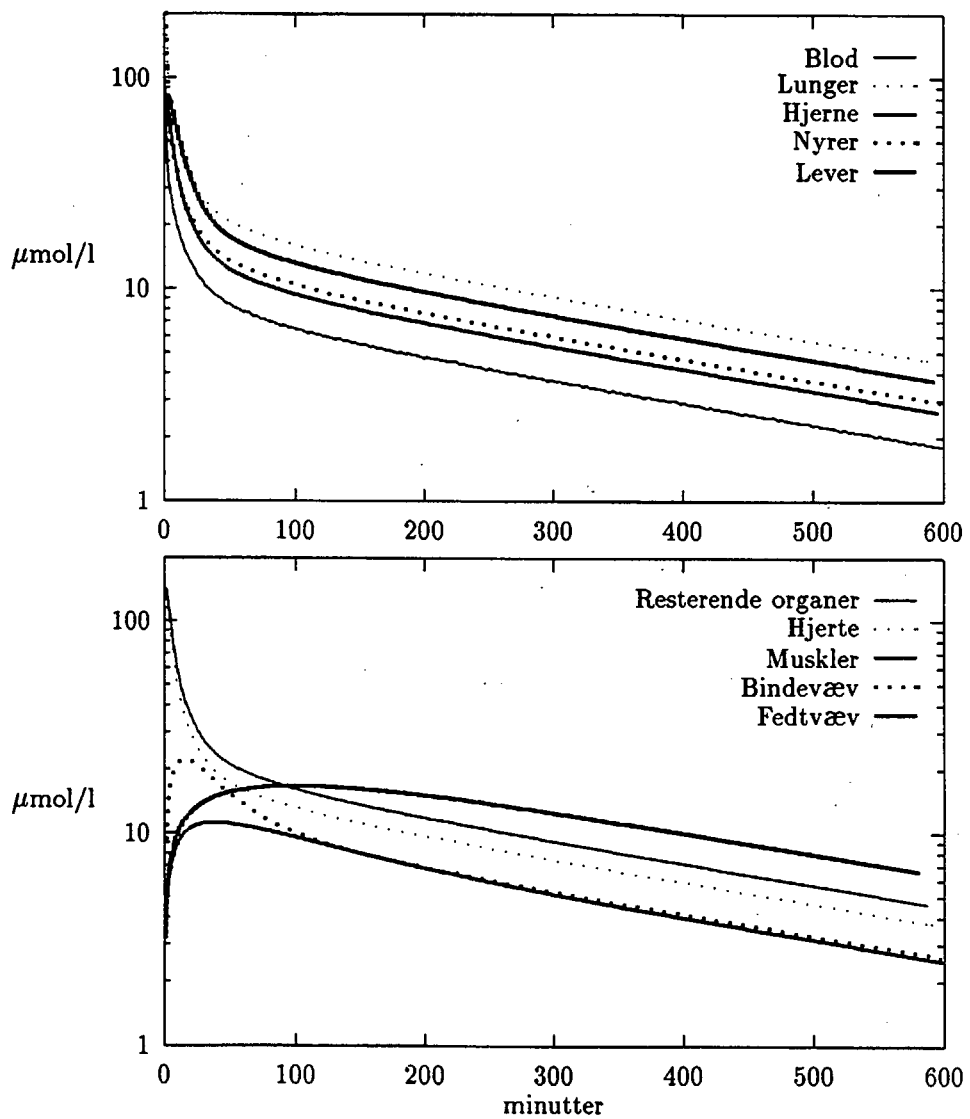
Det er vigtigt at bemærke, at 'totalkoncentration' i blod-compartmentet betyder det vægtede (i forhold til volumen) gennemsnit af bundet og ubundet stofkoncentration i blodet; men at 'totalkoncentration' i hver af de øvrige compartments betyder det vægtede gennemsnit af bundet og ubundet stofkoncentration udelukkende i compartmentets vævsdel.

5.1 De ti compartments

Vi viser på figur 5.1 en simulering af MODEL 10, hvor der over 30 sekunder er injiceret en dosis på 1000 μmol . Denne dosis er valgt dels fordi den omtrent svarer til en typisk anæstesi-situation og dels fordi den muliggør skalering.

Figur 5.1 viser totalkoncentrationen i blod-compartmentet samt den totale koncentration i hvert af de øvrige compartments. Vi kan ud fra graferne bemærke, at de compartments der indeholder organer alle har samme forløb.

Vi ved, at anæstetika akkumuleres i muskler, bindevæv og fedtvæv. Hvorledes denne akkumulering forløber i de nævnte compartments, kan



Figur 5.1: Totalkoncentration i de ti compartments i MODEL 10.

ses på figuren. Eksempelvis er det tydeligt, at der er forskel på både hvor hurtigt de opnår den maksimale koncentration, størrelsen af den maksimale koncentration og hvor hurtigt anæstetika frigives igen. Bindevæv opnår maksimal koncentration hurtigere end de to andre væv og også frigivelsen af anæstetika sker hurtigere. Akkumuleringen i fedtvæv sker meget langsomt og maksimal koncentration i dette compartment indtræder derfor senere end i de andre compartments. I eliminationsfasen er det åbenlyst fedtvæv, der har den største stofkoncentration.

Bemærk hvorledes bindevæv og muskler har forskellige forløb i de første 100 minutter og først herefter har samme koncentration. Dette indikerer, at det er vigtigt at modellere bindevæv og muskler som to selvstændige compartments, hvis man ønsker at kende koncentrationen i hvert af disse væv inden for de første 100 minutter.

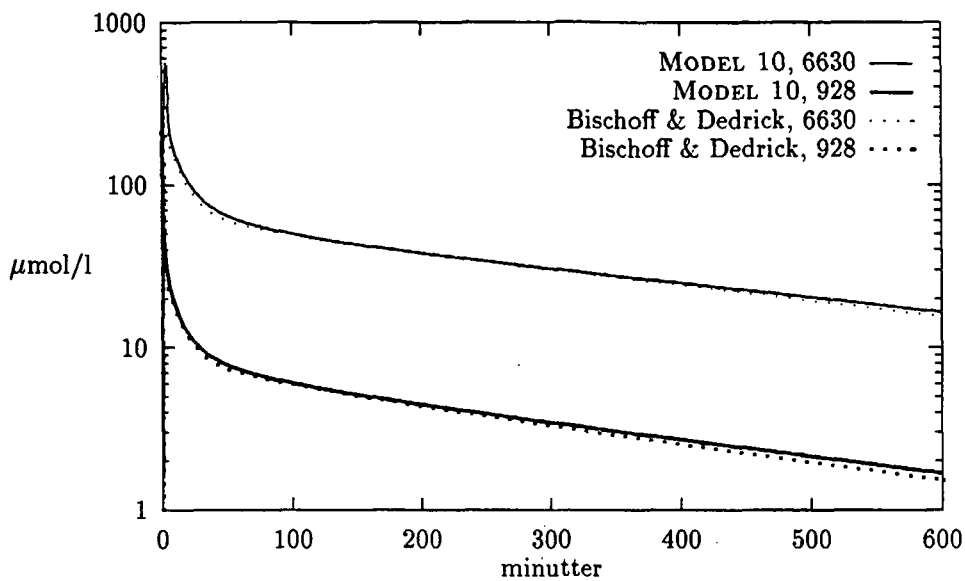
5.2 Sammenligning med Bischoff & Dedricks model

I dette afsnit præsenteres nogle af kørsler, vi har foretaget for at sammenligne MODEL 10 med Bischoff & Dedricks model. Dette er gjort af især to årsager: ligesom MODEL 10 er Bischoff & Dedricks model en fysiologisk baseret model og desuden har vi benyttet samme modelleringsteknik som Bischoff & Dedrick.

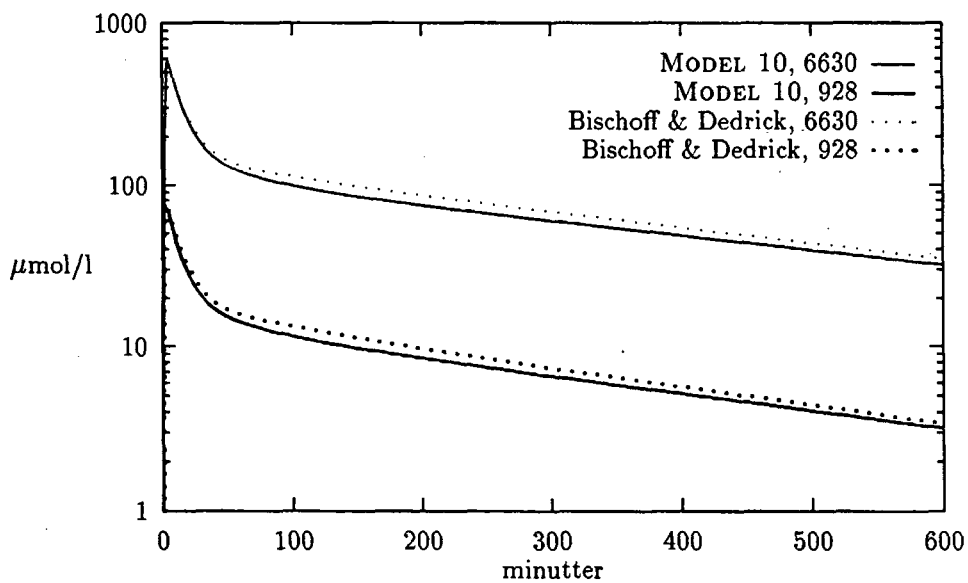
Det vægtede gennemsnit for organer i MODEL 10 er fremkommet i simuleringensprogrammet ved følgende udregning

$$\frac{\sum_{i=2}^7 V_{iT} \cdot (C_i \cdot f_{iT} + X_{iT} \cdot (1 - f_{iT}))}{\sum_{i=2}^7 V_{iT}}$$

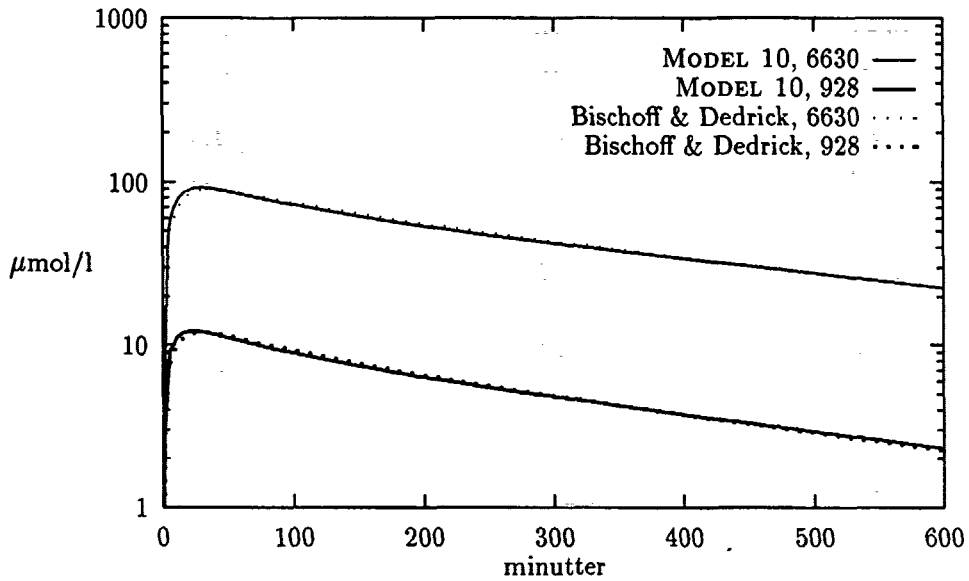
Det vægtede gennemsnit for muskler og bindevæv er lavet ud fra samme princip.



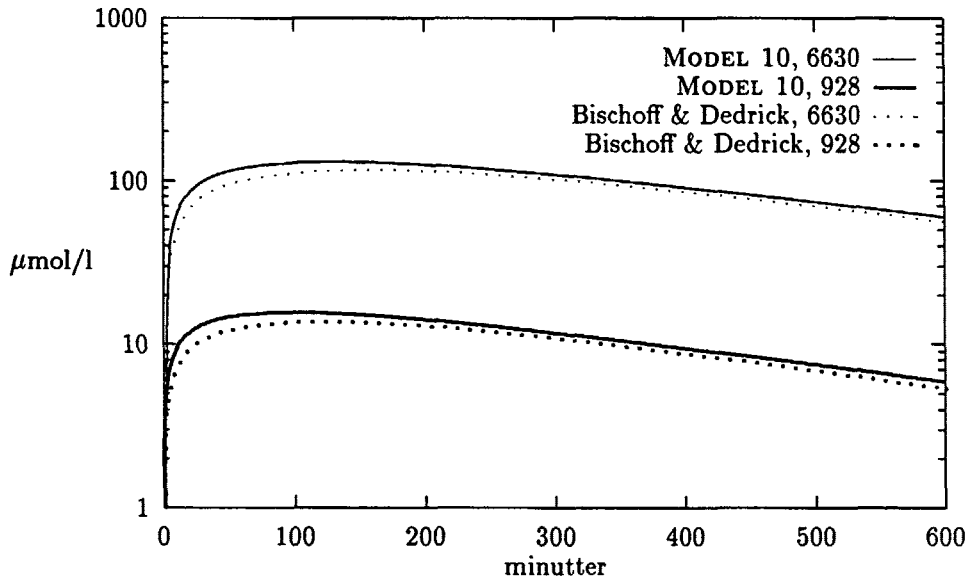
Figur 5.2: Totalkoncentration i blod-compartmentet i MODEL 10 og Bischoff & Dedricks model med de to injektionsstørrelser.



Figur 5.3: Totalkoncentration i 'viscera'-compartmentet i Bischoff & Dedricks model og et vægtet gennemsnit af totalkoncentration i compartment 2-7 i MODEL 10.



Figur 5.4: Totalkoncentration i 'lean'-compartmentet i Bischoff & Dedricks model og et vægtet gennemsnit af totalkoncentration i compartment 8 og 9 i MODEL 10.



Figur 5.5: Totalkoncentration i 'adipose'-compartmentet i Bischoff & Dedricks model og compartment 10 i MODEL 10.

Opsamling

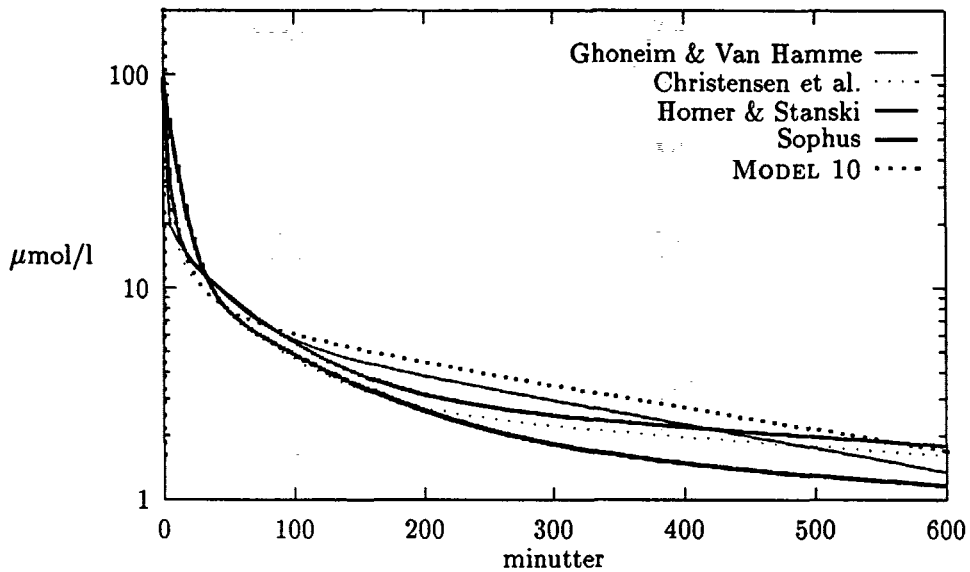
På figurene 5.2 og 5.4, der viser kurver for blod-compartment og muskel- og bindevæv, ses det, at kurven for MODEL 10 følger kurven for Bischoff & Dedricks model meget tæt. På figur 5.3 der viser organ-compartments ligger MODEL 10 til gengæld under Bischoff & Dedricks model mens det modsatte er tilfældet for fedtvævet, se figur 5.5. MODEL 10 har et 2 liter større fedt-compartment, men til gengæld samlet organvolumen der er 1 liter mindre, hvilket muligvis er forklaringen på disse forskelle.

Som det ses på figur 5.2 til 5.5 ændres indholdet af anæstetika med en faktor i forhold til hvor meget anæstetika der bliver injiceret. Der er blot en skalering til forskel. Forskellen i de første 10 minutter skyldes forskellen i injektionstid. Sammenlagt kan vi ud fra de foregående figurer konkludere at MODEL 10 ligner Bischoff & Dedricks model godt. Dette til trods for at der i MODEL 10 ikke er benyttet de samme data som i Bischoff & Dedricks model. Vi har anvendt samme proteinbindingskonstanter og metaboliseringsrate, men f -værdier, fedtbinding, flows og volumener er forskellige.

5.3 Sammenligning med datafitningsmodeller

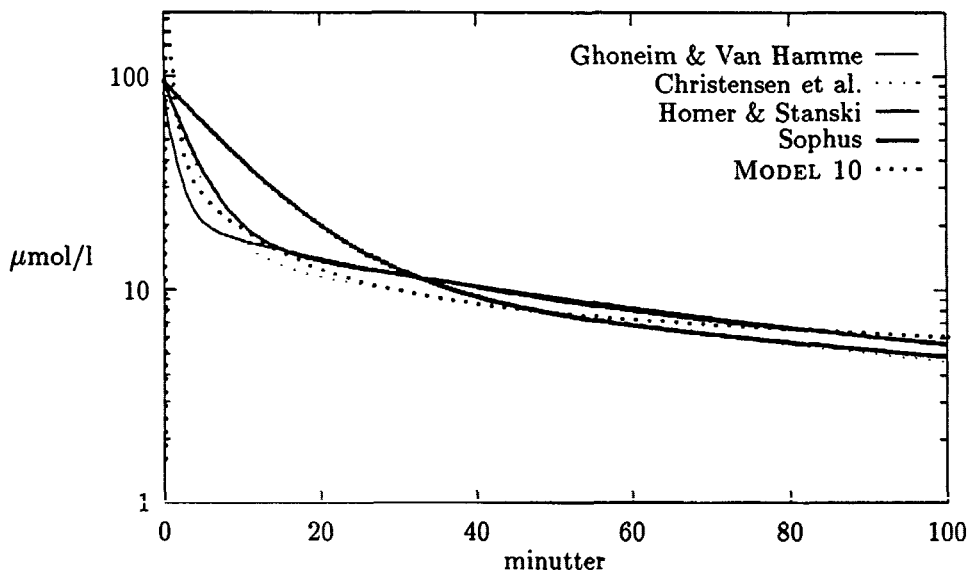
I dette afsnit sammenligner vi vores model med fire datafitningsmodeller af Ghoneim & Van Hamme, Christensen et al. og Homer & Stanski samt Sophus-gruppens model. På figur 5.6 er de nævnte datafitningsmodeller afbildet sammen med MODEL 10.

Injektion er 928 μmol over 30 sekunder.



Figur 5.6: MODEL 10 og de fire datafitningsmodeller.

