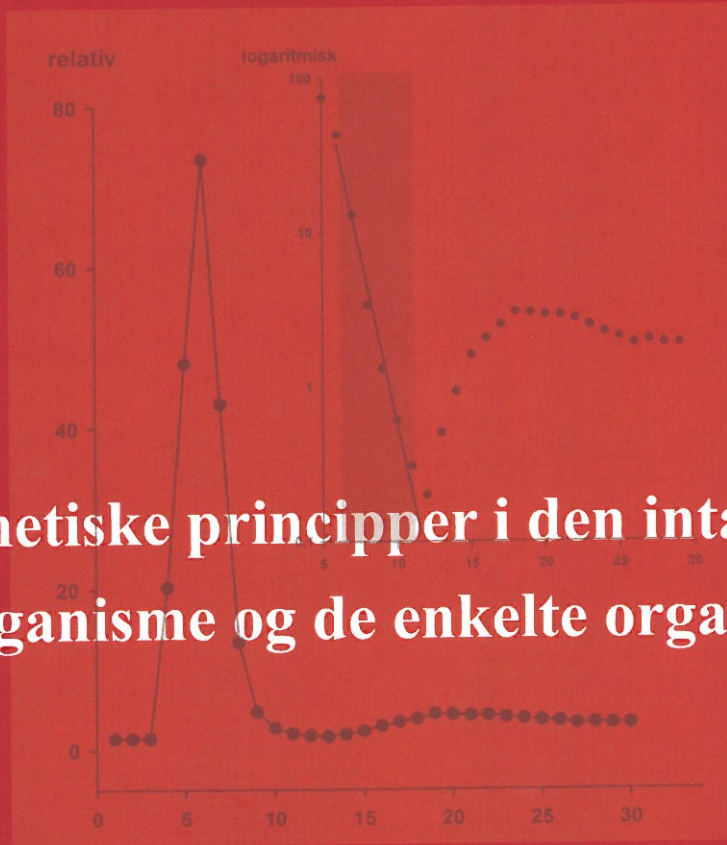


# BASAL INDIKATORKINETIK



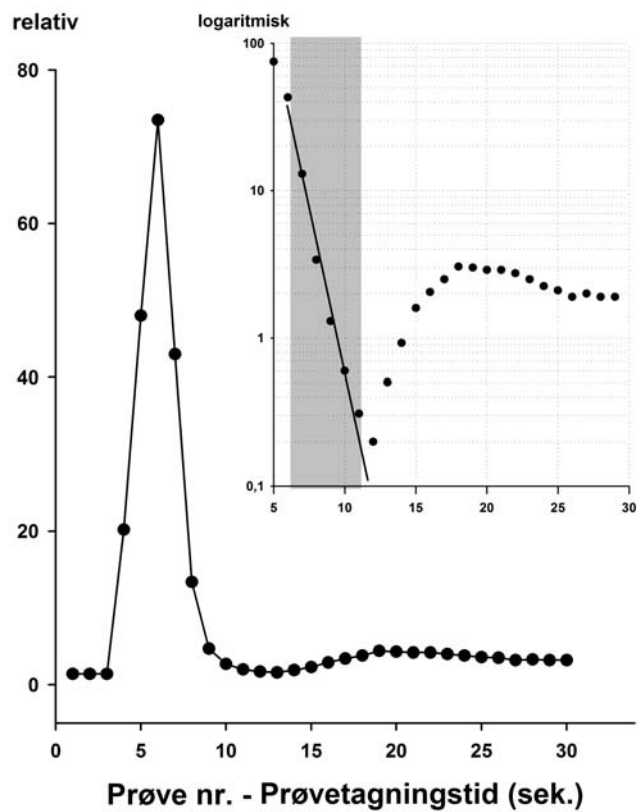
**Kinetiske principper i den intakte  
organisme og de enkelte organer.**

Jens H. Henriksen, Stefan Fuglsang og Henrik W. B. Larsson

# BASAL INDIKATORKINETIK

**Kinetiske principper i den intakte organisme og de enkelte organer.**

## Indikatorkoncentration



**Jens H. Henriksen\*, Stefan Fuglsang\* og Henrik W. B. Larsson+**

\*Klinisk fysiologisk/nuklearmedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital

+ Klinisk fysiologisk/nuklearmedicinsk afdeling, Glostrup Hospital

© 2011, 2. reviderede udgave

## BASAL INDIKATORKINETIK

© 2011 Jens H. Henriksen, Stefan Fuglsang og Henrik W. B. Larsson.

Omslaget: Den første minutvolumenbestemmelse med indikatorfortyndingsmetode blev foretaget af Valdemar Henriques, professor ved Københavns Universitet, i 1913.

Alle rettigheder forbeholdes.

Fotografisk, mekanisk eller anden gengivelse af denne bog eller dele deraf er kun tilladt med forfatterens skriftlige tilladelse ifølge gældende dansk lov om ophavsret.

Produktion Underskoven – [www.underskoven.dk](http://www.underskoven.dk)

Printed in Denmark 2011

Forlaget Underskoven

ISBN 978-87-XXXXXXX

## Forord

Nærværende lærebog i basal indikatorkinetik er udarbejdet i forbindelse med undervisning i matematik, statistik og kinetik ved speciallægeuddannelsen i klinisk fysiologi og nuklearmedicin og dækker som sådan store dele af kinetikundervisningen her.

Under udarbejdelsen har forfatterne modtaget inspiration fra undervisere og en række andre kolleger. Specielt skal fremhæves inspirerende undervisning, drøftelser og hjælp fra professor, cand.med. et scient. Morten Colding-Jørgensen, overlæge, dr.med., ph.d. Jesper Graff, fysiker, lic.scient. Søren Holm, professor, dr.med. Niels-Henrik Holstein-Rathlou, professor, dr.med. Gitte Moos Knudsen, overlæge, dr.med. Jan Lysgård Madsen, overlæge, dr.med. Søren Møller, lektor, dr.med. Per Sejrsen, lektor, cand.stat. Lene Theil Skovgaard, cand.scient., ph.d. Joachim Weischenfeldt og cand.merc. Hanne B. Hansen. Alle bringes vores bedste tak. En tak skal endvidere bringes til de mange kursister og kolleger, som mundtligt og skriftligt har kommenteret 1. udgaven. Det er vores håb, at kursister og andre brugere af bogen også fremover vil fremsende konstruktive kommentarer mhp. forbedring af kommende udgaver.

Anden reviderede udgave er på mange punkter ændret og omskrevet i forhold til 1. udgaven. En række formelle og reelle fejl er rettet, ligeledes meningsforstyrrende misforståelser. 2. udgaven er udvidet med et kort afsnit om receptorkinetik, og flere af organafsnittene er omskrevet og udvidet. Dette gælder således afsnittet om leverens gennemblødning og bestemmelse af hjernens perfusion. En del illustrationer, der i 1. udgaven stammede fra forfatterens tidligere kinetikpublikationer, er revideret og nyfremstillet, og fremstår nu forhåbentligt klarere. Der er ligeledes tilføjet en del illustrationer, herunder fotografier og portrætter i de historiske afsnit. Endelig har omtalen af MR- og PET-teknikker fået mere linieplads, men grundprincippet i bogen er fortsat, at kliniske fysiologiske teknikker, nuklearmedicinske teknikker, MR-principper og PET-teknikker, inklusive CT som sådan, ikke har plads i en lærebog i basal kinetik, men forudsættes til en vis grad kendte. Specifikke forhold vedrørende disse teknikker er beskrevet i en række generelle og specielle håndbøger, hvortil der henvises. Det har fortsat været afgørende, at omfanget holdes inden for det rimelige og realistisk læselige. Appendix vedr. matematik er et opslagsappendix, og der er udgivet en CD, som uddyber de matematiske forhold og giver mere tidstro eksempler, ligesom der gennem hele bogen er talrige henvisninger til internetadresser, der uddyber teksten.

Forfatterne står i gæld til følgende afdøde kolleger: Professor, dr.med. Niels A. Lassen, professor, dr.med. Ole Henriksen, overlæge, dr.med. Ole Munck, klinikchef Bertil Nosslin og overlæge Kjeld Winkler.

Udgivelsen er støttet af The John and Birthe Meyer Foundation.

Sekretærene Georgina Narvaez og Hanne L. Hansen takkes for renskrivning af manuskriptet.

Juli 2011

Jens H. Henriksen  
Professor, dr.med.

Stefan Fuglsang  
Akademiingeniør/hospitalsfysiker

Henrik W.B. Larsson  
Professor, dr.med.



1	Introduktion.....	1-7
2	Kinetiske modeller .....	2-12
3	Basale kinetiske metoder og begreber .....	3-27
4	Glomerulær filtration og clearance .....	4-67
5	Bestemmelse af den coronare perfusion. ....	5-77
6	Receptorkinetik .....	6-81
7	Kinetiske målinger på den intakte hjerne.....	7-91
8	Perfusion i hud og muskler (vævsclarence) .....	8-100
9	Lungeventilation, perfusion og diffusion.....	9-107
10	Bestemmelse af levergennemblødning og splanchnisk blodvolumen .....	10-110
11	Leverens dobbelte blodforsyning.....	11-113
12	Gastrointestinal passage, transit og motilitet .....	12-114
13	Bestemmelse af det centrale blodvolumen.....	13-122
14	Clearance i relation til metabolisme.....	14-129
15	Degradation af bioaktive stoffer .....	15-130
16	Måleinstrumenter og -metoder i kinetikken.....	16-159
17	Konklusion og afsluttende bemærkninger .....	17-171
18	Appendix 1 - Matematik .....	18-175
19	Appendix 2 - Systemteori .....	19-190
20	Referencer .....	20-204
21	Oversigt over figurer .....	21-214

# 1 Introduktion

Kinetikken søger matematisk-fysisk at beskrive transport, udveksling, omsætning og udskillelse af opløste substanser og væsker i og mellem organer, fysiologiske rum eller i hele organismer.

Kinetikken er et nødvendigt grundlag til forståelse af normale fysiologiske processer, og den anvendes i forbindelse med diagnostik og prognostisering af en række sygdomme, og udgør det teoretiske grundlag for en stor del af specialitet klinisk fysiologi og nuklearmedicin. "Kinetics deals with the relation between time and matter" kan oversættes med "kinetik omhandler i videste betydning relationen mellem tid og stof". Medens tiden skal forstås i kronometriske termer, så omfatter stoffet såvel fysisk stof (mmol, antal molekyler, ml), som elektriske ladninger (coulomb, antal positive, negative, neutrale ladninger), energi (varme, kulde målt i joule), elektromagnetiske kvanter (fotonantal, intensitet) og ændringer i eksempelvis radiobølgers frekvens eller amplitude. Hertil kommer i visse situationer tidsmæssige ændringer i arealer, arbejdsintensitet, tryk, farvespektre etc.

De matematiske begreber og modeller, der anvendes i kinetikken, findes parallelt i mange andre systemer end den menneskelige organisme, eksempelvis ved signaloverførsel indenfor kommunikation, trafik, biologisk reproduktion, eller meteorologiske, økologiske og økonomiske systemer. Overalt foregår processer i rum og tid, som kan gøres til genstand for kvantitativ kinetisk betragtning<sup>1-17</sup>. Computermødeler har lært os, at processer i de omtalte systemer kan foregå tilsyneladende kaotisk og uden lovbundethed<sup>7,9,14,16</sup>. Kaosteoriene, der er metoder til at beskrive såkaldt *deterministisk kaos*, har rod i modeller af vejrsystemer. Disse teorier, der havde meget stor fremgang i 1980'erne og 1990'erne, har fundet anvendelse i mange discipliner. Forsøger man at forudsige et komplekst systems opførsel over længere tidsperioder, finder man, at måleværdier (respons) kan være utrolig følsomme for små variationer af startsituationen (input). En oversigt over dette område findes f.eks. i Morten Colding-Jørgensen: "Kaos og ikke-elfanter"<sup>9</sup>.

Betrakter man mindre komplicerede delsystemer inden for kinetikken, kan man i de fleste tilfælde se bort fra kaosteoriene. Systembeskrivelsen kan da opdeles i to klasser: ikke-lineære modeller, som f.eks. i receptor- og hormonkinetik, og de lineære modeller<sup>1-6,13</sup>, der udgør indholdet i nærværende oversigt. Antagelsen af linearitet har medført, at størstedelen af kinetikken begrebsgrundlag og resultater har kunnet udvikles med enkle hjælpemidler, kombineret med stringent tankegang og metode, før udbredelsen af computere. Computerprogrammer kan med fordel anvendes i forskning og diagnostik, men et kinetisk kendskab på et niveau, hvor man kan beregne en række kinetiske problem-



stillinger med pen, papir og lommeregner, vil kunne give en forståelse og et overblik, som vanskeligt kan opnås på andre måder. Et sådant kendskab vil gøre det muligt f.eks. at gennemskue et problem, hvor resultaterne ikke stemmer overens med forventningerne.

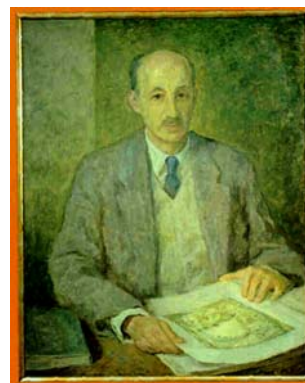
En *modersubstans* er et endogent stof, der omsættes, transporteres over biologiske membraner, diffunderer, transporteres med strømning (konvektivt) etc., for til sidst at omsættes eller udskilles til den ydre verden udenfor organismen (systemet). Eksempler på modersubstanser er organismens albumin, en række hormoner, blodets strømning, luftarterne ilt og kuldioxid, urinstof og mange andre. I visse tilfælde kan kinetiske eksperimenter udføres direkte med modersubstanser, eksempelvis infusion af hormoner, hvorefter infusionshastighed sammenlignes med stigningen i plasma-koncentration, udskillelse og tidsmæssigt henfald efter afbrydelse af infusionen. I langt de fleste tilfælde er det imidlertid ikke muligt at udføre tilstrækkeligt præcise og specifikke eksperimenter med modersubstanserne. Det drejer sig således om måling af unidirektionelle strømnings- og transporthastigheder, degradation og omsætning i de tilfælde, hvor tilførsel af modersubstans ville ændre organismens tilstand (infusion af insulin vil eksempelvis medføre blodsukkerfald, med mindre der samtidig infunderes glukose). Her har indførelsen af *tracere*, der er mærkede sporstoffer, der på trods af mærkningen opfører sig fuldstændig som det moderstof (*tracee*), de skal anvendes som markør for. Eksempler på *tracere* er tritiummærket vand, kulstof-14 mærkede fedtsyrer, cobolt-57 mærket vitamin B-12 og jod-131 mærket thyroxin. I de nævnte tilfælde er traceren kemisk og fysisk fuldstændig identisk med det endogene stof (modersubstansen) bortset fra, at et enkelt stabilt atom i modersubstansen er erstattet af et tilsvarende radioaktivt atom. I andre tilfælde er traceren identisk med modersubstansen med den modifikation, at der er indsat en fremmed radioaktivt mærket isotop. Dette skal gøres således, at traceren ud fra et kinetisk synspunkt har samme egenskaber, som modersubstansen. Dette kan være vanskeligt at opnå i en helt absolut betydning, men vil ofte have tilnærmet så gode egenskaber, at det for praktiske formål kan antages, at traceren opfører sig som modersubstansen. Eksempler herpå er jod-125 mærket albumin, indium-111 mærket octreotid, jod-131 mærket insulin, selen-75 mærket galde-syre, jod-123 mærket kolesterol, jodmærkede fedtsyrer etc. Ved kinetiske målinger vil det være forløbet af den radioaktive isotop, der måles. Dette kan i visse tilfælde medføre fejlslutninger, hvis f.eks. bindingen til tracerkomplekset ikke er tilstrækkeligt stabil. I andre tilfælde vil man definere omsætningen som der, hvor isotopen afkobles, eksempelvis ved omsætning af jodmærket albumin.

I en række situationer anvendes en *indikator*, der ikke behøver at være tracer i snæver forstand, men som alene tilstræber at følge den substans, der skal måles i et bestemt tidsrum. Eksempler på

indikatorer er varme/kulde, der "mærker" plasma og de røde blodlegemer under passagen gennem hjertet, for derefter at kunne anvendes til måling af minutvolumen. Andre eksempler er farvestoffer, der følger de væsker, der skal bestemmes (volumen, flow). Atter andre eksempler på indikatorer er kulmonoxid til måling af passage over alveolemembranen, inulin til måling af glomerulær filtrationshastighed i nyrene og mikrobobler til kvantitering af passage gennem shunter i hjerte og centrale kredsløb ved ekkocardiografi. Kontraststoffers anvendelse ved røntgenundersøgelser, CT og MR-skanning er endnu andre eksempler på indikatorer. Udviklingen af patientvenlige og specifikke indikatorer/tracere har betydet overordentligt meget for de kinetiske målinger og kinetikens anvendelse i klinik og diagnostik. De radioaktive tracere er specielt vigtige i denne sammenhæng, men stabile isotoper, farvestoffer, gasser og andre stoffer, der kan bidrage til signalmåling udvikles stadig i stor målestok.



Figur 1-1: Sir William Thomson (1824 – 1907, adlet som Lord Kelvin i 1892), britisk fysiker, der har givet navn til den absolutte temperatur og fremstillet den mest omfattende termodynamisk/kinetiske teori, hydrodynamik, magnetisme og elektrisk-kinetisk teori. Konstruerede spejlgalvanometret og en række andre måleinstrumenter, anvendte som den første Fourieranalyse i kinetik. 8



Figur 1-2: George de Hevesy (1885 – 1966), ungarsk-svensk kemiker, anses for at være tracerkinetikens grundlægger, idet han som den første anvendte radioaktive isotoper til at studere kemiske processer (Nobelpris i kemi 1943).

I historisk retrospekt er kinetikken udviklet i kølvandet på den termodynamiske teori og de fysiske principper, der blev formuleret i slutningen af 1800-tallet og starten af 1900-tallet, hvor opdagelsen af de radioaktive isotoper gav udviklingen betydelig fremdrift. George de Hevesy anses for tracerdynamikkens grundlægger. Bidragende hertil var de efterfølgende teknikker med kateterisation af blodkar og hjerte og elektiv blodprøvetagning, måling af radioaktivitet og farvekoncentration i plasma, urin, galde, cerebrospinalvæske, etc. samt fra 1970'erne udvikling af ultralydsscannere, gammakamera, CT, MR, SPECT- og PET-scannere. De kinetiske grundbegreber er udviklet ud fra anvendelse af klassisk matematik med differentialregning, integration, anvendelse af logaritmer og eksponentielle funktioner og Fourier- og Laplacetransformation. Efterfølgende har introduktion af

kraftige computere fra omkring 1980 muliggjort iterative procedurer og en numerisk tilgang, der ikke tidligere var mulig. Brug af computerne har endvidere medført, at komplicerede kinetiske modeller og processer kan illustreres som funktionelle billeder (billeder af hastighedskonstanter, transporthastigheder og retninger, receptordensitet, metabolisk omsætning etc.) samt molekyllær billeddannelse, hvor det cellebiologiske og molekyllære grundlag er endnu mere evident (eksempelvis hastighed i Krebs' cyklus, mitokondriel omsætning og lignende).

Introduktion af computere i kinetikken har gjort det klart, at mange biologiske systemer bedst beskrives med differensligninger og iterative processer, hvorved der kan opstå deterministisk kaos med ikke-lineære og ikke-stationære biologiske systemer. Denne tilgang supplerer på afgørende måder den klassiske kinetik, hvor *linearitet* (dvs. såfremt input (stimulus) øges med en bestemt faktor, vil output (responset) øges med samme faktor) er en karakteristisk egenskab. En konsekvens heraf er, at systemets variable er uafhængig af mængden af anvendt tracer og indikator. Et andet princip er *stationaritet*, dette indebærer antagelse af, at det biologiske system i kortere eller længere tidsrum holder sig konstant (masser, flukser og volumina er konstante i måleperioden).

Biologiske systemer er overordentlige komplekse. Deres funktion involverer mange delprocesser og en fuldstændig beskrivelse af alle involverede processer eller dele heraf ned til de enkelte celler vil ikke være mulig. For at indkredse begrebet kinetik og identificere analytiske værktøjer, må der anlægges en systemanalyse af de biologiske organismer eller enkelte organer. Dernæst beskrives de principielle funktioner og forudsætninger via en simplificeret model, som kan udbygges successivt. Der vil ofte være tale om kompromis mellem biologisk overskuelighed og kompleksitet. Eksempelvis ignoreres hjertes pulsatile udpumpning af blod i minutvolumen-bestemmelsen, selvom det rent faktisk ikke er helt ligegyldigt, om hjertet slutter i systole eller diastole efter udgangen af måleperioden. Det har, for praktiske formål, vist sig, at netop den pulsatile udpumpning tilvejebringer en særdeles god indikatoropblanding og dermed er forudsætningen for anvendelsen af den pågældende teknik.

Kinetisk beskrivelse af biologiske fænomener kræver minimum fire skridt: 1) formulering af den biologiske problemstilling, 2) udledning af de hertil hørende modeller med matematisk og numerisk beskrivelse af problemet, 3) løsning af den matematiske/numeriske problematik (differentialligning, differensligning, integration, iteration etc.) og 4) "oversættelse" af den matematisk/numerisk-kinetiske løsning til en biologisk meningsfyldt forståelse. Dette kræver kombination af flere discipliner, og en overdreven vægt på visse aspekter (eksempelvis korrekte forudsætninger, avanceret matematisk løsning) kan i visse tilfælde resultere i en katastrofal "blindhed" for fundamentale systemiske

svagheder og tolkningsmæssige problemer, der ikke umiddelbart kan løses eller forstås ud fra den matematiske håndtering. En overordnet balance i den samlede problematik er derfor nødvendig. Dermed ikke være sagt, at den matematiske håndtering er underordnet. Det er korrekt sagt om kinetik, at "man får altid en række *tal* ud af sine formler". System-parametrene vil imidlertid være yderst forskellige, om man eksempelvis anvender sit datasæt ved et residualtidsforløb eller et udløbstidsforløb og den efterfølgende biologiske tolkning kan vise sig at være katastrofal ved manglende korrekt tilgang.

Den kvantitative beskrivelse af stoftransport (diffusion, konvektion og elektrokemisk membrantransport) gennem biologiske systemer i videste forstand er centralt for forståelsen af en række fysiologiske og patofysiologiske problemstillinger. Fysisk/matematisk beskrivelse og anvendelsen af såvel stabile, som radioaktive isotoper har, som nævnt, været en hovedforudsætning for den vedvarende og progressive udvikling, som de biomedicinske videnskaber, specielt fysiologi, patofysiologi, biokemi, molekylær biologi og cellebiologi har undergået inden for de sidste 50 år. Ud fra de klassiske tracer- og indikator-fortyndingsteknikker er der nu udviklet komplicerede såvel makro- som mikrokinetiske systemer. Eksempel på makrosystemer er dannelsen af funktionelle billeder i den intakte organisme, hvor myocardiets funktion, perfusion og metaboliske tilstand er et eksempel, der er videreført i den daglige klinik. Andre makroeksempler er de komplicerede funktionelle billeder, der kan dannes af den menneskelige hjerne (regional perfusion, regional metabolisme, aktivitetslandskaber, receptor densiteter, receptor aktivering, diffusionsprocessers retning, tilstanden af blodhjernebarriere etc.). Mikrosystemer med molekylær billeddannelse af enkelte metaboliske processer i cancerceller er i rivende udvikling i disse år. For mange funktioner er de cirkulatoriske processer fortsat helt grundlæggende, hvorfor mange kinetiske problemstillinger vil involvere en kombineret konvektiv og diffusiv/aktiv transport.

På grund af den udbredte anvendelse ved en række kliniske problemstillinger er kinetik i høj grad et lægeligt værktøj, som ikke alene bør overlades til ingeniører og fysikere på den ene side og bioanalytikere på den anden. I denne fremstilling vil blive givet en række konkrete kinetiske eksempler hentet fra dagligdagen: Minutvolumen, plasmavolumen, regionale volumina, renal clearance, tarmtransit, hormonal kinetik, metabolisme af en række bioaktive stoffer, organekstraktion m.v. Kinetik der er knyttet til de talrige cellulære ion- og stoftransportører, samt en række neurofysiologiske problemstillinger, ligger uden for denne fremstilling.

En del kinetik kræver fordybelse og repetitiv venden og drejen af problemstillingen og egner sig derfor ikke til gennemgang i auditorium eller klasselokale. For mange vil den intuitive tilgang til en del problemer være præget af, at "dette kan ikke være rigtigt!". I disse tilfælde bør tilgangen måske være "her skal jeg til det yderste prøve at forstå, hvorfor det alligevel er rigtigt". Denne approach blev med stor succes tilrådt mange yngre læger af en af landets største kinetikere: professor, dr.med. Niels A. Lassen, som mere end nogen anden har medvirket til den kliniske udvikling af kinetikken i Danmark.



Figur 1-3: Niels A. Lassen (1926 – 1997), dansk læge og klinisk fysiolog, introducerede anvendelsen af radioaktive isotoper til måling af blodcirkulationen i hjernen og videreudviklede en lang række kinetiske metoder til fysiologiske målinger, mikrovaskulær permeabilitet, fordeling og proteinkinetik.

Nærværende bog tjener til illustration af hyppigt forekommende kinetiske problemstillinger med relation til vurdering af kredsløb, organfunktion og metabolisme. Der vil visse steder indgå en del matematik, idet det ikke er muligt at beskrive kinetik på selv et meget basalt niveau uden inddragen af denne disciplin.

## 2 Kinetiske modeller

De to hovedtyper af lineært kinetisk design er kompartmentmodeller (eller multikompartmentale modeller) og non-kompartmentale (black-box) modeller<sup>1,3,13,17</sup>. Modellerne er *stationære*, når man kan antage, at systemets parametre ikke ændres med tiden. Modeller kan udvikles yderst sofistikeret ved anvendelse af matematiske ligninger og computerprogrammer til fitning af eksperimentelle data. Denne oversigt vil ikke i detaljer behandle alle de mange modeller, deres forudsætninger, begrænsninger, fordele og fejlmuligheder, men de vigtigste basale begreber vil blive gennemgået med speciel henvisning til en række biologiske problemer, og oversigten indeholder nogle kliniske relevante eksempler. Det er ikke hensigten at gå dybt ind i matematiske aspekter, men den udbredte anvendelse af eksponentielmetoder ved såvel kompartmentale som ikke-kompartmentale problemer retfærdiggør anvendelsen af en del formler. I praksis er eksponentiel fitning ikke vanskelig og anvendelsen af standard-computerprogrammer har gjort denne og andre metoder meget populære.

