

Dosering af anæstesistoffer

Køreplan

1 Formål

Formålet med opgaven er at undersøge hvordan man kan opnå kendskab til koncentrationen af anæstesistoffer i vævet på en person under bedøvelse på baggrund af koncentrationen af stofferne i blodet. Stofferne virker nemlig i vævet, men de måles simplest i blodet. Desuden skal det undersøges, hvordan denne viden kan benyttes til at bestemme en doseringsstrategi, der holder koncentrationen af anæstesistoffet konstant i vævet under en operation.

2 Baggrund

En lang række bedøvelsesstoffer (anæstetika), der anvendes til narkose (anæstesi), indsprøjtes direkte i blodbanen eller indåndes og føres derefter gennem lungerne ind i blodbanen. Anæstesistofferne transporteres derefter med blodet rundt i kroppen, hvor de dels opløses i fedtvævet, dels bindes til proteiner i de enkelte organer. Stoffet udskilles enten direkte gennem udåndingsluft, sved og urin, eller det nedbrydes til andre stoffer, der kan udskilles.

Formålet med indsprøjtning af anæstesistoffer er primært at påvirke hjernen, og vores

hovedinteresse er derfor at forstå, hvor meget af stoffet der når hjernen, og hvad koncentrationen bliver i hjernen gennem anæstesi-perioden. Der skal nemlig være en vis minimal koncentration til stede i hjernen for at sikre, at patienten er uden bevidsthed. Af hensyn til patientens helbred er det endvidere vigtigt, at bedøvelsen ikke varer længere end højst nødvendigt, og at der benyttes mindst muligt anæstetika. Vi ønsker altså at kunne beskrive koncentrationen af anæstesistoffet som funktion af tiden.

Situationen kompliceres imidlertid af, at anæstesistoffet også optages i andre dele af kroppen, og at dette stof frigives til blodet, samtidig med at stoffet udskilles fra blodbanen. Vi må derfor beskrive optagelsen og udskillelsen i hele kroppen.

Det er naturligvis ikke muligt – eller i hvert fald meget svært – at måle koncentrationen af anæstesistoffer alle steder i kroppen. Den eksperimentelle beskrivelse af lægemidlers *farmakokinetik* består derfor oftest af en kurve, der viser, hvordan logaritmen til stofkoncentrationen i blodbanen ændres som funktion af tiden.

| Tid / [timer] | Koncentration / [$\mu\text{g/l}$] |
|---------------|-------------------------------------|
| 0.0 | 846 |
| 0.1 | 591 |
| 0.2 | 468 |
| 0.3 | 385 |
| 0.4 | 374 |
| 0.5 | 325 |
| 1.0 | 229 |
| 1.5 | 183 |
| 2.0 | 166 |
| 2.5 | 132 |
| 3.0 | 106 |
| 3.5 | 83 |
| 4.0 | 70 |
| 4.5 | 58 |

Tabel 1: Koncentrationen af pankuron i blodet i tiden. Data hentet fra [1].

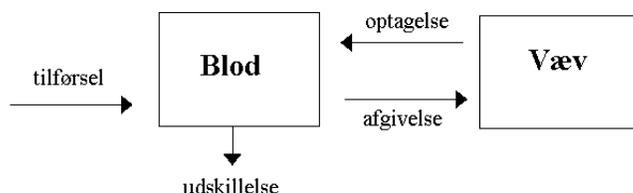
Tabel 1 viser koncentrationen i blodet af det muskelafslappende stof pankuron, målt for en patient gennem et narkoseforløb, når den indsprøjtede stofmængde er 4,4 mg. Indsprøjtningen foretages for at forhindre spjæt under operationen.