Hvis vi i stedet simulerer de samme modeller over en kortere tidsperiode, således at deres forskelle tidligt i en anæstesi-situation vil være tydeligere, ser resultatet ud som på figur 5.7.



Figur 5.7: MODEL 10 og de fire datafitningsmodeller.

Opsamling

Vi kan ud fra figur 5.6 og figur 5.7 konkludere, at MODEL 10 ligger inden for spannet af datafitningsmodellerne (det af kurverne afgrænsede område) i de første 100 minutter. Hvis man følger modellen over længere tid, vil MODEL 10 ligge en smule over datafitningsmodellernes span. Afvigelsen er dog ikke større end den indbyrdes afstand mellem datafitningsmodellerne. MODEL 10's hældning er fra ca. 100 minutter konstant, hvorimod de tre datafitningsmodeller fra Christensen et al. Homer & Stanski og Sophus har flere hældninger efter 100 minutter, hvilket medfører et mindre lige forløb.

5.4 Linearisering af MODEL 10

Vi har lineariseret de ikke-lineære led i MODEL 10. Ligningerne er fuldstændig ækvivalente med dem, som fremkom ved linearisering af Bischoff & Dedricks model (afsnit 3.4); der er blot flere af dem.

Løsningen ser således ud:

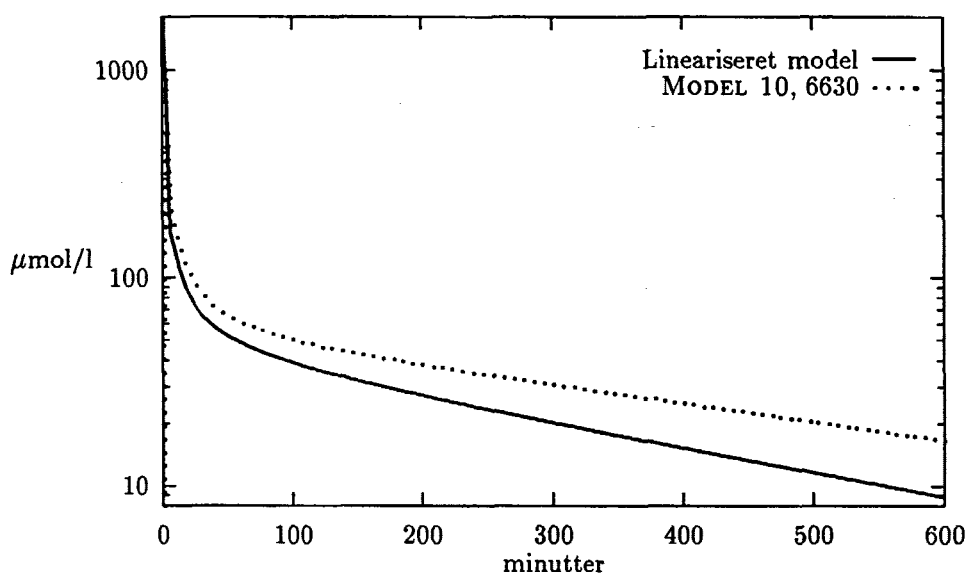
$$\begin{aligned}
 f(t) = X & \quad (0,7524e^{-9,9519t} \\
 & + 0,007e^{-2,6656t} \\
 & + 0,1779e^{-1,0982t} \\
 & + 0,00057e^{-0,4067t} \\
 & + 0,0081e^{-0,3056t} \\
 & + 0,0347e^{-0,1167t} \\
 & + 0,0064e^{-0,0346t} \\
 & + 0,0096e^{-0,0027t} \\
 & + 0,001e^{-0,3518t} \\
 & + 0,003e^{-0,0122t})
 \end{aligned}$$

Som førhen er X lig den injicerede stofmængde divideret med volumen af blod-compartmentet. De negative eksponenter falder i fire kategorier, afhængig af hvilken decimal der er første betydende ciffer. De tre mindste værdier ligger i intervallet $[-9,9519; -1,0982]$, dernæst følger intervallet $[-0,4067; -0,1167]$ der indeholder fire værdier, $[-0,0346; -0,0122]$ der indeholder to værdier og til sidst $-0,0027$. Disse fire kategorier svarer i størrelsesorden til de fire forskellige eksponenter i lineariseringen af Bischoff & Dedricks model. De tre mindste

af dem svarer desuden tilnærmelsesvis til eksponenterne i de fire datafitningsmodeller.

For at undersøge afvigelsen mellem MODEL 10 og den lineariserede udgave af den, har vi sammenlignet simuleringer af de to modeller.

På figur 5.8 og figur 5.9 ses en sammenligning af MODEL 10 og den lineariserede model ved henholdsvis injektion 6630 μmol og 928 μmol begge over 30 sekunder. Som det ses på de to figurer ligger kurven for

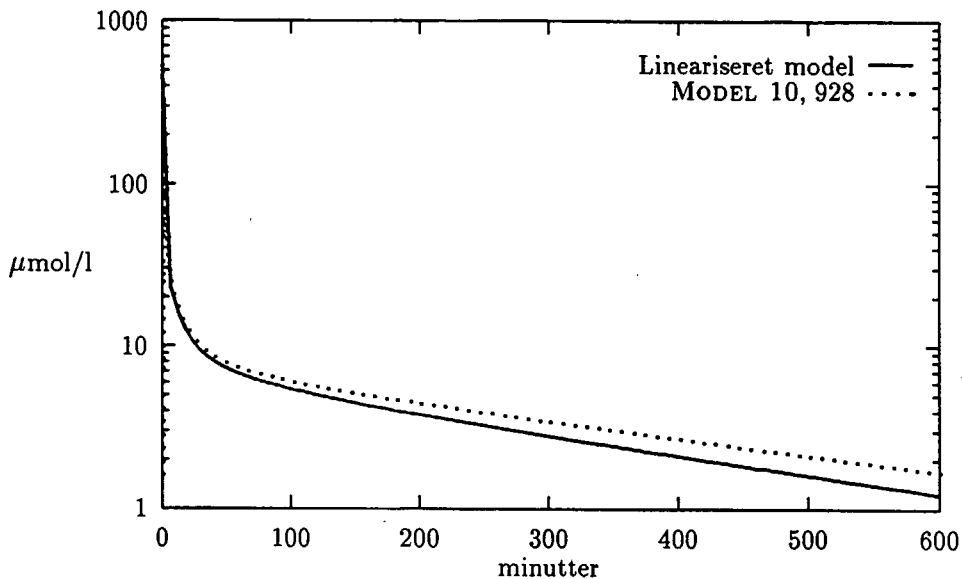


Figur 5.8: MODEL 10 og den lineariserede model med injektion 6630 μmol .

den lineariserede model lavere end kurven for MODEL 10. Dette skyldes formodentlig lineariseringen af metaboliseringen, der bliver for høj ved høje koncentrationer, som tidligere beskrevet på side 41.

Det ses, at den lineariserede model fint følger MODEL 10 ved den lave injektion. Det betyder, at systemet, som Bischoff & Dedricks model, tilnærmelsesvist kan beskrives lineært ved realistisk injektion.

I de lineariserede ligninger har vi prøvet at nedsætte proteinbindingen og samtidig forøge metaboliseringen, og fundet de tilhørende egenverdier. Dette er gjort for at afprøve hypotesen fundet vha. perturbations-teori i afsnit 3.4 om, hvornår der kan adskilles hhv. 2 eller 3 betydende eksponentialfunktioner. Resultatet var ikke éntydigt. Snarere end at egenverdierne nærmede sig hinanden (som ventet) blev forskellene mel-



Figur 5.9: MODEL 10 og den lineariserede model med injektion 928 μmol

lem store og små værdier tydeligere. Det tyder altså på at resultatet fra afsnit 3.4 ikke har betydning for systemet beskrevet i MODEL 10.

5.5 Ændringer i MODEL 10

I afsnit 5.3 så vi, at MODEL 10 tilnærmelsesvis følger niveauet for de øvrige modeller vi sammenligner med. Dog har kurven et andet forløb end flertallet af datafitningsmodellerne, idet MODEL 10 har konstant hældning fra ca. 100 minutter. Dette indikerer, at modellen kvantitativt stemmer overens med data, men ikke præcist kan reproducere et af de fire anæstesisforløb. Afsnittet her indeholder simuleringer af forskellige ændringer i MODEL 10, der evt. kunne have betydning for modellens struktur. Parametre der er velkendte (som blodgennemstrømning og volumener) ændres ikke. Ændringerne falder i to kategorier: ændringer af parametre i modellen og tilføjelser til modellen.

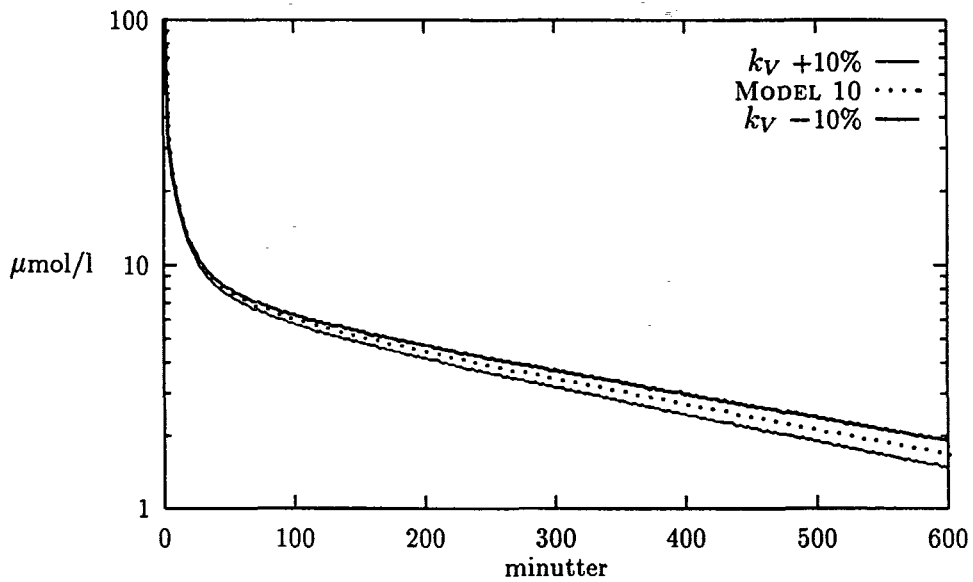
Ændringer af parametre i MODEL 10

I dette afsnit vil vi ændre på metabolisering, nyreudskillelse og fedtopløsning i MODEL 10 for at bedømme hvorledes disse parametre har indflydelse på modellen.

Vi har valgt ikke at ændre på proteinbindings-parametrene da dette ville kræve en ændring af f -værdierne. Denne ændring er vi ikke i stand til at foretage, da vi ikke har kunne fremskaffe oplysninger om disse parametres indbyrdes sammenhæng.

Variation af metabolisering

Vi har varieret metaboliseringsraten med henholdsvis 10% forøgelse og nedsættelse af k_V . Resultatet ses på figur 5.10.

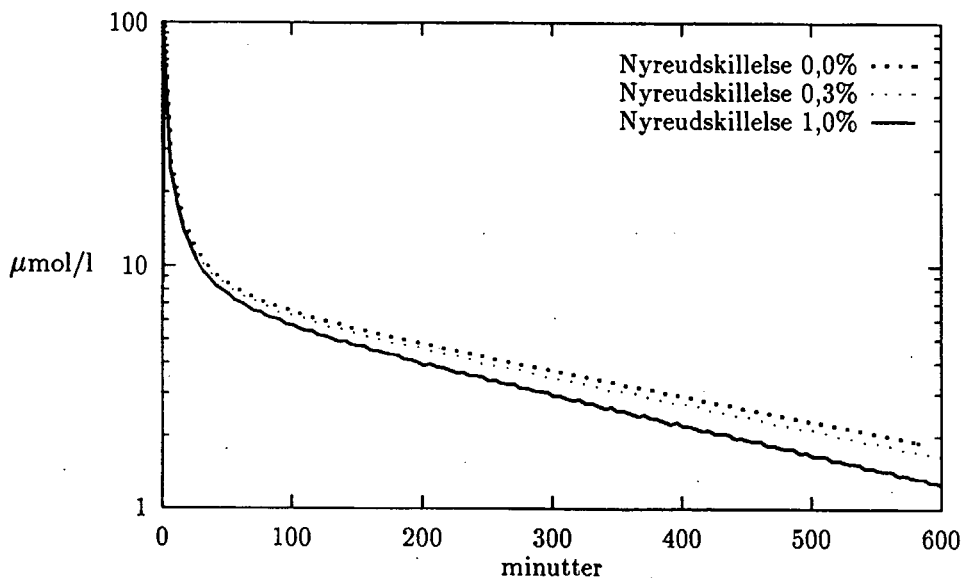


Figur 5.10: Variation af metaboliseringsparameteren k_V .

Metaboliseringsraten har åbenbart ikke den store indflydelse på strukturen af modellen.

Variation af nyreudskillelse

Som nævnt i afsnit 1.5 er der divergerende mening om størrelsen af thiopentals nyreudskillelse. Vi har derfor ønsket at variere denne parameter. På figur 5.11 vises en simulering af MODEL 10 med en nyreudskillelse k_d på hhv. 0,0; -0,321 og -1,3105. Disse værdier svarer til, at der via nyrerne udskilles henholdsvis 0,0% [Burch & Stanski 1983]; 0,3% [Brodie et al. 1950] og 1,0% af injiceret dosis målt over to døgn. Udskillelse på 1,0% har vi ikke fundet i litteraturen; værdien er med som det værste tænkelige scenario.

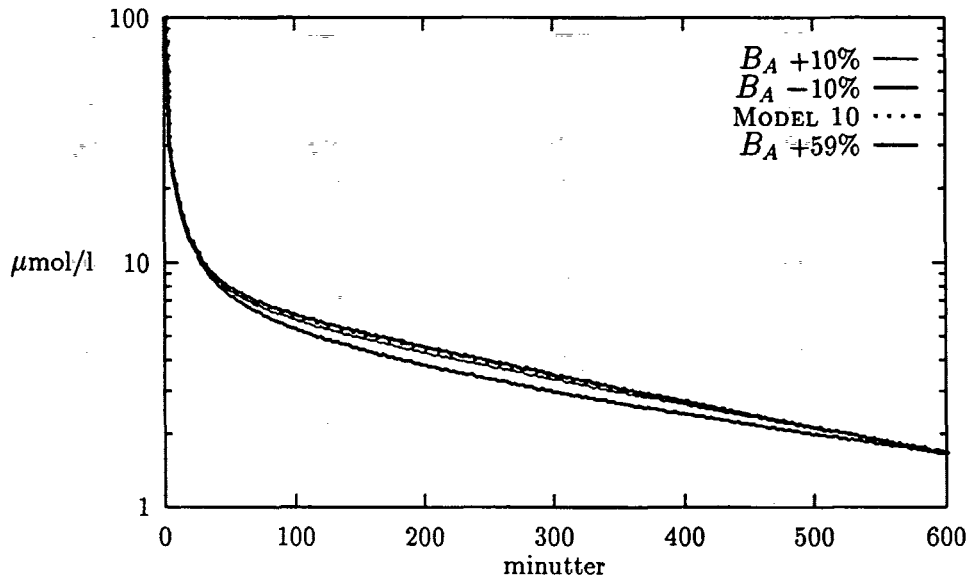


Figur 5.11: Totalkoncentration i blod-compartmentet.

Som det ses på figur 5.11 har en nyreudskillelse svarende til 0,3% en effekt, idet kurven ligger under den med ingen nyreudskillelse. Effekten er dog ikke så stor, hvilket skyldes at 0,3% heller ikke er en høj rate. Der er imidlertid ingen tvivl om, at MODEL 10 er meget følsom over for denne parameter.

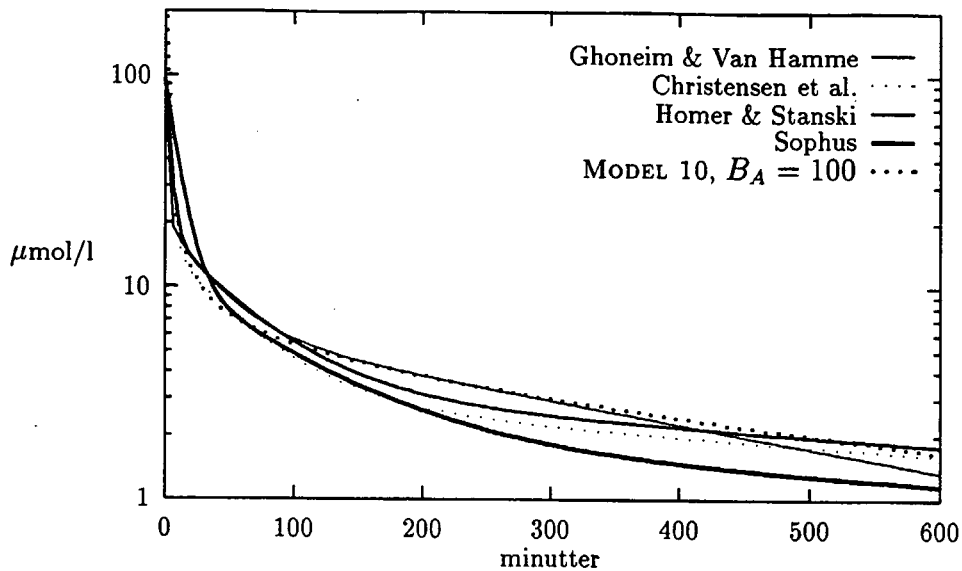
Variation af fedtopløselighed

Vi har varieret fedtopløselighedskonstanten B_A 10% op og ned samt 59% op så resultatet svarer til en fedtopløsning på 100, som Bischoff & Dedrick benytter. Som det ses på figur 5.12 betyder fedtopløselighedens størrelse mere for strukturen af modellen end de to andre parametre. Vi har på figur 5.13 plottet MODEL 10 med fedtbinding på 100 sammen med de fire datafitningsmodeller for at undersøge, om denne udgave passer bedre. Sammenholdes figur 5.13 med figur 5.6 ses det, at MODEL



Figur 5.12: Variation af fedtopløselighedskonstanten B_A .

10 med $B_A = 100$ ligger en anelse tættere på datafitningsmodellerne end MODEL 10 med $B_A = 63$. Yderligere er der den forskel, at kurven for MODEL 10 med $B_A = 100$ ikke har samme konstante hældning i perioden 100-600 minutter som den sædvanlige MODEL 10, men derimod et mindre lige forløb ligesom datafitningsmodellerne.