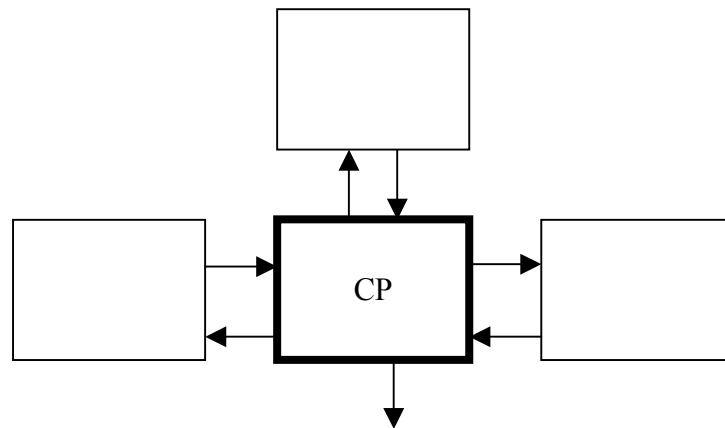
Disse procedurer skal ofte alene anvendes som praktiske redskaber til beskrivelse af kurver og ikke nødvendigvis tages til indtægt for rigtigheden af den ene eller den anden kinetiske model<sup>2,3</sup>.

## **2.1      *Kompartimentmodeller***

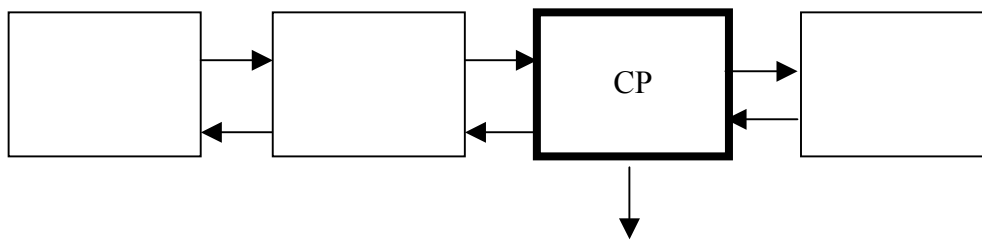
Princippet bag kompartmental modellering er at beskrive et system ved et endeligt antal af rum (pools), som står i forbindelse med hinanden ved stofudveksling. Denne tilgang nødvendiggør en simplificering af de processer, der studeres. Man bør imidlertid vælge en model, som har en direkte analogi til det specielle biologiske system, som studeres. Et manglende eller begrænset kendskab til systemets fysiologi kan betyde, at en forkert model vælges (f.eks. forkert antal kompartments), hvilket selvsagt kan lede til større eller mindre fejlslutninger<sup>2,3,5</sup>.

Et *kompartiment* (eller pool) definerer et område, hvor et stof er homogent fordelt og i ligevægt, dvs. at koncentrationen af det betragtede stof til enhver tid er ens over hele kompartmentet. Området er ikke nødvendigvis et fysisk område – ét fysisk område kan bestå af flere kompartments, hvor hver kompartiment beskriver en tilstand, f.eks. to forskellige kemiske forbindelser, af det betragtede sporstof.

I en *multikompartimentmodel* er to eller flere kompartments forbundet med hinanden, således at der er stofudveksling blandt nogle eller alle af disse kompartments (se Figur 2-1). Udveksling af stof kan være indikator eller modersubstanser, der krydser fysiologiske barrierer (f.eks. membrantransport eller blodtransport), eller en kemisk transformation (f.eks. metabolisme).



Mammilært system



Katenært system

Figur 2-1: Kinetiske kompartmental-modeller. Det mammillære system består af et centralt kompartment (central pool, CP), forbundet med perifere kompartment, som ikke er forbundet med hinanden. Det katenære system består af kompartment i serie.

Der er to hovedtyper af kompartmentmodeller: en *mamillær model* består af et centralt kompartment, der er forbundet med perifere kompartment og en *katener model*, hvor alle kompartment er arrangeret i serie, med hver kompartment forbundet til naboen. Et kompartment er *åbent*, hvis det står i forbindelse med omgivelserne og *lukket*, hvis det ikke gør. Kompartmentmodeller af biologiske systemer har sædvanligvis ét åbent kompartment.

De matematiske aspekter af kompartmentmodeller involverer sædvanligvis opskrivning af massebalancer for visse kinetiske strukturer efterfulgt af kvantificering af modellen ud fra eksperimentelle data. Anvendelse af et fysiologisk system indebærer nogle antagelser, af hvilke to vigtige er *linearitet* og *stationaritet*. Linearitet eller superpositionsprincippet betyder at respons på flere stimuli er summen af de separate stimulus responser. *Stationaritet* betyder at alle systemparametre er konstante i tiden. Stationaritet indebærer at samme stimulus til systemet

producerer samme respons til alle tider.

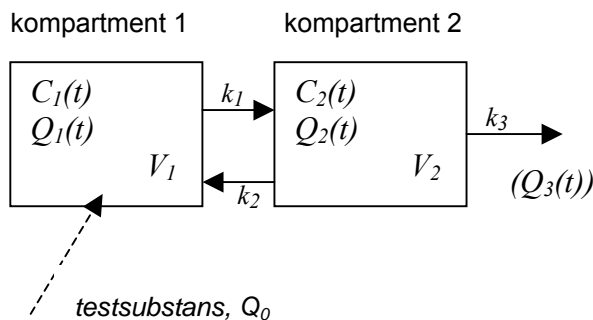
*Hastighedskonstanten* eller *transportkonstanten* ( $k$ ) er den brøkdelt af indholdet i et kompartment, der transporteres til et andet kompartment per tidsenhed. *Fordelingsvolumen* ( $V_D$ ) er det ækvivalente volumen, hvori en substans fordeler sig med en *referencekoncentration* (ofte plasmakoncentrationen), men er langt fra altid et sandt biologisk volumen.

Stoffet i et kompartment er per definition *homogent fordelt*, hvilket betyder, at en kompartmentmodel kan være en god approksimation, hvis opblandingshastigheden inden for hver kompartment er hurtig i forhold til transporterne mellem de forskellige kompartments, men dårlig hvis dette ikke er tilfældet. Kompartments med koncentrationer, som altid er i et fast forhold til hinanden kan være umulige at adskille. En almindelig og praktisk approksimation er at sammensætte sådanne kompartments til et enkelt ("lumped pools") af hensyn til den videre analyse, men det kan ikke altid antages, at "lumped pools" har en fysiologisk betydning. Dette betyder, at kompartmentale strukturer kan være alvorligt begrænsede af de forhåndenværende data, men hvis modellen er opbygget fornuftigt og tolkes med omtanke, behøver det ikke at være en praktisk indskrænkning.

*Multieksponentiale* løsninger til multikompartmentale modeller involverer bestemmelsen af værdierne af hastighedskonstanter og fordelingsvolumen, der i en eller anden forstand bedst svarer til eksperimentelle data. Dette sker typisk ved at minimere den beregnede fejl mellem data og modelfunktionen (mindste kvadraters metode eller tilsvarende metoder). Ved at påvirke systemet med en kendt indikator kan modellens parametre udledes ved hjælp af det målte respons (et input-output eller residualmålingseksperiment). Nogle hastighedskonstanter eller kompartments kan undertiden være bestemt ud fra uafhængige eksperimenter; f.eks. ved gennemgang af subsystemer, andre testmaterialer, eller fra målinger på et analogt system.

Et eksempel på bestemmelse af en multikompartmental model er angivet nedenfor. En bikompartmental model er illustreret i Figur 2-2. Hastighedskonstanterne  $k_1$  og  $k_2$  [ $\text{min}^{-1}$ ] beskriver henholdsvis fraktionen pr. tidsenhed, der overføres af den aktuelle substans fra kompartment 1 til kompartment 2, og retur. Hastighedskonstanten  $k_3$  beskriver alle irreversible tab og metabolisk degradering af substansen. I den foreliggende model finder dette sted fra kompartment 2. Mængden  $Q_0$  af testsubstans tilføres kompartment 1 til tiden 0 (dvs.  $Q_1(0)=Q_0$  og  $Q_2(0)=0$ ).





Figur 2-2: To-kompartmental model med central pool (kompartment 1) og "lumped" perifere pools (kompartment 2).  $Q_i$ ,  $C_i$  og  $V_i$  er henholdsvis masser, koncentrationer og volumener.  $k_i$  er hastighedskonstanter.  $Q_3$  er den udskilte mængde.

Under antagelse af linearitet og stationaritet kan følgende differentialer baseret på massebevaringsprincippet opskrives:<sup>3</sup>

$$\begin{aligned} dQ_1(t) &= Q_2(t)k_2 dt - Q_1(t)k_1 dt \\ dQ_2(t) &= Q_1(t)k_1 dt - Q_2(t)(k_2 + k_3) dt \end{aligned}$$

hvor eksempelvis  $dQ_1(t)$  er ændringen i indikator i kompartment 1 og  $k_2 dt$  er fraktionen af indikator, der går fra kompartment 2 til 1 i løbet af et lille tidsrum  $dt$ .

Ovenstående kan omskrives til følgende system af differentiaalligninger (se matematikappendix):

$$\begin{aligned} \frac{dQ_1(t)}{dt} &= -k_1 Q_1(t) + k_2 Q_2(t) \\ \frac{dQ_2(t)}{dt} &= k_1 Q_1(t) - (k_2 + k_3) Q_2(t) \end{aligned}$$

Koncentrationen i kompartment 1 er  $C_1(t) = Q_1(t)/V_1$  og tilsvarende er koncentrationen i kompartment 2  $C_2(t) = Q_2(t)/V_2$ , hvor  $V_1$  og  $V_2$  er (fordelings-)volumen af kompartment 1 (ofte plasmavolumenet) henholdsvis kompartment 2. De fysiske variable og konstanter  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$ ,  $V_1$  og  $V_2$  er entydigt identificerbare ud fra koncentrationstidsmålinger i kompartment 1. Løsningen til differential-ligningerne er for  $Q_1$  en biexponentiel funktion, som beskrevet i det efterfølgende.

I et system med  $n$  kompartments, kan koncentrationstidskurven fra det første kompartment beskrives med en sum af eksponentialfunktioner:

$$C_1(t) = A_1 e^{-b_1 t} + A_2 e^{-b_2 t} + \dots + A_n e^{-b_n t}$$

eller

$$C_1(t) = \sum_{i=1}^n A_i e^{-b_i t}$$

En række sammenhænge mellem modelparametrene og nogle fundamentale kinetiske og matematiske begreber er opsummeret i boks 1.

I tilfælde af multiekspontielle funktioner af en højere orden end to bliver løsningerne meget mere komplekse. Hvis eksempelvis irreversibel forsvinden også finder sted fra kompartment 1 (udover det som forsvinder fra kompartment 2), må en fjerde hastighedskonstant ( $k_4$ ) inkluderes i differential-ligningerne. Ikke alle systemparametre er da entydige identificerbare ud fra koncentrations-tidsrelationen i kompartment 1 alene. Anden information (f.eks. samlet forsvinden fra organismen, størrelse af fordelingsvolumen, koncentrationstidsrelation i kompartment 2, etc.) må foreligge, for at systemets parametre kan bestemmes.

Antallet af eksponentialled ( $n$ ) som nøjagtigt og meningsfyldt kan fittes til et sæt data

$C(t) = A_1 e^{b_1 t} + A_2 e^{b_2 t} + \dots + A_n e^{b_n t}$  er begrænset, specielt når kun ét kompartment er tilgængelig for målinger. Da man altid har støj på data, en begrænset præcision og et endeligt antal indsamlede datapunkter, vil der være usikkerhed på parameterbestemmelsen, således at man ikke kan adskille eksponentialled med små eksponenter. Dette betyder, at systemkompartments, som ikke direkte kan måles, ofte beskrives som en sammenlægning af kompartments med mere eller mindre identiske kinetiske karakteristika (f.eks. proportionale koncentrationer) i relation til de målte kompartments. Værdien af  $n$  er sjældent større end 3 eller 4 for enkelt input-outputmodeller.

$$\text{Hvis } C_1 = A_1 e^{-b_1 t} + A_2 e^{-b_2 t} + \dots + A_n e^{-b_n t} = \sum_{i=1}^n A_i e^{-b_i t}$$

er aftagende, er  $b_n$ -værdierne positive og følgende ligninger kan udledes:

$$C_1(0) = \sum_{i=1}^n A_i$$

$$\text{Areal under koncentrationskurve: } \int_0^{\infty} C_1(t) dt = \sum_{i=1}^n A_i / b_i$$

$$\text{Hældning af kurve til tiden } t: \frac{dC_1}{dt} = - \sum_{i=1}^n A_i b_i e^{-b_i t}$$

$$\text{Initial hældning af kurve: } \left. \frac{dC_1}{dt} \right|_{t=0} = - \sum_{i=1}^n A_i b_i$$

Middelopholdstid (middeltransittid) målt ved residualdetektion:

$$\bar{t} = \frac{\int_0^{\infty} C_1(t) dt}{C_1(0)} = \frac{\sum_{i=1}^n A_i / b_i}{\sum_{i=1}^n A_i}, \text{ se senere afsnit.}$$

Middelopholdstid (middeltransittid) målt ved outflow-detektion:

$$\bar{t} = \frac{\sum_{i=1}^n A_i / b_i^2}{\sum_{i=1}^n A_i / b_i}, \text{ se senere afsnit.}$$

Hvis systemet er et to-kompartmentsystem og  $C_1(0)/Q = A_1 + A_2$  er den fraktionelle koncentration af indikator (f.eks.  $(\mu\text{mol/l})/\mu\text{mol} = \text{l}^{-1}$ ) til tiden 0, så har differentialligningerne følgende løsninger baseret på en biekspontentiell funktion:

$$V_1 = \frac{Q}{C_1(0)} = \frac{1}{A_1 + A_2}$$

$$V_2 = \frac{V_1^2 (A_1 + A_2)(A_1 b_1 + A_2 b_2)^2}{A_1 A_2 (b_1 - b_2)^2 + (A_1 + A_2)^2 b_1 b_2} = \frac{V k_1}{k_2 + k_3}$$

hvor

$$k_1 = V_1 (A_1 b_1 + A_2 b_2)$$

$$k_2 = \frac{A_1 A_2 (b_1 - b_2)^2}{k_1}$$

$$k_3 = \frac{b_1 b_2}{k_1}$$

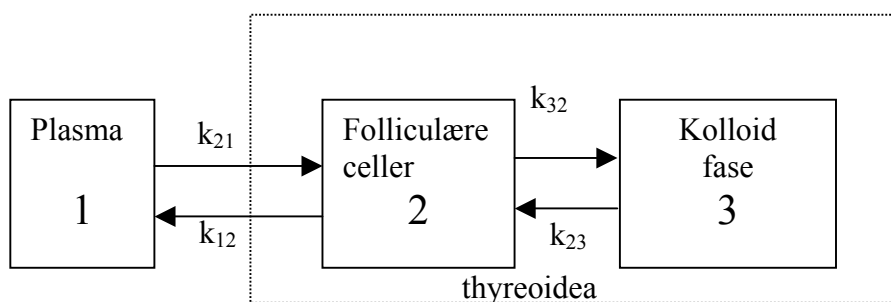
Volumenerne  $V_1$  og  $V = V_1 + V_2$  og hastighedskonstanterne  $k_1$ ,  $k_2$  og  $k_3$  afhænger således kun af  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $b_1$  og  $b_2$  og disse kan bestemmes ved at fitte koncentrationskurven fra kompartiment 1 til parametrene i den biekspontentielle funktion, enten manuelt ved hjælp af logaritme papir eller automatisk med et computerprogram<sup>3</sup>.

### Boks 1.

## 2.1.1 Eksempel på kompartmentalmodel – optagelse af $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetat i glandula thyreoidea

Pertechnetat optages ligesom jodid i thyreoidea, men indgår ikke i thyreoideahormonerne.

Kinetikken kan beskrives som en tre-kompartimentmodel (modellen er beskrevet af Hays MT<sup>140</sup>), bestående af plasma og to kompartments i glandula thyreoidea, som antages at repræsentere henholdsvis de folliculære celler og en kolloid fase.



Figur 2-3: Kompartimentmodel af pertechnetat-optagelse i glandula thyreoidea.

Serielle plasmaprøver måles i gammataæller og counts i thyreoidea måles med gammakamera eller enkelt-detektor enten som en dynamisk optagelse, eller som en serie af statiske optagelser over en tidsperiode. For at få sammenlignelige måleværdier tælles endvidere en standard i gammataælleren og på gammakamera/enkelt-detektor, dvs. en prøve med samme radioaktive koncentration og mængde, som den der injiceres i forsøgspersonen.

Man kan opstille differentialligningerne for kompartmentmodellen ( $P=P(t)$  er plasmakurven,  $F=F(t)$  og  $K=K(t)$  er kurverne for de to thyreoideakompartments, og  $Q$  er bolus):

$$\frac{dP}{dt} = -k_{21}P + k_{12}F$$

$$\frac{dF}{dt} = k_{21}P - k_{12}F - k_{32}F + k_{23}K = k_{21}P - (k_{12} + k_{32})F + k_{23}K$$

$$\frac{dK}{dt} = k_{32}F - k_{23}K$$

med begyndelsesbetingelserne:

$$P(0) = Q$$

$$F(0) = 0$$

$$K(0) = 0$$

I princippet kan et sådant system af tre differentialligninger løses analytisk (dvs. det ikke er nødvendigt at anvende numeriske metoder), men løsningen ville fylde adskillige sider og er meget uhåndterlig. Hvis hastighedskonstanterne er kendte, kan man indsætte disse i differentialligningerne, og løse ligningerne enten ved ”håndregning” eller ved anvendelse af matematikprogrammer som f.eks. Maple. En løsning til et lineært differentialligningssystem som det ovenstående består af en sum af eksponentialfunktioner,  $A_{ij}\exp(b_it)$ , eventuelt med led på formen  $t^n A_{ij}\exp(b_it)$ . I metoden til at beregne  $A_{ij}$  og  $b_i$  opstiller man differentialligningssystemet på matrixform og beregner dernæst egenvektorer og egenverdier for matricen. Egenvektorerne indeholder  $A_{ij}$  og egenverdierne er  $b_i$ . For detaljer om løsning af differentialligninger, egenvektorer og egenverdier henvises til lærebøger i matematik, f.eks. fra ingeniøruddannelserne.

Ved modeller med tre eller flere kompartments vil man i praksis anvende numeriske (dvs. computerbaserede) metoder, hvor man fitter hastighedskonstanterne ud fra data. I nogle programmer til numerisk løsning kan man tegne kompartmentmodellen direkte som i Figur 2-1 (f.eks. SAAM II, et meget anvendt kommercielt program, se <http://depts.washington.edu/saam2/>), i andre programmer beskriver man differentialligningerne for systemet. Et gratis alternativ til SAAM II er JSIM (kan downloades fra <http://nsr.bioeng.washington.edu/PLN/Software>), som kan fitte og simulere ret komplekse systemer.

Nedenfor er vist en relativt simpel computermodel for thyreoidea, se Figur 2-4. Modellen er anvendt til at fitte hastighedskonstanterne  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ ,  $k_{23}$ ,  $k_{32}$ , samt  $C$ , som er en proportionalitetskonstant, til en thyreoideakurve optaget med gammakamera. Der er ikke foretaget nogen form for korrektioner (f.eks. baggrundskorrektion), ligesom der ikke er anvendt en plasmakurve, men eksemplet demonstrerer programmets virkemåde.

```

math Thyreoidea {
    //definer tidsakse:
    realDomain t;
    t.min=0; t.max=1200; t.delta=5; //sekunder

    //definer input og koncentrationer i kompartments:
    extern real Input(t);

    real p(t),f(t), k(t), thyr(t);

    //transportkonstanter:
    real k12=0.31, k21=5.3, k23=0.089, k32=0.31;
    //proportionalitetskonstant
    real C=1;

    extern real Bolus;

    //definer begyndelsesbetingelser:
    when (t=t.min)
    {
        p=Bolus;
        f=0;
        k=0;
    }

    //differentiaalligninger:
    p:t = -k21*p(t) +k12*f(t) +Input(t);
    f:t = k21*p(t) -(k12+k32)*f(t) +k23*k(t);
    k:t= k32*f(t) -k23*k(t);

    //thyreoidea=folliculaer+kolloid:

    thyr(t)=C*(f(t)+k(t)); //samlet thyreoidea
}

```

Figur 2-4: Kompartimentmodel af pertechnetat-optagelse i thyreoidea. Beskrevet i JSIMs format.

### Om programkoden

Bolus (bolusinput) og Input(t) (vilkaarligt input til plasma) er to alternative input til modellen, som defineres når man kører en simulering. Man anvender normalt kun én af de to ved en given simulering eller fit. Værdierne der står i modelbeskrivelsen (f.eks.  $k_{12}=0.31$ ) anvendes ikke ved fittet, men ved simulering (beregning af kurver ud fra kendte værdier).

$p(t)$ ,  $f(t)$  og  $k(t)$  er hhv. counts i plasma, i folliculære celler og kolloid fase. Markering af tidsafhængighed ( $t$ ) kan udelades i differentilligningerne (f.eks  $k:t=k_{32}*f-k_{23}*k;$ )

### Notation

**realDomain t**; definerer tidsaksen.

**extern real** definerer en konstant eller funktion, der er beskrevet uden for programmet (f.eks. input fra en datafil).

**real** definerer konstanter og funktioner i programmet

**when (t=t.min) {...}** er begyndelsesbetingelsen (programdelen i tuborgparenteser udføres kun til begyndelsestidspunktet)

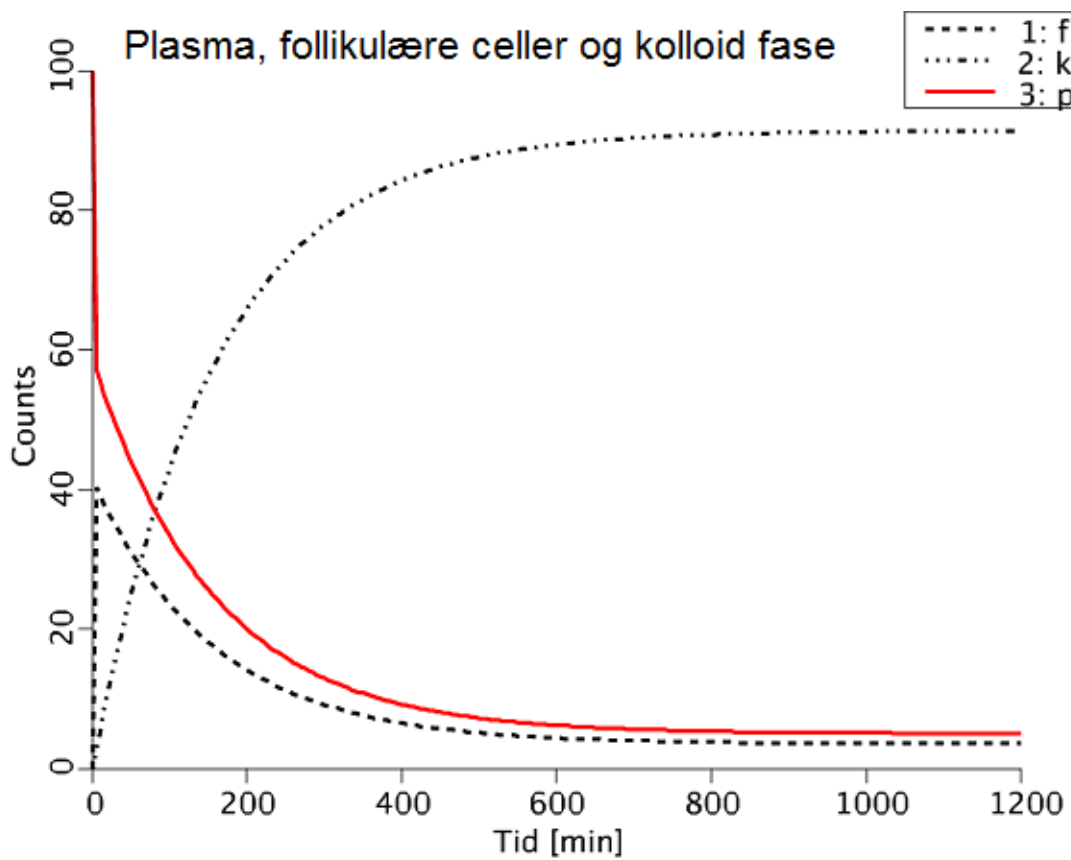
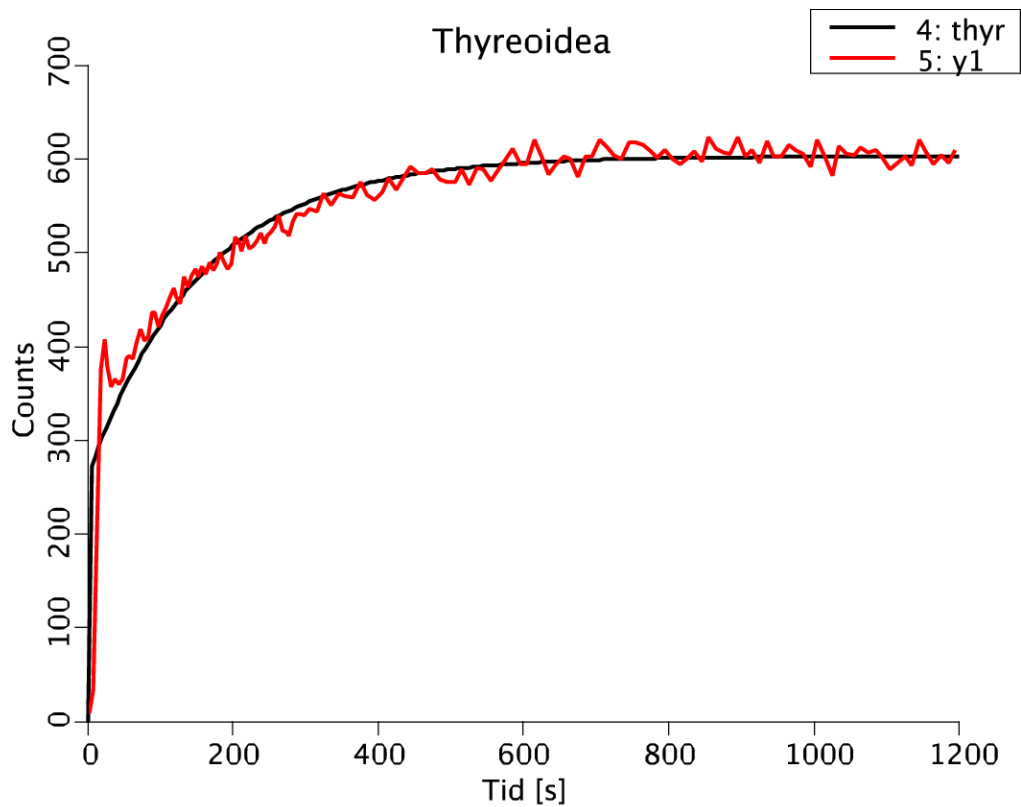
**p:t** svarer til  $dp/dt$

; afslutning af definition

// markerer en kommentar

Model Optimizer Configuration					
Algorithm	simplex				
Max # runs	500				
Min RMS error	0.001				
Min par step	1E-6				
Parameters to vary					
Parameter	Start	Min	Max	Step	
k12	4.76067532	0	6	0.001	
k21	3.3654614	0	10	0.001	
k23	5.49515E-4	0	6	0.001	
k32	0.01411566	0	6	0.001	
C	6.34946184	0.01	100	0.01	
				0.01	
Data to Match					
DataSet	Curve	Par/Expr	Pwgt	Cwgt	OK
thyr_1	y1	thyr	1	1	<input checked="" type="checkbox"/>

Model Optimizer: Før fit angiver man her hvilke parametre, der skal fittes, et startgæt og et interval for parametren, desuden angiver man hvilken kurve der skal fittes til data. Efter fit står de fittede parametre i feltet "Start".