Ved starttidspunktet $t = 0$ indsprøjtes en stofmængde m i blodet. Nogle få hjerteslag (10–20) er nok til at sikre, at stoffet er godt opløst i hele blodmængden, sådan at koncentrationen i blodet bliver $c_0 = m/V_b$, hvor V_b er det totale blodvolumen (for en voksen er $V_b \approx 5,2$ liter). Man kan antage, at optagelsen af anæstesistoffet i vævet (anæstesi-stoffer opløses typisk i fedtvævet) sker med en hastighed, der er proportional med koncentrationen i blodbanen. Samt at stoffet frigives fra vævet til blodbanen med en hastighed, der er proportional med koncentrationen i vævet. Derudover foregår der en udskillelse fra blodet (via urin og sved) og en nedbrydning i blodet. Nedbrydningen er naturligvis en kompliceret proces, der involverer forskellige (bio-)kemiske reaktioner, men i almindelighed vil mængden af anæstesistof være lav i forhold til mængden af de øvrige stoffer, der skal være til stede,

for at nedbrydningen kan finde sted. Vi antager her, at både udskillelsesstrømmen og nedbrydningsstrømmen er proportionale med koncentrationen af stoffet i blodet.

1. Lav en kurve, som svarer til den lægerne plejer at benytte (jf. Tabel 1). Benyt også et plot, der direkte viser koncentrationen som funktion af tiden. Overvej om kurven er realistisk og vurder hvilke typer af de sædvanlige, velkendte funktioner, der ser ud til at beskrive det tidlige forløb.

3 En to-kompartimentmodel



Figur 1: Et diagram for en to-kompartimentmodel for indholdet af pankuron i blodet og i vævet

I det følgende vil vi opstille, hvad der benævnes en to-kompartimentmodel for anæstetistoffets fordeling i kroppen. Det vil sige, at vi opstiller en model, der sammenkobler ændringen af koncentrationerne c_b og c_v af anæstetistoffet i henholdsvis blodet og i vævet, jvf. fig. 1. Til det formål indfører vi rumfangene V_b og V_v af henholdsvis blodvæsken og vævsvæsken. Vi forestiller os nu, at der foregår en udskillelse af noget af anæstetistoffet fra blodvæsken gennem urinen. Volumenstrømningshastigheden ved udskillelsen af urinen fra blodet kaldes F_1 . Gennem et venedrop tilføres blodet en fysiologisk saltvandsopløsning, således at blodets væskerumfang V_b kan regnes for konstant. Endvidere vil blodet optage væske fra det omgivende væv, ligesom det vil afgive væske til det omgivende væv. Denne udveksling foregår i begge retninger med samme volumenstrømningshastighed F_2 , se fig. 1. Volumenstrømningshastighederne F_1 og F_2 regnes for konstante i tiden. Nedbrydningen af anæstetistoffet tænkes at foregå i blodet med en hastighed, der er proportional med koncentrationen. Denne nedbrydning kan derfor indregnes i udskillelsen gennem urinen. For at simplificere modellen antages det, at de to rumfang V_b og V_v er konstante i tiden.

2. Gør rede for, at man under antagelserne ovenfor, kan opskrive følgende system af differentialligninger for koncentrationen c_b i blodet og koncentrationen c_v i vævet:

$$\begin{aligned} dc_b dt &= -a_1 c_b - a_2 c_b + a_2 c_v, \\ dc_v dt &= w a_2 c_b - w a_2 c_v, \end{aligned} \tag{1}$$

hvor a_1 , a_2 og w er konstanter, og udtryk konstanterne a_1 , a_2 og w ved V_b , V_v , F_1 og F_2 .

3. Opstil udtryk for egenverdierne for matricen

$$\begin{bmatrix} -(a_1 + a_2) & a_2 \\ wa_2 & -wa_2 \end{bmatrix} \quad (2)$$

ved konstanterne a_1 , a_2 og w .

Kan man ud fra de opstillede udtryk sige noget om den generelle form af løsningerne til (1)?

Hvordan stemmer dette overens med de opgivne data i Tabel 1?

4. Overvej rimelige begyndelsesbetingelser for systemet (1) og angiv den generelle løsning til systemet (brug for eksempel **SymPy**).
Vink: Indfør egenverdierne λ_1 og λ_2 som parametre for overskuelighedens skyld.