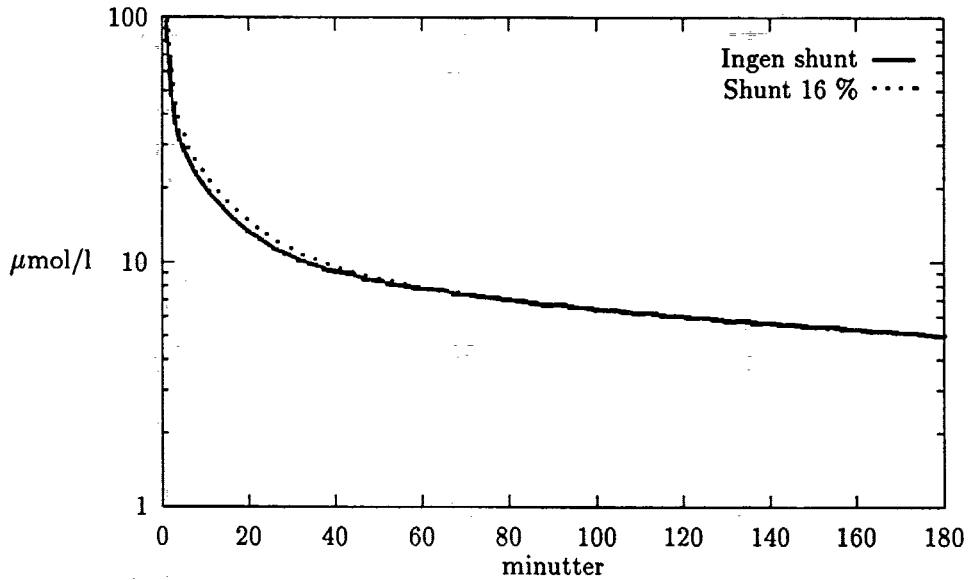
Figur 5.13: Sammenligning af MODEL 10 med fedtopløsning 100, med fire datafitningsmodeller.

Tilføjelser til MODEL 10

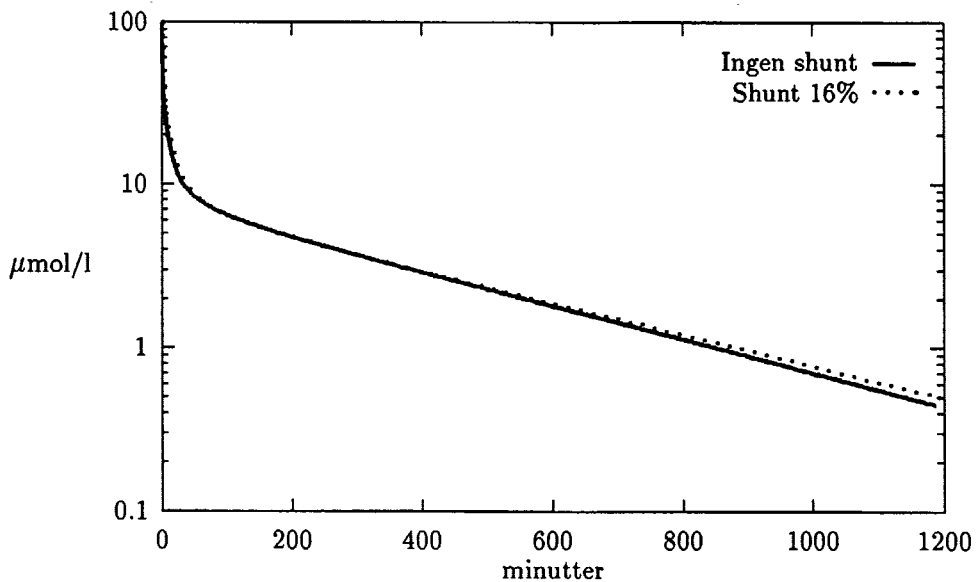
Perifer shunt

Vi har prøvet at lede en del af blodet uden om de ti compartments gennem en perifer shunt, som det er foreslået i [Mapleson 1963]. Hos Lerou et al. blev shunt-ideen overtaget fra Mapleson uden diskussion af relevansen, men de endte dog med at konkludere, at modellen virkede bedst uden. Vi har været i tvivl om, hvorvidt en perifer shunt kunne forklares fysiologisk og det har derfor undret os, at brugen af den er udbredt i fysiologisk baserede compartmentmodeller. Vi har derfor simulert modellen med en perifer shunt på 16% for at undersøge hvor stor betydning denne faktor egentlig har.

På figur 5.14 er afbildet totalkoncentrationen af stof i blod-compartmentet både med og uden perifer shunt. Shunten udgør 16% af minutvolumen. Der er injiceret 1000 μmol over 30 sekunder.



Figur 5.14: Totalkoncentration i blod-compartmentet.



Figur 5.15: Totalkoncentration i blod-compartmentet.

Figur 5.14 viser, at koncentrationen i distributionsfasen er en anelse højere i modellen med shunt end uden. Den farmakokinetiske fortolkning af dette må være, at shunten under distributionsfasen mindsker stoftransporten til muskler, bindevæv og fedtvæv, der i denne fase binder store dele af stoffet. I eliminationsfasen går stoftransporten hovedsageligt fra muskler, bindevæv og fedtvæv via blod-compartmentet til leveren, hvor stoffet metaboliseres. Denne transport formodes at forløbe

langsommest i systemet med shunt. Dette kunne være en forklaring på, at vi på figur 5.15, der afbilder samme situation som før men over en længere tidsperiode, ser at koncentrationen i blod-compartmentet falder langsommest i modellen med shunt.

Simulering af tidsfaktor

Vi har prøvet at simulere tidsfaktoren ved at fordele den centrale omløbstid på 12 sekunder på de enkelte compartments. Dette vil betyde at blodvolumen for hvert compartment vil blive forøget. For blod-compartmentet vil der være et lille blodvolumen, som svarer til det blod, der til enhver tid vil befinde sig i arterier og vener. Forøgelsen af blodvolumen og de lokale tidsfaktorer kan ses i tabel 5.1.

Lunge-compartmentets blodvolumen er ikke ændret, idet lungekredsløbet indgår i de 12 sekunders forøgelse af de resterende compartments. Det skal bemærkes, at den samlede gennemsnitlige omløbstid forbliver 57 sekunder ved ændring af blodvolumen, idet det samlede blodvolumen er uændret.

Compartment	Q_i^a	sek ^b	V_{iB}^c	ny sek ^a	ny V_{ib}^a
1 Blod	11,002		1,427		0,326
2 Lunger	5,501	5,8	0,530	5,8	0,530
3 Hjerne	0,741	8,5	0,105	20,5	0,253
4 Nyrer	1,221	2,5	0,051	14,5	0,295
5 Lever mv.	1,556	42,7	1,106	54,7	1,419
6 Rest. org.	0,228	4	0,015	16	0,060
7 Hjerte	0,266	9	0,040	21	0,093
8 Muskler	0,590	71,2	0,700	83,2	0,818
9 Bindevæv	0,557	70,3	0,653	82,3	0,764
10 Fedt	0,342	98,5	0,562	110,5	0,631
			5,189		5,189

^a [Davis & Mapleson 1981]

^b lokal cirkulation i sekunder [Davis & Mapleson 1981]

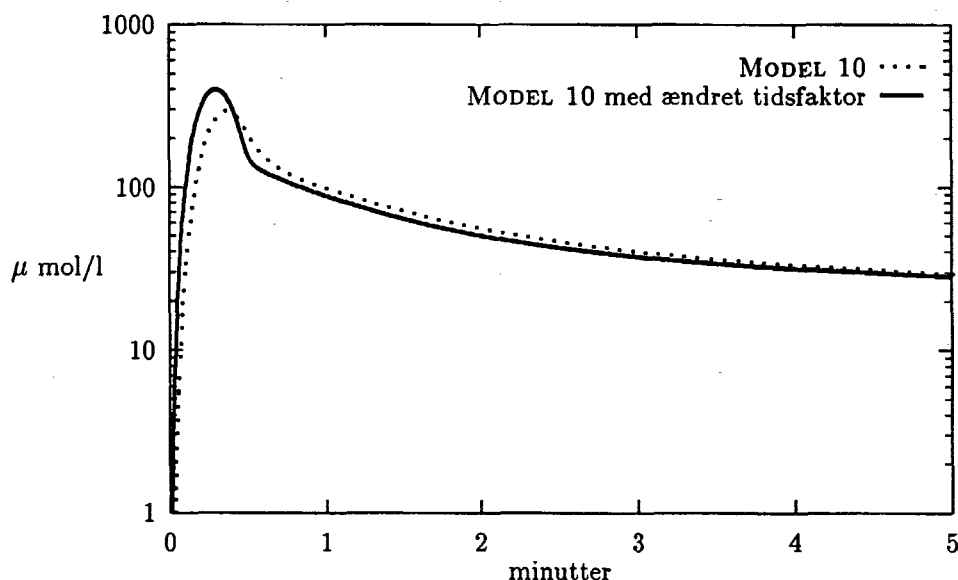
^c [Davis & Mapleson 1981], [Snyder et al. 1975]

Tabel 5.1: Konstanter for differentiaalligningerne i MODEL 10.

Ved at ændre på blodvolumenerne ændres MODEL 10 således at volumenstørrelserne ikke længere er fysiologisk korrekte. Vi vil dog foretage en

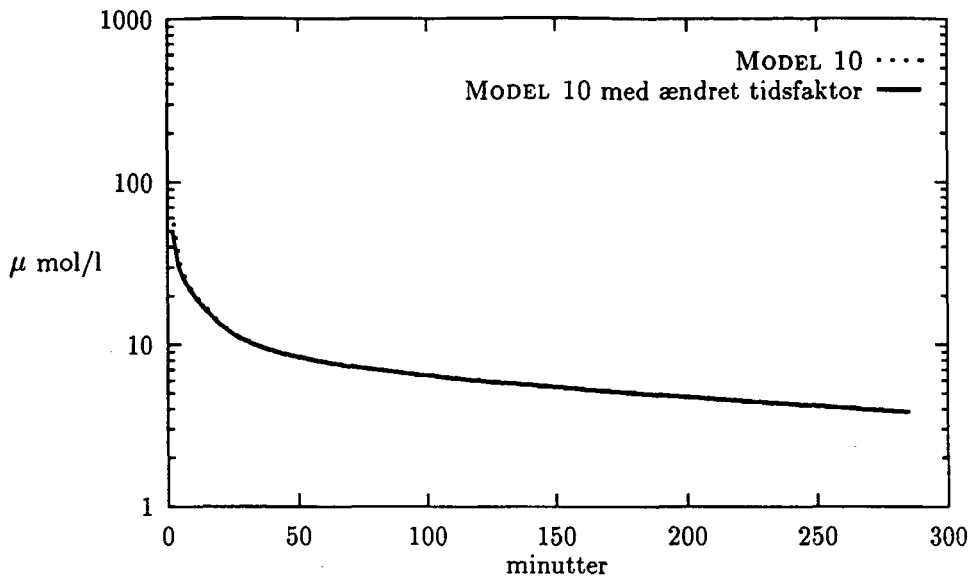
simulering med de ændrede blodvolumener for at få en idé om tidsfaktorens betydning i MODEL 10.

Figur 5.16 viser en simulering med de ændrede blodvolumener over fem minutter. Det ses i sammenligningen med de oprindelige blodvolumener, at der er en ændring af stofkoncentrationen i de første minutter. Allerede ved fem minutter har de to kurver nået samme niveau. Som



Figur 5.16: Blod-compartment over fem minutter.

det ses af figur 5.17 vil de to kurver bevare samme forløb efter de første fem minutter. Kurver for de resterende compartments vil vise samme princip. Disse iagttagelser stemmer fint overens med hypotesen om, at blodets omløbstid specielt har indflydelse på stofkoncentrationen i de første minutter af injektionsperioden.



Figur 5.17: Blod-compartment over 300 minutter.

Opsamling

Vi har fundet, at ændring af nyreudskillelsesraten til 0,3% udskilt over to døgn betyder, at koncentrationen i blodet falder, især i perioden efter 100 minutter. I denne periode viste vores model uden nyreudskillelse for høje værdier sammenlignet med datafitningsmodellerne. Dette kan tyde på at mindst 0,3% nyreudskillelse er meget realistisk for thiopental.

Ved at øge fedtopløseligheden med 59% ses at MODEL 10 følger datafitningsmodellerne bedre. Ud fra dette må det antages, at de korrektioner for proteinbinding som [Bischoff & Dedrick 1968] hævder at have foretaget på B_A er velvalgte. Vi er dog ikke kommet nærmere en forståelse af hvordan disse korrektioner er foretaget.

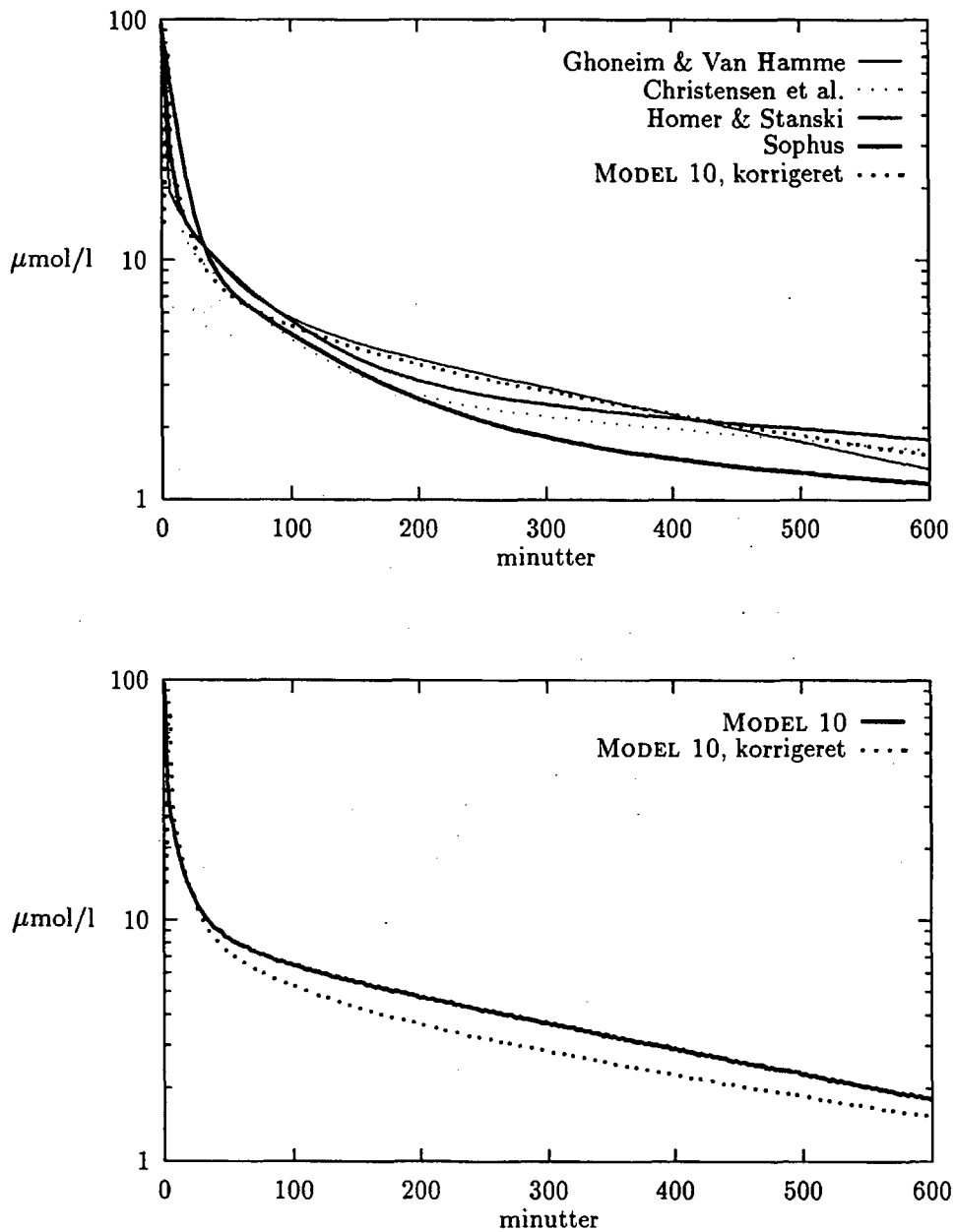
Vores simulering viste, at en perifer shunt på 16% ikke har den store betydning. Der forekommer dog en lille stigning i totalconcentrationen i blod-compartmentet indenfor de første 40 minutter og igen efter 700 minutter. Samlet fandt vi altså til vores store lettelse, at denne faktor har en meget lille betydning i MODEL 10.

Den tidsfaktor som ikke indgår i MODEL 10 er den tidsfaktor, der er fra lokal arterie til hjerte og fra hjerte til lokal vene. Modellering af

denne tidsfaktor har vist sig kun at have en lille indflydelse på forløbet i de første minutter. Vi har derfor valgt at se bort fra denne tidsfaktor, da modellering medfører ufysiologiske volumenstørrelser.

Vi fandt, at både ændring af fedtopløsning og af nyreudskillelse ændrede modellens struktur, således at det kunne formodes at disse to ændringer tilsammen kunne give en bedre overensstemmelse med datafitningsmodellerne. Vi har derfor lavet et plot med en korrigeret udgave af MODEL 10, der både indeholder en fedtopløselighed på 100 og en nyreudskillelse på 0,3% over to døgn. Dette ses på figur 5.5. Hvis figur 5.5 sammenlignes med figur 5.6 der viser en tilsvarende sammenligning for den oprindelige MODEL 10, kan man se, at den korrigerede udgave af MODEL 10 ligner datafitningsmodellerne bedre end den oprindelige. Vi kan desuden forsvare begge de foretagne korrektioner fysiologisk, idet vi har kilder der opgiver både nyreudskillelsesraten [Brodie et al. 1950] og den højere fedtopløselighedskonstant [Bischoff & Dedrick 1968].

Vi beholder derfor den korrigerede udgave, som fremover vil være betegnet MODEL 10. Denne er sammenlignet med den oprindelige MODEL 10 på figur 5.18.



Figur 5.18: MODEL 10 og MODEL 10 med de korrigerede parametre.

5.6 Pentobarbital

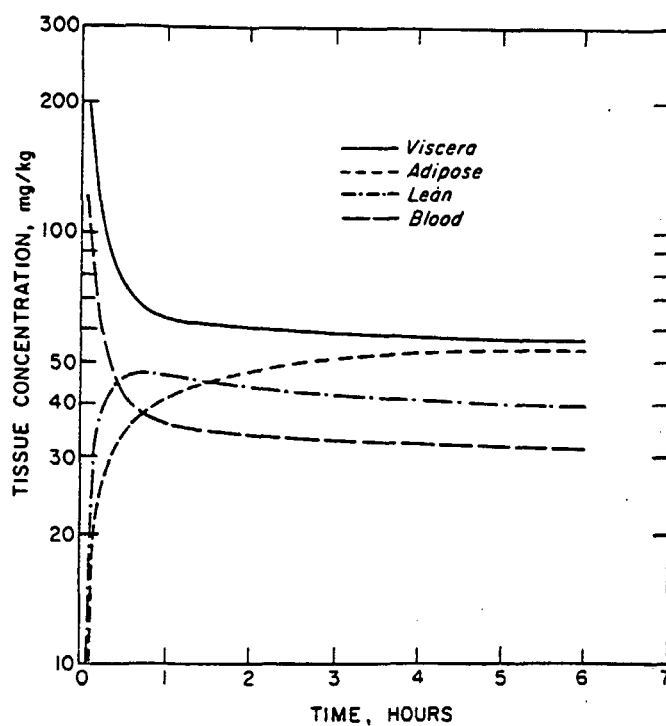
I dette afsnit vil vi simulere MODEL 10 med pentobarbital for at undersøge om vores model også er anvendelig for andre stoffer end thiopental. Oplysningerne om pentobarbital findes i [Dedrick & Bischoff 1968]. Pentobarbital er også et barbiturat, men med andre karakteristika end thiopental. Som eksempel bindes kun ca. 50% af pentobarbital til blodproteiner, mens op til 75% af thiopental bindes [Brodie et al. 1953]. Ydermere er pentobarbitals fedtopløselighedskonstant en faktor 10 mindre end thiopentals og stoffet metaboliseres desuden langsommere [Dedrick & Bischoff 1968]. Pentobarbital er derfor meget langtidsvirkende og benyttes sjældent i praksis.