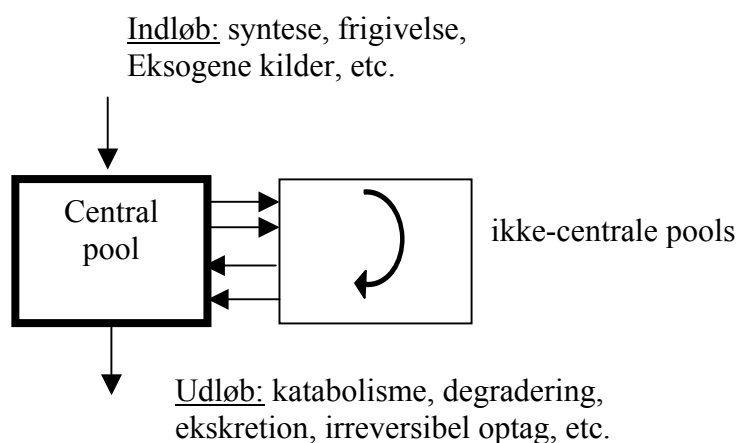


Figur 2-5: Øverst: Fit af kompartmentmodellen til data. Counts i thyreoidea fittes til  $thyr(t)=C(f(t)+k(t))$ . Nederst graf over counts i de tre kompartments.



## 2.2 Ikke-kompartmentale modeller

Den basale ikke-kompartmental (non-kompartmental, "black box") model er illustreret i Figur 2-6. Den mest almindelige model består af en central pool forbundet med et vist antal perifere pools. Indløbspilen repræsenterer summen af alle *de novo* "indløb" af substanser til den centrale pool. På samme måde repræsenterer udløbspilen summen af irreversibel fjernelse, dvs. metabolisme, elimination, degradation, tab til omgivelserne etc. fra systemet. Det vil altså sige, at systemer med en definitiv struktur også ligger til grund for ikke-kompartmental modeller<sup>1,13</sup>. Non-kompartmental analyse er *ikke* modelafhængig, som det somme tider fejlagtigt er blevet betegnet i litteraturen. Indløb, udløb, "sinks", recirkulation, prøvetagning etc. er alle eksplicit knyttet til en (central) pool. Tilløbet til den centrale pool er ækvivalente indløb, som reflekterer alle indløb, der når den centrale pool direkte eller indirekte; f.eks. hormoner genereret fra forstadier i perifere væv (indirekte kilder). "Sinks" kan også optræde andre steder i systemet, f.eks. hormonal degradation i vævene (indirekte sinks).



Figur 2-6: Non-kompartmental ("black box") model med central pool, indløb, udløb og recirkulation i og fra ikke-centrale pools.

Den største konceptuelle fordel ved en non-kompartmental model er, at et vilkårligt antal af recirkulationer eller udvekslinger kan optræde med et vilkårligt antal ikke-centrale pools, hvoraf ingen nødvendigvis skal identificeres med kendte fysiologiske strukturer. I modsætning hertil kræver multikompartmentale modeller mere specifikke strukturer. Den matematiske analyse af kinetiske data kan endvidere ofte udføres med integralligninger i højere grad end differentialligninger, hvilket i visse situationer kan være en fordel.

Non-kompartmental analyse anvendes almindeligvis til at vurdere helkropsvariable i steady-state, plasma clearance ( $Cl$ ), fordelingsrum ( $V_D$ ), total legems-pool-størrelse, helkrops-middelopholds- eller transittid ( $\bar{t}$ ), fraktionelle clearancehastigheder ( $FCR$ ), metabolisk clearancehastighed ( $MCR$ ), (se følgende afsnit om helkropsdegradation). Til bestemmelse af ovenstående kinetiske variable i non-kompartmental analyse skal den substans, der studeres, elimineres direkte fra den centrale pool til hvilken indikatoren er indført og målt (f.eks. intravenøs injektion og blodprøvetagning). Dette betyder, at ingen eller relativt lille forsvinden kan optræde i eller fra ikke-centrale (f.eks. ekstravaskulære) pools. Strikt kan denne betingelse være vanskelig at opfylde for en række fysiologisk interessante stoffer, som metaboliseres intracellulært (f.eks. hormoner og neurotransmittere). I praksis kan betingelsen blive tilnærmelsesvis opfyldt eksempelvis i de tilfælde, hvor den transkapillære udvekslingshastighed er hurtig i sammenligning med de samlede fordelingstider. Graden af approksimation afhænger dog af såvel kvantitative som af strukturelle forhold i systemet. En anden betingelse vedrørende non-kompartmentale modeller er, at alle transportveje for den substans, der studeres, må gå gennem den centrale pool, dvs. samme pool som den, hvori indikatoren er indført.

I korthed kan non-kompartmentale modeller give nøjagtig bestemmelse af kinetiske variable for systemer, hvor alle indløb og "sinks" er direkte forbundet med (og kun med) den centrale pool, hvorfra målinger foretages. Plasmaclearance kan dog også måles nøjagtigt, når non-centrale "sinks" er til stede, hvis der kun er én "kilde", der leder direkte til den centrale pool. Hvis disse betingelser ikke er til stede, vil  $Cl$ ,  $MCR$ ,  $V_D$  og total poolstørrelse ofte underestimeres og  $FCR$  overestimeres i den non-kompartmentale analyse.

Eksempler på non-kompartmental kinetik vil blive givet i de efterfølgende kapitler. Her skal nævnes  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -clearance. Efter intravenøs injektion af  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  vil denne indikator fordele sig i blodbanen, og man kan beregne en initial virtuel plasmakoncentration ved at dividere den indgivne indikormængde med plasmavolumenet. Allerede ved første kapillærpassage vil der, overvejende ved diffusion transporteres indikator fra den højere plasmakoncentration til interstitialrummet, hvor indikorkoncentrationen primært er 0. Herefter vil indikorkoncentrationen i de forskellige afsnit af organismens interstitialrum stige afhængig af perfusionen i de forskellige organer og væv. Endvidere vil indikatoren helt minimalt passere til organismens transcullære rum (cerebrospinalvæske, spyt, tårevæske, galde og tarmsekreter). Såfremt der ikke fandtes glomerulær filtration i nyrene ville forløbet være præget af en fordeling til de forskellige interstitialafsnit med meget forskellig hastighed, men på et tidspunkt ville koncentrationen i plasma- og interstitialvæske (med korrektion for

tørstofindhold) være den samme. Fra interstitset foregår, efterhånden som koncentrationen her stiger, en tilbagetransport af indikator til plasmaet. Denne transport foregår med forskellig hastighed og foretages for de enkelte molekyler et varieret og vilkårligt antal gange. Disse processer kan beskrives kompartmentalt, men dette er meget kompliceret. Forløbet svarer til forudsætningerne ved en non-kompartmental kinetik, hvor der er en central pool, der står i forbindelse med et vilkårligt antal non-centrale pools med et vilkårligt antal recirkulationer af indikatoren. I den intakte organisme "suppleres" det beskrevne forløb med en glomerulær filtration, hvor  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  transporteres til nyretubuli med fri konvektiv/filtrativ transport for her hverken at blive secerneret eller reabsorberet, idet indikatoren opfylder kravene til en filtrationsindikator til bestemmelse af glomerulær filtrationshastighed. Betinget af den renale udskillelse vil der ikke opnås samme koncentration i plasma og interstitialvæske bortset fra et enkelt tidspunkt, hvor koncentrationskurven for interstitialvæsken og plasmaet krydser hinanden og hvor nettoudvekslingen er 0. Herefter vil koncentrationen af indikator i interstitialvæsken være højere end i plasmaet, og der finder nu en nettotransport sted fra det førstnævnte medium til andet, hvorefter indikatoren udskilles fra plasmaet til urinen.

Det er principielt muligt at opstille en multikompartmentalmodel, der beskriver denne kinetik, men forholdene er overordentligt komplekse pga. de mange kompartments og hastighedskonstanter. En langt mere attraktiv model er non-kompartmentalmodellen, der tillader et vilkårligt antal transporter mellem den centrale pool (plasmaet) og et vilkårligt antal non-centrale pools. Begge modeller kan beskrive fordelingsrum, transporthastigheder, plasmaclearance, fordelingsratioer m.v. En beskrivelse heraf forudsætter kendskab til middellopholdstid, middeltransittid samt andre kinetiske begreber, der omtales i efterfølgende kapitler. Her skal blot nævnes, at man for at undgå alt for lange blodprøvetagningsperioder, kan indskrænke blodprøvetagningen til det tidspunkt, hvor den finale plasmakoncentrationshældning er nået. Herefter vil hældningen ikke ændres, dvs. hældningen er den samme for plasmaet og alle de øvrige pools. I en semilogaritmisk optegnelse vil der være tale om parallelle linier. Dette indebærer, at plasmakoncentrations-tidskurven kan ekstrapoleres til uendeligt og arealet under kurven kan fastlægges ved integration.

Et andet eksempel hvor man med fordel kan anvende non-kompartmentalanalyse er ved albuminkinetik og kinetik af andre proteinstoffer eller peptider. Albuminkinetik er i detaljer beskrevet for såvel kompartmentalkinetik som non-kompartmentalkinetik. Dette er omtalt mere indgående i kapitel 3 og 13.

I visse situationer vil en indikator bindes kraftigt til plasmaproteiner (f.eks. indocyanin grønt). I de tilfælde hvor transporthastighederne er høje i forhold til proteinomsætningen, vil plasmaet kunne betragtes som en enkelt pool. Dette er et grænsetilfælde for såvel non-kompartmental kinetik som for kompartmental kinetik, se kapitel 9.



Figur 2-7: Adolf Fick (1829 – 1901), tysk læge og fysiolog, der i 1865 beskrev de to diffusionslove og i 1870 redegjorde for det såkaldte Fick-princip, hvor konvektiv og diffusiv transport samles i massebevarelse og flow kan bestemmes.

### 3 Basale kinetiske metoder og begreber

I 1870'erne fremsatte Adolph Fick sine to diffusionslove: *Ficks første lov*, der beskriver relationen mellem koncentration, diffusiv stoftransport og tidsforløbet ved diffusion, dvs. transport betinget af koncentrationsforskelle<sup>10</sup>. *Ficks anden lov* inddrager udover koncentration, transport og tid også transportens retning (rumlig udbredning). *Ficks princip* handler derimod ikke om diffusion, men beskriver relationen mellem konvektiv og ikke-konvektiv stoftransport ud fra massebevaringsprincippet.

I 1890'erne beskrev Ernest Starling den filtrative transport over kapillærmembranen med lymfedannelse betinget af balancen mellem hydrostatisk og kolloidosmotisk (onkotisk) tryk. August Krogh opdagede omkring 1915 rekruttering af kapillærer, idet han fandt stort set uændret kapillær middeltransittid til trods for massiv flowøgning i skeletmuskulatur under arbejde. Forud herfor havde George N. Stuart beskrevet princippet ved konstant infusion og efterfølgende koncentrationsmåling til flowbestemmelse. Indikatorfortynding til måling af blodflow blev beskrevet af Valdemar Henriques i 1913 og plasmavolumenmåling blev senere rapporteret af Hamilton. I 1920'erne og 30'erne indførte Poul Brandt Rehberg, Eggert Møller, Donald Van Slyke og Homer Smith<sup>98,99</sup> clearancebegrebet specielt med relation til nyrefunktionsmåling. Efterfølgende blev den almene anvendelighed af clearancekonceptet tiltagende klar. I 1940'erne og 50'erne publicerede Poul W. Kruhøffer kinetiske

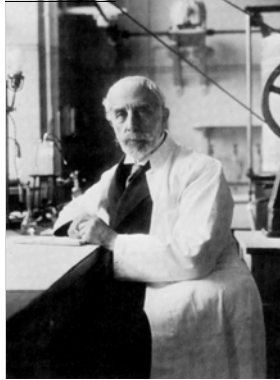
studier over organismens volumina og Stanley Bradley udførte transittidsbestemmelse ved enkeltinjektion og indløbs/udløbsmonitorering og kunne på denne måde vurdere størrelsen af det splanchniske blodvolumen. Samtidig beskrev Kety og Schmidt<sup>100</sup> transittidsmåling og måling af hjerneperfusion ved anvendelse af diffusible inerte gasser og indløbs/udløbsmonitorering. I 1950'erne og 60'erne beskrev Niels A. Lassen og David Ingvar residualdetektion ved anvendelse af inerte diffusible radioaktive gasser (<sup>133</sup>Xe, <sup>85</sup>Kr) til flowmåling, specielt i hjernen<sup>1,129</sup>. Bertil Nosslin<sup>90</sup> og Reeve og Bailey<sup>89</sup> beskrev albuminets distributionskinetik ud fra såvel multikompartmental som black-box modeller. Kenneth L. Zierler introducerede højde over areal-metoden i 1965. Per Sejrsen beskrev i 1960'erne ekstraktionsvurdering efter en enkeltinjektion og residualdetektion<sup>10,100</sup>. Eugen M. Renkin, Christian Crone, Francis Chinard og Carl Goresky udviklede i 1960'erne og 70'erne modeller til beskrivelse af stofudveksling mellem kapillærer og det omliggende væv ud fra antagelser om flow, indløbskoncentration, udløbskoncentration og indførelse af en transkapillær transportbegrænsning<sup>10</sup>. Disse er en funktion af såvel kapillærets beskaffenhed som størrelsen af kapillærvæggens overflade (det såkaldte permeabilitetsoverfladeprodukt, permeability-surface area product, PS). I 1970'erne og 80'erne blev udviklet computerbaserede modeller, hvor dels iteration og differensligninger med forskellige startsituationer blev studeret. Dette førte til udvikling af en række "kaotiske modeller", som i visse situationer udviste linearitet, i andre "deterministisk kaos". Fra 1990'erne var kinetik præget af en kombination af komplekse modeller og anvendelse af stor computerkraft<sup>122-125</sup>, hvor muligheden for dannelse af funktionelle billeder og "molekylær billeddannelse" blev udnyttet.<sup>119-132</sup>



Figur 3-1: Ernest Henry Starling (1866 – 1927), engelsk læge og fysiolog, beskrev den transkapillære filtrationskinetik, hormonal regulation og minutvolumen/slagvolumens kinetiske afhængighed af pre- og afterload.



Figur 3-2: August Krogh (1874 – 1949), dansk fysiolog, beskrev kapillærernes rekruttering og grundlaget for den dynamiske iltoptagelse i lunger og væv, og fastlagde vigtige arbejdsfysiologiske relationer (Nobelpris i fysiologi/medicin i 1920).



Figur 3-3: Valdemar Henriques (1864 – 1936), dansk læge og fysiolog, beskrev i 1913 flowmåling ved indikatorfortynding som en videreførelse af Stewarts princip.



Figur 3-4: Poul Brandt Rehberg (1895 – 1989), dansk fysiolog, der sammen med Eggart Møller og Donald van Slyke indførte clearancekonceptet i 1926 til måling af nyrefunktion.



Figur 3-5: Poul W. Kruhøffer (1914 – 2006), dansk læge og fysiolog, udførte kinetiske målinger i nyrer, lunger og organismens rum. Beskrev kinetikken for alkohols optagelse over alveolemembranen og forholdet mellem diffusion og parakapillært kredsløb i interstitset.

### 3.1 **Flow, flux og perfusion - indikatorfortyndingsmetoder**

*Flux* ( $J$ ), der måles i enheder af stofmængde pr. tidsenhed (f.eks. mmol/min), er et mål for partikeltransporthastighed, dvs. antal partikler, der passerer en reel eller tænkt flade i et lille tidsrum.

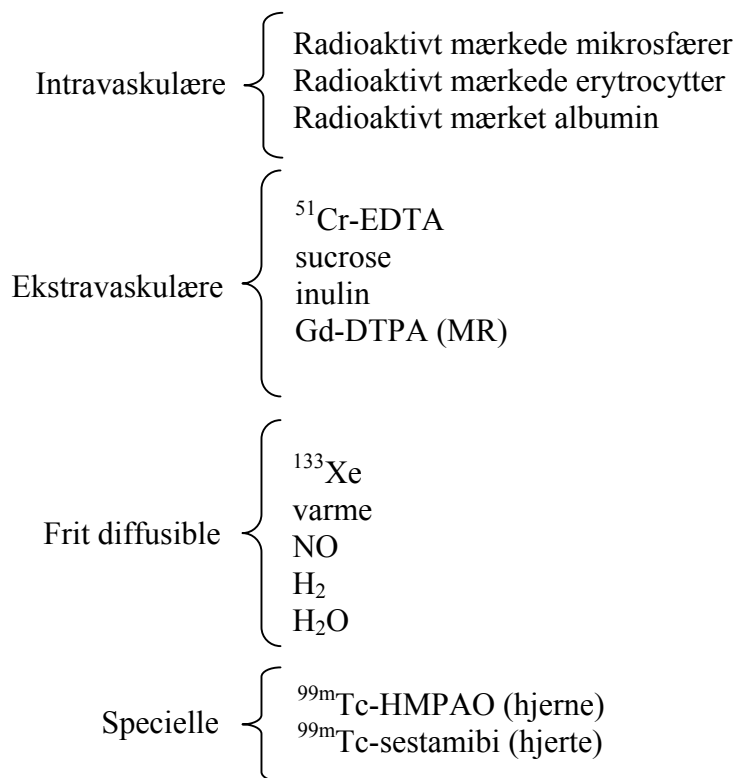
*Flow* ( $F$ ) er på samme måde en volumentransport pr. tidsenhed (f.eks. ml/min)

*Perfusionen* (egentlig *perfusionskoefficienten*),  $f$ , af et vævsområde er defineret som  $F/W$ , hvor  $F$  er flowet gennem vævet, og  $W$  er vægten af vævet, og angives ofte i ml/min pr. 100g væv.

Af massebevaringsprincippet kan følgende sammenhæng udledes:

Flux [mmol/min] = flow [ml/min] · koncentration [mmol/ml], hvilket bliver udnyttet i de følgende afsnit.

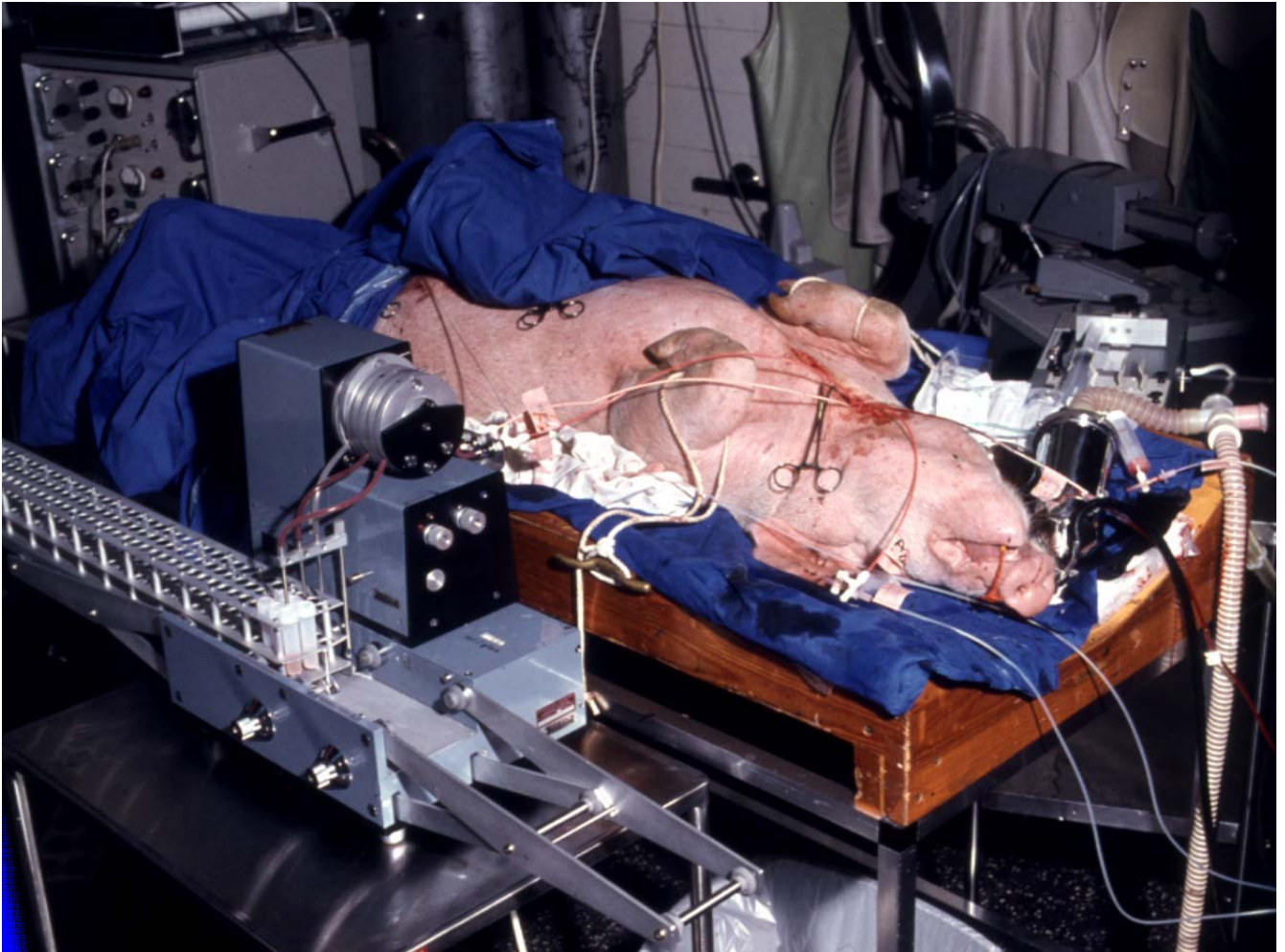
I boks 2 er vist eksempler på flux og flow-indikatorer.



**Boks 2.** Eksempler på flux- og flow-indikatorer

### 3.1.1 Måling af tidsaktivitetskurver

Der er principielt tre måder, direkte eller indirekte, at måle tidsforløbet for en indikatorconcentration i væv: Udløbsdetektion, kumuleret udløbsdetektion og residualdetektion. Ved *udløbsdetektion* måles koncentrationen som funktion af tid på udløbsstedet fra et organ eller vævsområde, for eksempel ved opsamling af blodprøver med passende tidsintervaller, eventuelt med brug af en automatisk prøveopsamler. *Kumuleret udløbsdetektion* er en måling på et sted hvor der er tilløb af indikator, men hvor der ikke er fraløb, og koncentrationen og mængden af indikator måles fortløbende som funktion af tiden. *Residualdetektion* måles som restkoncentration (restmængde) i et organ, som funktion af tid, typisk med et gammakamera eller anden detektor anbragt over organet. Residualdetektion kan også foregå ved at måle differensen mellem indløbs- og udløbsdetektion, hvilket udnyttes i bestemmelse af perfusion. Eksempel på forsøgsopstilling er vist i Figur 3-6.



Figur 3-6: Måling af tidsaktivitetskurver på multikateteriseret gris med automatisk blodopsamling ("karusell") omkring 1990.

### 3.1.2 Minutvolumenbestemmelse

Organismens minutvolumen kan bestemmes med forskellige metoder, der alle involverer kinetiske principper og en række antagelser. Klassisk blev minutvolumen bestemt ved Ficks princip (se afsnittet "Konvektivt flow, non-konvektiv flux - Ficks princip"), senere med indikatorfortyndningsteknik, efterfølgende med impedansmåling og senest med pulstrykmåling og compliancevurdering. Herudover kan slagvolumen (og dermed minutvolumen) bestemmes ved isotopkardiografi, MR-teknikker og ekkokardiografi.

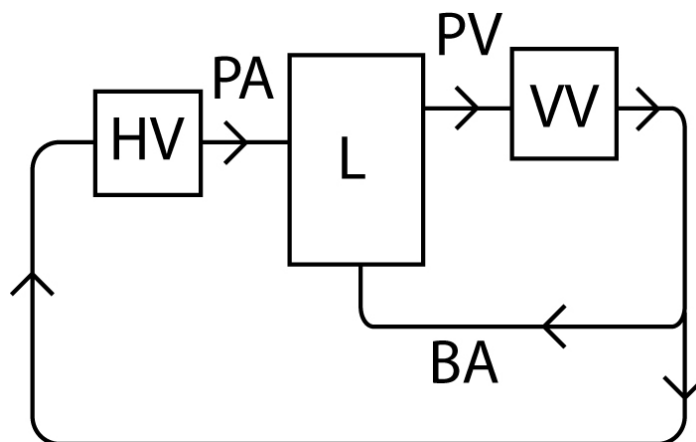
Ved *Ficks princip* måles iltoptagelseshastigheden i lungerne og koncentrationen af ilt i blandet venøst blod (*a. pulmonalis*) og blod fra systemarterie, se Figur 3-7. Ved denne metode måles over så lang periode, at der opnås repræsentative og sammenhørende værdier for iltoptagelse, blandet venøs iltkoncentration og arteriel iltkoncentration. Det minutvolumen, der måles, er højere hjertehalvdels



minutvolumen. En forudsætning for metoden er derfor, at der ikke findes betydende shunt'er, samt at bidraget fra bronkial-arterier/-vener og myokardium direkte til venstre atrium er minimalt. se Figur 3-8. Ved tilstedeværelse af shunt'er vil disse have indflydelse på størrelsen af det blodflow der måles, og man kan ved at tage elektive blodprøver fra forskellige steder af kredsløbet måle shuntstørrelse med denne metode. Ficks princip er beskrevet mere udførligt i afsnit 3.1.5.



Figur 3-7: Fick's princip, hvor konvektiv flow og ikke-konvektiv fluks kombineres i massebevaringsprincippet. De to prøvetagningssteder illustrerer velblandede indløb og velblandede udløb, hvor henholdsvis indløbskoncentrationen ( $C_i$ ) og udløbskoncentrationen ( $C_o$ ) kan måles.