4 Bestemmelse af parametre

Modellen (1) indeholder et antal ukendte parametre, som nu skal estimeres ud fra de i Tabel 1 angivne data.

5. Overvej metoder til at bestemme konstanterne a_1 , a_2 og w på basis af målte data, dvs. de målte værdier af koncentrationen c_b i blodet. Find hermed passende værdier af a_1 , a_2 og w .
Overvej, om disse værdier er rimelige (se evt. i litteraturen - eller spørg en ekspert).

Når man som her skal “kalibrere” en given model, benytter man for eksempel et “mål” for fejlen mellem model og målte data på formen

$$E = \left[\sum_{k=1}^N |c_b(t_k) - c_b^M(t_k)|^p \right]^{1/p}, \quad (3)$$

hvor $c_b^M(t_k)$ er målte koncentrationer til tiderne t_k , $k = 1, \dots, N$, og hvor potensen p kan vælges.

6. Overvej, hvad E i (3) udtrykker, og undersøg, hvad det betyder, at p vælges som 1, 2, eller meget stor (∞).
7. Bestem nogle værdier af a_1 , a_2 og w , der gør fejlen E mindst mulig for det tilfælde, hvor $p = 2$.

Man kan her eksempelvis bruge **SymPy**'s `contourplot` og/eller `contourplot3D` til at undersøge fejlens afhængighed af parametrene (man kan eventuelt først reducere problemet til kun at indeholde to variable ved fx at benytte, at $\log c_b$ for “store” tider øjensynligt er lineært aftagende med tiden).

5 Kontrol af bedøvelsesprocessen

Det er kritisk, hvis koncentrationen af anæstetistoffet pankuron under en operation kommer under et vist niveau. Dette kritiske nedre niveau sættes til $200\mu\text{g}/\text{l}$.

8. Giv et estimat for, hvornår koncentrationen af pankuron i vævet bliver kritisk (for eksemplet i Tabel 1).

Under en operation ønsker man normalt at holde niveauet af pankuron i vævet konstant et sted mellem det kritiske nedre niveau og et kritisk øvre niveau, da en for stor dosis pankuron ligeledes kan være fatal for patienten. Disse kritiske niveauer sættes her til 200 hhv. $300\mu\text{g}/\text{l}$.

I stedet for blot at give patienten en indsprøjtning ved starten af operationen, kan stoffet tilføres langsomt gennem et drop. Her tænkes på, at strømmen af stoffet (målt i $\mu\text{g}/(\text{l}\cdot\text{s})$) fra dropet til blodet er givet som en funktion $u(t)$.

9. Opstil en model for denne nye situation, og overvej om de tidligere bestemte parametre a_1 , a_2 og w fortsat kan benyttes.
10. Forsøg at bestemme nogle doseringsforløb $u(t)$, der efter nogen tid kan holde koncentrationen af pankuron i fedtvævet nogenlunde konstant under en operation, der for eksempel varer 5 timer. Overvej hvilke muligheder, der i en passende forstand er bedst.

6 Flere modelleringsovervejelser

11. Vis, at koncentrationerne c_b opfylder en anden-ordens sædvanlig differentiaalligning, og find de begyndelsesbetingelser, der skal opfyldes. Udfør samme undersøgelse for c_v . Sammenlign begge differentiaalligninger med det karakteristiske polynomium for systemmatricen (2).
12. Overvej hvilke tekniske (kemiske) processer, der passende kan beskrives ved modeller svarende til den, der er benyttet ovenfor.

Litteratur

- [1] C.J. Hull, Pharmacokinetics and pharmacodynamics, *Br. J. Anesth.*, **51**, 1979, pp. 579–594.

En tak til

Morten Blomhøj, Tinne Hoff Kjeldsen og Johnny Ottesen, IMFUFA, Roskilde Universitetscenter, som venligst har stillet materiale til rådighed som basis for denne projektopgave.