Rekonstruktion af Dedrick & Bischoffs model

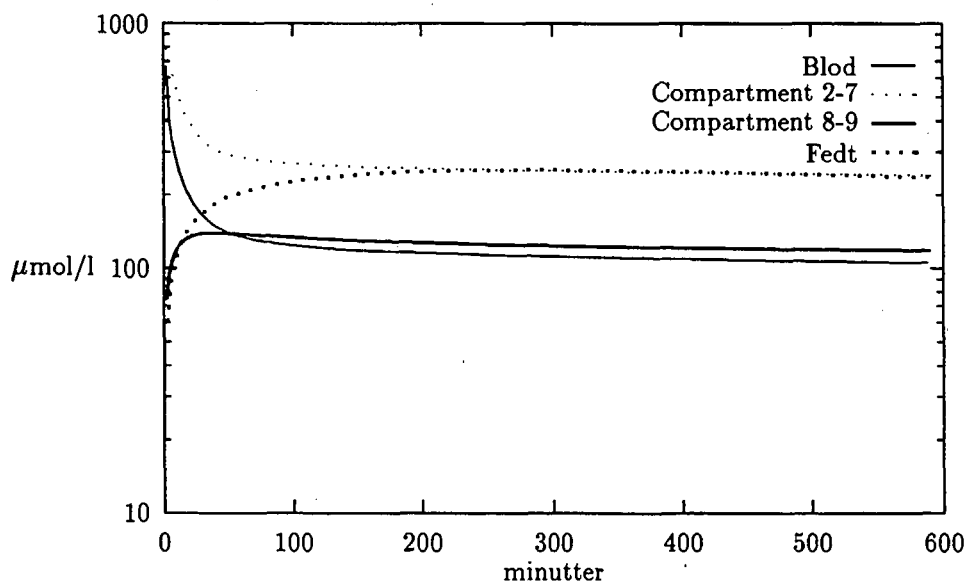
Rekonstruktion af Dedrick & Bischoffs model For at kontrollere vores program har vi først forsøgt at rekonstruere figur 3 (se figur 5.19) fra Dedrick & Bischoffs artikel. Der viste sig at være god overensstemmelse mellem de to figurer og vi antager derfor at vores program fungerer tilfredsstillende. For at rekonstruere figur 5.19 ved brug af MODEL 10 vises det vægtede gennemsnit af compartment 2-7 samt 8-9 på figur 5.20. Som det fremgår er MODEL 10 altså i stand til at genskabe figur ?? og dermed Dedrick & Bischoffs resultater. Der er dog en mindre forskel på det første forløb af compartment 8-9 og fedt-compartmentet, men det skyldes sandsynligvis forskellen på størrelsen af MODEL 10's og Dedrick & Bischoffs compartments. Der er i MODEL 10 to liter mere fedt og mindre bindevæv. Fra ca. to timer er forløbene på de figurer ens; det ses at fedt og compartment 2-7 samt blod og compartment 8-9 følges ad. Bemærk dog at der er forskel på aksernes enheder, men det er uden betydning da vi kun foretager en rent visuel sammenligning.

Pentobarbital simuleret af MODEL 10

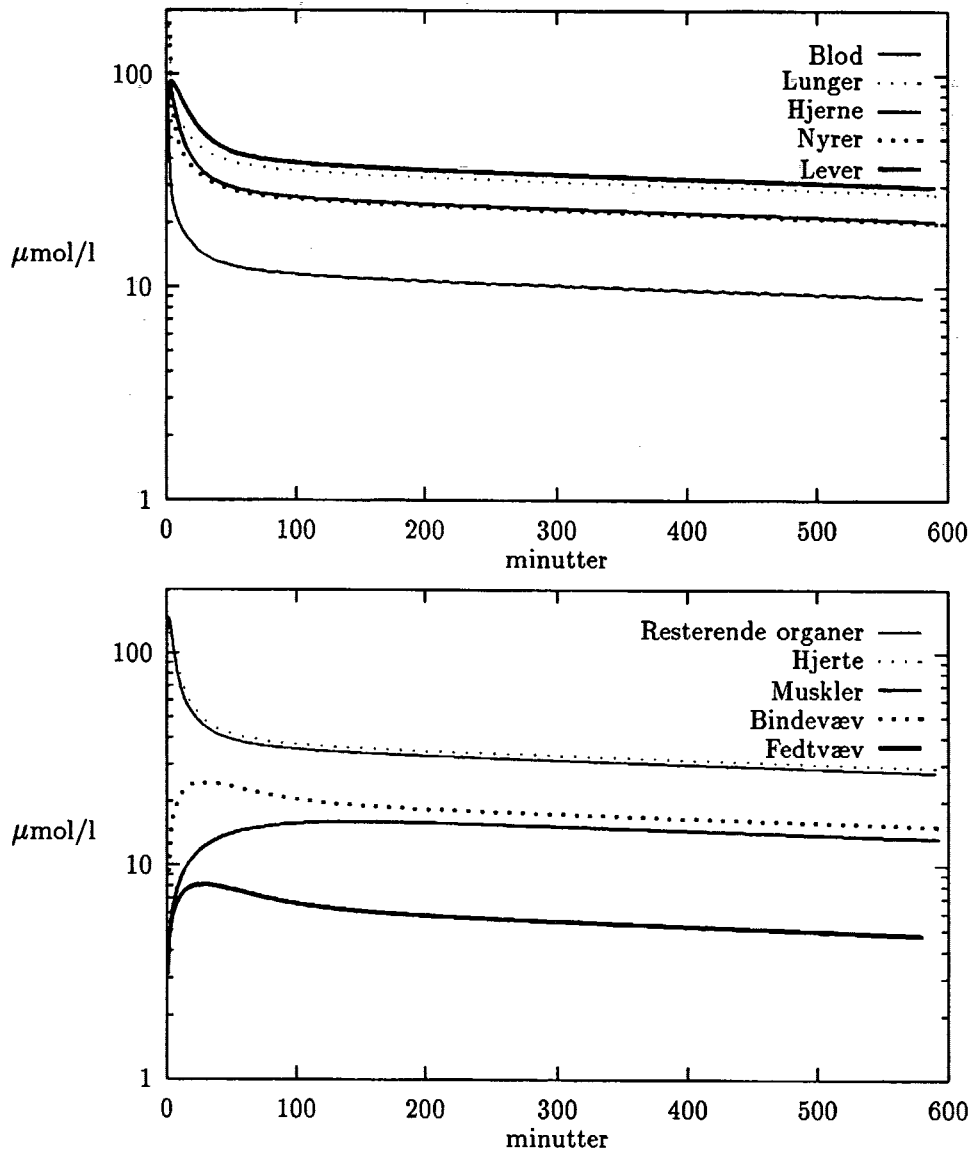
Pentobarbital simuleret af MODEL 10 Da det ser ud til at MODEL 10 er i stand til at fungere med pentobarbital, har vi simuleret alle ti compartments således, at det er muligt at se koncentrationen af pentobarbital i hele kroppen, se figur 5.21. Hvis man sammenligner figur 5.21 med figur 5.1 ses det, at alle kurverne falder meget langsommere end det er tilfældet med thiopental. Dette skyldes, at pentobarbital metaboliseres meget langsommere end thiopental, ca. 4% mod ca. 15% pr. time



Figur 5.19: Koncentrationen af pentobarbital i fire compartments. Injektion 12100 μmol . [Dedrick & Bischoff 1968]



Figur 5.20: MODEL 10 med injektion 12100 μmol .



Figur 5.21: Totalkoncentration i de ti compartments i MODEL 10. Injektion 1000 μmol .

[Brodie et al. 1953]. Pentobarbitals plasmahalveringstid er da også et døgn mod 4-5 timer for thiopental [Lægemiddelkataloget 1993].

Ydermere er der forskel på hvilke af kurverne der ligger øverst, men alle organ-compartments har samme forløb. Denne forskel kan sandsynligvis tilskrives de to stoffers forskellige kemiske egenskaber.

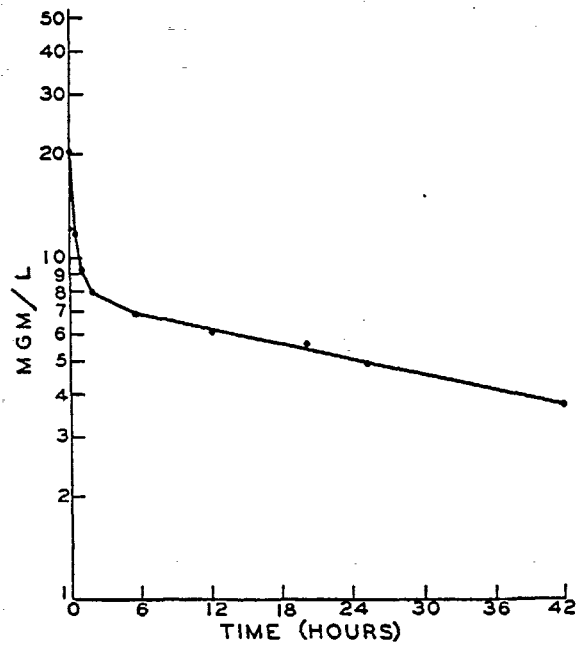
Bindevævskurven har samme forløb som for thiopental, men ligger højere og falder langsommere. Som det er tilfældet med thiopental følges bindevæv og muskler ad, dog først efter 200 minutter i stedet for allerede efter 100 minutter. Det fremgår også, at musklerne har større betydning for akkumulationen af pentobarbital end det er tilfældet med thiopental. Denne observation stemmer overens med [Steiner et al. 1991] hvori det fremgår, at pentobarbital primært ophobes i muskler. Denne forskel kan forklares med at thiopental er ti gange så fedtopløseligt som pentobarbital (100 mod 9) og derfor hovedsageligt akkumuleres i fedt. Da pentobarbital har en lavere affinitet for fedt, vil stoffet være længere tid om at trænge over blod-hjerne barrieren og dermed længere om at virke end thiopental [Goldstein & Aronow 1960].

Sammenligning af MODEL 10 og en datafitningskurve

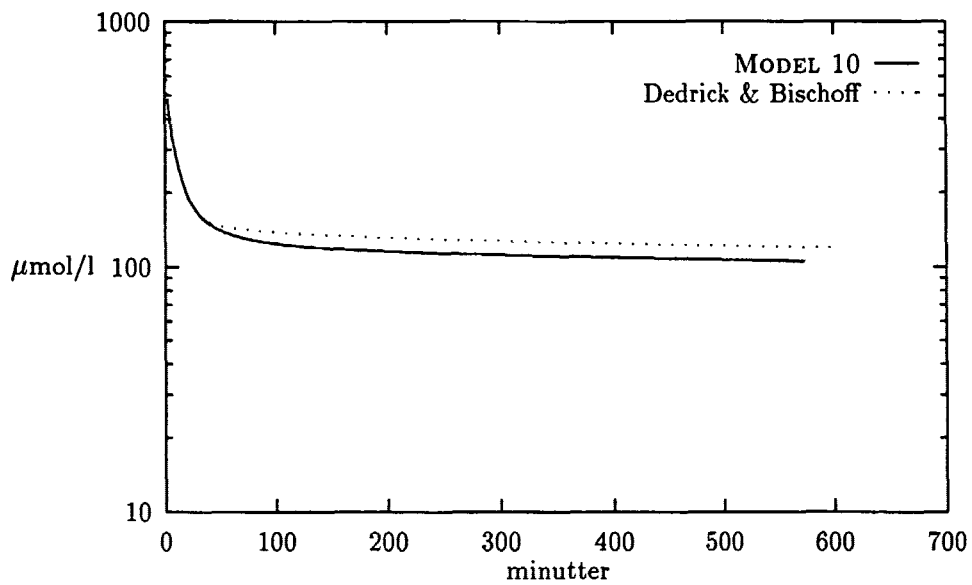
Sammenligning af MODEL 10 og en datafitningskurve For at se hvorledes det af MODEL 10 skabte billede stemmer overens med virkeligheden, vil vi her sammenligne totalkoncentrationen i blod-compartimentet med en datafitningskurve fundet i [Brodie et al. 1953]. På figur 5.22 ses datafitningskurven og på figur 5.23 ses dels MODEL 10's og dels Detrick & Bischoffs blod-compartments. Der ses tydeligt det samme mønster; først et fald i koncentration efterfulgt af en næsten konstant hældning. Som det fremgår af figur 5.23 er der også i tilfældet med pentobarbital god overensstemmelse mellem MODEL 10 og Detrick & Bischoffs model.

Opsamling

Opsamling På baggrund af resultaterne i dette afsnit kan vi konkludere at MODEL 10 også kan bruges til at beskrives andre stoffers farmakokinetik - i hvert fald andre barbiturater.



Figur 5.22: Koncentration af pentobarbital i blodet. Injektion 4000 μmol [Brodie et al. 1953].



Figur 5.23: Totalkoncentration i blod-compartmentet i henholdsvis MODEL 10 og Dedrick & Bischoffs model. Injektion 12100 μmol .

Kapitel 6

Diskussion

I dette kapitel vil vi diskutere de modelantagelser, der ligger bag MODEL 10 og deres betydning for modellen samt de generelle træk i disse. Vi vil også diskutere de forskellige validitetsbegreber i forbindelse med MODEL 10 og forsøge at fortolke modellens resultater og sammenholde dette med den eksisterende viden om thiopentals farmakokinetik. Endvidere vil vi undersøge, om det er muligt at etablere en forbindelse mellem MODEL 10 og datafitningsmodellerne. Endelig vil vi diskutere relevansen af MODEL 10 set i forhold til eksisterende modeller.

6.1 Modelantagelser

Problemformuleringens første del lyder således:

- Hvilke modelantagelser i form af overvejelser og begrænsninger ligger til grund for en modellering af farmakokinetik baseret på fysiologiske forhold?
Hvilke generelle træk er der i disse overvejelser og begrænsninger?

Under modelbygningen har vi foretaget en række valg af, hvilke faktorer der skulle modelleres (og hvordan) og hvilke, der ikke skulle eller kunne modelleres. Derudover kan der i modellen være skjulte antagelser, der ikke direkte har været til diskussion, men som indirekte følger af modelantagelserne. Disse skjulte antagelser er det selvfølgelig vanskeligt for ikke at sige umuligt at vurdere konsekvenserne af. Vi kan derimod vurdere og kontrollere konsekvenserne af vores bevidste valg af modelparametre og beregningsmetoder. Når vi i dette afsnit vurderer

vores modelantagelser, er det med henblik på at undersøge, om vi ved disse mister noget strukturelt i MODEL 10. Det er vigtigt at bemærke, at alle antagelser har været uafhængige af valg af anæstetika.

Bevidste modelantagelser

Diskussionen af de bevidste modelantagelser vil tage udgangspunkt i den korrigerede udgave af MODEL 10. Vi vil derfor ikke her komme ind på de enkelte parametervariationer, men kun beskæftige os med selve modelleringen af disse.

Modellering af proteinbinding

Vi har som før nævnt fundet det væsentligt at modellere koncentrationsafhængig proteinbinding af anæstetika. Vores eneste mulighed var derfor at overtage Bischoff & Dedricks specificerede beregningsmetode og værdier, da det var de eneste data og undersøgelser på dette område, der tog hensyn til koncentrationsafhængig proteinbinding. Rigtigheden af denne måde at modellere proteinbinding på er blevet kraftigt kritiseret i [Shen & Gibaldi 1974]. De finder, at hvis man benytter konceptet effektiv protein fraktion, må man tage højde for, at thiopentals proteinbinding varierer markant med koncentrationen af protein, og at koncentrationsafhængigheden ikke kan forudsiges ud fra få målinger. Desuden mener de, at Bischoff & Dedrick laver et par simple fejlregninger undervejs i eksperimenterne. De konkluderer dog, at beregningerne er heldige, idet fejlene ophæver hinanden, således at de fremkomne tal for effektiv protein fraktion er de mest hensigtsmæssige, hvis man ønsker at modellere proteinbinding med denne metode.

Til trods for at denne beregningsmetode passer for kanindata for thiopental, er det muligt at den ikke passer for andre stoffer og/eller andre arter. Af denne grund er det sandsynligt, at vi har introduceret en unøjagtighed i MODEL 10. En alternativ mulighed for modellering af proteinbinding havde været at benytte blod-vævskoefficienter, som eksempelvis [Brodie et al. 1950], hvori der benyttes hundedata. Også i [Lerou et al. 1991] anvendtes blod-vævskoefficienter i forbindelse med modellering af inhalationsgasser. Vi fandt dog, at Bischoff & Dedricks metode virkede mere detaljeret, idet de modellerede proteinbinding som værende koncentrationsafhængig i modsætning til blod-vævskoefficienter, der ikke er koncentrationsafhængige. Under lineariseringen af MODEL 10 viste det sig, at systemet ved realistiske injektioner tilnærmelsesvist

kunne beskrives som et lineært system. Dette indikerer, at det muligvis ikke havde været nødvendigt at modellere koncentrationsafhængig proteinbinding.

Modellering af fedtopløsning

I MODEL 10 optræder der kun fedtopløsning i fedt-compartmentet. I menneskekroppen er der imidlertid mere eller mindre fedt i alle væv. Desværre er det med Bischoff & Dedricks metode til modellering af proteinbinding ikke muligt både at modellere proteinbinding og fedtopløsning i samme compartment. Som nævnt i afsnit 4.1 kan det dog tænkes, at der i den effektive protein fraktion også er indeholdt fedtopløsning. Er dette tilfældet, er fedtopløsning indirekte modelleret i MODEL 10. Hvilken betydning dette eventuelt kan have på MODEL 10 er vi ikke i stand til at udtale os om.

Valg af compartments

Som vi før har beskrevet, er de forskellige compartments valgt således at væv med fælles blodtilførsel tilhører samme compartment. Desuden er blodet et centralt compartment, hvori der forudsættes øjeblikkelig opblanding. Vi kunne også have valgt flere blod-compartments, f.eks. et arteriecompartment samt før injektion- og efter injektion-venecompartments [Davis & Mapleson 1981], hvilket havde gjort opblandingskriteriet og omløbstiden mere realistisk. Hvorledes dette ville have influeret på MODEL 10's resultater, har vi ikke testet.

Grundlaget for den detaljerede inddeling i compartments var dels en intention om at kunne følge koncentrationen af anæstetika i flere dele af kroppen og dels at øge sandsynligheden for at bibeholde den fysiologiske struktur i modellen. Vi mener, at modellens gode resultater (især i sammenligning med Bischoff & Dedrick) antyder, at der ikke er for få compartments i MODEL 10. Der er måske snarere flere vævs-compartments end nødvendigt. Som det kan ses i afsnit 5.2 havde det ingen betydning for total koncentrationen i blod-compartmentet, at vi tog det vægtede gennemsnit af total koncentrationen i både compartment 2-7 og 8-9. Vi kunne således have lagt compartment 2-7 sammen til ét enkelt organ-compartment og tilsvarende kunne compartment 8-9 været slået sammen uden at ændre det strukturelle billede. Herved mister man dog muligheden for at følge koncentrationen af anæstetika i flere af kroppens væv - hvilket er en vigtig del af formålet med MODEL 10.