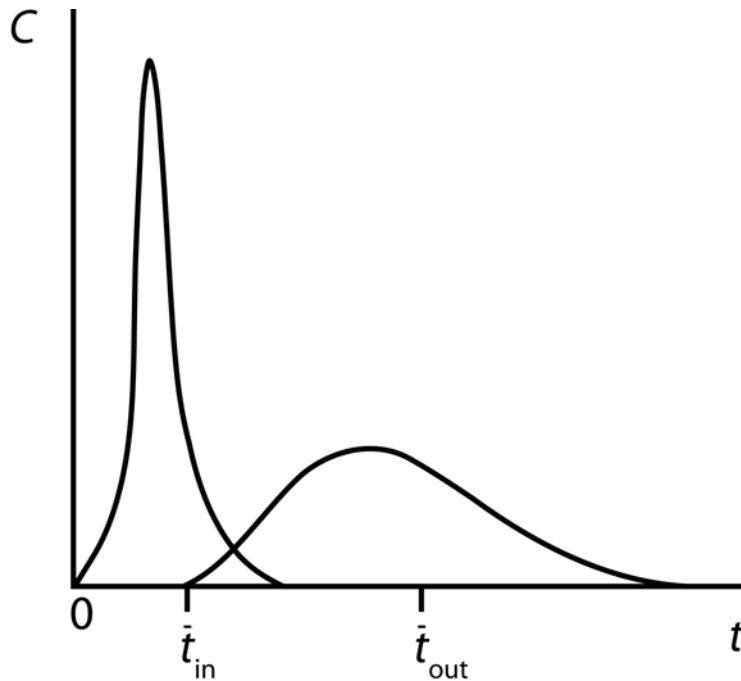


Figur 3-8: Minutvolumenbestemmelse med Fick's princip. Det fremgår her, at bronkialarterie-kredsløbet (BA) indvirker forstyrrende på massebevaringsprincippet. Ved ganske ringe flow har det ingen kvantitativ betydning. (HV: Højre ventrikel, VV: Venstre ventrikel, PA: Pulmonal arterie, PV: Pulmonal vene, L: Lunge).

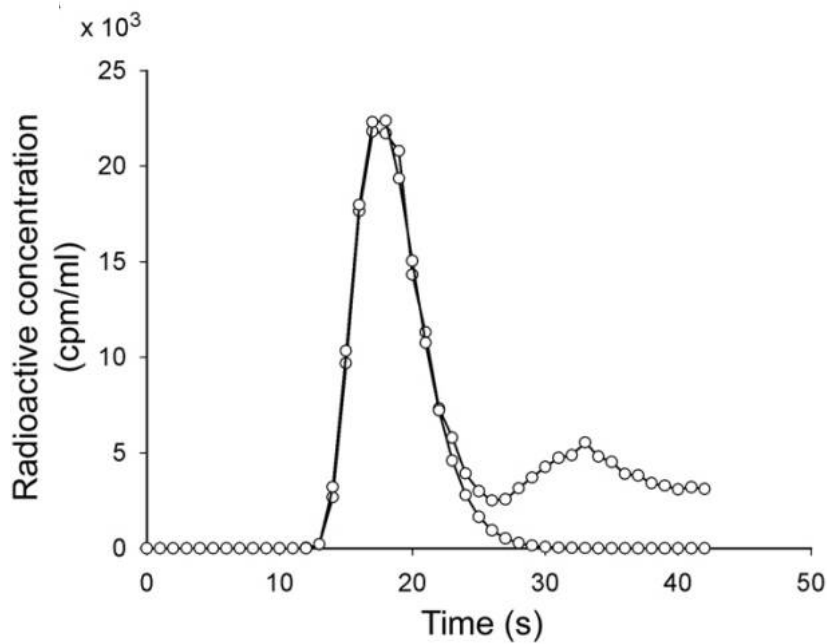
Ved *indikatorfortyndingsmetoden* injiceres en intravaskulær tracer (mærket albumin, proteinbundet farvestof, mærkede erythrocytter) som bolus i højre atrium og der tages serielle blodprøver fra systemarterie. Metoden kaldes oftest Stuart-Hamiltons metode, men burde retteligen betegnes Henriques-Hamiltons metode, idet Stuart anvendte konstant infusion. En forudsætning for minutvolumenbestemmelse med denne metode er, at der finder komplet opblanding sted i mindst ét kredsløbsafsnit fra injektionssted til opsamlingssted, oftest venstre ventrikel. Der kan således injiceres

i såvel højre atrium, som *a. pulmonalis*. Det er ikke afgørende i hvilken systemarterie, der udtages blodprøver. Efter nogen tid vil indikatoren recirkulere, og et væsentligt problem ved denne metode er at korrigere for dette. Dette kan (som omtalt andetsteds) udføres ved eksponentiel ekstrapolation eller fitning til en passende kurve, f.eks. gammavariatfunktionen, Figur 3-9 og Figur 3-10. Ved vanlig recirkulationskorrektion kan lange transitter, specielt ved hjerteinsufficiens, undervurderes en lille smule, hvorfor metoden kan give let (få procent) forhøjede værdier for minutvolumen. I de tilfælde hvor det er muligt at tage prøver ”opstrøms” for indikatorindgift vil dette eventuelt kunne danne basis for korrektion for recirkulation.

Kravet til at traceren fordeles rent intravaskulært er ikke kritisk, idet en tracer-ekstravasering til eksempelvis det pulmonale interstitis vil give korrekte værdier, såfremt traceren er frit diffusibel og også diffunderer tilbage (f.eks. pertechnetat, alkohol,  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  og  $^3\text{H}_2\text{O}$ ). En pulmonalt ekstravaserende tracer vil dog give forlænget transittid og dermed større problemer med recirkulationskorrektion. Derfor er det tilrådeligt at anvende en intravaskulær tracer. Det pulserende flow i venstre ventrikel har ingen betydning, idet der optræder over ti sinuslignende svingninger (dvs. lige store negative og positive udsving) under en minutvolumenmåling.



Figur 3-9: Formen af indikatorkurver ved indløb og udløb efter injektion af intravaskulær tracer. Arealet under kurven er det samme. (Ved en bolusinjektion vil middeltransittiden af selve bolus være meget kort og i visse tilfælde kan der benyttes en standardkorrektion (eksempelvis 1,1 sekund) således at udløbskurven kan tages som en tilnærmelse af overførselsfunktionen ( $h(t)$ ). Systemets middeltransittid vil være  $\bar{t} = \bar{t}_{out} - \bar{t}_{in}$ , se senere).



Figur 3-10: Indikatorcurver: Målte værdier, hhv. gamma variate-kurve, fittet til de målte værdier og med recirkulationskorrektion (fra Henriksen et. al. 2005<sup>118</sup>).

Kulde har været anvendt som indikator. Dette eliminerer recirkulationsproblematikken, men medfører forskellige kaloriske kalibreringer, og de fleste termodilutionsudstyr vil udover kateterkonstanter være afhængig af en standard-ekstrapolation, der ofte foretages ved 20% af maksimal peak. Dette medfører på samme måde som ved andre indikatorfortyndingsteknikker risiko for underestimering af langsomme transittider og dermed en vis fejlestimering ved lave minutvolumina. Der er kun et lille kuldatab i lungerne.

Impedanskardiografi benytter sig af det princip, at organismens impedans (modstand for vekselstrømsgennemgang gennem thorax) vil være afhængig af den blodmængde, der står i hjertets ventrikler. Under systolen vil et volumen svarende til slagvolumenet blive displaceret, og det har vist sig, at det samlede volumen i større arterier og vener ikke ændres væsentligt, hvorfor en slagvolumenmåling multipliceret med hjertets frekvens vil give en tilnærmet værdi for minutvolumen. Ved anvendelse af standardkalibrering, opnår man overraskende korrekte værdier for minutvolumen på en ganske stor fraktion af både raske personer og patienter med forskellige sygdomme. Imidlertid ses også ganske ofte enkeltindivider med betydelig over- eller underestimering af minutvolumen. Af disse grunde anvendes impedanskardiografi oftest ved registrering af *ændringer* i minutvolumen, hvor metoden giver acceptable værdier.<sup>174</sup>

Ved måling af arteriel compliance (forholdet mellem volumenændring og trykændring) kombineret med måling af pulstrykkets form (eksempelvis ved fingerpletysmografi) kan minutvolumen i princippet bestemmes som compliance multipliceret med pulstryk. Der er en række faldgrupper her, som det ligger uden for denne fremstillings rammer at skitsere.

Minutvolumen kan endvidere bestemmes ved blood pool-mærkning og gammakameraundersøgelse af hjertet, ved MR-scanning og ved ekkokardiografi. Disse metoder har en række forudsætninger og begrænsninger om hvilke der skal henvises til respektive tekstbøger indenfor disse felter.<sup>175</sup>

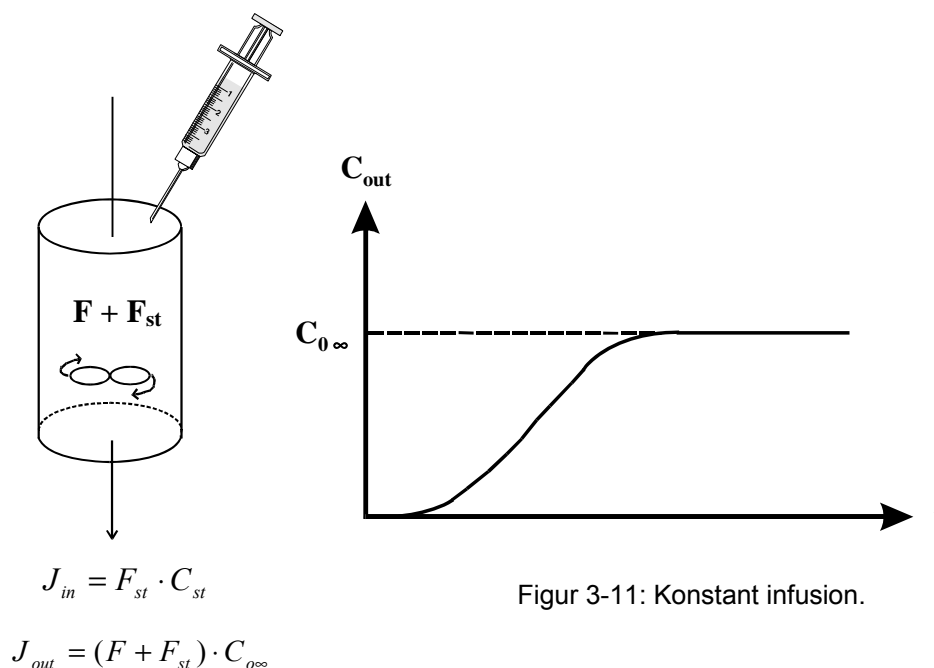
I genåndingsmetoder anvendes en variation af Ficks princip, hvor minutvolumen i princippet bestemmes som forholdet mellem optagelseshastighed/udskillelseshastighed af indikatorgas i lungerne og den arterio-blandet venøse eller blandet veno-arterielle koncentrationsdifferens af testgassen. Transporthastigheden af gassen over lungerne bestemmes ud fra forsvinding eller akkumulering af gassen i et kendt volumen. Det antages, at der er diffusionsligevægt mellem alveoleluften og det blod, der forlader alveolernes kapillærer. På denne måde kan den alveolære tension sættes lig med den arterielle tension af testgassen og koncentrationen i arterieblodet kan

bestemmes ud fra antagelse om testgassens opløselighed i blodet. Den blandede venøse koncentration kan bestemmes ved lukket genånding som den alveolære tension af testgassen, hvor der ikke finder nettotransport sted mellem alveolekapillæret og det alveolære luftrum. Denne alveolære tension kan enten måles direkte efter afsluttet genånding eller beregnes som den grænseværdi, som alveoletensionen går mod under genåndingsproceduren. Den målte tension kan omsættes til blandet venøs blodkoncentration på samme måde, som ved bestemmelse af den arterielle koncentration. I tidens løb har en række testgasser været anvendt, for eksempel kuldioxid, kvælstofforilte samt en række halogenerede forholdsvis inerte gasser. Ved metoden anvendes ofte en referencegas, f.eks. helium.

Ved anvendelse af multiple gasser med forskellige fysiske egenskaber kan, udover alveolær ventilation og minutvolumen, foretages bestemmelse af regional alveolær ventilation, regional perfusionsbestemmelse, skøn over V/Q-ratioer samt fordelingen af ventilation/perfusion i lungeafsnit. Som ved mange andre fysiologiske og kinetiske metoder fungerer genåndingsmetoderne bedst, såfremt der ikke er for store fysiologisk døde rum, shunter eller inegal ventilation/perfusion. I disse tilfælde kræves anvendelse af multiindikator teknik med mange gasser, hvorved disse variable også kan belyses.

### 3.1.3 Konstant infusion - Stewarts princip

For at vurdere flow i et organ, kan man infundere et sporstof med konstant (og kendt) hastighed:



Figur 3-11: Konstant infusion.

hvor  $F_{st}$  er flow af indikator og  $C_{st}$  er koncentrationen af denne.  $C_{o\infty}$  er den stationære udløbskoncentration af indikator efter "uendelig" lang tid, dvs. ved total opblanding, men før eventuel recirkulation, Figur 3-11. En forudsætning herfor er, at indikatoren opnår fuld opblanding, svarende til mindst et "tværsnit" mellem indløb og udløb.

Efter nogen tid vil der være massebalance, hvilket vil sige at fluxen ind i systemet er lig fluxen ud af systemet :

$$J_{in} = J_{out} \Rightarrow F_{st} \cdot C_{st} = (F + F_{st}) \cdot C_{o\infty}$$

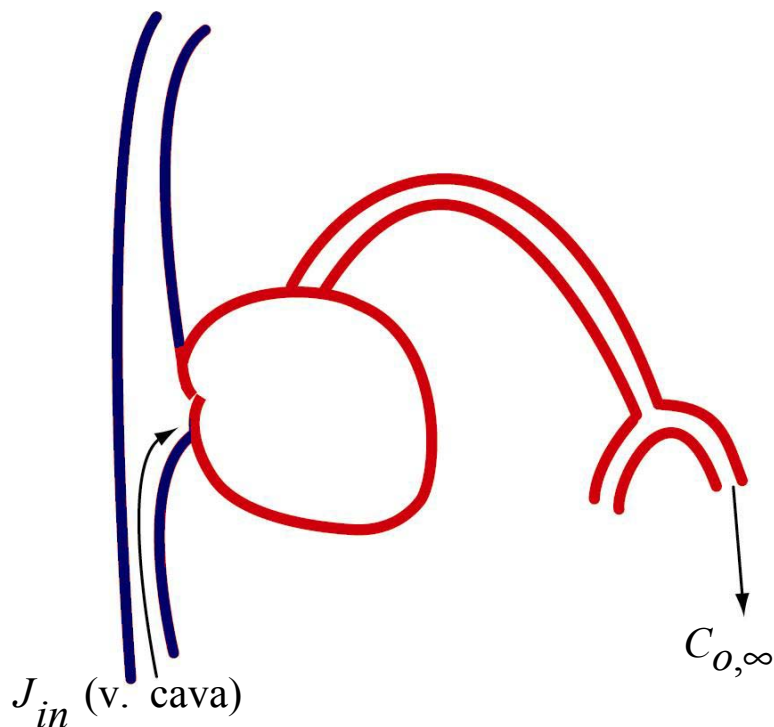
Hvis  $F_{st}$  kan antages at være meget mindre end  $F$ , kan  $F$  tilnærmes som

$$F = F_{st} \cdot \frac{C_{st}}{C_{o\infty}} = \frac{J_{in}}{C_{o\infty}}$$

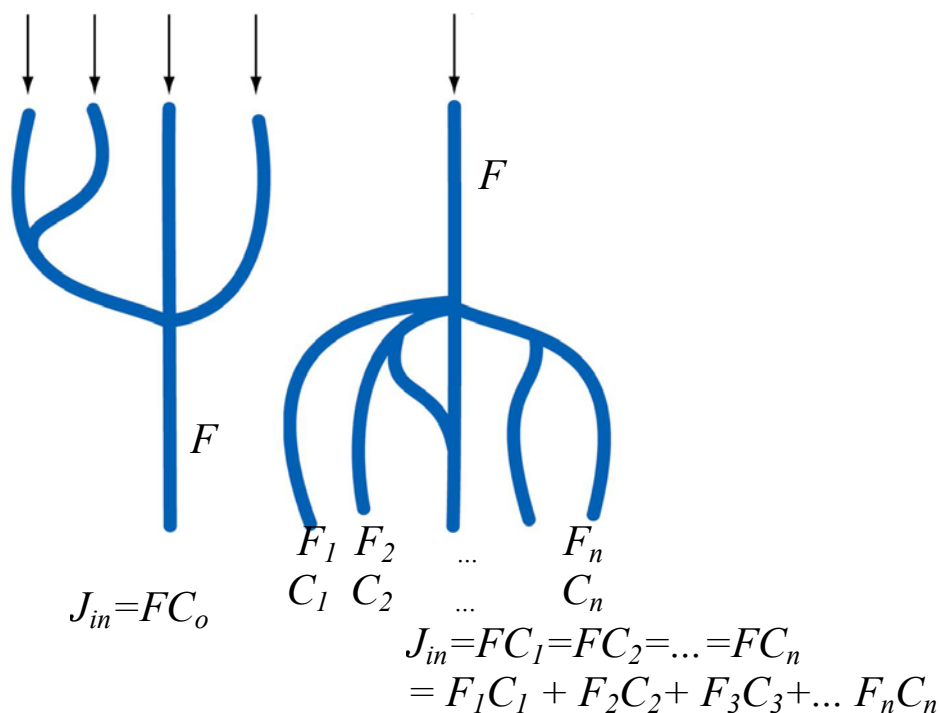
Fluxen ind kan også skrives

$$J_{in} = \frac{q}{\Delta t} \Rightarrow F = \frac{q}{C_{o\infty} \Delta t}$$

hvor  $q$  er indikatormængden eller dosis (aktivitet), og  $\Delta t$  er den tid, det tager at infundere indikatoren (Figur 3-12).



Figur 3-12. Stewarts princip: Kontinuerlig infusion i vena cava gennem kateter, prøvetagning i perifer arterie.



Figur 3-13: Efter opblanding er koncentrationerne i hver gren ens. Summen af flux i alle grene er  $J_{in}$

### 3.1.3.1 Konstant infusion med recirkulation

Da indikatoren normalt vender tilbage til prøvetagningsstedet efter en passage gennem arterier og vener (undtaget er tilfælde, hvor indikatoren udskilles, nedbrydes eller henfalder meget hurtigt), er man nødt til at tage hensyn til denne recirkulation, ved f.eks. at måle koncentrationen i en vene på den "ikke-injicerede side",  $C_{noninj}(t)$ , hvilket er den koncentration recirkulationen bidrager med (Figur 3-14):

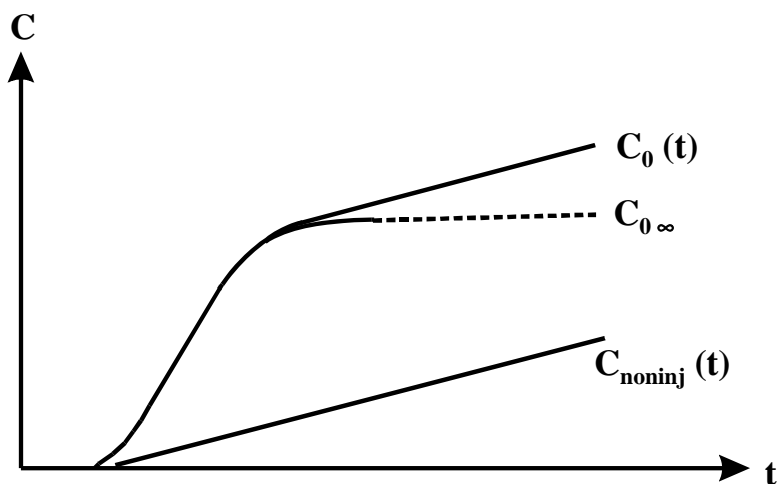
$$J_{out} = (F + F_{st}) \cdot C_o(t) = (F + F_{st}) \cdot C_{o\infty} + (F + F_{st}) \cdot C_{noninj}(t)$$

$$= (F + F_{st}) \cdot (C_{o\infty} + C_{noninj}(t))$$

$$J_{in} = J_{out} - (F + F_{st}) \cdot C_{noninj}(t) \Leftrightarrow$$

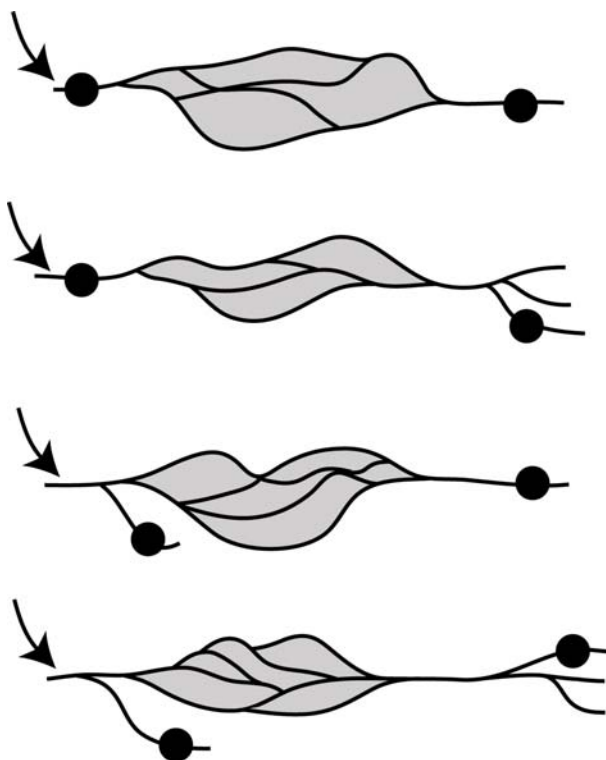
$$F_{st} \cdot C_{st} = (F + F_{st}) \cdot C_o(t) - (F + F_{st}) \cdot C_{noninj}(t)$$

$$= (F + F_{st}) \cdot (C_o(t) - C_{noninj}(t))$$



Figur 3-14: Måling af koncentrationer på injiceret og modstående ("noninj") side.

Man skal altid overveje, hvor der er opblanding ved indløb og udløb til det aktuelle system, se Figur 3-15.

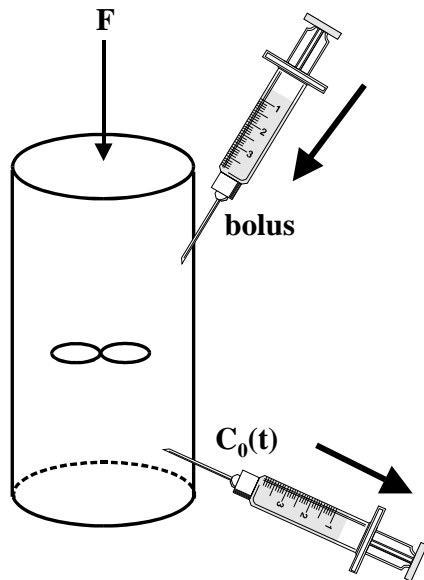


Figur 3-15: Fire systemer med krydsstrømning og blanding på de steder, hvor der foretages prøvetagning. Det ses, at indløbskoncentrationen også i visse tilfælde kan måles opstrøms for krydsstrømningen, såfremt der ikke er sket nogen udveksling. Dette vil være tilfældet mange steder i arteriesystemet.



### 3.1.4 Bolusinjektion - Henriques og Hamilton

I det følgende beskrives flowbestemmelse ved bolusinjektion, dvs. hurtig enkeltinjektion af en kendt indikatorenmængde  $Q_0$ .



Figur 3-16: Bolusinjektion og prøvetagning.

Massebalancen ved udløbsdetektion (dvs. ved serielt at udtage prøver og måle  $C_o$ ) kan skrives:

$$\frac{dQ(t)}{dt} = FC_o(t)$$

eller

$$dQ(t) = F \cdot C_o(t)dt \Rightarrow$$

$$Q_o = F \int_0^{\infty} C_o(t)dt \Leftrightarrow$$

$$F = \frac{Q_o}{\int_0^{\infty} C_o(t)dt} = \frac{\text{dosis}}{\text{areal}}$$

idet det er udnyttet af integralet af  $dQ(t)$  er den totale indikatorenmængde  $Q_0$

Antager man at koncentrationskurven, uden recirkulation, nærmer sig en eksponentialfunktion fra tiden  $\tau$ , kan man indføre en korrektion for recirkulation ved at skrive arealet som summen af to integraler (Figur 3-17):

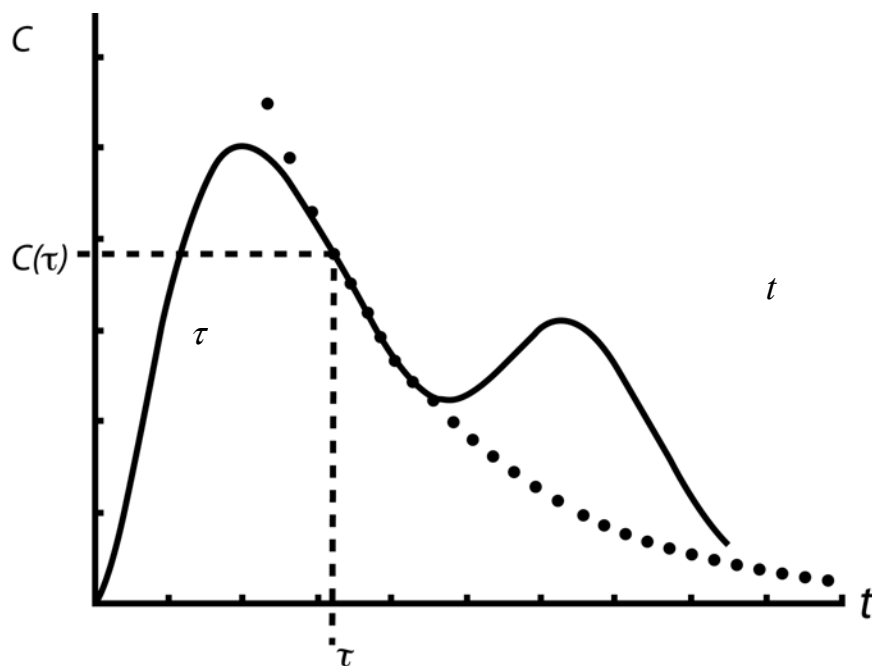
$$\int_0^{\infty} C_o(t) dt = \int_0^{\tau} C_o(t) dt + \int_{\tau}^{\infty} C(\tau) e^{-k(t-\tau)} dt =$$

$$\int_0^{\tau} C_o(t) dt + \frac{C(\tau)}{-k} \left[ e^{-k(t-\tau)} \right]_{\tau}^{\infty} =$$

$$\int_0^{\tau} C_o(t) dt + \frac{C(\tau)}{k} \Rightarrow$$

$$F = \frac{Q_o}{\int_0^{\tau} C_o(t) dt + \frac{C(\tau)}{k}}$$

Figur 3-17: Korrektion for recirkulation ved eksponentielt fit.



Hastighedskonstanten  $k$  og koncentrationen  $C(\tau)$  skal da bestemmes ud fra kurveforløbet før recirkulation og integralet fra 0 til  $\tau$  bestemmes med numeriske metoder.

### 3.1.4.1 Bolusfraktioneringsprincippet - Sapirsteins princip

En injiceret bolus antages i det følgende at opblandes i blodet i hjerte og lunger (central opblanding), og derefter forgrene sig i arterierne. Mængden af indikator i hver udløbsgren  $n$  fordeles i forhold til flowet,  $F_n$ , i grenen.

$$Q_n = \frac{F_n}{F} Q_0, \text{ hvor } \sum_{n=1}^N Q_n = Q_0$$

Dette kaldes bolusfraktioneringsprincippet eller Sapirsteins princip.