Vi forudsætter desuden, at intet blod passerer mere end ét compartment i hvert gennemløb. Dette kan være en forkert antagelse, da der ikke er fuldstændig selvstændig blodtilførsel til meget små organer eller hud og bindevæv.

Det var ikke muligt for os at modellere minutvolumens afhængighed af stofkoncentrationen. Vi ved at en øget stofkoncentration sænker minutvolumen. Dette medfører en forsinkelse af alle kroppens processer og dermed også en senere eliminationsfase. Dette kan forklare, at det ser ud til, at stofudskillelsen i MODEL 10 sker på et tidligere tidspunkt end i datafitningsmodellerne.

Nødvendige præmisser

De faktorer, der ikke kunne modelleres inden for de rammer, vi havde valgt, kan kaldes præmisser for selve modelbygningen og har i modsætning til bevidste til- eller fravalg ikke været underlagt en egentlig vurdering af, hvilken indflydelse de ville få på modelleringen. De har dog alle været nødvendige for at kunne lave en fysiologisk begrundet compartmentmodel.

Tidsfaktor

Vi har i MODEL 10 modelleret den lokale omløbstid for hvert af de ni ikke-centrale compartments. Vi har antaget, at den resterende omløbstid er 12 sekunder for samtlige compartments. Dette er imidlertid ikke tilfældet, idet de er et gennemsnit. Dog er der en fælles gennemløbstid gennem hjerte-lunge-kredsløbet på 9,5 sekunder, hvorfor det kun er gennemsnitligt 2,5 sekunder, vi mangler at korrigere for. I [Davis & Mapleson 1981] er forskellen i blodets omløbstid modelleret ved hjælp af en særlig forsinkelse af blodet på venesiden af hvert compartment. Dette gøres ved at indføre venepools med bestemte blodvolumener, der indeholder alt blod i kroppen, og således ikke direkte kan fortolkes fysiologisk. Målet med at inddrage pools i modellen er fysiologisk begrundet, men måden at opnå denne tidsforskydning på er der ikke teoretisk belæg for. Vi har valgt at lave en anderledes modellering af tidsforskellene, hvor blodvolumenet i de enkelte compartments forøges. Dette havde dog kun betydning i de første fem minutter. Den manglende modellering af tidsfaktor har derfor ikke væsentligt influeret på MODEL 10.

Øjeblikkelig opblanding

For at kunne beskrive et system som et compartmentsystem, er det nødvendigt at antage, at alt stof altid er homogent, dvs. at der er øjeblikkelig opblanding inden for et compartment. Ifølge [Jacquez 1985] er det tilstrækkeligt, hvis opblandingen inden for et compartment er forholdsmæssig hurtig set i forhold til flowet mellem de forskellige compartments. I MODEL 10 har blodet en omløbstid på 57 sekunder. Dette betyder, at opblandingen i de enkelte compartments skal ske hurtigere end dette. Vi ved ikke i hvor høj grad denne antagelse er realistisk og er derfor ikke i stand til at vurdere dens betydning. Vi ved dog fra [Goodman & Gilman 1970], at det tager 2-3 blodomløb, altså ca 2-3 minutter, før det injicerede stof er homogent opblandet i blodet. Dette strider mod vores modelantagelse om øjeblikkelig opblanding. Da vi i simuleringen af MODEL 10 injicerer over et tidsrum (30 sekunder eller 5 minutter) kan dette muligvis kompensere for den reelle opblandingstid.

Diffusion

Vi antager, at stof kun transporteres ind og ud af compartmentet med blodet. Vi forudsætter altså, at diffusion mellem tilstødende væv foregår så langsomt, at det kan negligeres. Denne antagelse er ifølge [Dedrick & Bischoff 1968] rimelig at foretage, når det drejer sig om barbiturater. Størrelsen af diffusion mellem væv er stoffs specifik og kan tænkes at være langsomst for meget fedtopløselige stoffer. Denne antagelse kan derfor tænkes at være for grov for mindre fedtopløselige stoffer end barbiturater.

Opsamling

Da sammenligningen af MODEL 10 med datafitningsmodellerne ikke viser store afvigelser mellem de to typer modeller antager vi, at alle de nævnte antagelser, både de bevidste antagelser og de nødvendige præmisser, ikke introducerer væsentlige fejl i modellen.

Samlet vil vi her understrege, at det ikke vha. simuleringer er muligt at opdage fejl, der tilnærmelsesvis ophæver hinanden, især da vi kun har haft mulighed for at sammenligne med ét compartment. Da vi overtog Bischoff & Dedricks metode til modellering af proteinbinding introducerede vi som beskrevet i [Shen & Gibaldi 1974] to fejl, der netop havde denne effekt. Vi har ikke kunnet sikre os mod at have begået yderligere fejl af denne type.

Generelle træk i modelantagelserne

Modelantagelserne i forbindelse med opstillingen af MODEL 10 falder i tre kategorier.

- Enkelte antagelser har været nødvendige for overhovedet at kunne modellere systemet inden for den valgte modelramme. De nødvendige antagelser er af matematisk/modelteknisk karakter, idet det ellers ikke havde været muligt at betragte systemet som et compartmentsystem.
- Da vores formål var at opstille en fysiologisk baseret model, er flere af modelantagelserne naturligvis begrundet fysiologisk. Enkelte af disse antagelser har fra begyndelsen været krav fra vores side, f.eks. opdelingen af compartments og proteinbinding. Andre har vi gjort undervejs, såsom at inkludere milt og mave-tarmkanal i det compartment, der oprindeligt kun omfattede leveren. Endelig har vi i artikler omhandlende fysiologisk baserede modeller fundet antagelser, som vi efter mange overvejelser ikke har kunnet finde fysiologisk belæg for.
- Vi har for thiopentals vedkommende været i stand til at finde de data, der var nødvendige. Det har dog kun været muligt at finde værdier for effektiv protein fraktion for yderligere fire barbiturater [Dedrick & Bischoff 1968]. For MODEL 10 generelt er det derfor en begrænsning, at disse data ikke eksisterer for flere anæstetika.

Vi har ønsket at foretage en tilføjelse til modellen ved at simulere MODEL 10 med blodopsamlingspools. Dette har dog ikke været umiddelbart muligt pga. manglende modelleringsteknik. Disse pools ville have haft samme status som den perifere shunt. Således ville de ikke have indgået i selve MODEL 10, men blot forsøgt simuleret under afsnit 5.5.

De nødvendige præmisser er udbredte antagelser og af modeltekniske årsager nødvendige blandt compartmentmodelbyggere. De var ikke altid nemme at identificere og samtidig svære at gennemskue konsekvenserne af; ikke mindst fordi de er så selvfølgelige i denne sammenhæng, at de sjældent vurderes i litteraturen. Det er derfor tænkeligt, at der i MODEL 10 findes yderligere modelantagelser af denne type, som vi ikke har identificeret.

Modsat de nødvendige præmisser, der var indiskutable, har det været vanskeligere at afgøre hvilke mulige modelantagelser, der kunne begrundes fysiologisk. Det har undervejs i projektforsøget været meget vigtigt for os, at MODEL 10 skulle blive så fysiologisk korrekt som muligt fremfor blot at kunne reproducere data. Vi har derfor måttet afvise visse antagelser som 'ufysiologiske'.

Tilstedeværelsen af denne type antagelser er et udtryk for en interessekonflikt mellem teoribaserede og data-reproducerende modeller. Man må gøre sig klart, hvad der er vigtigst - en høj grad af teoribaseret eller en god beskrivelse af data. Svaret afhænger selvfølgelig af formålet med modelleringen. MODEL 10's formål har været at konstruere en så teori-baseret model som muligt for at gøre det muligt at opnå en større forståelse af den teori (farmakokinetik/fysiologi), som modellen var baseret på. Hvis formålet med MODEL 10 havde været at beskrive koncentrationen i blodet så godt som overhovedet muligt, havde vi givetvis truffet andre valg undervejs.

De antagelser, der skyldes mangel på data, er ikke kritiske for MODEL 10, da de ikke udgør et problem så snart der foreligger flere undersøgelser.

Vi mener på baggrund af ovenstående tre punkter at have taget højde for så mange faktorer som muligt i modelleringen af MODEL 10.

6.2 Validitet

I kapitel 2 beskrev vi de forskellige former for validitet, en model kan besidde. Vi vil i dette afsnit placere MODEL 10 i forhold til de forskellige validitetsbegreber. Replikativ og prædikativ validitet kan kun diskuteres på grundlag af MODEL 10's resultater for thiopental.

Replikativ validitet

Andet hovedspørgsmål i problemformuleringen lyder:

- Hvorledes korresponderer modellen med allerede eksisterende data og fortolkningen af disse?

Hvis en model kan reproducere allerede eksisterende data, kaldes den replikativ valid. Denne form for validitet forsikrer os om, at vi ikke har

mistet for mange betydende faktorer under modelleringen, hvilket ville have medført, at MODEL 10 ikke ville være kvantitativ korrekt. Vi har i afsnit 5.3 sammenlignet modellens blod-compartment med fire datafitningsmodeller, der beskriver stofkoncentrationen i blodet hos forsøgspersoner under anæstesi. Det har ikke været muligt at skaffe data for koncentrationen i andre dele af kroppen, hvorfor vi udelukkende kan diskutere replikativ validitet på baggrund af et enkelt compartment.

I sammenligningen så vi, at MODEL 10 beskrev et fald i koncentrationen i blod-compartmentet, der fulgte niveauet for de indbyrdes forskellige kurver for datafitningsmodellerne. Det kan tilnærmelsesvis siges, at modellen til enhver tid fulgte mindst én af datafitningsmodellerne. Dog er der ikke én enkelt datafitningskurve, der blev fulgt fuldstændig af MODEL 10. Vi kan altså sige, at modellen kan beskrive et udsnit af hver datafitningskurve, men ikke fuldstændig beskriver ét af de udvalgte samlede anæstesisforløb. Ingen af de beskrevne datafitningsmodeller kan dog siges at beskrive en generel anæstesi-situation, idet der også må tages højde for de indbyggede usikkerheder ved disse målinger samt de individuelle baggrunde for resultaterne. Derfor mener vi godt, vi kan tillade os at konkludere, at MODEL 10 er replikativ valid hvad angår modellens blod-compartment.

Vi formoder, at MODEL 10 også er replikativ valid for de øvrige compartments. Dette understøttes delvist af, at modellens vægtede total-koncentrationer i fire forskellige vævstyper ligner Bischoff & Dedricks fire compartments, se afsnit 5.2. De har sammenlignet de fire compartments i deres model med data for hunde og finder, at modellens fire compartments kan beskrive princippet i stoffets fordeling i hundekroppen. [Bischoff & Dedrick 1968]

Prædikativ validitet

At en model er prædikativ valid betyder, at den kan forudsige forsøgsdata før disse findes. Vi mener ikke, at dette er relevant for modellens blod-compartment, da der allerede eksisterer data, som kan reproduceres af modellen. Det kunne imidlertid være interessant at undersøge, hvorvidt modellens resultater for de øvrige compartments stemmer overens med forsøgsdata, men det kræver undersøgelser af stofkoncentrationen i andre dele af kroppen. Disse undersøgelser vil vi overlade til lægerne.

Strukturel validitet

Hvis en model kan gengive virkelighedens mekanismer udover at reproducere data kaldes den strukturel valid. Det var intentionen med at lave en fysiologisk baseret model, at det ville føre til en strukturel valid model i modsætning til datafitningsmodellerne, der udelukkende kan reproducere data. Der er af samme grund ingen ufysiologiske faktorer med i modellen, som til gengæld kun er et udsnit af virkeligheden. Der foregår således ikke noget i modellen, der ikke kan forklares fysiologisk, hvorfor det ikke kan afvises, at modellen er strukturel valid. Ovenstående udsagn gælder generelt for MODEL 10 og ikke kun i forbindelse med thiopental.

6.3 Fortolkning

I de datafitningsmodeller, der består af en tri-eksponentiel kurve, opererer man med tre compartments; det centrale, det hurtige og det langsomme. For thiopental er den gængse fortolkning af de tre compartments, at det centrale compartment udgøres af blodet og velperfunderede væv. Fortolkningen af de to øvrige compartments er, at det hurtige består af muskler og det langsomme af fedt [Homer & Stanski 1985]. Som tidligere nævnt antager volumen af disse compartments helt urealistiske størrelser og har derfor ikke en umiddelbar fysiologisk fortolkning. De volumener, der indgår i datafitningsmodeller, er fremkommet på baggrund af en matematisk behandling af forsøgsdata som i afsnit 3.1. I en compartmentmodel kan binding modelleres vha. volumenstørrelser i stedet for bindingsforhold idet binding øger stoffets opholdstid i de enkelte compartments. Hvis man ikke anser det for nødvendigt at bevare fysiologiske værdier i modellen, kan binding modelleres ved i stedet at øge volumen, således at opholdstiden bliver den samme, som hvis man modellerede binding som før. Dette vil resultere i nogle urealistiske 'imaginære' volumener. Hvis der forekommer binding og dette forhold ikke modelleres, vil det altså medføre at de forskellige compartments får urealistiske volumener afhængig af bindingsgrad.

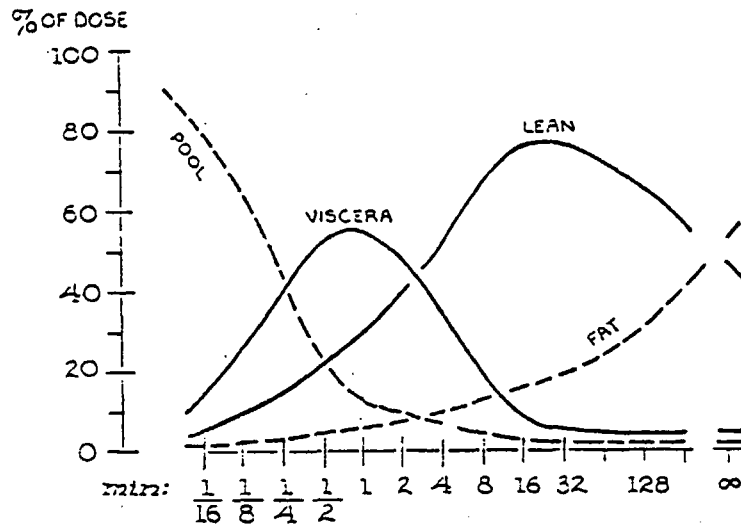
Man kan ud fra ovenstående have den formodning, at de urealistiske volumener i datafitningsmodeller kan forklares ved, at der i vævene forekommer binding, som ikke modelleres separat.

Vi havde fra projektførløbets begyndelse en idé om at kunne ændre vores model (slå compartments sammen) således, at vi præcis kunne

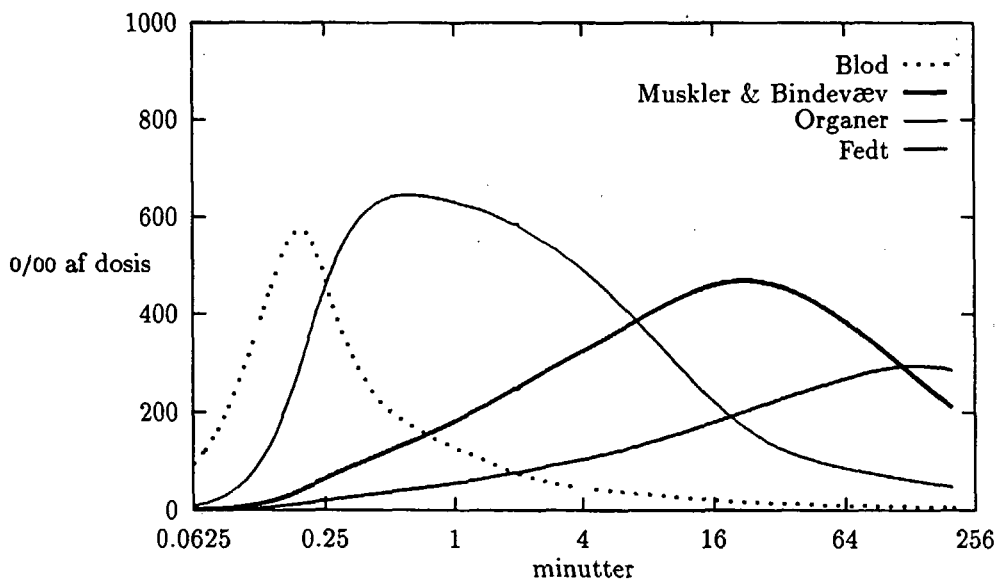
identificere det hurtige og langsomme compartment. Det viste sig, at der i en eksponentialfunktion ikke udelukkende indgår faktorer hidrørende fra netop ét compartment. Dette skyldes, at differentiallyignings-systemet er koblet; således vil en ændring i et compartment influere på det centrale compartment, som så igen influerer på resten af systemets compartments. Derfor har vi ikke kunnet finde et matematisk argument for at det hurtige compartment består af muskler og det langsomme af fedt.

Vi fandt i 3.4, at selv om Bischoff & Dedricks model er en 4-compartmentmodel, så bestod kurven for blod-compartmentet af kun tre eksponentialfunktioner. Årsagen hertil var, at den fjerde eksponentialfunktion klingede så hurtigt af, at den kun havde en negligerbar indflydelse. Skulle man fremstille en datafitningsmodel på baggrund af de data, der ville fremkomme ved en simulering af Bischoff & Dedricks model, ville resultatet således blive en tri-eksponentiel kurve og dermed en model bestående af kun tre og ikke fire compartments. Man ville således kun søge efter en fortolkning af tre compartments. Det er vigtigt at bemærke, at årsagen til at der fremkommer tre og ikke fire eksponentialfunktioner (og dermed compartments) er af matematisk og ikke fysiologisk karakter.

Det er muligt, at årsagen til at datafitningsmodeller kun består af tre compartments er netop det ovenfor beskrevne fænomen. I den sædvanlige fortolkning består det centrale compartment af både blod og organer. Var man i stand til at registrere fire i stedet for tre eksponentialfunktioner ville man kunne separere blod og organer, således at de hver blev et selvstændigt compartment. Hvis blodet udgjorde det centrale compartment ville man opnå, at hele det centrale compartment udvekslede med de andre compartments. Dette vil være mere fysiologisk korrekt end den gængse fortolkning, hvor blod og organer til sammen udgør det centrale compartment til trods for at kun blodet udveksler.



Figur 6.1: Fordelingen af thiopental i blod og forskellige væv [Price et al. 1960].



Figur 6.2: Den procentvise fordeling af stof i blod, muskler & bindevæv, organer og fedt i MODEL 10. Injektion 1000 μmol over 15 sekunder.

Som nævnt i afsnit 1.5 benyttes figur 6.1 til at beskrive thiopentals farmakokinetik. I [Price et al. 1960] modelleres proteinbinding ved brug af blod-vævs-koefficienter, men der modelleres ingen form for elimination, hverken metabolisering eller nyreudskillelse. På figur 6.2 ses det, hvorledes fortolkningen af thiopentals farmakokinetik ser ud, når vi be-

nytter MODEL 10.

Figur 6.2 viser MODEL 10 med samlet mængde stof i blod-compartment, de seks organ-compartment, muskel og bindevævs-compartment samt fedt-compartmentet. Skaleringen er valgt så den svarer til Price et al.s figur.