Flowet kan opskrives som dosis divideret med areal under koncentrationskurven som ovenfor:

$$F_n = \frac{Q_n}{\int_0^{\infty} C_{o,n}(t) dt} = \frac{\frac{F_n}{F} Q_0}{\int_0^{\infty} C_{o,n}(t) dt}, \text{ hvor } C_{o,n}(t) \text{ er koncentrationen i udløbsgren } n$$

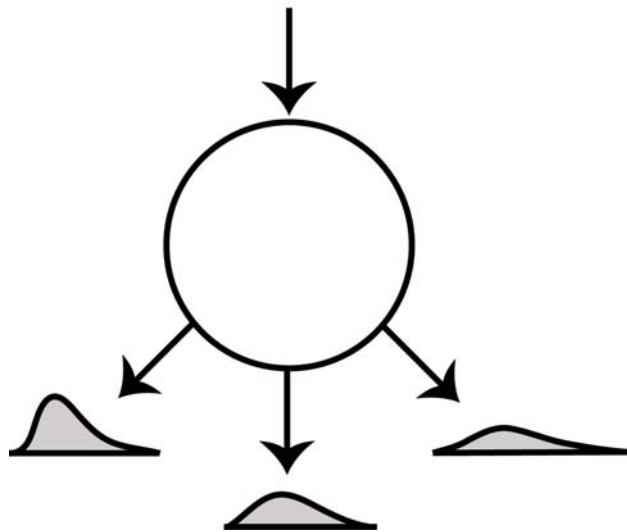
dvs.

$$F = \frac{Q_0}{\int_0^{\infty} C_{o,n}(t) dt},$$

Man kan altså konkludere, at man bestemmer det samme flow, uanset i hvilken gren, man måler koncentrationen, idet arealerne under alle tids-koncentrationskurverne er identiske, selvom kurvens form, maksimum og placering kan være højst forskellige, se Figur 3-18.

Der henvises til Figur 3-13 vedrørende bolusfraktionering og konstant infusion.

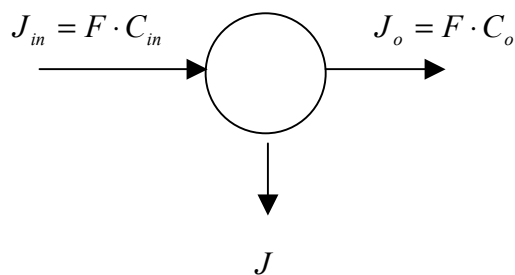
Reglen om ækvivalente arealer:



Figur 3-18: Illustration af reglen om de ækvivalente arealer på forskellige prøvetagningssteder. Formen og middeltransittiden af de forskellige kurver vil kunne være forskellig, men arealerne vil være identiske. Dette anvendes blandt andet ved prøvetagning forskellige steder i arteriesystemet ved minutvolumenbestemmelse efter indikatorinjektion.

### 3.1.5 Konvektivt flow, non-konvektiv flux - Ficks princip

Ficks princip anvendes, hvor der er tale om en kombination af et konvektivt flow (partikler der flyder med blodet) og en non-konvektiv flux (partikler der fjernes fra eller tilføjes blodet). Princippet kan, som det vises i det efterfølgende, anvendes til at bestemme minutvolumen.



Figur 3-19: Ficks princip.  $F$  er den konvektive flow,  $J$  den ikke-konvektive flux.

Suffikserne  $in$  og  $o$  står for hhv. input og output.  $J$  er den non-konvektive flux.

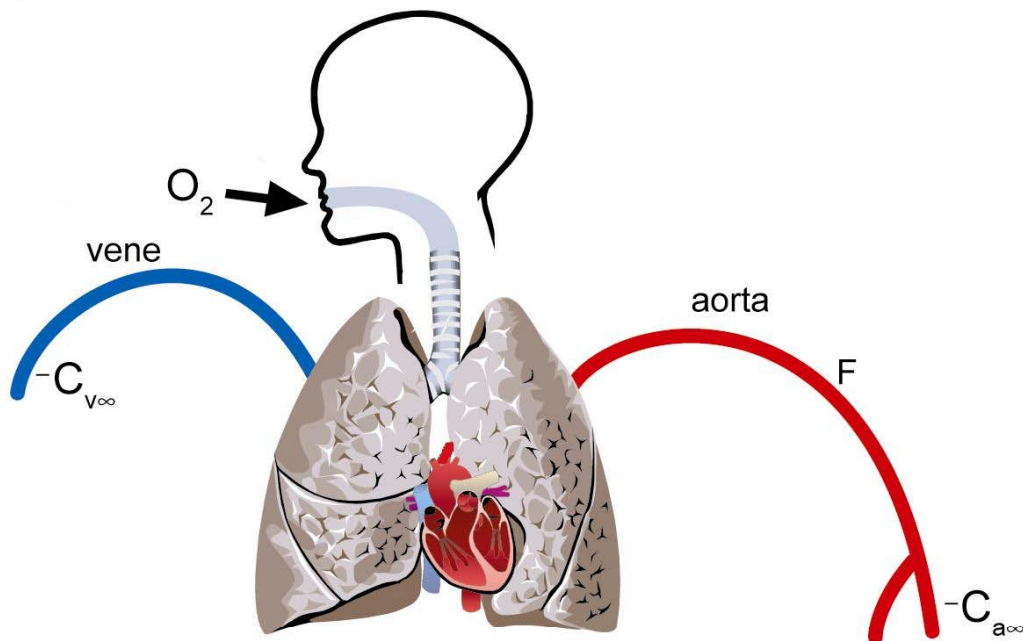
Vi benytter igen massebalanceprincippet (massebevaringsprincippet), se Figur 3-19:

$$\begin{aligned}
 J_{in} &= J + J_o \Rightarrow \\
 F \cdot C_{in} &= J + F \cdot C_o \\
 F(C_{in} - C_o) &= J \\
 F &= \frac{J}{C_{in} - C_o},
 \end{aligned}$$

eller skrevet som ligevægtsformel:

$$F = \frac{J_{\infty}}{C_{in\infty} - C_{o\infty}}$$

hvor der i den sidste formel indgår flux og koncentrationer i steady-state.



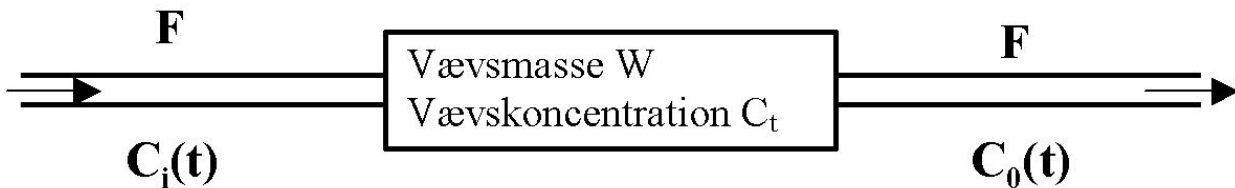
Figur 3-20: Ficks princip anvendt til måling af minutvolumen.

Måler man iltoptagelsen i lungerne ( $J = J_{O_2}$ ), iltkoncentrationen i arterielt blod ( $C_o = C_{a\infty}$ ) og iltkoncentrationen i blandet venøst blod ( $C_{in} = C_{v\infty}$ , arteria pulmonalis), kan man herefter bestemme minutvolumen ( $F$ ), se Figur 3-20 og Figur 3-8.

$$\begin{aligned}
 J_a &= J_{O_2} + J_v \\
 F \cdot C_{a\infty} &= J_{O_2} + F \cdot C_{v\infty} \Rightarrow \\
 F &= \frac{J_{O_2}}{C_{a\infty} - C_{v\infty}}
 \end{aligned}$$

### 3.1.6 Vævsperfusion – Kety-Schmidts opladningsmetode

For at bestemme perfusionen i et vævsområde, måles koncentrationerne på indløbs- og udløbssiden af vævsområdet for en egnet indifferent indikator. Index  $t$  (*tissue*) angiver koncentrationer og mængder i væv og skal ikke forveksles med  $t$  i parentes, som f.eks.  $C(t)$ , som angiver at størrelsen er tidsafhængig (Figur 3-21).



Figur 3-21: Vævsperfusion.

Vi anvender igen massebalanceprincippet:

$$\frac{dQ_t(t)}{dt} = FC_i(t) - FC_o(t)$$

dvs. ændringen pr. tidsenhed i mængden af indikator i det undersøgte væv,  $dQ_t$ , er til enhver tid forskellen i indikatormængde på udløbsside og indløbsside.

Fordelingskoefficienten (partition coefficient),  $\lambda$ , defineres som forholdet mellem indikatorens vævs- og plasma-koncentration i ligevægt, ved konstant infusion af en indikator, dvs.  $C_{t\infty} = \lambda C_{o\infty}$

Ligevægtskoncentrationen,  $C_{\infty}$ , er den værdi indløbs- og udløbskoncentrationerne nærmer sig efter "lang" tid, som vist på Figur 3-22.

Indikatormængden  $Q_{t\infty}$  i vævet i ligevægt er:

$$\left. \begin{aligned} Q_{t\infty} &= C_{t\infty} W = \lambda C_{o\infty} W \\ Q_{t\infty} &= \int_0^{\infty} \frac{dQ_t(t)}{dt} dt = F \int_0^{\infty} [C_i(t) - C_o(t)] dt \end{aligned} \right\} \Rightarrow$$

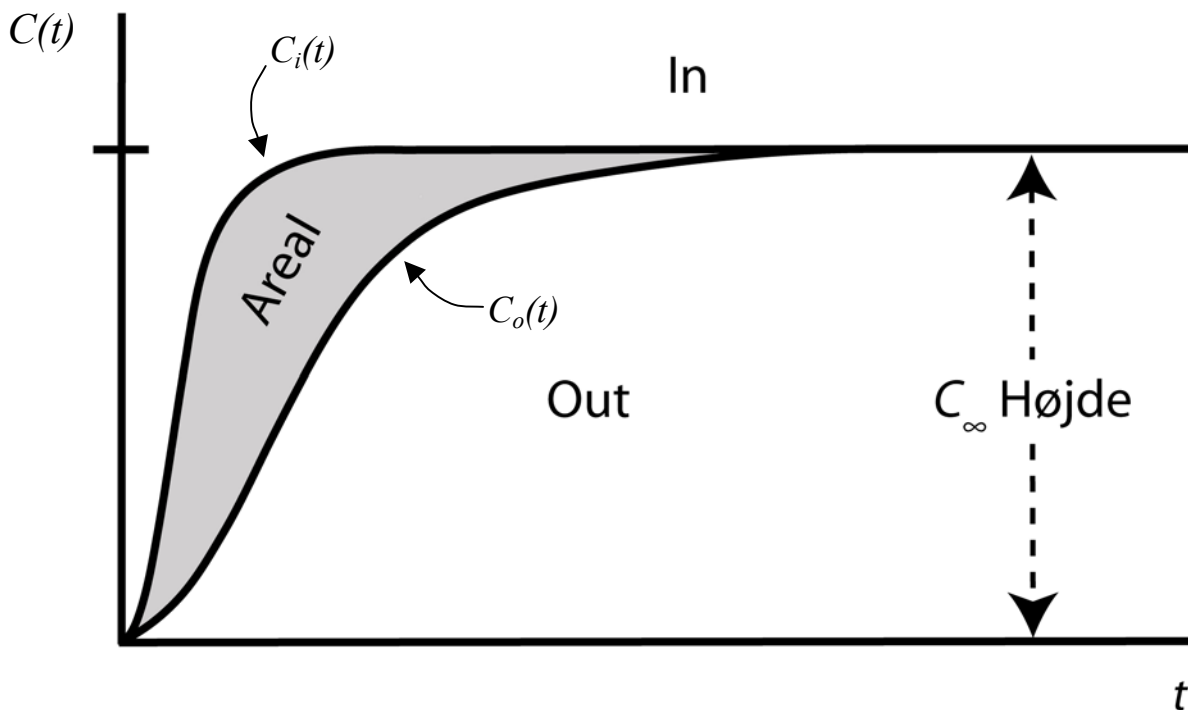
$$\lambda C_{o\infty} W = F \int_0^{\infty} [C_i(t) - C_o(t)] dt$$

Af ovenstående fås da:

$$\frac{F}{W} = \frac{\lambda C_{\infty}}{\int_0^{\infty} [C_i(t) - C_o(t)] dt}$$

$$\frac{F}{W} = f = \frac{\lambda C_{\infty}}{\int_0^{\infty} [C_i(t) - C_o(t)] dt} \Leftrightarrow$$

$$\frac{f}{\lambda} = \frac{C_{\infty}}{\int_0^{\infty} [C_i(t) - C_o(t)] dt}$$



Figur 3-22: Illustration af Kety-Schmidts metode under ideelle forhold:  $f/\lambda = \text{højde}/\text{areal}$ .

hvor  $f$  er perfusionskoefficienten (oftest blot benævnt perfusionen), defineret som flow pr. vævsmasse  $[\frac{\text{ml/min}}{100\text{g}}]$ . Bestemmelse af perfusionen i et vævsområde kræver altså udover målinger af koncentrationerne på ind- og udløbside, at man kender fordelingskoefficienten, eventuelt ved at bruge data fra litteraturen.

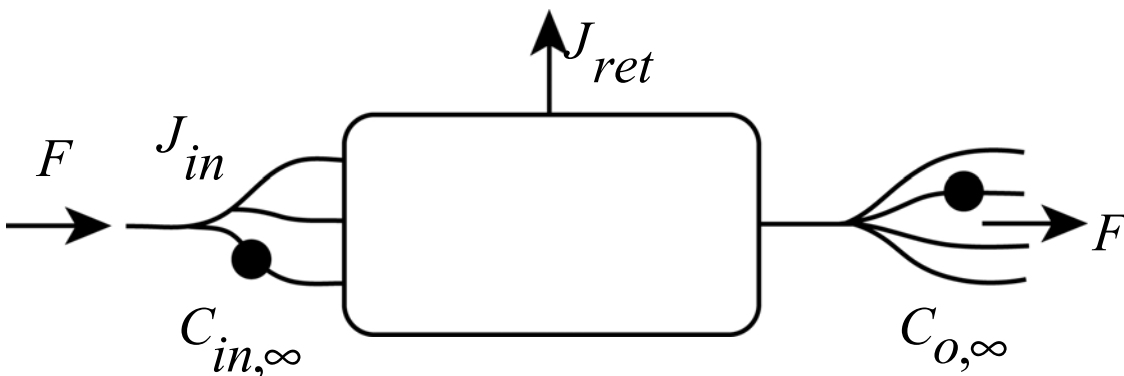
### 3.2 Ekstraktion

Ekstraktionsfraktionen,  $E$ , er den andel af den indkommende flux, der optages eller tilbageholdes i vævet:

$$E = \frac{J_{ret}}{J_{in}} = \frac{F \cdot C_{in\infty} - F \cdot C_{o\infty}}{F \cdot C_{in\infty}} = \frac{C_{in\infty} - C_{o\infty}}{C_{in\infty}} = 1 - \frac{C_{o\infty}}{C_{in\infty}}$$

hvor  $J_{ret}$  er retentionsfluxen<sup>1,10</sup>, dvs. den mængde, der pr. tidsenhed optages i vævet, se Figur 3-23. Summen af ekstraheret og transmitteret fraktion er altid 1.

$$\text{Transmitteret fraktion} = 1 - E = 1 - \frac{J_{ret}}{J_{in}} = \frac{J_{in} - J_{ret}}{J_{in}} = \frac{J_o}{J_{in}} = \frac{C_{o\infty}}{C_{in\infty}}$$



Figur 3-23. Flow gennem vævsområde med retentionsflux  $J_{ret}$

### 3.3 Clearance

Clearance er den hastighed, hvormed systemet fjerner et bestemt stof fra en referencevæske, målt som et fiktivt eller reelt flow af referencevæsken.

Clearance defineres som retentionsflux, divideret med referencekoncentration:

$$Cl = \frac{J_{ret}}{C_{ref\infty}} = \frac{F(C_{in\infty} - C_{o\infty})}{C_{ref\infty}} [ml/s]$$



Enheden er volumen pr. tidsenhed, og da clearance både afhænger af flowet i referencevæsken og systemets behandling af stoffet, er fortolkning af clearance afhængig af, hvilket stof og hvilken referencevæske man anvender i en given sammenhæng, se nedenfor. Der gælder, som anført ovenfor:

$$E = \frac{J_{ret}}{J_{in}} = \frac{J_{ret}}{F \cdot C_{in}}$$

og hvis det indstrømmende væske tages som reference, fås:

$$E \cdot F = \frac{J_{ret}}{C_{in}}, \text{ dvs. } Cl = E \cdot F$$

Hvis indikatoren ekstraheres helt ( $E = 1$ ), er clearance dermed et mål for flow og ved konstant ekstraktion mindre end 1, er clearance proportional med flowet.

Clearance er et generelt kinetisk begreb, men finder særlig anvendelse til at beskrive nyrefunktionen.

Et stofs renale plasma-clearance er (idet  $C_{ref} = C_p$ )

$$Cl = \frac{J_{ret}}{C_{ref}} = \frac{C_u}{C_p} \frac{du}{dt},$$

da indikatoren transporteres fra plasma til urinen med en retentionsflux der er lig urinkoncentrationen ( $C_u$ ) gange urinflowet ( $\frac{du}{dt}$ ).

Den indikatormængde pr. tidsenhed,  $-\frac{dQ}{dt}$ , der transporteres fra plasma til urin, kan bestemmes ud fra clearance og plasmakoncentration eller fra urinflow og urinkoncentration:

$$-\frac{dQ}{dt} = Cl \cdot C_p = \frac{du}{dt} \cdot C_u$$

Hvis en indikator filtreres over glomerulusmembranen med samme koncentration som i plasmavandet og hverken secerneret eller reabsorberes i nyren (f.eks.  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ,  $\text{Gd-EDTA}$  eller inulin) er

$$GFR \cdot (C_{in} - C_{out}) = GFR \cdot C_p = C_u \frac{du}{dt}$$

da  $C_{in} - C_{out} = C_{in} = C_p$

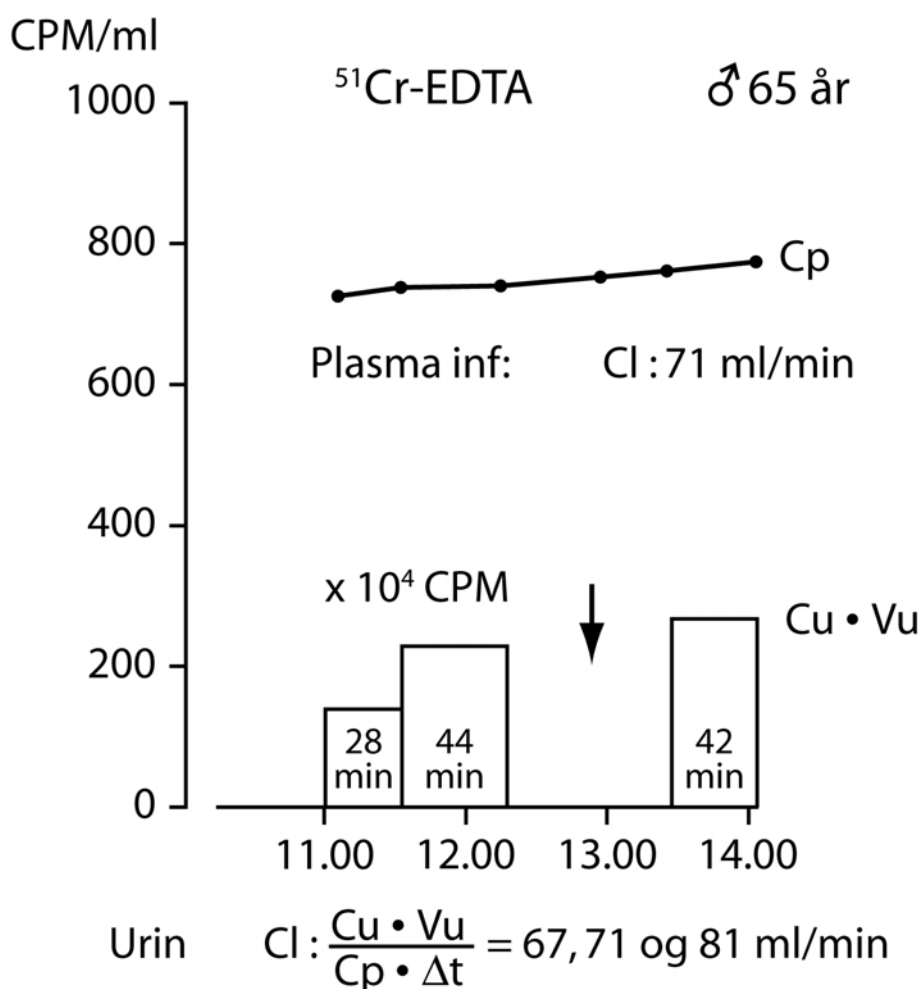
eller

$$GFR = \frac{C_u}{C_p} \frac{du}{dt} = Cl,$$

dvs. clearanceprincippet kan anvendes til at måle GFR.

Betingelsen for dette er altså, at indikatoren er frit filtrerbar gennem glomerulusmembranen, at stoffet ikke bindes til plasmakolloider, og at stoffet ikke secerneret eller reabsorberes i tubulusvæggen. Eksempel på bestemmelse af GFR er vist i Figur 3-24.

Bemærk, at clearance for et stof ikke behøver at være et fysisk flow, men clearance beskriver nyrenes evne til at fjerne stoffet, og kan bruges som mål for nyrenes funktion<sup>1</sup>. Clearance for kreatinin og urinstof er henholdsvis større og mindre end GFR, se senere afsnit om bestemmelse af nyrefunktionen.



Figur 3-24. 65-årig mandlig patient, der får udført GFR-bestemmelse med kontinuerlig infusion af <sup>51</sup>Cr-EDTA. Der bestemmes både en renal plasma-clearance på basis af infusionshastigheden, ændringen i plasmakoncentrationen af <sup>51</sup>Cr-EDTA (C<sub>p</sub>) og på basis af urinopsamling. Den i urinen udskilte mængde af indikator (C<sub>u</sub>·V<sub>u</sub>) er vist i 3 opsamlingsperioder af henholdsvis 28, 44 og 42 minutters varighed. Ved markeringen (pil) er udført blodtryksmanipulerende behandling. Det ses, at der er god overensstemmelse mellem clearance bestemt ved urinopsamling (67ml/min) og infusion (71 ml/min).

Den måske let stigende clearance i sidste periode (81 ml/min) har pga. indikatorens store fordelingsvolumen endnu ikke givet sig udslag i en faldende plasma-koncentration.

Et andet eksempel på anvendelse af clearancebegrebet er i forbindelse med metabolisme af hormoner. Efter konstant infusion af radioaktivt mærket hormon tages blodprøve, når steady-state er opnået, dvs. at infusionshastigheden  $J_{in}$  er lig fluxen i plasma ( $J_o$ ).

$$Cl = \frac{J_{in}}{C_p} = \frac{J_o}{C_p},$$

hvor  $J_{in}$  er den kendte infusionshastighed i cps/s og  $C_p$  er den målte plasmakoncentration i cps/ml

Kendes endvidere plasmakoncentrationen,  $C_h$ , af det ikke-mærkede hormon (ng/ml), kan

dannelseshastigheden,  $R$ , bestemmes som:

$$R = ClC_h = \frac{J_{in}}{C_p} C_h$$

Clearancebegrebet kan også benyttes generelt ved transport af substanser<sup>120</sup>.

### 3.3.1 Clearance og flux bestemt ved konstant infusion og enkeltinjektion

Til tidspunkterne  $t_1, t_2, \dots$  gælder:

$$Cl(t_1) = \frac{F(C_{in}(t_1) - C_o(t_1))}{C_{in}(t_1)} = \frac{\Delta Q(t_1)}{\Delta t C_{in}(t_1)},$$

$$Cl(t_2) = \frac{F(C_{in}(t_2) - C_o(t_2))}{C_{in}(t_2)} = \frac{\Delta Q(t_2)}{\Delta t C_{in}(t_2)},$$

...

men da  $Cl(t_1) = Cl(t_2) = Cl$  (gælder for lineære og tidsinvariante systemer), er

$$\Delta Q(t_i) = ClC_{in}(t_i)\Delta t$$

og

$$Q_0 = \sum_i \Delta Q(t_i) = \sum_i ClC_{in}(t_i)\Delta t = Cl \sum_i C_{in}(t_i)\Delta t \rightarrow Cl \int_0^{\infty} C_{in}(t)dt, \text{ dvs.}$$

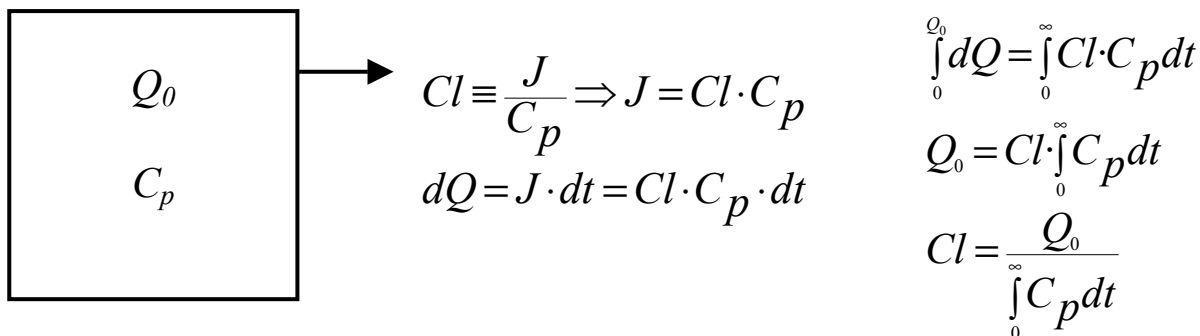
$$Cl = \frac{Q_0}{\int_0^{\infty} C_{in}(t)dt}$$

Denne dosis-arealformel er analog til formlen for minutvolumen<sup>102</sup>. Se endvidere Figur 3-25 og Figur 3-26. Kontinuerlig infusion af inulin med urinopsamling i tidsperioder flankeret af plasmakoncentrationsbestemmelser er den klassiske metode til måling af renal clearance. Udskilleleshastigheden bestemmes ud fra diurese og opblandet urinkoncentration i opsamlingsperioden. Plasmakoncentration måles i starten, midt i og ved afslutningen af

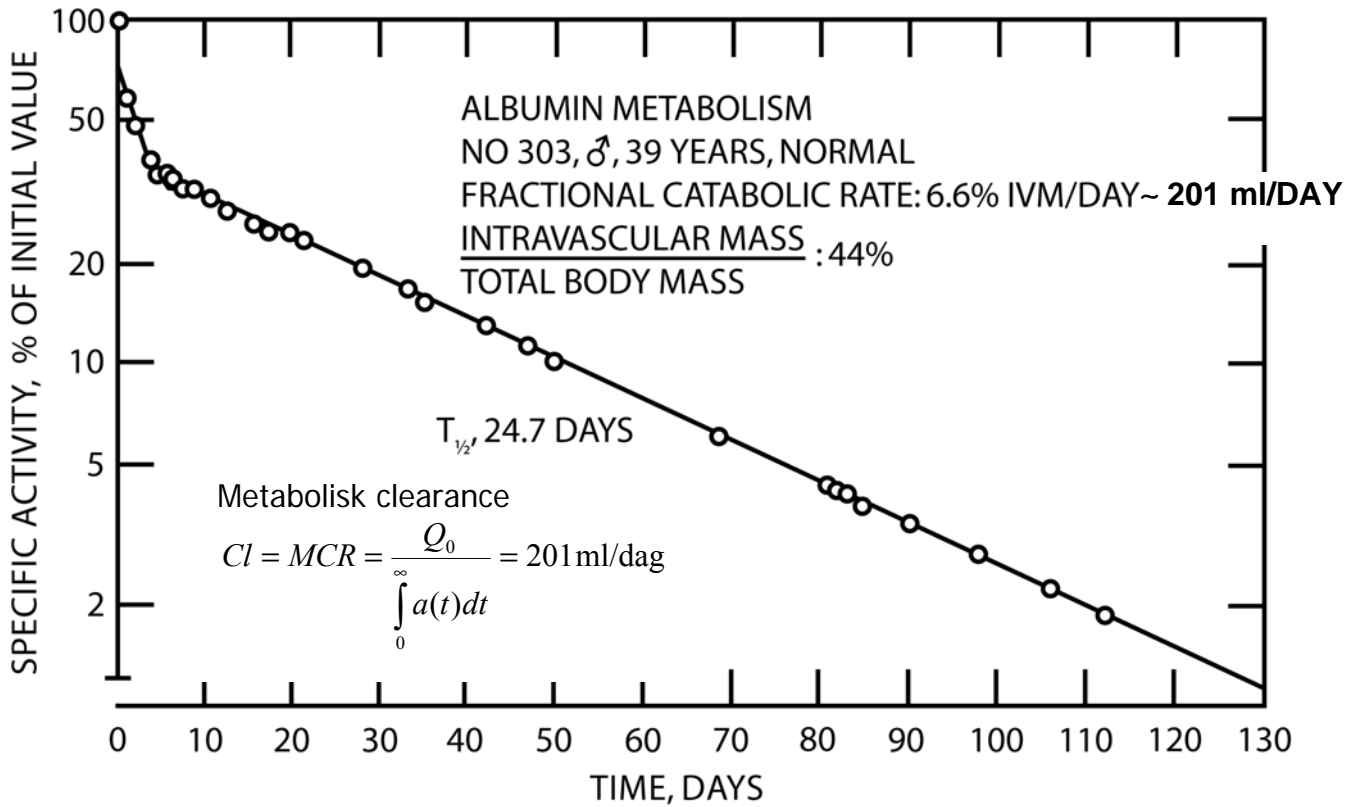
infusionsperioden. Dette giver dels en middelkoncentration som reference for clearancebestemmelse, dels et indtryk af systemets stationaritet (steady state).

De samme koncepter og formler kan også anvendes, såfremt der ikke er indikator-steady state, men for eksempel konstant faldende plasmakoncentration af indikatoren efter en bolusinjektion. Her vil urinopsamling ofte være urealistisk, idet denne skulle foretages i meget lang tid (indtil hele den indgivne indikator var udskilt), dels fordi langvarig urinopsamling er unøjagtig pga. spild. Her kan den indgivne mængde sættes lig med den i urinen udskilte (dette gælder naturligvis kun såfremt indikatoren ikke metaboliseres, allerede var til stede i organismen eller udskilles via andre kanaler end urinen). Ved en differentialbetragtning kan det ses, at den clearance man bestemmer ved kontinuerlig indikatorinfusion er den samme, som den der bestemmes ved enkeltinjektion. En forudsætning herfor er, at selve clearance ikke ændres i undersøgelsestiden samt, at indikatorens fordelingsvolumen heller ikke ændres i undersøgelsestiden.

Der skal endvidere henvises til kapitel 4 om glomerulær filtration og clearance samt kapitel 13 om degradation af bioaktive stoffer.



Figur 3-25. Clearance som indikatormængde i forhold til areal under plasmakoncentrationskurven.



Figur 3-26. Plasma-koncentrationen af  $^{125}\text{I}$ -serum-albumin (udtrykt som specifik aktivitet i procent af den initiale værdi ud af Y-aksen) som funktion af tiden. Her er taget plasmaprøver mellem 3 og 4 måneder. Det lineære forløb i semilogaritmisk afbildning viser, at der er tale om et ægte monoeksperimentelt forløb. Fra Rossing N<sup>90</sup>.

### 3.4 Eksempel på kurvefit - Clearance af $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi fra plasma.

Som et eksempel på beregning af clearance, hvor man antager at en bestemt model kan beskrive koncentrations-tidskurven, gennemgås her plasma-clearance af Sestamibi på en enkelt patient. Sestamibi er injiceret til tiden 0 og blodprøver er udtaget til de angivne tider.

$$Q_0 = 1,24 \cdot 10^9 \text{ cpm}$$

Tid min	Koncentration cpm/ml
0	477000
31	8531
61	6678
107	5260
163	3987
193	3654
221	3457

Koncentrationen til tiden 0 er estimeret som den injicerede mængde pr. volumenenhed plasma (cpm=counts pr. minut), de øvrige er koncentrationen af plasmaprøverne. Prøverne er målt i gammataeller og henfaldskorrigerede (halveringstid 6 timer=360 min,  $A_{korr} = A_{m\ddot{a}lt} e^{\ln 2/360 \cdot t}$ )

Den detaljerede kinetik for Sestamibi i plasma er sparsomt beskrevet i litteraturen, men optegner man et antal koncentrationskurver på enkeltlogaritmisk papir (eller anvender regneark), kan man se, at kurverne har minimum to faser, svarende til de to eksponenter  $b_1$  og  $b_2$  i udtrykket

$$C(t) = A_1 e^{-b_1 t} + A_2 e^{-b_2 t}, \text{ se Figur 3-27.}$$

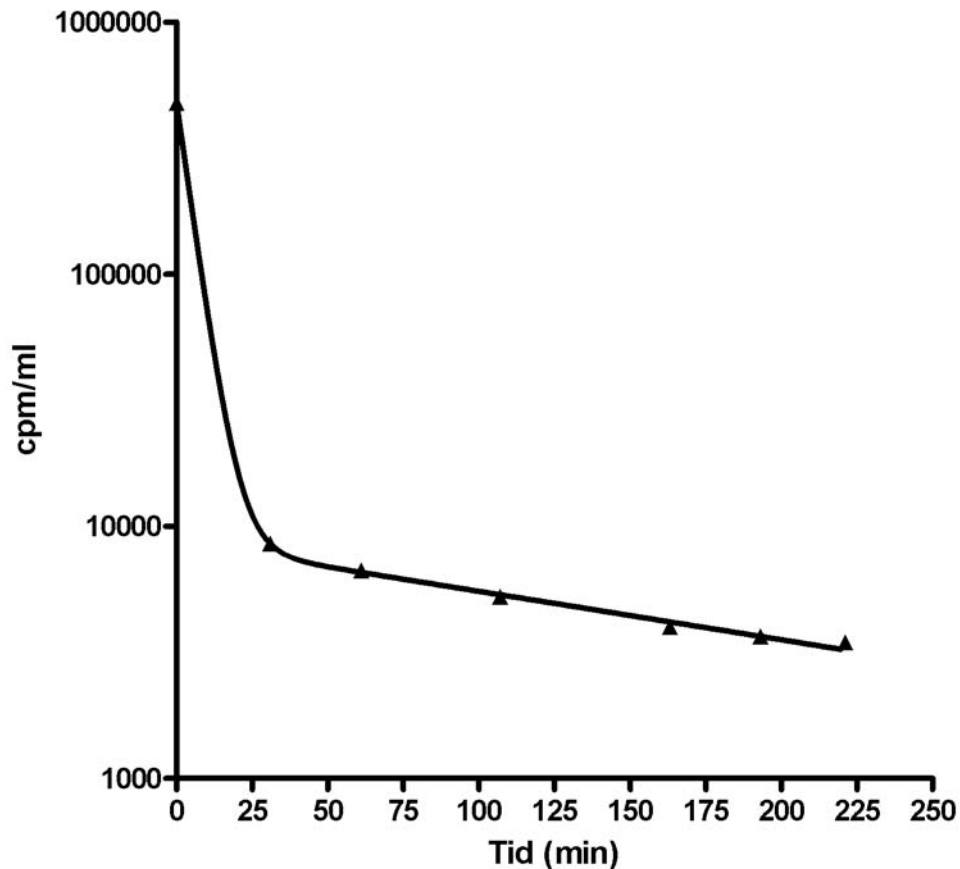
Dvs. modellen er en to-kompartiment-model (hvor evt. flere kompartments er slået sammen).

Det er muligt at bestemme  $b_1, b_2, A_1$  og  $A_2$  ud fra den optegnede kurve, men det er hurtigere og mere nøjagtigt at anvende et program til ikke-lineær kurvefit (af kommercielle programpakker kan nævnes f.eks. SAS, MatLab, SigmaPlot og GraphPad Prism).

Et to-eksponentielt kurvefit på ovenstående data (her er anvendt GraphPad Prism) giver følgende værdier:  $A_1 = 8604 \text{ cpm/ml}$ ,  $b_1 = 0,004423 \text{ min}^{-1}$ ,  $A_2 = 468396 \text{ cpm/ml}$  og  $b_2 = 0,1974 \text{ min}^{-1}$ . De målte data og fittet kurve er vist i Figur 3-27.

For at bestemme Sestamibis plasmaclearance, anvender vi princippet fra kapitlet: Bolusinjektion - Henriques og Hamilton. Vi har målt mængden af Sestamibi før injektion,  $Q_0$ , og kan beregne arealet under den fittede koncentrationskurve:

$$Cl = \frac{\text{Injiceret mængde}}{\text{Areal}} = \frac{Q_0}{\int_0^{\infty} (A_1 e^{-b_1 t} + A_2 e^{-b_2 t}) dt} = \frac{Q_0}{\frac{A_1}{b_1} + \frac{A_2}{b_2}} = \frac{1,24 \cdot 10^9 \text{ cpm}}{\frac{8604 \text{ cpm/ml}}{0,004423 \text{ min}^{-1}} + \frac{46396 \text{ cpm/ml}}{0,1974 \text{ min}^{-1}}} = 287 \text{ ml/min}$$



Figur 3-27: Plasmatisaktivitetskurve for  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi efter intravenøs bolusinjektion. Logaritmisk y-akse, lineær x-akse.

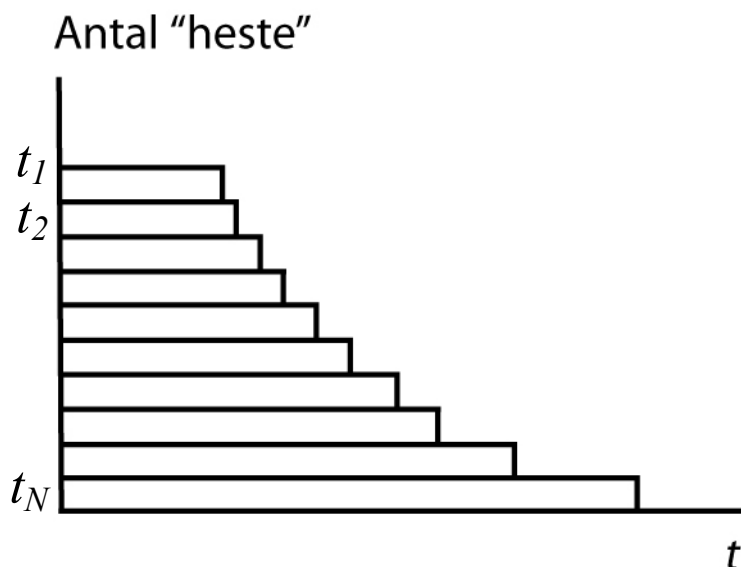
### 3.5 *Middeltransittid*

Når partikler transporteres gennem et system, vil der opstå en dispersion (spredning) i partiklernes gennemløbstider, som følge af at partiklerne bliver udsat for forskellige påvirkninger gennem systemet. Eksempler på sådanne påvirkninger er:

- 1) forskellige strømningshastigheder (f.eks. større hastighed midt i kar end i siderne)
- 2) forskellige vejlængder (f.eks. gennem shunts)
- 3) opblanding i transportmedium eller fordelingsrum (f.eks. i plasma i hjertet)
- 4) transporter over barrierer eller gennem medier med begrænset transportkapacitet (kapillærer, interstitis).

Middeltransittid eller middellopholdstid ( $\bar{t}$ , *mean transit time*, *mean retention time*, *mean sojourn time*) er betegnelsen for den gennemsnitlige tid det tager alle molekyler, partikler etc., af en given art at passere gennem et specificeret system<sup>1</sup>,

Som illustration kan man i stedet for partikler betragte et antal heste, der løber på en væddeløbsbane (systemet), se Figur 3-28. "Målingen" er en residualmåling, idet man opgør antallet af heste, der til enhver tid er på banen, indtil de er kommet i mål. Optegner man antal heste som funktion af tiden, fås en graf som vist i Figur 3-28. Kurven er inddelt i blokke, hvor hver blok svarer til en eller flere heste, der kommer i mål til tiden  $t_i$ .



Figur 3-28: Illustration af transittid og middeltransittid ved residualmåling. Her er analogien et antal heste, der løber på en væddeløbsbane. Grafen viser antallet af heste, hver blok ender, når en eller flere kommer i mål, således at øverste blok svarer til de hurtigste heste, den nederste til de langsomste. Middeltransittiden er den gennemsnitlige tid for væddeløbet. Efter P. Sejrsen<sup>155</sup>



Hvis et endeligt antal indikatorpartikler ( $N$ ) bliver introduceret i systemet, vil partiklerne løbe igennem systemet med individuelle tider:  $t_1, t_2, \dots, t_N$ . Middeltransittiden  $\bar{t}$  udtrykker da den gennemsnitlige gennemløbstid gennem systemet:

$$\bar{t} = \frac{\sum_{i=1}^N t_i}{N}$$

I praksis bestemmes middeltransittiden ved udløbsdetektion (f.eks. serielle blodprøver) eller residualdetektion (f.eks. måling over vævsområde med gammakamera), se følgende afsnit.

### 3.5.1 Frekvensfunktion af transittider

### 3.5.2 Udløbsdetektion

Frekvensfunktionen for transittider,  $h(t)$ , for enkelt-udløbssystemer kan defineres som den relative udløbshastighed af indikator, efter indgift af en bolus af størrelse  $Q_0$ :

$$h(t) = \frac{d(Q(t)/Q_0)}{dt} = \frac{1}{Q_0} \frac{dQ(t)}{dt} [s^{-1}],$$

For indse at  $h(t)$  er en frekvensfunktion (*probability density function*) for transittider, kan vi et øjeblik betragte tilnærmelsen  $\frac{\Delta Q(t_i)}{Q_0} = h(t_i)\Delta t$ , hvoraf det ses, at  $h(t_i)\Delta t$  er den relative mængde af partikler,

der er løbet ud af systemet med tider mellem  $t_i$  og  $t_i + \Delta t$ . Dvs. at  $h(t_i)\Delta t$  kan betragtes som sandsynligheden for at en tilfældigt udvalgt partikel er løbet gennem systemet med tider mellem  $t_i$  og  $t_i + \Delta t$ .

Fra sandsynlighedsteorien har vi, at integralet  $\int_0^{\infty} th(t)dt$  udtrykker *forventningsværdien* eller

middelværdien af den stokastiske variabel  $t$ . Nedenfor er vist, at denne netop er middeltransittiden for systemet.

$h(t)$  kan findes af sammenhængen:

$$h(t)dt = \frac{dQ(t)}{Q_0} = \frac{F \cdot C_{out}(t)dt}{F \int_0^{\infty} C_{out}(t)dt} = \frac{C_{out}(t)dt}{\int_0^{\infty} C_{out}(t)dt} \Rightarrow$$

$$h(t) = \frac{C_{out}(t)}{\int_0^{\infty} C_{out}(t)dt}$$

Integralet i nævneren er en normering, idet det samlede areal under frekvensfunktionen skal være 1:

$$\int_0^{\infty} h(t) dt = \int_0^{\infty} \frac{C_{out}(t)}{\int_0^{\infty} C_{out}(t) dt} dt = \frac{1}{\int_0^{\infty} C_{out}(t) dt} \cdot \int_0^{\infty} C_{out}(t) dt = 1.$$

For at komme frem til udtrykket for middeltransittid, betragter vi et system med endeligt antal partikler  $N$ , hvor der antages at være  $i$  mulige gennemløbstider. Middeltransittiden kan da skrives:

$$\bar{t} = \frac{1}{N} [n_1 t_1 + n_2 t_2 + n_3 t_3 + \dots + n_i t_i] = \sum_i \frac{n_i t_i}{N},$$

idet  $n_i$  er antallet af partikler med gennemløbstid  $t_i$ .

$\frac{n_i}{N}$  er således fraktionen af partikler med transittid  $t_i$ .

Betragtes i stedet en stor indikatormængde  $Q_0$ , skal ovenstående udtryk erstattes af et integral, hvor fraktionen  $\frac{n_i}{N}$  med transittid  $t_i$  erstattes af fraktionen  $\frac{dQ}{Q_0}$ , med transittiden  $t$ :

$$\bar{t} = \int_0^{\infty} t \frac{dQ}{Q_0} = \frac{\int_0^{\infty} t dQ}{Q_0}$$

Størrelsen  $t dQ$  er illustreret på Figur 3-29 og Figur 3-30.

Indsættes  $\frac{dQ(t)}{Q_0} = h(t) dt$  i udtrykket for middeltransittid fås:

$$\bar{t} = \int_0^{\infty} t h(t) dt.$$

eller angivet ud fra koncentrationskurven:

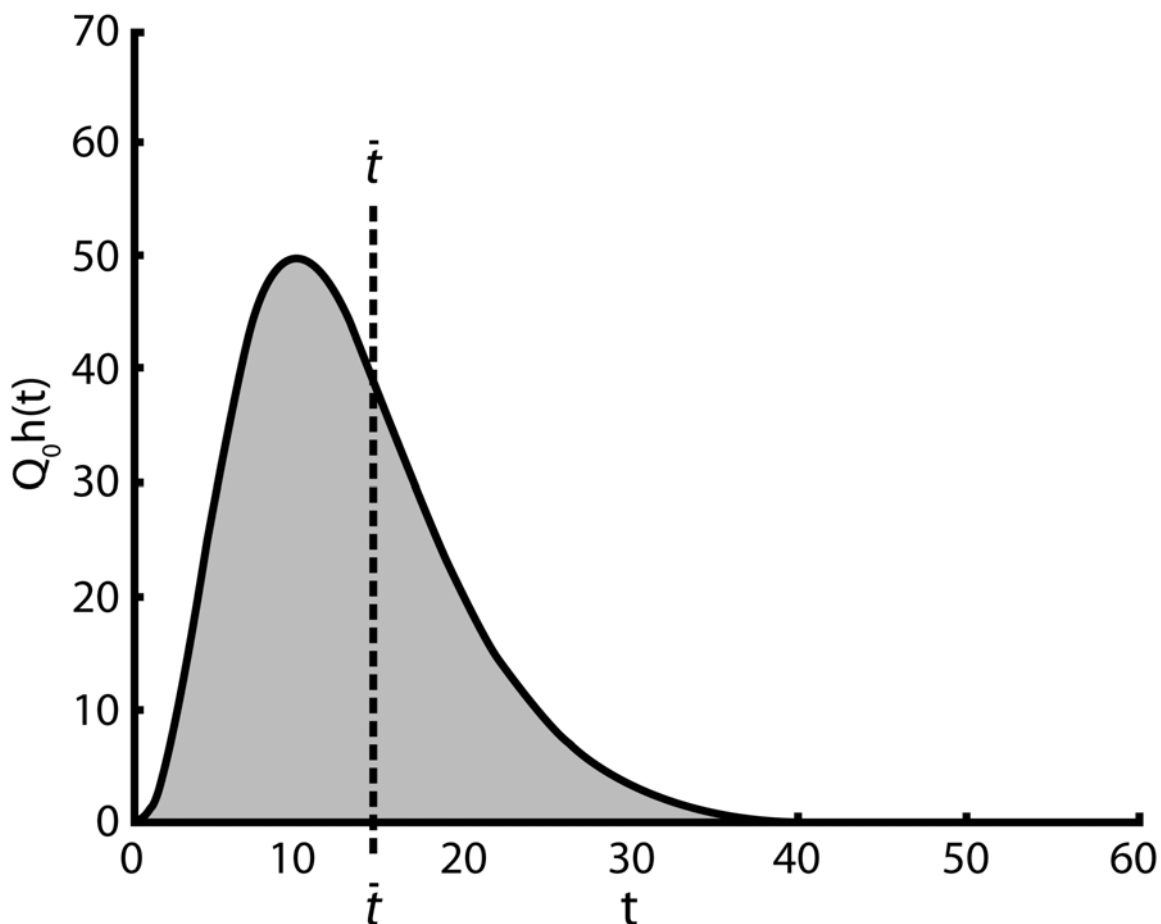
$$\bar{t} = \frac{\int_0^{\infty} t C_{out}(t) dt}{\int_0^{\infty} C_{out}(t) dt}.$$

(Ikke alle funktioner med  $\int_0^{\infty} f(t) dt = 1$  er frekvensfunktion for transittider. Eksempelvis er

$$f(t) = \frac{\beta}{(t + \beta)^2} \text{ ikke en sådan funktion, idet } \int_0^{\infty} t f(t) dt = \int_0^{\infty} t \frac{\beta}{(t + \beta)^2} dt$$

$$= \beta \left[ \ln(\beta + t) + \frac{\beta}{\beta + t} \right]_0^{\infty} \text{ ikke har en endelig værdi).}^{188, 189}$$

Frekvensfunktionen for transittider kaldes også transportfunktionen eller systemets impulsrespons, som omtales yderligere i matematikkompndiet.



Figur 3-29: Tidsaktivitetskurve med angivelse af middeltransittid (stiplet linje  $\bar{t}$ ).

Den stiplede linje er tyngdepunktsaksen for de to arealer. Inddeler man arealet i lodrette strimler og vægter hver arealstrimmel med dets tidspunkt, findes tyngdepunktsaksen som det sted hvor summen af de vægtede arealer er lige store på hver side af linjen\*. De senere transitter bidrager mere end de tidlige, hvorfor tyngdepunktsaksen er forskudt mod højre for kurvens maksimum.

\* Princippet kendes fra fysikken: Kraftmoment er kraft gange arm. Tyngdepunktsaksen er der hvor kraftmomenterne er lige store på hver side af aksens.

Den kumulerede outflux  $H(t)$ , *transittidsfordelingen*, er

$$H(t) = \int_0^t h(\tau) d\tau = \frac{1}{Q_0} \int_0^t dQ(\tau) \quad \square$$

<sup>□</sup>  $\tau$  bruges som integrationsvariabel i stedet for  $t$ , for at undgå sammenblanding med tidspunktet  $t$ , som her indgår som øvre integrationsgrænse.

Residualfunktionen eller residualfraktionen er defineret som:

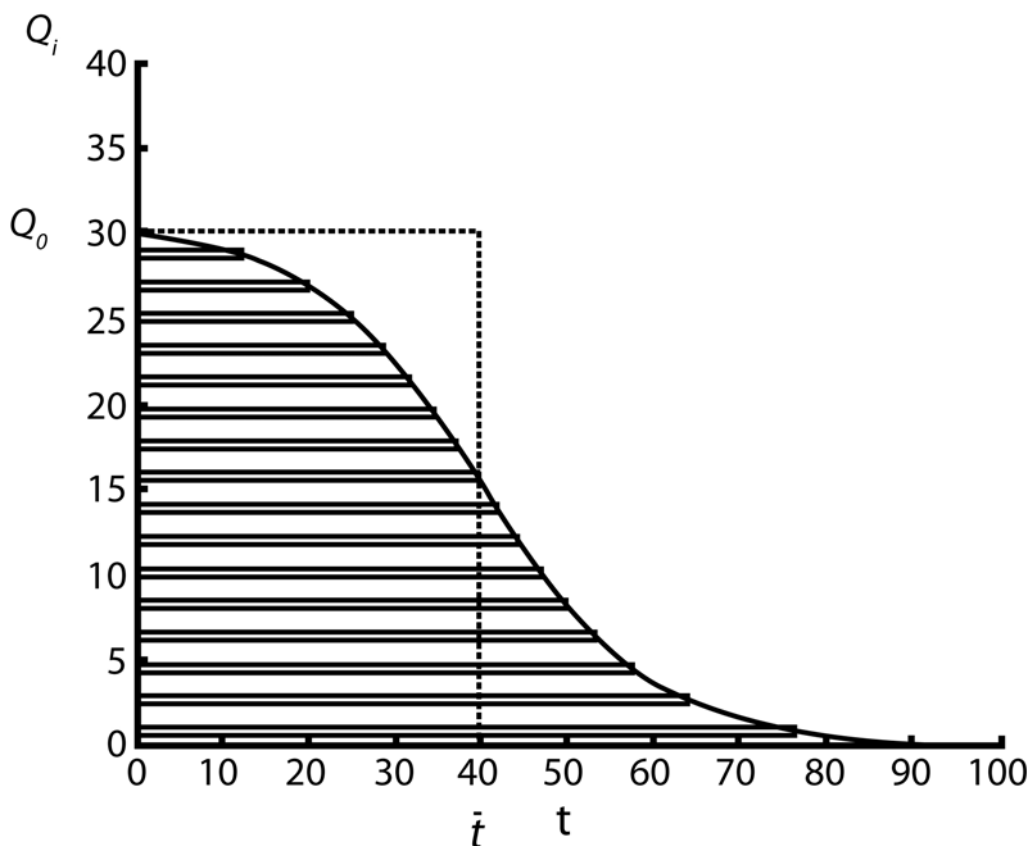
$$R(t) = 1 - H(t) = 1 - \int_0^t h(\tau) d\tau$$

### 3.5.3 Residualdetektion

Hvis der til tiden 0 introduceres en indikator med masse  $Q_0$ , og  $Q_i = Q(t_i)$  er den tilbageværende indikormængde til hvert tidspunkt, kan  $\bar{t}$  udtrykkes som:

$$\begin{aligned} \bar{t} &= t_1 \left( \frac{Q_0 - Q_1}{Q_0} \right) + t_2 \left( \frac{Q_1 - Q_2}{Q_0} \right) + t_3 \left( \frac{Q_2 - Q_3}{Q_0} \right) + \dots \\ &= \frac{Q_0}{Q_0} (t_1 - 0) + \frac{Q_1}{Q_0} (t_2 - t_1) + \frac{Q_2}{Q_0} (t_3 - t_2) + \dots \\ &= \sum_i \frac{Q_i}{Q_0} \Delta t \xrightarrow{\text{for } \Delta t \rightarrow 0} \frac{\int_0^\infty Q(t) dt}{Q_0} \end{aligned}$$

Med andre ord er  $\bar{t}$  ved residualmåling arealet under residualkurven per masseenhed af indikator. På residualkurven kan  $Q_0$  aflæses som punktet svarende til  $t=0$ , se Figur 3-30.