Det ses, at der er følgende forskelle:

Det akkumulerede stof i fedtvæv i MODEL 10 frigives efter ca. fire timer, hvorimod mængden af stof i fedtvævet hos Price et al. stiger over hele forløbet. Dette skyldes sandsynligvis, at der ikke modelleres nogen form for elimination. Desuden opnår muskler og bindevæv ikke en lige så høj andel af dosis i MODEL 10 som hos Price et al. og organerne i MODEL 10 frigiver ikke stof med samme hastighed som de optager det. Den største forskel er dog muskel- og bindevævskurven, idet der hos Price et al. i dette væv opnås en maksimal stofmængde på ca. 80% af dosis, hvor den i MODEL 10 kun er ca. 50%. Forklaringen er muligvis, at Price et al. har et compartment på 55,0 kg (heri er indeholdt ca. 5 kg skelet) mod MODEL 10's 36,3 kg. Afvigelsen mellem blod-kurvernes forløb indtil 1/4 minut skyldes, at der i MODEL 10 i modsætning til [Price et al. 1960] er modelleret injektion.

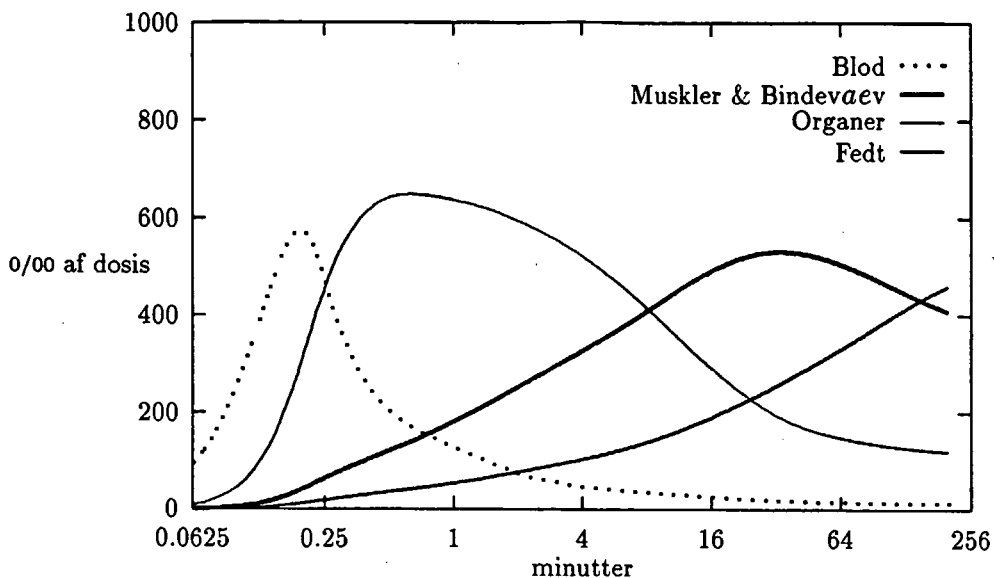
Der er følgende ligheder mellem de to figurer:

Den maksimale andel af stof i organerne er tilnærmelsesvis den samme. Også forløbet af blod-kurverne er stort set det samme efter injektionsperioden. Indtil 64 minutter er forløbene for fedt ens, men herefter er det tydeligt at der i MODEL 10 er taget højde for elimination.

Vi kan konkludere, at de to figurer i princippet ligner hinanden og at de individuelle afvigelser mellem kurvernes forløb formentlig skyldes dels, at der er forskelle i volumen af compartments og dels at Price et al. ikke modellerer elimination.

På figur 6.3 ses en simulering af MODEL 10 uden elimination. Det ses, at muskler og bindevæv tilsammen opnår en højere andel af dosis end når der modelleres elimination. Desuden vil fedt-compartmentets kurve have en fortløbende stigning, som ligner fedt-compartmentet i figur 6.1. Elimination har derfor en betydning for disse to kurvers udseende.

Det ses på figur 6.2, at der efter 240 minutter kun er ca. 60% af dosis tilbage i kroppen, hvor Price et al. på dette tidspunkt stadig har 100%



Figur 6.3: Den procentvise fordeling af stof i blod, muskler & bindevæv, organer og fedt i MODEL 10 uden metabolisering og nyreudskillelse. Injektion 1000 μmol over 15 sekunder.

tilbage pga. manglende modellering af elimination.

I afsnit 5.4 hvor vi lineariserede MODEL 10, kunne vi separere fire grupper af egenværdier svarende til fire eksponentielle henfaldskurver. For at undersøge ovenstående hypotese om proteinbinding og metaboliseringsrate lavede vi en ny linearisering med nedsat proteinbinding og forøget metabolisering. Med denne linearisering kunne vi stadig tydeligt separere fire grupper af egenværdier, og således ikke underbygge hypotesen.

6.4 Relevans af MODEL 10

Hvis man kun er interesseret i stofkoncentrationen i blodet, er datafitningsmodellerne tilstrækkelige, men for folk med farmakokinetisk interesse giver disse ingen fysiologisk forståelse. Er man derimod interesseret i en fysiologisk baseret model, da er Bischoff & Dedricks model og til dels Price et al.s model anvendelige. Selv om disse modeller ikke er så detaljerede mht. inddeling i compartments kan de beskrive koncentrationen i blod og de tre vævstyper tilstrækkelig godt.

MODEL 10 giver derudover mulighed for at få oplysninger om stofkoncentrationen andre steder end i blod-compartmentet og de tre vævstyper og giver dermed en mere detaljeret beskrivelse af stoffets fordeling i kroppen.

Vi har ikke fundet data for modellering af proteinbinding for andre stoffer end thiopental og fire andre barbiturater [Dedrick & Bischoff 1968]. Problemet med MODEL 10 er således, at den kun er umiddelbart anvendelig for barbiturater. Når de relevante data foreligger for andre grupper af intravenøse anæstetika, udgør dette imidlertid ikke længere et problem.

Kapitel 7

Konklusion

Første del af problemformuleringen omhandler hvilke modelantagelser, der ligger til grund for en modellering af en fysiologisk baseret farmakokinetisk model. Vores arbejde har vist, at vi kan dele vores modelantagelser op i tre forskellige kategorier.

Den første kategori var de modeltekniske antagelser, der var nødvendige for at modellere problemet med vores valg af modelredskab.

Den anden kategori bestod af de fysiologisk begrundede valg vi foretog undervejs i modelbygningen. Vi mener selv, at vi kun valgte at modellere sammenhænge der var teoretisk/fysiologisk velbegrundede, men selv om andre skulle have en anden fortolkning af den eksisterende teori, ville det i de fleste tilfælde ikke være vanskeligt at ændre antagelserne og udlede konsekvenserne i modellen.

Den tredje kategori af modelantagelser er den, der skyldes mangel på data. Denne type antagelser vil dog forsvinde i det øjeblik der foretages flere undersøgelser.

I anden del af problemformuleringen var spørgsmålet, hvor godt modellen korresponderer med eksisterende data. Vi finder, at der er en god overensstemmelse mellem vores model og de eksisterende modeller. Vi mener på denne baggrund, at vi kan konkludere at modellen er replikativ valid. Vores hypotese er, at modellen også besidder strukturel validitet.

Vi havde et ønske om at kunne etablere en forbindelse mellem datafitningsmodellerne og vores model og dermed delvist give datafitningsmodellerne en fysiologisk fortolkning. Det har dog ikke været muligt for os at finde en sådan forbindelse. Dette udelukker selvfølgelig ikke at den eksisterer, og at datafitningsmodellernes matematiske beskrivelse af systemet som et compartmentsystem kan fortolkes fysiologisk. Et argument for en sådan forbindelse er, at lineariseringen af MODEL 10 har vist, at man tilnærmelsesvis kan opfatte systemet som et lineært system. Dette understøtter brugen af datafitningsmodellerne, der netop beskriver systemet som løsninger til lineære differentiaalligninger. Vores hypotese er dog, at en sådan eventuel forbindelse mellem de fysiologiske compartments og datafitningsmodellernes compartments ikke vil kunne forklares fuldstændigt vha. matematik.

Litteraturliste

Abbott Laboratories

A professional guide to the use of PENTOTHAL Sodium Thiopental
1971

Bischoff, K.B. & Dedrick, R.L.

Thiopental Pharmacokinetics

Journal of Pharmaceutical Sciences, **57**, nr. 8, p1346- 1351, 1968

Brodie, B.B., Mark, L.C., Papper, E.M., Liaf, P.A., Bernstein, E. &
Rovenstine, E.A.

The Fate of Thiopental in Man and a Method for its Estimation in
Biological Material

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, **98**, p85-96,
1950

Brodie, B.B, Bernstein, E. & Mark, L.C.

The Role of Body Fat in Limiting the Duration of Action of Thiopental

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, **105**, p421-
426, 1952

Brodie, B.B., Burns, J.J., Mark, L.C., Lief, P.A., Bernstein, E. & Pap-
per, E.M.

The Fate of Pentobarbital in Man and a Method for its Estimation in
Biological Material

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, **109**, p26-34,
1953

Burch, P.G. & Stanski, D.R.

The Role of Metabolism and Protein Binding in Thiopental Anesthesia

Anesthesiology, **58**, p146-152, 1983

Christensen, J.H., Andreasen, F. & Jansen, J.A.
Pharmacokinetics of Thiopentone in a Group of Young Women and a
Group of Young Men
British Journal of Anaesthesia, **52**, p913-917, 1980

Christensen, J.H., Andreasen, F. & Jansen, J.A.
Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Thiopentone. A Compa-
rison between Young and Elderly Patients
Anaesthesia, **37**, p398-404, 1982

Davis, N.R. & Mapleson, W.W.
Structure and Quantification of a Physiological Model of the Distribu-
tion of Injected Agents and Inhaled Anaesthetics
British Journal of Anaesthesia, **53**, p399-405, 1981

Dedrick, R.L. & Bischoff, K.B.
Pharmacokinetics in Applications of the Artificial Kidney
Chemical engineering progress symposium series, **64**, nr. 84, p32-44,
1968

Eilertzen, L., Habekost, K., Røn, L. & Stender, S.
Opstilling og analyse af matematiske modeller, belyst ved modeller over
kørs foderoptagelse og -omsætning
IMFUFA tekst nr. 102, 1985

Ghoneim, M.M. & Van Hamme, M.J.
Pharmacokinetics of Thiopentone: Effects of Enflurane and Nitrous
Oxide Anaesthesia and Surgery
British Journal of Anaesthesia., **50**, p1237-1242, 1978

Gibaldi, M. & Perrier, D.
Pharmacokinetics, p92-103
2nd ed., Marcel Dekker Inc., 1982

Gillette, J.R.
Reversible Binding as a Complication in Relating the *In Vitro* Effect
of Drugs to their *In Vivo* Activity
Proceedings of the 2nd International Pharmacological Meeting, **4**, p9-
22, 1965

- Goldbaum, L.R. & Smith, P.K.
The Interaction of Barbiturates with Serum Albumin and its Possible Relation to their Disposition and Pharmacological Actions
Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics, **111**, p197-209, 1954
- Goldstein, A. & Aronow, L.
The Durations of Thiopental and Pentobarbital
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, **128**, p1-6, 1960
- Goodman, L.S. & Gilman, A.
The Pharmacological Basic of Therapeutics, kap. 8
4th edt., Macmillan, 1970
- Graham, J.D.P.
An Introduction to Human Pharmacology, p1-34
1st edt., Oxford University Press, 1979
- Henthorn, T.K., Avram, M.J. & Krejcie, T.C.
Intravascular Mixing and Drug Distribution: The concurrent Disposition of Thiopental and Indocyanine Green
Clinical Pharmacology & Therapeutics, **45**, nr. 1, p56-65, 1989
- Hinch, E.J.
Perturbations Methods, p15-18
1st edt., Oxford University Press, 1991
- Homer, T.D. & Stanski, D.R.
The Effect of Increasing Age on Thiopental Disposition and Anesthetic Requirement
Anesthesiology, **62**, p714-724, 1985
- Hull, C.J.
Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
British Journal of Anaesthesia, **51**, p579-594, 1979
- Hull, C.J., Van Beem, H.B.H., McLeod, K., Sibbald, A. & Watson, M.J.
A Pharmacodynamic Model for Pancuronium
British Journal of Anaesthesia, **50**, p1113-1123, 1978

Jacquez, J.A.

Compartmental Analysis in Biology and Medicine, pp1-20, 167-208, 275-277

2nd ed., The University of Michigan Press, 1985

Jacquez, J.A. & Simon, C.P.

Qualitative Theory of Compartmental Systems

SIAM-review, 35, nr. 1, p43-79, 1993

Jensen, P.F., Københavns Amtssygehus i Herlev, samtaler efterår 1993 og forår 1994

Jensen, P.F., Andersen, H.B., Nielsen, F.R. & Pedersen, S.A.

The Anaesthesia Simulator SOPHUS

Risø National Laboratory, Cognitive Systems Group, 1993

Juul, L. & Barington, T.

Farmakologi - et kompendium, p4-28

3.udg., FADLs Forlag, 1989

Lerou, J.G.C., Dirksen, R., Kolmer, H.H.B. & Booij, L.H.D.J.

A System Model for Closed-Circuit Inhalation Anesthesia

Anesthesiology, 75, p345-355, 1991

Lerou, J.G.C., Dirksen, R., Kolmer, H.H.B., Booij, L.H.D.J. & Borm, G.F.

A System Model for Closed-Circuit Inhalation Anesthesia II. Clinical Validation

Anesthesiology, 75, p230-237, 1991a

Lowe, H.J. & Ernst, E.A.

The Quantitative Practice of Anesthesia

Williams & Wilkins, 1981

Lægemiddelkataloget

1993

Mapleson, W.W.

An Electric Analogue for Uptake and Exchange of Inert Gases and other Agents

Journal of Applied Physiology, 18, p197-204, 1963

- Mapleson, W.W.
Circulation-time Models of the Uptake of Inhaled Anaesthetics and Data for Quantifying them
British Journal of Anaesthesia, **45**, p319-334, 1973
- Mark, L.C., Burns, J.J., Brand, L., Campomanes, C.I., Trousof, N., Papper, E.M. & Brodie, B.B.
The Passage of Thiobarbiturates and their Oxygen Analogs into Brain
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, **123**, p70-73, 1958]
- Musser, R.D. & O'Neill, J.
Pharmacology and Therapeutics, p424-425, p437-440
4th ed., Macmillan, 1969
- Nielsen, F.R., Risø, telefonsamtaler, forår 1994
- Olufsen, M, arbejdspapir, forår 1994
- Olufsen, M & Nielsen, O.M.
DISCO - discrete and continuous simulation in Turbo Pascal, vol. 3, user's guide
Roskilde University Center, 1993
- Price, H.L., Kovnat, P.J., Safer, J.N., Conner, E.H. & Price, M.L.
The Uptake of Thiopental by Body Tissues and its Relation to the Duration of Narcosis
Clinical Pharmacology and Therapeutics, **1**, nr. 1, p16-22, 1960
- Rubinow, S.I.
Introduction to Mathematical Biology, kap. 3
John Wiley & Sons, 1975
- Shen, D. & Gibaldi, M.
Critical Evaluation of Use of Effective Protein Fractions in developing Pharmacokinetic Models for Drug Distribution
Journal of Pharmaceutical Sciences, **63**, nr. 11, p1698-1703, 1974

Snyder, W.S., Cook, M.J., Karhausen, L.R., Nasset, E.S., Parry Howells, G. & Tipton, I.H.

Report of the Task Group on Reference Man

International Commission on Radiological Protection, No. 23, p273-285

1st ed., Pergamon Press, 1975

Steiner, S.H., Moor, M.J. & Bickel, M.H.

Kinetics of Distribution and Adipose Storage as a Function of Lipophilicity and Chemical Structure, I. Barbiturates

Drug Metabolism and Disposition, 19, nr. 1, p8-14, 1991

Vander, A.J., Sherman, J.H. & Luciano, D.S.

Human Physiology, kap.13

5th ed., McGraw-Hill Publishing Company, 1990

WHO model prescribing information

Drugs Used in Anesthesia, p19-20

Appendiks A

Bischoff & Dedricks ligninger

Dette appendix indeholder en beskrivelse af de ligninger der indgår i 4-compartmentmodellen i [Bischoff & Dedrick 1968].

Forklaringen på disse ligninger er indirekte gennemgået i kapitel 4 idet MODEL 10's ligninger tager udgangspunkt i Bischoff & Dedricks ligninger.

Massebalancen kan opstilles for hvert compartment.

Massebalance for blod-compartment

$$\begin{aligned} f_B V_B \frac{dC_B}{dt} + (1 - f_B) V_B \frac{dx_B}{dt} &= - Q_B (f_B C_B + (1 - f_B) x_B) \\ &+ Q_V (f_{VB} C_V + (1 - f_{VB}) x_{VB}) \\ &+ Q_L (f_{LB} C_L + (1 - f_{LB}) x_{LB}) \\ &+ Q_A (f_{AB} C_V + (1 - f_{AB}) x_{AB}) \\ &+ M \cdot g(t) \end{aligned}$$

Massebalance for organ-compartment

$$\begin{aligned} (f_{VB} V_{VB} + f_{VT} V_{VT}) \frac{dC_V}{dt} + (1 - f_{VB}) V_{VB} \frac{dx_{VB}}{dt} + (1 - f_{VT}) V_{VT} \frac{dx_{VT}}{dt} \\ = Q_V (f_B C_B + (1 - f_B) x_B - f_{VB} C_V - (1 - f_{VB}) x_{VB}) + r_V C_V \end{aligned}$$

Massebalance for bindevæv- og muskel-compartment

$$(f_{LB}V_{LB} + f_{LT}V_{LT}) \frac{dC_L}{dt} + (1 - f_{LB})V_{LB} \frac{dx_{LB}}{dt} + (1 - f_{LT})V_{LT} \frac{dx_{LT}}{dt} \\ = Q_L (f_B C_B + (1 - f_B)x_B - f_{LB}C_L - (1 - f_{LB})x_{LB})$$

Massebalance for fedt-compartment

$$(f_{AB}V_{AB} + f_{AT}V_{AT}) \frac{dC_A}{dt} + (1 - f_{AB})V_{AB} \frac{dx_{AB}}{dt} + (1 - f_{AT})V_{AT} \frac{dx_{AT}}{dt} \\ = Q_A (f_B C_B + (1 - f_B)x_B - f_{AB}C_A - (1 - f_{AB})x_{AB})$$

Desuden gælder det at:

$$r_V(C_V) = - \frac{k_V \cdot C_V}{K_{mV} + C_V}$$

$$x_B = \frac{B_1 \cdot K_1 \cdot C_B}{1 + K_1 \cdot C_B} + \frac{B_2 \cdot K_2 \cdot C_B}{1 + K_2 \cdot C_B}$$

$$x_{VT} = x_{VB} \equiv x_V = \frac{B_1 \cdot K_1 \cdot C_V}{1 + K_1 \cdot C_V} + \frac{B_2 \cdot K_2 \cdot C_V}{1 + K_2 \cdot C_V}$$

$$x_{LT} = x_{LB} \equiv x_L = \frac{B_1 \cdot K_1 \cdot C_L}{1 + K_1 \cdot C_L} + \frac{B_2 \cdot K_2 \cdot C_L}{1 + K_2 \cdot C_L}$$

$$x_{AB} = \frac{B_1 \cdot K_1 \cdot C_A}{1 + K_1 \cdot C_A} + \frac{B_2 \cdot K_2 \cdot C_A}{1 + K_2 \cdot C_A}$$

$$x_{AT} = B_A \cdot C_A$$

$$f_B = f_{VB} = f_{LB} = f_{AB}$$

$$g(t) = 30\lambda(\lambda \cdot t)^2 \cdot (1 - \lambda \cdot t)^2$$

Notation

B_A = fedtopløselighedskonstant i fedtvæv (dimensionsløs)