Figur 3-30: Eksempel på en kurve målt ved residualdetektion. Arealet under den stiplede kurve, som har højden  $Q_0$  og "bredden"  $\bar{t}$ , er det samme som arealet under residualkurven. De vandrette linjer udtrykker enkelte transittider og giver et indtryk af dispersionen af disse.

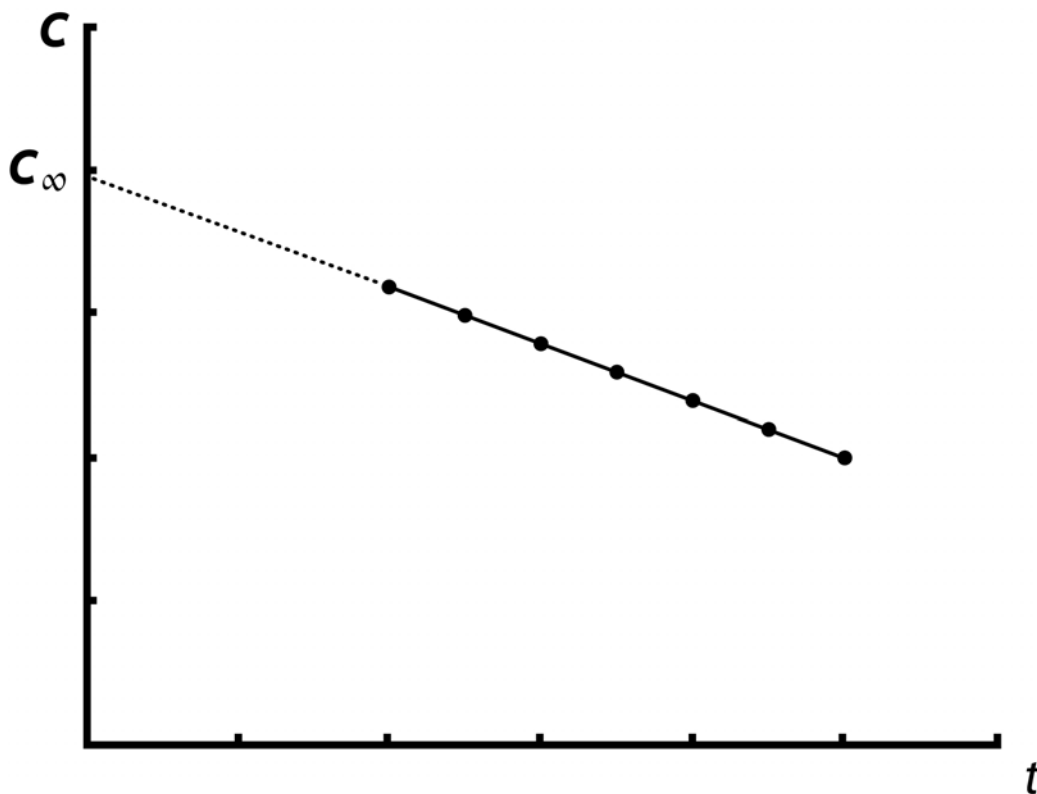
### 3.6 Fordelingsvolumen

Fordelingsvolumen ( $V_D$ ) er et virtuelt rum (eller pool), som er det (tænkte) volumen som en indikormængde er fordelt i efter total opblanding<sup>□</sup>.

$V_D$  kan defineres ved at anvende massebalancekonceptet på en indikormængden,  $Q_0$ , eller en endogen substans,  $M$ , relativ til dens koncentration i en referencevæske (plasma) efter komplet blanding:

$$V_D = \frac{Q_0}{C_\infty} \text{ eller } V_D = \frac{M}{C}$$

hvor  $C_\infty$  er indikorkoncentrationen ved steady-state og  $C$  koncentrationen af den endogene substans (Figur 3-31).



Figur 3-31: Steady-state koncentrationen (momentan homogen opblanding) aflæses som koncentrationskurvens skæring med y-aksen efter enkeltinjektion (bolusinjektion).

En generel relation eksisterer mellem volumen ( $V$ ), middeltransittiden  $\bar{t}$  og flow ( $F$ ) gennem et system:

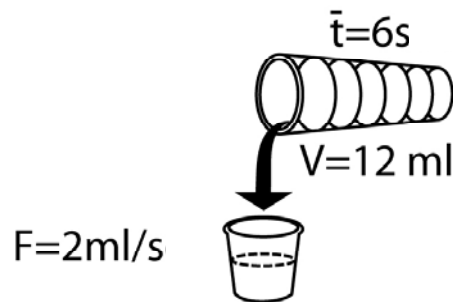
<sup>□</sup> Bemærk at vi her har et volumen med den sædvanlige volumenenhed, mens man i forbindelse med PET kan møde dimensionsløse fordelingsvolumen, som er det samme som partitionskoefficienten for væv og plasma (dvs. forholdet mellem koncentrationerne i væv og plasma ved ligevægt).

$$V = \bar{t} \cdot F \text{ (se Figur 3-32).}$$

Fordelingsvolumenet ( $V_D$ ) er på lignende måde relateret til clearance og middeltransittid:

$$V_D = \bar{t} \cdot Cl$$

Volume=Flow x Mean Transit Time



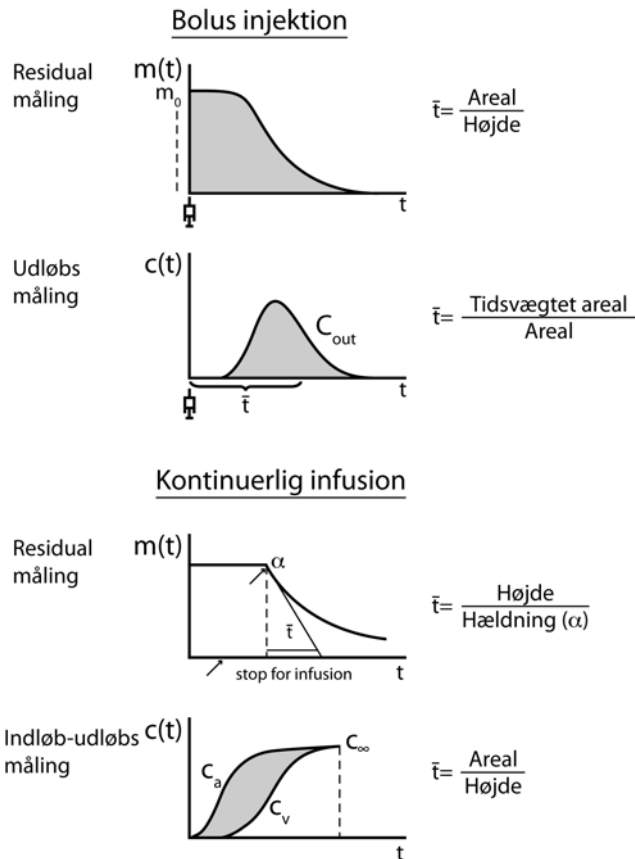
Figur 3-32: Relationerne mellem volumen, flow og middeltransittid.

Ligningen kan også optræde som:

$$Q = \bar{t} \cdot J$$

Hvor  $Q$  og  $J$  er henholdsvis masse eller stofmængde (f.eks.  $\mu\text{mol}$ ) og flux (f.eks.  $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}$ ).

Middeltransittiden kan bestemmes ved bolusinjektion og udløbsdetektion<sup>107-111</sup>, eller ved kontinuerlig infusion, enten med residualdetektion eller indløbs/udløbsdetektion, se Figur 3-33.



Figur 3-33: Bestemmelse af middeltransittid ved bolusinjektion og kontinuerlig infusion med konstant infusionshastighed. Fra JH Henriksen 1991<sup>13</sup>.

### 3.7 Transkapillær transport

Man kan beskrive stofudveksling mellem kapillærer og det omliggende væv ud fra antagelser om flow, indløbskoncentration, udløbskoncentration og indførelse af en transkapillær transportbegrænsning.

Koncentrationen på udløbsiden af kapillæret,  $C_o$ , kan beskrives ved formlen

$$C_o = C_{in} \cdot e^{-\frac{PS}{F}},$$

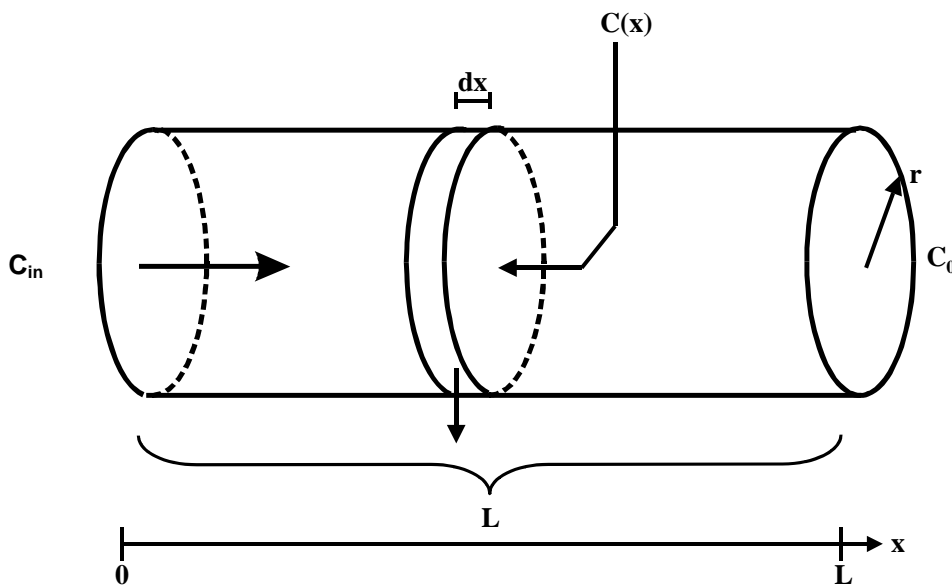
hvor  $C_{in}$  er koncentrationen på indløbssiden,  $F$  er flowet igennem kapillæret og  $PS$  er overfladepermeabilitetsproduktet, oftest blot kaldt  $PS$ -produktet (permeability-surface area product), produktet af karrets overfladeareal og karrets permeabilitet (gennemtrængelighed) for den pågældende indikator<sup>10</sup>.

$PS$  kan samlet defineres som forholdet mellem fluxen og koncentrationsforskellen mellem hver side af en membran:

$$J_{1 \rightarrow 2} = PS(C_1 - C_2) \text{ dvs } PS = \frac{J_{1 \rightarrow 2}}{C_1 - C_2},$$

hvor 1 og 2 refererer til membranens to sider. PS har da dimension af et flow, f.eks. med enheden ml/min. En høj værdi af PS betyder, at der kun skal en lille koncentrationsforskel til at drive et stort flux fra kapillær til det ekstravaskulære rum.

Formlen ovenfor, der beskriver sammenhængen mellem outputkoncentrationen og inputkoncentrationen, kan udledes på flere måder. Nedenfor er formelen udledt ved at betragte et lille udsnit af et idealiseret (cylinderformet) kapillær.



Figur 3-34: Idealiseret afsnit af kapillær.  $C(x)$  er koncentrationen af indikator langs kapillæret og  $x$  går fra nul til længden af kapillæret  $L$ .  $C_{in}$  og  $C_o$  er henholdsvis indløbs- og udløbskoncentration.

Stofmængden,  $dQ$ , der passerer ud gennem et lille volumenelement  $dV$  med længden  $dx$  (se Figur 3-34) er ifølge sammenhængen mellem transittid, masse og flux:

$$dQ = \bar{t}dJ = \frac{V}{F}dJ$$

Med omskrivningen  $\frac{V}{F}dJ = \frac{dV}{F}J$ , definitionen på overfladepermeabilitetsproduktet og hvor det antages, at den ekstravaskulære koncentration,  $C_{extravas}(x)$ , af indikatoren er forsvindende lille fås:

$$J = PS(C(x) - C_{extravas}(x)) \approx PS \cdot C(x)$$

og videre



$$dQ = \frac{V}{F} dJ = \frac{dV}{F} J = \frac{dV}{F} PS \cdot C(x) \Rightarrow$$

$$dJ = \frac{1}{V} PS \cdot C(x) dV = \frac{1}{L} PS \cdot C(x) dx,$$

hvor det er udnyttet, at forholdet mellem volumina er:  $\frac{dV}{V} = \frac{2\pi r^2 dx}{2\pi r^2 L} = \frac{dx}{L}$ .

Sammenhængen  $dJ = \frac{1}{L} PS \cdot C(x) dx$  kan indses med en lidt anden betragtning:

$PS$  er overfladepermeabilitetsproduktet for hele cylinderen. Betragtes i stedet "det lokale PS-produkt",

$PS'$ , for volumenelementet,  $PS' = P \cdot \text{omkreds} \cdot \text{bredde} = P \frac{S}{L} dx$ , kan man direkte opskrive  $dJ$ :

$$dJ = PS' \cdot C(x) = P \frac{S}{L} dx \cdot C(x) = \frac{1}{L} PS \cdot C(x) dx$$

Der gælder samtidig at  $dJ = -F \cdot dC(x)$ , hvilket følger af definitionen på flux, og dermed

$$-F dC(x) = \frac{1}{L} PS \cdot C(x) dx \text{ eller}$$

$$\frac{1}{C(x)} dC(x) = -\frac{1}{LF} PS dx$$

Ved integration på begge sider:

$$\ln(C(x)) \Big|_{C_{in}}^{C_o} = -\frac{1}{LF} PS x \Big|_0^L, \text{ dvs.}$$

$$\ln(C_o / C_{in}) = -\frac{1}{LF} PS \cdot L, \text{ som kan omskrives til}$$

$$\frac{C_o}{C_{in}} = e^{-PS/F} \text{ eller } C_o = C_{in} e^{-PS/F}$$

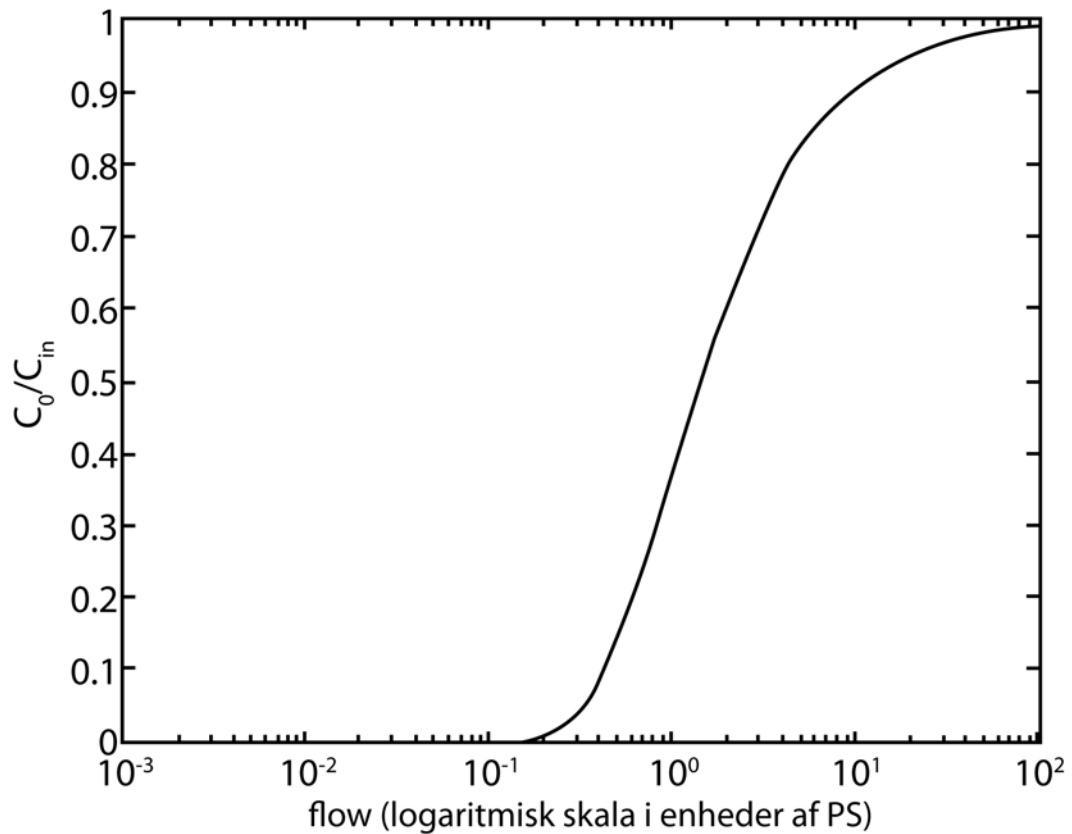
Da ekstrationen,  $E$ , er

$$E = \frac{C_{in} - C_o}{C_{in}} = 1 - \frac{C_o}{C_{in}}, \text{ gælder: } E = 1 - e^{-PS/F}$$

Tilsvarende for clearance kan man opskrive:

$$Cl = E \cdot F = F(1 - e^{-PS/F})$$

Udløbskoncentrationen i forhold til indløbskoncentrationen som funktion af flow, fremgår af Figur 3-35.



Figur 3-35: Sammenhæng mellem relativ koncentration og flow. Bemærk enhed.

Eksempel: Vi ønsker at bestemme flowet  $F$ , for et system og har derfor valgt en indikator, som er flowbegrænset. Vi har fået oplyst at ekstraktionen er  $E = 0,90$ , målt ved et hvile-flow på

$$F = 50 \text{ ml/min/100 g},$$

dvs:

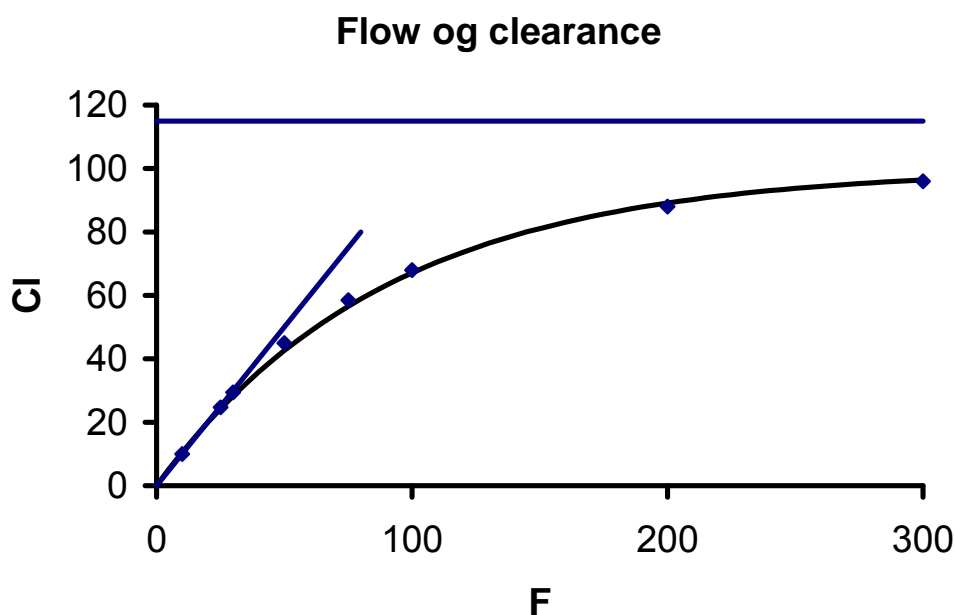
$$0,90 = 1 - e^{-\frac{PS}{F}} \Rightarrow PS = -\ln(0,1) \cdot 50 \text{ ml/min/100 g} = 115 \text{ ml/min/100 g}.$$

I nedenstående tabel er PS konstant, mens sammenhørende værdier af flow og clearance er bestemt:

F ml/min/100g	PS ml/min/100g	PS/F	E	Cl ml/min/100g
10	115,00	11,50	1,00	10,00
25	115,00	4,60	0,99	24,75
30	114,90	3,83	0,98	29,40
50	115,00	2,30	0,90	45,00
75	114,75	1,53	0,78	58,50
100	115,00	1,15	0,68	68,00

200	116,00	0,58	0,44	88,00
300	114,00	0,38	0,32	96,00

Grafen (Figur 3-36) viser, at clearance og flow er ens for små flow-værdier, mens kurven nærmer sig PS for meget store flow-værdier.



Figur 3-36: Sammenhæng mellem clearance og flow (fra eksemplet), se enheder i tabel

Som nævnt i afsnittet om clearance, er clearance et mål for flow, når ekstraktionen er nær 1:

$$Cl = FE \approx F, \text{ når } E = 1 - C_o / C_{in} = 1 - e^{-PS/F} \approx 1,$$

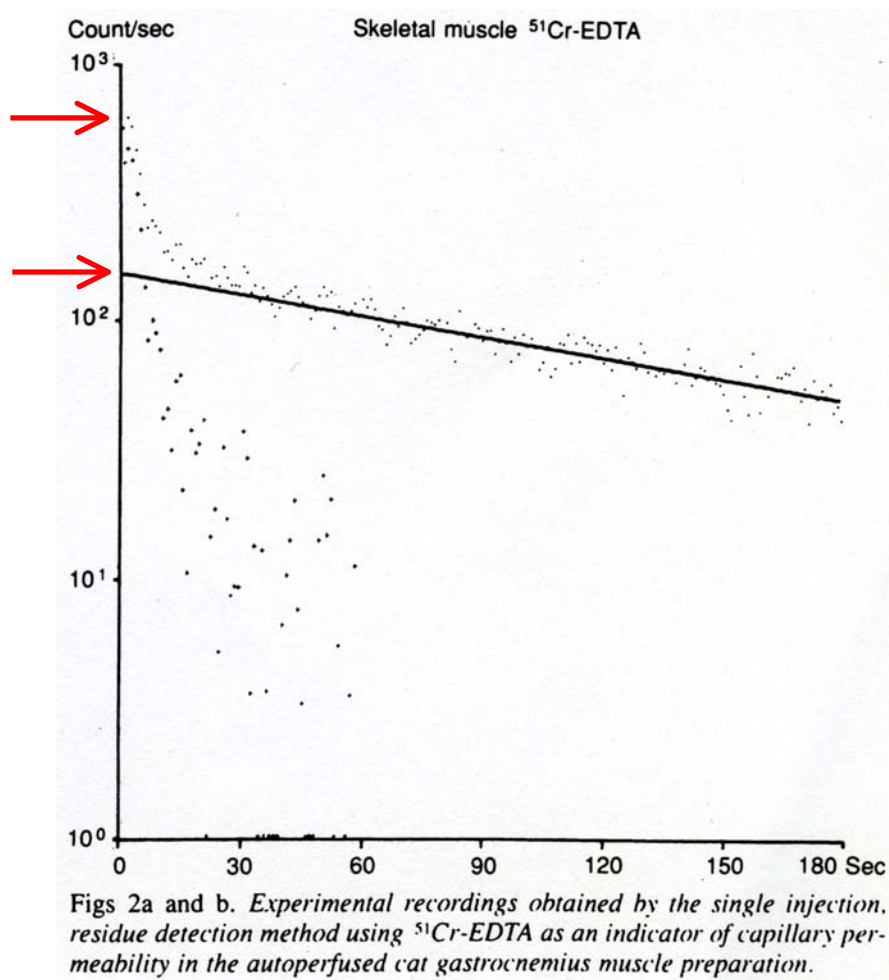
dvs. når flow  $F$  er lille, sammenlignet med  $PS$  (se Figur 3-36). Når dette er opfyldt, siges indikatoren at være *flowbegrænset*.

For lave  $PS$ -værdier i forhold til flowet (eller et stort flow i forhold til  $PS$ ) er

$$Cl = FE = F(1 - e^{-PS/F}) \approx F \cdot PS / F = PS,$$

Tilnærmelsen følger af at  $y = 1 - e^{-x}$ , for små  $x$  kan tilnærmes af  $y=x$  (sammenlign med grafen ovenfor, hvor kurven tilnærmelsesvis er retlinet med hældningen  $PS/F$ ). Dette kan vises generelt ved at anvende Taylor-rækkeudvikling, se matematikappendix). For disse lave  $PS$ -værdier er indikatoren *diffusionsbegrænset*.

For flowbegrænsede indikatorer er clearance således mål for flow, og for diffusionsbegrænsede indikatorer er clearance mål for kapillærernes gennemtrængelighed, udtrykt ved overfladepermeabilitetsproduktet, PS.



Figur 3-37: Residualdetektion af  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  i perfunderet kattemuskel. Ekstrationen er omkring 0.7. Fra Sejrsen<sup>155</sup>

Per Sejrsen<sup>135</sup> har vist, at man med ekstern detektion (residualdetektion) efter intraarteriel injektion af passende indikator, kan udtrykke den transkapillære ekstraktion som forholdet mellem den værdi den retpolerede linje har til tiden for kurvens maksimum og kurvens maksimum, se Figur 3-37.

#### 4 Glomerulær filtration og clearance

Clearancekonceptet bygger på en udskillelses- eller fjernelseshastighed, der sættes i relation til en stofkoncentration i en referencevæske (plasma). For at et stofs renale plasmaclearance skal være udtryk for den glomerulære filtrationshastighed (GFR) skal stoffet som nævnt filtreres over glomerulusmembranen med samme koncentration i ultrafiltratet som i plasmavandet (dvs. stoffet må

ikke være proteinbundet). Endvidere må stoffet ikke reabsorberes under den tubulære passage og heller ikke secerneret ind i tubuluslumen. En del eksternt tilførte stoffer opfylder disse betingelser (eksempelvis en række polysaccharider, som inulin, samt visse metalkomplekser, som  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$  og  $\text{Gd-DTPA}$ ). Den klassiske måling af GFR (Rehberg, Møller, Van Slyke, Smith<sup>98,95</sup>) som renal plasma clearance blev udført med kontinuerlig infusion af inulin, kvantitativ urinopsamling med bestemmelse af urinudskilleleshastigheden og måling af stabil plasmakoncentration i undersøgelsestiden (analogt til Figur 3-24). Herefter kan inulin clearance bestemmes og metoden anses stadig for at være guldstandard. Begrænsninger i denne metode er, at inulinbestemmelsen må foretages manuelt.  $^{14}\text{C}$ -mærket inulin er ikke altid en fuldstændig standardiseret indikator, idet de mærkede inulinmolekyler kan variere i størrelse og dermed give noget forskellig fordelingshastighed.  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  har en beskedent transcellulær transport til fordøjelsessekreter i gastrointestinalkanalene, men ved steady-state-metoden er dette ikke et problem. Det helt afgørende bidrag til usikkerhed ved disse målinger er urinopsamlingen. Til klinisk brug er urinopsamling et meget betragteligt problem, hvorfor der er udviklet metoder, der ikke kræver urinopsamling<sup>102, 134, 136</sup>. En forudsætning for måling af  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -clearance ved enkeltinjektionsteknik (a.m. Brøchner-Mortensen), er, at hele den indgivne indikator mængde udskilles renalt. Dette er ikke helt tilfældet, idet omkring 1% udskilles gennem spyt og via gastrointestinalkanalene. Endelig er det en forudsætning for metoden, at plasmaets koncentrationstidsforløb kendes (således at arealet under koncentrations-tidskurven kan bestemmes entydigt), se Figur 4-1. Dette vil ofte heller ikke være tilfældet, men ved hensigtsmæssig planlægning af prøvetagningstidspunkt efter indikatorinjektionen vil problemerne omkring arealbestemmelse kunne minimeres, og der kan anvendes standardkorrektion for initial fordeling af indikatoren, se Figur 4-2. Ved antagelse af et konstant forhold mellem ekstracellulærrummet og nyrefunktion kan metoden approksimeres til en kvantitativ injektion og en enkelt blodprøve. Det bør understreges, at der ved så kraftig simplificering af metoden er indbygget en række forudsætninger, der i visse tilfælde kan være kritiske, men med korrekt prøvetagning vil metoden i mange situationer give forbavsende pålidelige værdier for GFR<sup>103, 137, 176-180</sup>. Til bestemmelse af den enkelte nyres funktion har Mikael Rehling udviklet renografiske metoder, der benytter residualdetektion over nyrene med samtidig bestemmelse af inputfunktionen<sup>127,131-133</sup>.