B_1, B_2 = proteinbindingssteder ($\mu\text{mol/l}$)

C = fri koncentration ($\mu\text{mol/l}$)

f = vandfraktion (dimensionsløs)

$g(t)$ = injektionsbeskrivende funktion (min^{-1})

k_V = metaboliseringsratekonstant eller maksimum rate ($\mu\text{mol/min}$)

K_{mV} = Michaelis-Menten konstant ($\mu\text{mol/l}$)

K_1, K_2 = proteinbindingslignevægtskonstanter ($1/\mu\text{mol}$)

M = mængde af injiceret stof (μmol)

Q = flowrate ($1/\text{min}$)

r_V = metaboliseringsrate ($\mu\text{mol/min}$)

t = tid (min)

x = bunden koncentration ($\mu\text{mol/kg}$)

V = volumen af compartment (l)

λ = reciprokke af injektionsvarighed (min^{-1})

Indices

A = adipose (fedt)

B = blood (blod)

L = lean (bindevæv)

V = viscera (organer)

AB = blod i ligevægt med fedtvæv

LB = blod i ligevægt med bindevæv

VB = blod i ligevægt med organer

AT = fedtvæv

LT = bindevævs-væv

VT = organvæv

Appendiks B

Programudskrift

Til at udføre simuleringerne af MODEL 10, har vi lavet nedenstående program. Det er implementeret i Turbo Pascal og benytter simuleringsværktøjet Disco, der er beskrevet i [Olufsen & Nielsen 1993].

```
Program model_10;
uses Crt, Graph, Plotf2, Simset, Concur, Simula, Disco;

TYPE
  Dynamics_ptr = ^Dynamics;           { Dynamics class }
  Dynamics = OBJECT(Continuous)
    procedure equations; virtual;
  end;

  Datacollection_ptr = ^Datacollection; { Plotter class }
  Datacollection = OBJECT (sample)
    procedure report; virtual;
  end;

CONST
  { Init Model konstanter }

  { volumen af væv i compartment i 1, [Davis \& Mapleson 1981]}
  Vt2 = 0.464;   { Lunger }
  Vt3 = 1.3;     { Hjerne }
  Vt4 = 0.27;   { Nyrer }
  Vt5 = 2.973;  { Lever, milt og mave-tarmkanal}
  Vt6 = 0.217;  { Resterende organer}
  Vt7 = 0.307;  { Hjerte }
  Vt8 = 26.773; { Muskler + blære + tunge }
  Vt9 = 8.182;  { Bindevæv + rødmærk + hud + andet}
  Vt10 = 14.786; { Fedtvæv }

  {Volumen af blodet i compartment i 1, [Davis \& Mapleson 1981, tabel 3]}
  Vb1 = 1.427;  { Blod + perifer shunt }
  Vb2 = 0.53;   { Lunger }
  Vb3 = 0.105;  { Hjerne }
  Vb4 = 0.051;  { Nyrer }
  Vb5 = 1.106;  { Lever, milt og mave-tarmkanal}
  Vb6 = 0.015;  { Resterende organer }
  Vb7 = 0.04;   { Hjerte }
```

```

Vb8 = 0.7;      { Muskler + blære + tunge , [Snyder et al.\ 1975]}
Vb9 = 0.653;    { Bindevæv + rødmarv + hud + andet - lunge}
Vb10 = 0.562;   { Fedtvæv }

{ vanddel af blod og væv - tal fra [Bischoff \& Dedrick 1968] og
                                     [Shen \& Gibaldi 1974]}

fb  = 1-0.0145; { Blod }
ft2 = 0.963;    { Lunger }
ft3 = 1-0.0212; { Hjerne }
ft4 = 1-0.0237; { Myrer }
ft5 = 1-0.0362; { Lever, milt og mave-tarmkanal }
ft6 = 0.963;    { Resterende organer }
ft7 = 1-0.0301; { Hjerter }
ft8 = 1-0.0175; { Muskler }
ft9 = 0.980;    { Bindevæv }
ft10 = 0.20;    { Fedtvæv }

{ Q er blodtilførsel i l/min. }
Q1 = 2*5.501 ;      { Der går 5.501 l/min ud af hvert hjertekammer }
Q2 = 5.501 ;
Q3 = 0.741 ;
Q4 = 1.221 ;
Q5 = 1.556 ;
Q6 = 0.228 ;
Q7 = 0.266 ;
Q8 = 0.590 ;
Q9 = 0.557 ;
Q10 = 0.342;

SimTime = 700;      { Samlet simulationstid i min }
InjVarighed = 0.5;  { Injektionsvarighed i min }
lambda = 1/InjVarighed; { 1/min }
M = 1000;           { dosis i mikro mol }
MaxY = 100;         { Max værdi på y-aksen }

Kd = -0.312;        { Nyreudskillelse }
kv = 26.5;          { Metabolisering, mikromol/min }
Kmv = 4;            { Metabolisering, mikromol/l }
B1 = 18400; B2 = 305000; { Bindingslignevægtskonstanter, l/mikromol }
K1 = 0.06; K2 = 0.000625; { Koncentration af bindingssteder, mikromol/l }
Ba = 100;           { Fedtopløselighedskonstant }

VAR
{ Model variable }

{ fri koncentration for hvert compartment }
C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10 : var_ptr;

{ bundet koncentration i blodet i de 10 compartments }
Xb1, Xb2, Xb3, Xb4, Xb5, Xb6, Xb7, Xb8, Xb9, Xb10 : var_ptr;

{ bunden koncentration i væv i de 10 compartments }
Xt2, Xt3, Xt4, Xt5, Xt6, Xt7, Xt8, Xt9, Xt10 : var_ptr;

inj: var_ptr;      { injektionsmængde for hver tidsfremskrivning }
acc: var_ptr;      { akkumuleret injektionsmængde }
dis: var_ptr;      { udskillelse }
rv : var_ptr;      { metabolisering }

{Langmuir variable}
dX1_dC1 : real;
dX2_dC2 : real;

```

```

dx3_dC3 : real;
dx4_dC4 : real;
dx5_dC5 : real;
dx6_dC6 : real;
dx7_dC7 : real;
dx8_dC8 : real;
dx9_dC9 : real;
dx10_dC10 : real;
dXt10_dC10 : real;

{ Program variable }
Flow      : Dynamics_ptr;
Collector : Datacollection_ptr;

{ Langmuir ligning: Sammenhæng mellem frit og bundet stof }
function Langmuir( c: real ): real;
begin
  Langmuir := (B1*K1*c)/(1+K1*c) + (B2*K2*c)/(1+K2*c);
end;

{ injektionsfunktion }
function g(t: real): real;
begin
  g := 30*lambda*sqr(lambda*t)*sqr(1-lambda*t);
end;

procedure Dynamics.equations;
begin
  { Simulering af Injektion }
  if time <= InjVarighed
  then inj^.state := M*g(time) else inj^.state := 0;
  acc^.rate := inj^.state;

  { Udskillelse i Nyre-compartment }
  dis^.state := Kd*C4^.state;

  { Metabolisering i Lever-compartment }
  rv^.state := -(kv * C5^.state)/(Kmv + C5^.state);

  { Blod-compartments ligning }
  dx1_dC1 := B1*K1/sqr(1+K1*C1^.state) + B2*K2/sqr(1+K2*C1^.state);
  C1^.rate :=
  (
    - Q1*(fb*C1^.state + (1-fb)*Xb1^.state)
    + Q2*(fb*C2^.state + (1-fb)*Xb2^.state)
    + Q3*(fb*C3^.state + (1-fb)*Xb3^.state)
    + Q4*(fb*C4^.state + (1-fb)*Xb4^.state)
    + Q5*(fb*C5^.state + (1-fb)*Xb5^.state)
    + Q6*(fb*C6^.state + (1-fb)*Xb6^.state)
    + Q7*(fb*C7^.state + (1-fb)*Xb7^.state)
    + Q8*(fb*C8^.state + (1-fb)*Xb8^.state)
    + Q9*(fb*C9^.state + (1-fb)*Xb9^.state)
    + Q10*(fb*C10^.state + (1-fb)*Xb10^.state)
    + inj^.state
  ) / ( Vb1*( fb+(1-fb)*dx1_dC1 ) );

  { Lunge-compartments ligning }
  dx2_dC2 := B1*K1/sqr(1+K1*C2^.state) + B2*K2/sqr(1+K2*C2^.state);
  C2^.rate :=

```

```

    ( Q2*( fb*(C1-.state-C2-.state) + (1-fb)*(Xb1-.state-Xb2-.state) ) )
  / ( fb*Vb2 + ft2*Vt2 + (1-fb)*Vb2*dX2_dc2 + (1-ft2)*Vt2*dX2_dc2 ) ;

{ Hjerne-compartments ligning }
dX3_dc3 := B1*K1/sqr(1+K1*C3-.state) + B2*K2/sqr(1+K2*C3-.state) ;
C3-.rate :=
  ( Q3*( fb*(C1-.state-C3-.state) + (1-fb)*(Xb1-.state-Xb3-.state) ) )
  / ( fb*Vb3 + ft3*Vt3 + (1-fb)*Vb3*dX3_dc3 + (1-ft3)*Vt3*dX3_dc3 ) ;

{ Nyre-compartments ligning }
dX4_dc4 := B1*K1/sqr(1+K1*C4-.state) + B2*K2/sqr(1+K2*C4-.state) ;
C4-.rate :=
  ( Q4*( fb*(C1-.state-C4-.state) + (1-fb)*(Xb1-.state-Xb4-.state) )
  + dis-.state )
  / ( fb*Vb4 + ft4*Vt4 + (1-fb)*Vb4*dX4_dc4 + (1-ft4)*Vt4*dX4_dc4 ) ;

{ Lever-compartments ligning }
dX5_dc5 := B1*K1/sqr(1+K1*C5-.state) + B2*K2/sqr(1+K2*C5-.state) ;
C5-.rate :=
  ( Q5*( fb*(C1-.state-C5-.state) + (1-fb)*(Xb1-.state-Xb5-.state) )
  + rv-.state )
  / ( fb*Vb5 + ft5*Vt5 + (1-fb)*Vb5*dX5_dc5 + (1-ft5)*Vt5*dX5_dc5 ) ;

{ Rest. organ-compartments ligning }
dX6_dc6 := B1*K1/sqr(1+K1*C6-.state) + B2*K2/sqr(1+K2*C6-.state) ;
C6-.rate :=
  ( Q6*( fb*(C1-.state-C6-.state) + (1-fb)*(Xb1-.state-Xb6-.state) ) )
  / ( fb*Vb6 + ft6*Vt6 + (1-fb)*Vb6*dX6_dc6 + (1-ft6)*Vt6*dX6_dc6 ) ;

{ Hjerter-compartments ligning }
dX7_dc7 := B1*K1/sqr(1+K1*C7-.state) + B2*K2/sqr(1+K2*C7-.state) ;
C7-.rate :=
  ( Q7*( fb*(C1-.state-C7-.state) + (1-fb)*(Xb1-.state-Xb7-.state) ) )
  / ( fb*Vb7 + ft7*Vt7 + (1-fb)*Vb7*dX7_dc7 + (1-ft7)*Vt7*dX7_dc7 ) ;

{ Muskler-compartments ligning }
dX8_dc8 := B1*K1/sqr(1+K1*C8-.state) + B2*K2/sqr(1+K2*C8-.state) ;
C8-.rate :=
  ( Q8*( fb*(C1-.state-C8-.state) + (1-fb)*(Xb1-.state-Xb8-.state) ) )
  / ( fb*Vb8 + ft8*Vt8 + (1-fb)*Vb8*dX8_dc8 + (1-ft8)*Vt8*dX8_dc8 ) ;

{ Bindevæv-compartments ligning }
dX9_dc9 := B1*K1/sqr(1+K1*C9-.state) + B2*K2/sqr(1+K2*C9-.state) ;
C9-.rate :=
  ( Q9*( fb*(C1-.state-C9-.state) + (1-fb)*(Xb1-.state-Xb9-.state) ) )
  / ( fb*Vb9 + ft9*Vt9 + (1-fb)*Vb9*dX9_dc9 + (1-ft9)*Vt9*dX9_dc9 ) ;

{ Fedtvæv-compartments ligning }
dXb10_dc10 := B1*K1/sqr(1+K1*C10-.state) + B2*K2/sqr(1+K2*C10-.state) ;
dXt10_dc10 := Ba;
C10-.rate :=
  ( Q10*( fb*(C1-.state-C10-.state) + (1-fb)*(Xb1-.state-Xb10-.state) ) )
  / ( fb*Vb10 + ft10*Vt10 + (1-fb)*Vb10*dXb10_dc10 + (1-ft10)*Vt10*dXt10_dc10 ) ;

```

```

{ Langmuir ligninger for hvert compartment }
Xb1^.state := Langmuir(C1^.state);

Xb2^.state := Langmuir(C2^.state);
Xt2^.state := Xb2^.state;

Xb3^.state := Langmuir(C3^.state);
Xt3^.state := Xb3^.state;

Xb4^.state := Langmuir(C4^.state);
Xt4^.state := Xb4^.state;

Xb5^.state := Langmuir(C5^.state);
Xt5^.state := Xb5^.state;

Xb6^.state := Langmuir(C6^.state);
Xt6^.state := Xb6^.state;

Xb7^.state := Langmuir(C7^.state);
Xt7^.state := Xb7^.state;

Xb8^.state := Langmuir(C8^.state);
Xt8^.state := Xb8^.state;

Xb9^.state := Langmuir(C9^.state);
Xt9^.state := Xb9^.state;

Xb10^.state := Langmuir(C10^.state);
Xt10^.state := Ba*C10^.state;

end; {end på equation}

procedure Datacollection.report;
begin
{
  plot('inj', time, inj^.state);
  plot('ACC', time, acc^.state); {}

  plot('total_blod',    time, (C1^.state*fb+Xb1^.state*(1-fb)), 'datafilnavn');
{ plot('total_lunge',    time, (C2^.state*ft2+Xt2^.state*(1-ft2)),    '' ); {}
{ plot('total_hjerne',   time, (C3^.state*ft3+Xt3^.state*(1-ft3)),    '' ); {}
{ plot('total_nyre',     time, (C4^.state*ft4+Xt4^.state*(1-ft4)),    '' ); {}
{ plot('total_lever',    time, (C5^.state*ft5+Xt5^.state*(1-ft5)),    '' ); {}
{ plot('total_rest',     time, (C6^.state*ft6+Xt6^.state*(1-ft6)),    '' ); {}
{ plot('total_hjerte',   time, (C7^.state*ft7+Xt7^.state*(1-ft7)),    '' ); {}
{ plot('total_muskler',  time, (C8^.state*ft8+Xt8^.state*(1-ft8)),    '' ); {}
{ plot('total_bindevæv', time, (C9^.state*ft9+Xt9^.state*(1-ft9)),    '' ); {}
{ plot('total_fedt',     time, (C10^.state*ft10+Xt10^.state*(1-ft10)), '' ); {}

end;

begin {main program}

  stack_size := 3000;      { For plotter }

{ integration := 'Runge_Kutta';      { integrationsmetode }
{ integration := 'Adams';            { benyt adams som integrasjonsteknik }
integration := 'Bulirsch-Stoer';    {}
dtmin := 1.0e-7;              { min step i integrationen }

```

```

dtmax := 1.0;           { max step i integrationen }
maxtolerance := 1.0e-2; { variables max andring pr step }

{ Init Model variable }
C1 := new(var_ptr, init(0));      C1^.start;
C2 := new(var_ptr, init(0));      C2^.start;
C3 := new(var_ptr, init(0));      C3^.start;
C4 := new(var_ptr, init(0));      C4^.start;
C5 := new(var_ptr, init(0));      C5^.start;
C6 := new(var_ptr, init(0));      C6^.start;
C7 := new(var_ptr, init(0));      C7^.start;
C8 := new(var_ptr, init(0));      C8^.start;
C9 := new(var_ptr, init(0));      C9^.start;
C10 := new(var_ptr, init(0));     C10^.start;

Xb1 := new ( var_ptr, init(0) );  Xb1^.start;
Xb2 := new ( var_ptr, init(0) );  Xb2^.start;
Xb3 := new ( var_ptr, init(0) );  Xb3^.start;
Xb4 := new ( var_ptr, init(0) );  Xb4^.start;
Xb5 := new ( var_ptr, init(0) );  Xb5^.start;
Xb6 := new ( var_ptr, init(0) );  Xb6^.start;
Xb7 := new ( var_ptr, init(0) );  Xb7^.start;
Xb8 := new ( var_ptr, init(0) );  Xb8^.start;
Xb9 := new ( var_ptr, init(0) );  Xb9^.start;
Xb10 := new ( var_ptr, init(0) ); Xb10^.start;

Xt2 := new ( var_ptr, init(0) );  Xt2^.start;
Xt3 := new ( var_ptr, init(0) );  Xt3^.start;
Xt4 := new ( var_ptr, init(0) );  Xt4^.start;
Xt5 := new ( var_ptr, init(0) );  Xt5^.start;
Xt6 := new ( var_ptr, init(0) );  Xt6^.start;
Xt7 := new ( var_ptr, init(0) );  Xt7^.start;
Xt8 := new ( var_ptr, init(0) );  Xt8^.start;
Xt9 := new ( var_ptr, init(0) );  Xt9^.start;
Xt10 := new ( var_ptr, init(0) ); Xt10^.start;

inj := new ( var_ptr, init(0) );  inj^.start;
acc := new ( var_ptr, init(0) );  acc^.start;
dis := new ( var_ptr, init(0) );  dis^.start;
rv := new ( var_ptr, init(0) );   rv^.start;

{ Init Program variable }
Flow := new ( Dynamics_ptr, init );
Flow^.start;
Collector := new (Datacollection_ptr, init);
Collector^.setfrequency( 1 );
Collector^.start;

{ Start simuleringen }
setscreenplot( SimTime, 'minutter', MaxY, 'microMol/l', Lin );
hold( SimTime );
stopscreenplot;

end.

```

Liste over tidligere udkomne tekster
tilsendes gerne. Henvendelse herom kan
ske til IMFUFA's sekretariat
tlf. 46 75 77 11 lokal 2263

-
- 217/92 "Two papers on APPLICATIONS AND MODELLING
IN THE MATHEMATICS CURRICULUM"
by: Mogens Niss
- 218/92 "A Three-Square Theorem"
by: Lars Kadison
- 219/92 "RUPNOK - stationær strømning i elastiske rør"
af: Anja Boisen, Karen Birkelund, Mette Olufsen
Vejleder: Jesper Larsen
- 220/92 "Automatisk diagnosticering i digitale kredsløb"
af: Bjørn Christensen, Ole Møller Nielsen
Vejleder: Stig Andur Pedersen
- 221/92 "A BUNDLE VALUED RADON TRANSFORM, WITH
APPLICATIONS TO INVARIANT WAVE EQUATIONS"
by: Thomas P. Branson, Gestur Olafsson and
Henrik Schlichtkrull
- 222/92 On the Representations of some Infinite Dimensional
Groups and Algebras Related to Quantum Physics
by: Johnny T. Ottesen
- 223/92 THE FUNCTIONAL DETERMINANT
by: Thomas P. Branson
- 224/92 UNIVERSAL AC CONDUCTIVITY OF NON-METALLIC SOLIDS AT
LOW TEMPERATURES
by: Jeppe C. Dyre
- 225/92 "HATMODELLEN" Impedansspektroskopi i ultrarent
en-krystallinsk silicium
af: Anja Boisen, Anders Gorm Larsen, Jesper Varmer,
Johannes K. Nielsen, Kit R. Hansen, Peter Bøggild
og Thomas Hougaard
Vejleder: Petr Viscor
- 226/92 "METHODS AND MODELS FOR ESTIMATING THE GLOBAL
CIRCULATION OF SELECTED EMISSIONS FROM ENERGY
CONVERSION"
by: Bent Sørensen
- 227/92 "Computersimulering og fysik"
af: Per M.Hansen, Steffen Holm,
Peter Maibom, Mads K. Dall Petersen,
Pernille Postgaard, Thomas B.Schrøder,
Ivar P. Zeck
Vejleder: Peder Voetmann-Christiansen
- 228/92 "Teknologi og historie"
Fire artikler af:
Mogens Niss, Jens Høyrup, Ib Thiersen,
Hans Hedal
- 229/92 "Masser af information uden betydning"
En diskussion af informationsteorien
i Tor Nørretranders' "Mærk Verden" og
en skitse til et alternativ baseret
på andenordens kybernetik og semiotik.
af: Søren Brier
- 230/92 "Vinklens tredeling - et klassisk
problem"
et matematisk projekt af
Karen Birkelund, Bjørn Christensen
Vejleder: Johnny Ottesen
- 231A/92 "Elektrondiffusion i silicium - en
matematisk model"
af: Jesper Voetmann, Karen Birkelund,
Mette Olufsen, Ole Møller Nielsen
Vejledere: Johnny Ottesen, H.B.Hansen
- 231B/92 "Elektrondiffusion i silicium - en
matematisk model" Kildetekster
af: Jesper Voetmann, Karen Birkelund,
Mette Olufsen, Ole Møller Nielsen
Vejledere: Johnny Ottesen, H.B.Hansen
- 232/92 "Undersøgelse om den simultane opdagelse
af energiens bevarelse og isærdeles om
de af Mayer, Colding, Joule og Helmholtz
udførte arbejder"
af: L.Arleth, G.I.Dybkjær, M.T.Østergård
Vejleder: Dorthe Posselt
- 233/92 "The effect of age-dependent host
mortality on the dynamics of an endemic
disease and
Instability in an SIR-model with age-
dependent susceptibility
by: Viggo Andreasen
- 234/92 "THE FUNCTIONAL DETERMINANT OF A FOUR-DIMENSIONAL
BOUNDARY VALUE PROBLEM"
by: Thomas P. Branson and Peter B. Gilkey
- 235/92 OVERFLADESTRUKTUR OG POREUDVIKLING AF KOKS
- Modul 3 fysik projekt -
af: Thomas Jessen
-

- 236a/93 INTRODUKTION TIL KVANTE HALL EFFEKTEN
af: Anja Boisen, Peter Bøggild
Vejleder: Peder Voetmann Christiansen
Erland Brun Hansen
- 236b/93 STRØMSSAMMENBRUD AF KVANTE HALL EFFEKTEN
af: Anja Boisen, Peter Bøggild
Vejleder: Peder Voetmann Christiansen
Erland Brun Hansen
- 237/93 The Wedderburn principal theorem and Shukla cohomology
af: Lars Kadison
- 238/93 SEMIOTIK OG SYSTEMEGENSKABER (2)
Vektorbånd og tensorer
af: Peder Voetmann Christiansen
- 239/93 Valgsystemer - Modelbygning og analyse Matematik 2. modul
af: Charlotte Gjerrild, Jane Hansen, Maria Hermannsson, Allan Jørgensen, Ragna Clauson-Kaas, Poul Lützen
Vejleder: Mogens Niss
- 240/93 Patologiske eksempler. Om sære matematiske fisks betydning for den matematiske udvikling
af: Claus Dråby, Jørn Skov Hansen, Runa Ulsøe Johansen, Peter Meibom, Johannes Kristoffer Nielsen
Vejleder: Mogens Niss
- 241/93 FOTOVOLTAISK STATUSNOTAT 1
af: Bent Sørensen
- 242/93 Brovedligeholdelse - bevar mig vel
Analyse af Vejdirektoratets model for optimering af broreparationer
af: Linda Kyndlev, Kare Fundal, Kamma Tulinius, Ivar Zeck
Vejleder: Jesper Larsen
- 243/93 TANKEEKSPERIMENTER I FYSIKKEN
Et 1.modul fysikprojekt
af: Karen Birkelund, Stine Sofia Korremann
Vejleder: Dorthe Posselt
- 244/93 RADONTRANSFORMATIONEN og dens anvendelse i CT-scanning
Projekt rapport
af: Trine Andreassen, Tine Guldager Christiansen, Nina Skov Hansen og Christine Iversen
Vejledere: Gestur Olafsson og Jesper Larsen
- 245a+b/93 Time-Of-Flight målinger på krystallinske halvledere
Specialerapport
af: Linda Szkotak Jensen og Lise Odgaard Gade
Vejledere: Petr Viscor og Niels Boye Olsen
- 246/93 HVERDAGSVIDEN OG MATEMATIK - LÆREPROCESSER I SKOLEN
af: Lena Lindenskov, Statens Humanistiske Forskningsråd, RUC, IMFUFA
- 247/93 UNIVERSAL LOW TEMPERATURE AC CONDUCTIVITY OF MACROSCOPICALLY DISORDERED NON-METALS
by: Jeppe C. Dyre
- 248/93 DIRAC OPERATORS AND MANIFOLDS WITH BOUNDARY
by: B. Booss-Bavnbek, K.P.Wojciechowski
- 249/93 Perspectives on Teichmüller and the Jahresbericht Addendum to Schappacher, Scholz, et al.
by: B. Booss-Bavnbek
With comments by W.Abikoff, L.Ahlfors, J.Cerf, P.J.Davis, W.Fuchs, F.P.Gardiner, J.Jost, J.-P.Kahane, R.Lohan, L.Lorch, J.Radkau and T.Söderqvist
- 250/93 EULER OG BOLZANO - MATEMATISK ANALYSE SET I ET VIDENSKABSTEORETISK PERSPEKTIV
Projekt rapport af: Anja Juul, Lone Michelsen, Tomas Højgård Jensen
Vejleder: Stig Andur Pedersen
- 251/93 Genotypic Proportions in Hybrid Zones
by: Freddy Bugge Christiansen, Viggo Andreassen and Ebbe Thue Poulsen
- 252/93 MODELLERING AF TILFÆLDIGE FÆNOMENER
Projekt rapport af: Birthe Friis, Lisbeth Helmgård, Kristina Charlotte Jakobsen, Marina Mosbæk Johannessen, Lotte Ludvigsen, Mette Hass Nielsen
- 253/93 Kuglepakning
Teori og model
af: Lise Arleth, Kåre Fundal, Nils Kruse
Vejleder: Mogens Niss
- 254/93 Regressionsanalyse
Materiale til et statistikkursus
af: Jørgen Larsen
- 255/93 TID & BETINGET UAFHÆNGIGHED
af: Peter Harremoës
- 256/93 Determination of the Frequency Dependent Bulk Modulus of Liquids Using a Piezoelectric Spherical Shell (Preprint)
by: T. Christensen and N.B.Olsen
- 257/93 Modellering af dispersion i piezoelektriske keramikker
af: Pernille Postgaard, Jannik Rasmussen, Christina Specht, Mikko Østergaard
Vejleder: Tage Christensen
- 258/93 Supplerende kursusermateriale til "Lineære strukturer fra algebra og analyse"
af: Mogens Brun Beesfelt
- 259/93 STUDIES OF AC HOPPING CONDUCTION AT LOW TEMPERATURES
by: Jeppe C. Dyre
- 260/93 PARTITIONED MANIFOLDS AND INVARIANTS IN DIMENSIONS 2, 3, AND 4
by: B. Booss-Bavnbek, K.P.Wojciechowski

- 261/93 OPGAVESAMLING
Bredde-kursus i Fysik
Eksamensopgaver fra 1976-93
- 262/93 Separability and the Jones
Polynomial
by: Lars Kadison
- 263/93 Supplerende kursusmateriale til
"Lineære strukturer fra algebra
og analyse" II
af: Mogens Brun Heefelt
- 264/93 FOTOVOLTAISK STATUSNOTAT 2
af: Bent Sørensen
-
- 265/94 SPHERICAL FUNCTIONS ON ORDERED
SYMMETRIC SPACES
To Sigurdur Helgason on his
sixtyfifth birthday
by: Jacques Faraut, Joachim Hilgert
and Gestur Olafsson
- 266/94 Kommensurabilitets-oscillationer i
laterale supergitre
Fysikspeciale af: Anja Boisen,
Peter Bøggild, Karen Birkelund
Vejledere: Rafael Taboryski, Poul Erik
Lindelof, Peder Voetmann Christiansen
- 267/94 Kom til kort med matematik på
Eksperimentarium - Et forslag til en
opstilling
af: Charlotte Gjerrild, Jane Hansen
Vejleder: Bernhelm Booss-Bavnbek
- 268/94 Life is like a sewer ...
Et projekt om modellering af aorta via
en model for strømning i kloakrør
af: Anders Marcussen, Anne C. Nilsson,
Lone Michelsen, Per M. Hansen
Vejleder: Jesper Larsen
- 269/94 Dimensionsanalyse en introduktion
metaprojekt, fysik
af: Tine Guldager Christiansen,
Ken Andersen, Nikolaj Hermann,
Jannik Rasmussen
Vejleder: Jens Højgaard Jensen
- 270/94 THE IMAGE OF THE ENVELOPING ALGEBRA
AND IRREDUCIBILITY OF INDUCED REPRESENTATIONS OF EXPONENTIAL LIE GROUPS
by: Jacob Jacobsen
- 271/94 Matematikken i Fysikken.
Opdaget eller opfundet
NAT-BAS-projekt
vejleder: Jens Højgaard Jensen
- 272/94 Tradition og fornyelse
Det praktiske elevarbejde i gymnasiets
fysikundervisning, 1907-1988
af: Kristian Hoppe og Jeppe Guldager
Vejledning: Karin Beyer og Nils Hybel
- 273/94 Model for kort- og mellemdistanceløb
Verifikation af model
af: Lise Fabricius Christensen, Helle Pilemann,
Bettina Sørensen
Vejleder: Mette Olufsen
- 274/94 MODEL 10 - en matematisk model af intravenøse
anæstetikas farmakokinetik
3. modul matematik, forår 1994
af: Trine Andreasen, Bjørn Christensen, Christine
Green, Anja Skjoldborg Hansen. Lisbeth
Helmgaard
Vejledere: Viggo Andreasen & Jesper Larsen
- 275/94 Perspectives on Teichmüller and the Jahresbericht
2nd Edition
by: Bernhelm Booss-Bavnbek
- 276/94 Dispersionsmodellering
Projektrapport 1. modul
af: Gitte Andersen, Rehannah Borup, Lisbeth Friis,
Per Gregersen, Kristina Vejre
Vejleder: Bernhelm Booss-Bavnbek
- 277/94 PROJEKTARBEJDSPÆDAGOGIK - Om tre tolkninger af
problemorienteret projektarbejde
af: Claus Flensted Behrens, Frederik Voetmann
Christiansen, Jørn Skov Hansen, Thomas
Thingstrup
Vejleder: Jens Højgaard Jensen
- 278/94 The Models Underlying the Anaesthesia
Simulator Sophus
by: Mette Olufsen(Math-Tech), Finn Nielsen
(RISØ National Laboratory), Per Føge Jensen
(Herlev University Hospital), Stig Andur
Pedersen (Roskilde University)
- 279/94 Description of a method of measuring the shear
modulus of supercooled liquids and a comparison
of their thermal and mechanical response
functions.
af: Tage Christensen
- 280/94 A Course in Projective Geometry
by Lars Kadison and Matthias T. Kromann
- 281/94 Modellering af Det Cardiovasculære System med
Neural Puls kontrol
Projektrapport udarbejdet af:
Stefan Frello, Runa Ulsøe Johansen,
Michael Poul Curt Hansen, Klaus Dahl Jensen
Vejleder: Viggo Andreasen
- 282/94 Parallell algoritmer
af: Erwin Dan Nielsen, Jan Danielsen,
Niels Bo Johansen

- 283/94 Grænser for tilfældighed
(en kaotisk talgenerator).
af: Erwin Dan Nielsen og Niels Bo Johansen
- 284/94 Det er ikke til at se det, hvis man ikke
lige ve' det!
Gymnasie matematikkens begrundelsesproblem
En specialerapport af Peter Hauge Jensen
og Linda Kyndlev
Vejleder: Mogens Niss
- 285/94 Slow coevolution of a viral pathogen and
its diploid host
by: Viggo Andreassen and
Freddy B. Christiansen
- 286/94 The energy master equation: A low-temperature
approximation to Bässler's random walk model
by: Jeppe C. Dyre
- 287/94 A Statistical Mechanical Approximation for the
Calculation of Time Auto-Correlation Functions
by: Jeppe C. Dyre
- 288/95 PROGRESS IN WIND ENERGY UTILIZATION
by: Bent Sørensen
- 289/95 Universal Time-Dependence of the Mean-Square
Displacement in Extremely Rugged Energy
Landscapes with Equal Minima
by: Jeppe C. Dyre and Jacob Jacobsen
- 290/95 Modellering af uregelmæssige bølger
Et 3.modul matematik projekt
af: Anders Marcussen, Anne Charlotte Nilsson,
Lone Michelsen, Per Mørkegaard Hansen
Vejleder: Jesper Larsen
- 291/95 1st Annual Report from the project
LIFE-CYCLE ANALYSIS OF THE TOTAL DANISH
ENERGY SYSTEM
an example of using methods developed for the
OECD/IEA and the US/EU fuel cycle externality study
by: Bent Sørensen
- 292/95 Fotovoltaisk Statusnotat 3
af: Bent Sørensen
- 293/95 Geometridiskussionen - hvor blev den af?
af: Lotte Ludvigsen & Jens Frandsen
Vejleder: Anders Madsen
- 294/95 Universets udvidelse -
et metaprojekt
Af: Jesper Duellund og Birthe Friis
Vejleder: Ib Lundgaard Rasmussen
- 295/95 A Review of Mathematical Modeling of the
Controlled Cardiovascular System
By: Johnny T. Ottesen
- 296/95 RETIKULER den klassiske mekanik
af: Peder Voetmann Christiansen
- 297/95 A fluid-dynamical model of the aorta with
bifurcations
by: Mette Olufsen and Johnny Ottesen
- 298/95 Mordet på Schrödingers kat - et metaprojekt om
to fortolkninger af kvantemekanikken
af: Maria Hermannsson, Sebastian Horst,
Christina Specht
Vejledere: Jeppe Dyre og Peder Voetmann Christiansen
- 299/95 ADAM under figenbladet - et kig på en samfunds-
videnskabelig matematisk model
Et matematisk modelprojekt
af: Claus Dræby, Michael Hansen, Tomas Højgård Jensen
Vejleder: Jørgen Larsen
- 300/95 Scenarios for Greenhouse Warming Mitigation
by: Bent Sørensen
- 301/95 TOK Modellering af træers vækst under påvirkning
af ozon
af: Glenn Møller-Holst, Marina Johannessen, Birthe
Nielsen og Bettina Sørensen
Vejleder: Jesper Larsen
- 302/95 KOMPRESSORER - Analyse af en matematisk model for
aksialkompressorer
Projektrapport af: Stine Bøggild, Jakob Hilmer,
Pernille Postgaard
Vejleder: Viggo Andreassen
- 303/95 Masterlignings-modeller af Glasovergangen
Termisk-Mekanisk Relaksation
Specialerapport udarbejdet af:
Johannes K. Nielsen, Klaus Dahl Jensen
Vejledere: Jeppe C. Dyre, Jørgen Larsen
- 304a/95 STATISTIKNOTER Simple binomialfordelingsmodeller
af: Jørgen Larsen
- 304b/95 STATISTIKNOTER Simple normalfordelingsmodeller
af: Jørgen Larsen
- 304c/95 STATISTIKNOTER Simple Poissonfordelingsmodeller
af: Jørgen Larsen
- 304d/95 STATISTIKNOTER Simple multinomialfordelingsmodeller
af: Jørgen Larsen
- 304e/95 STATISTIKNOTER Mindre matematisk-statistisk opslagsværk
indeholdende bl.a. ordforklaringer, resuméer og
tabeller
af: Jørgen Larsen

- 305/95 The Maslov Index:
A Functional Analytical Definition
And The Spectral Flow Formula
By: B. Booss-Bavnbek, K. Furutani
- 306/95 Goals of mathematics teaching
Preprint of a chapter for the forthcoming International Handbook of Mathematics Education (Alan J. Bishop, ed)
By: Mogens Niss
- 307/95 Habit Formation and the Thirdness of Signs
Presented at the semiotic symposium
The Emergence of Codes and Intensions as a Basis of Sign Processes
By: Peder Voetmann Christiansen
- 308/95 Metaforer i Fysikken
af: Marianne Wilcken Ejerregaard, Frederik Voetmann Christiansen, Jørn Skov Hansen, Klaus Dahl Jensen, Ole Schmidt
Vejledere: Peder Voetmann Christiansen og Petr Viscor
- 309/95 Tiden og Tanken
En undersøgelse af begrebsverdenen Matematik udført ved hjælp af en analogi med tid
af: Anita Stark og Randi Petersen
Vejleder: Bernhelm Booss-Bavnbek
- 310/96 Kursusmateriale til "Lineære strukturer fra algebra og analyse" (E1)
af: Mogens Brun Heefelt
- 311/96 2nd Annual Report from the project
LIFE-CYCLE ANALYSIS OF THE TOTAL DANISH ENERGY SYSTEM
by: Hélène Connor-Lajambe, Bernd Kuemmel, Stefan Krüger Nielsen, Bent Sørensen
- 312/96 Grassmannian and Chiral Anomaly
by: B. Booss-Bavnbek, K.P. Wojciechowski
- 313/96 THE IRREDUCIBILITY OF CHANCE AND THE OPENNESS OF THE FUTURE
The Logical Function of Idealism in Peirce's Philosophy of Nature
By: Helmut Pape, University of Hannover
- 314/96 Feedback Regulation of Mammalian Cardiovascular System
By: Johnny T. Ottesen
- 315/96 "Rejsen til tidens indre" - Udarbejdelse af et manuskript til en fjernsynsudsendelse + manuskript
af: Gunhild Hune og Karina Goyle
Vejledere: Peder Voetmann Christiansen og Bruno Ingemann
- 316/96 Plasmaoscillation i natriumklynger
Specialerapport af: Peter Meibom, Mikko Østergård
Vejledere: Jeppe Dyre & Jørn Borggreen
- 317/96 Poincaré og symplektiske algoritmer
af: Ulla Rasmussen
Vejleder: Anders Madsen
- 318/96 Modelling the Respiratory System
by: Tine Guldager Christiansen, Claus Dræby
Supervisors: Viggo Andreasen, Michael Danielsen
- 319/96 Externality Estimation of Greenhouse Warming Impacts
by: Bent Sørensen