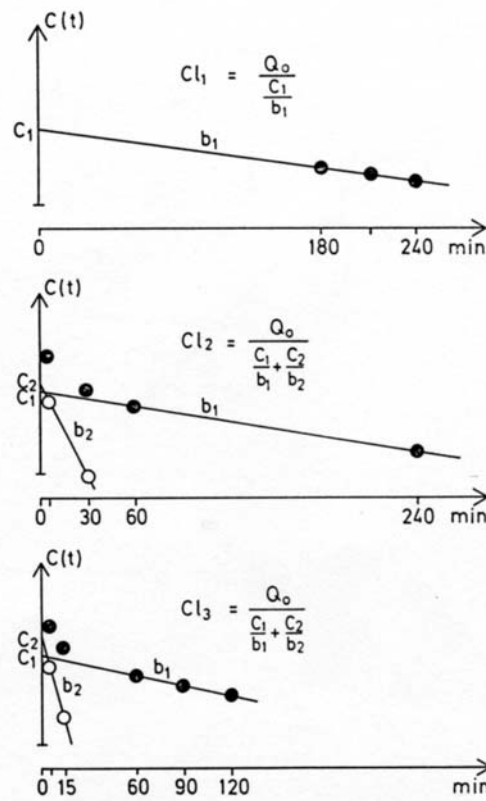


Fig. 1.  $^{51}\text{Cr}$ EDTA activity  $c(t)$  in plasma samples (●) employed for determination of plasma clearance according to three different simplified single injection methods. The difference between measured plasma activity and the value on the first mono-exponential curve at the same time is indicated by  $\Delta$ . The equation for calculation of clearance is shown for each method.  $Q_0$ : Injected amount of tracer,  $b$ : Rate constant  $= \ln 2/T_{1/2}$ ,  $c$ : Intercept on the logarithmic ordinate for a mono-exponential curve.

Figur 4-1: Plasmaclearance, til bestemmelse af GFR, forskellige prøvetagningstider (Brøchner-Mortensen et al.<sup>134</sup>)

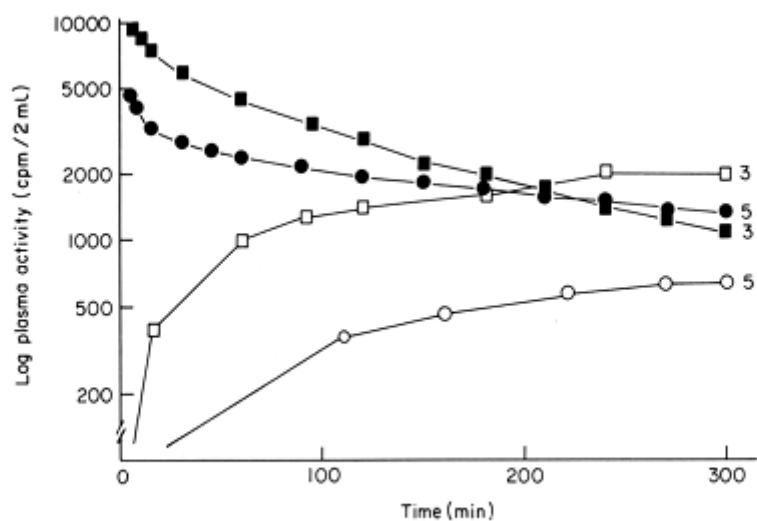
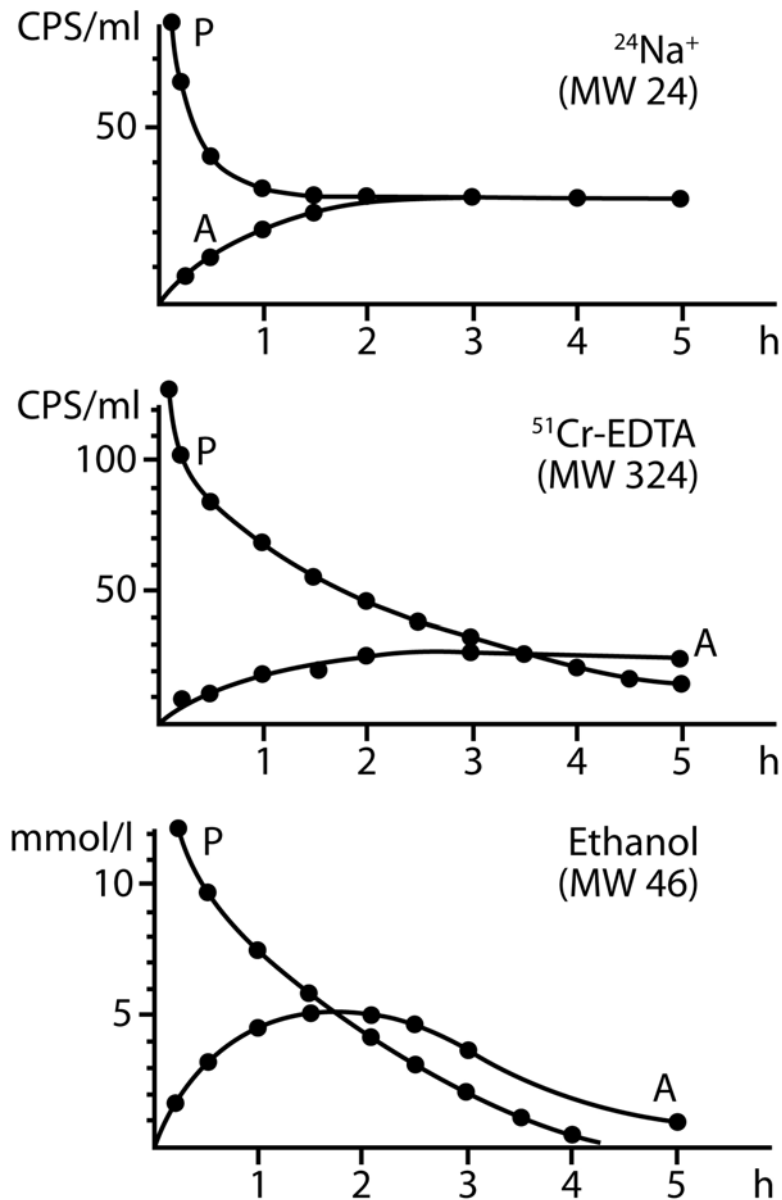


FIG. 1. Plasma and ascitic fluid time-activity curves of  $^{51}\text{Cr}$ EDTA from a patient with moderate ascites (No. 3) and from a patient with tense ascites (No. 5). (■, ●) plasma; (□, ○) ascitic fluid.

Figur 4-2: Plasmaclearance af  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA. Fordeling til ekstracellulærrummet er her illustreret ved aktivitet i acitesvæske. Fra Henriksen et al.<sup>117</sup>.

Ved tilstedeværelse af større ødemer og ascites kan standardmetoderne ikke anvendes og der må suppleres med urinopsamling eller evt. 24-timers og 48-timers prøver. Dette gælder også ved ganske lave clearanceværdier, hvor metoderne kan være behæftet med betydelig usikkerhed, såfremt prøvetagningstidspunkt ikke planlægges korrekt. Figur 4-3 illustrerer forskellige stoffers meget forskellige mønstre for passage til afsnit af ekstracellulærvæsken. Forhold der er helt afgørende for valg af prøvetagningstider.



Figur 4-3: Koncentrationstidsforløbet af forskellige tracere og indikatorer i henholdsvis plasma (P) og ascitesvæske (A). Ascitesvæsken repræsenterer her en del af ekstracellulærvæsken, som det er muligt forholdsvis enkelt at udtage prøver fra.

Det meget flade forløb af natriumkurven efter 3-4 timer illustrerer, at natrium-clearance i nyrene er meget lav (omkring 1 ml/min). Kurven for  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  illustrerer det velkendte forløb af plasmaaktiviteten. Efter 3,5 time er koncentrationen i interstitialvæsken (ascitesvæsken) højere end plasmakoncentrationen, et forhold der fortsætter til total udskillelse. Dette illustrerer, at efter fordeling bevæger indikatoren sig fra interstitialvæsken til plasmaet og videre til tubulusvæsken og urinen.

For ethanols vedkommende er der overvejende tale om en kombination af metabolisme og fordeling i den totale vandfase. Dette er grunden til den synlige afvigelse fra nulteordens kinetik efter 1 time.

Det ses, at plasmakurven og ascitesvæske (interstitialvæske)-kurverne skærer hinanden, hvor tangenten til interstitialvæskkoncentrationen er vandret. Dette punkt svarer til, at der ikke foregår nogen nettotransport mellem plasmaet og interstitialvolumnet, svarende til at nettoændringen i indikator-/tracermængde i interstitialrummet er 0.



Af andre fejlkilder kan nævnes manglende vejning af indikatorrest i sprøjte efter injektion, specielt hvis der injiceres et lille samlet volumen, samt anvendelse af en forkert standard eller fortynding ved tælling i gammataeller. Et skøn over fordelingsvolumen vil kunne give et fingerpeg om disse fejl, idet et indikatorstab fejlagtigt vil give for stor værdi af såvel GFR som fordelingsvolumen. Omvendt vil anvendelse af forkert standard eller fortynding fejlagtigt kunne give enten for lille værdi af både GFR og fordelingsvolumen, eller for stor værdi af GFR og fordelingsvolumen. Fejlagtig for lang opsamlingsperiode kan give overvurdering af GFR.

Ved anvendelse af en endogen substans som f.eks. kreatinin, hvor det cirkulerende plasmaniveau udtrykker forholdet mellem muskelmasse og nyrefunktion, er der ikke tale om et rent filtrationsstof, men også om en mindre sekretion til tubuluslumen. Dette medfører specielle problemstillinger, hvorom der henvises til nefrologiske tekstbøger.

## Renografi

Ved den klassiske renografi (nefrografi), som blev introduceret af K. E. Britton og N. J. G. Brown<sup>144</sup> følges aktiviteten over nyrene efter intravenøs bolusinjektion af et radioaktivt stof, der udskilles gennem nyrene (enten ved glomerulær filtration eller kombineret glomerulær filtration og tubulær sekretion: <sup>131</sup>I-hippuran, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, <sup>99m</sup>Tc-Mag3 og lignende). Resultatet er en hurtigt faldende baggrundskurve, og en hurtigt stigende kurve over nyrene med maksimum omkring tre minutter efter isotopinjektionen med efterfølgende fald over de næste 20 minutter pga. urinudskillelse. Dette renogram tillader vurdering af den enkelte nyres andel i den samlede funktion, enten på basis af nyrekurvens initiale hældning eller aktiviteten over den enkelte nyre 2 min efter isotopinjektion, se Figur 4-4.

Såfremt man forestiller sig, at samme bolus bliver momentant injiceret i *arteria renalis* ville vi have en klassisk residualdetektion, hvor aktiviteten forbliver i nyren indtil udskillelse fra det hurtigste glomerulus/tubulus kompleks. Herefter vil aktiviteten hurtigt falde mod 0 med en funktion, der afspejler dispersionen af passagetider i de forskellige glomeruli/tubuli komplekser. Arealet af denne kurve i forhold til den initiale højde vil være udtryk for middelpassagetiden gennem nyren, se Figur 4-5. For at beregne kurverne (kaldet impulsrespons eller impulsfunktioner) udføres *affoldning* af renogrammet og en inputkurve (vaskulær kurve) målt over hjertet. Affoldning er den modsatte proces til foldning (se appendix 2), men er i modsætning til foldning ikke trivielt at udføre, da de simple metoder er stærkt følsomme over for støj i målinger.

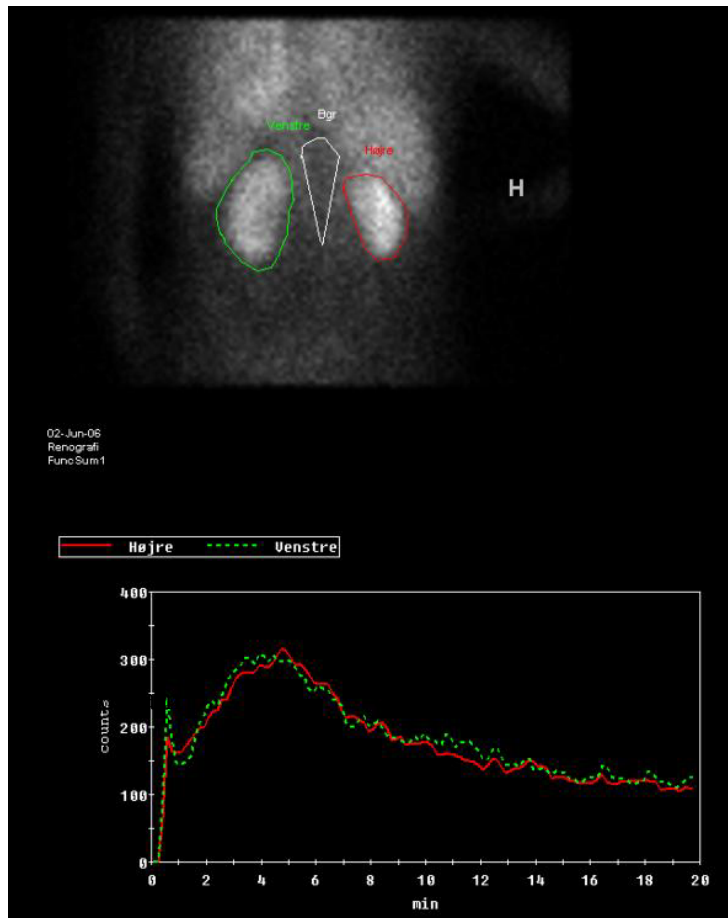
Omvendt vil en kontinuerlig infusion, der tilstræber konstant blodbaggrundsaktivitet resultere i såkaldte infusionsrenogrammer med nærmest konstant stigende aktivitet gennem de første tre minutter, for herefter at flade ud i en højde over baggrundsaktiviteten, der svarer til hver enkelt nyres andel i den samlede funktion. Endvidere vil den enkelte nyres stationære aktivitet i forhold til infusionshastigheden (Stewarts princip) være udtryk for den enkelte nyres GFR, se Figur 4-7.

Figur 4-6

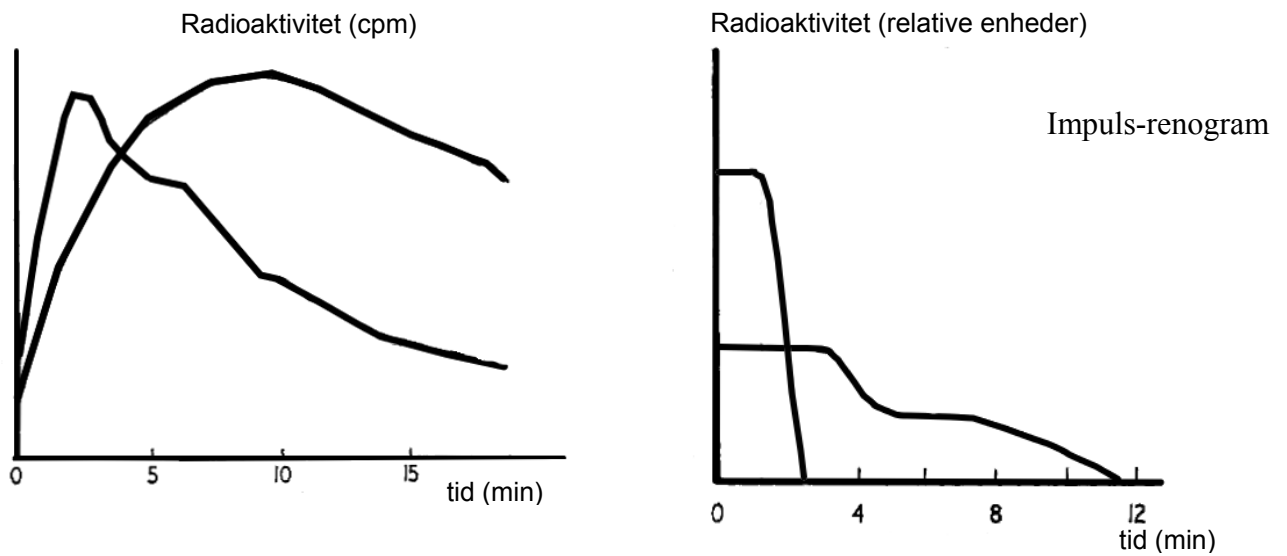
Såfremt der udføres et Patlak-Rutland-plot (opkaldt efter en matematisk udvikling af Patlak og først anvendt i renografi af Rutland) opnås en blanding af enkeltinjektions- og infusionsrenografi, hvor enkelt-nyre GFR kan bestemmes. Dette bygger på antagelsen af, at baggrundsaktiviteten i nyren overvejende stammer fra en blodbaggrund og i mindre grad fra baggrund i interstitialvæsken. Herved vil der være et konstant forhold mellem aktiviteten over et stærkt blodfyldt organ som hjerte eller aorta og den renale baggrund<sup>131</sup>. Ved at beregne forholdet mellem aktiviteten over nyren i forhold til blodbaggrunden (hjerte, aorta) vil man opnå, at nyrebaggrundskurven får et vandret forløb, og det sædvanlig renogram vil svarende til den sidste del af renogrammet bliver hævet op mod konfigurationen i et infusionsrenogram. Såfremt der samtidig udføres en transformering af tidsaksen, der tilstræber en kraftigere linearisering af den initialt stigende del af renogrammet, vil man her få gode muligheder for at beregne hastigheden af aktivitetspassagen gennem nyrene og dermed den enkelte nyres absolutte GFR<sup>143</sup>. Se Figur 5-8.

Med denne metode kan man håndtere de svingninger og uregelmæssigheder, der ofte kommer i starten af renogrammet pga. kombinationen af lav optagelse i nyren og høj og stærkt faldende baggrundsaktivitet. Derved opnår man et tilstrækkelig langt kurveforløb til at beregne den enkelte nyres initiale optagelseshastigheden og dermed såvel enkelt-nyre GFR som nyrens andel i den samlede nyrefunktion.

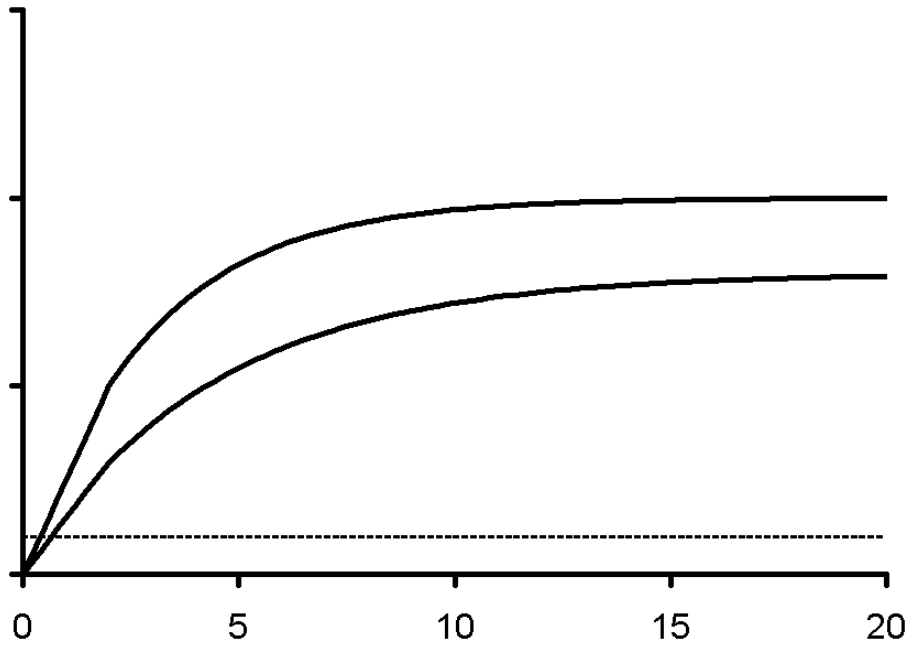
**Boks 3.**



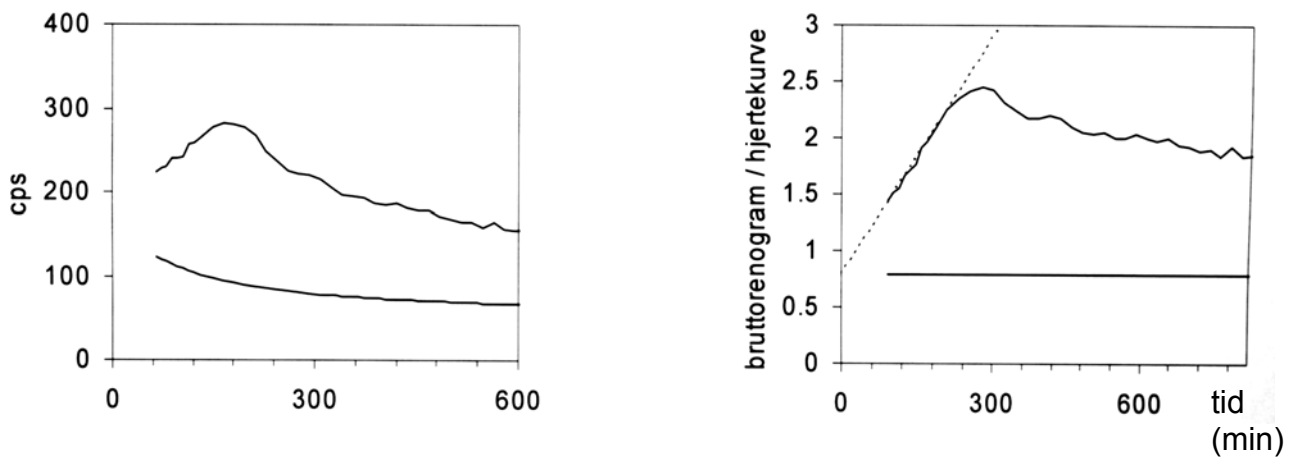
Figur 4-4: Eksempel på normalt renogram med  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$



Figur 4-5: Eksempel på renogrammer og impulsfunktioner. Vaskulær kurve (inputfunktion) ikke vist.



Figur 4-7: Infusionsrenogrammer (simulerede data).



Figur 4-8: Renogram med vaskulær kurve (venstre) og Patlak-Rutland-plot (højre). Både tidsaksen og y-aksen er modificeret, således at den vaskulære kurve bliver konstant, og starten af "renogrammet" bliver lineær. Figureerne er fra Jødal<sup>143</sup>

## 5 Bestemmelse af den coronare perfusion.

S. Kety og C.F. Schmidt beskrev i 1945 en inert gasmetode til bestemmelse af hjernens perfusion <sup>157</sup>.

Denne metode kan også anvendes på coronarkredsløbet. Metoden er i princippet en transittidsmåling.

Ved indånding af en inert gas (N<sub>2</sub>O, argon, krypton) og måling af serielle koncentrationer i fuldblod fra arterie ( $C_a$ ) og fra sinus coronarius ( $C_v$ ) kan et massebalanceudtryk opstilles:

$$W \cdot C_{myocardie,\infty} = CBF \cdot \int_0^{\infty} C_a(t) dt - CBF \cdot \int_0^{\infty} C_v(t) dt ,$$

hvor  $W$  er vægten (massen) af myocardiet,  $C_{myocardie,\infty}$  er koncentrationen i myocardiet i steady-state, og  $CBF$  er det coronare blod-flow.

Ved omskrivning fås:

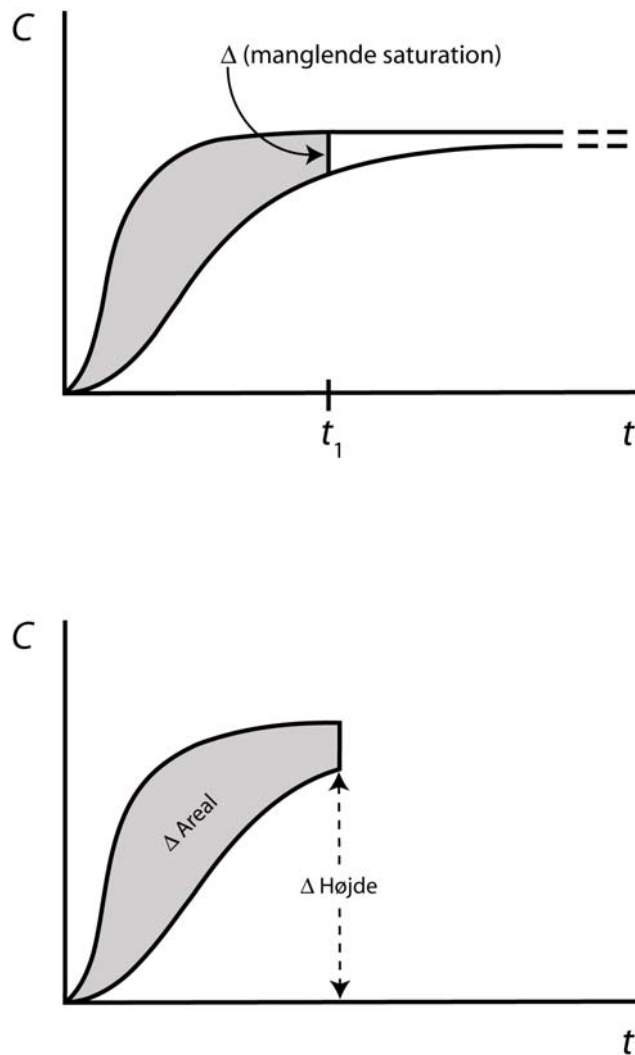
$$f = CBF / W = \frac{C_{myocardie,\infty}}{\int_0^{\infty} C_a(t) dt - \int_0^{\infty} C_v(t) dt}$$

eller

$$f = \frac{\lambda C_{\infty}}{\int_0^{\infty} C_a(t) dt - \int_0^{\infty} C_v(t) dt} ,$$

hvor  $\lambda$  er fordelingskoefficienten mellem myocardievævet og blodet ( $\lambda = C_{myocardie,\infty} / C_{\infty}$ ), og  $C_{\infty}$  er den fælles koncentration, der opnås i arterieblod og blod fra sinus coronarius, når der ikke mere foregår nogen nettoudveksling af inert gas. Efter 10-15 min er værdierne tilnærmelsesvis stabile og en værdi for  $CBF/W$  kan beregnes. Denne vil ofte være 5-15% for høj pga. undervurdering af brøkens nævner (der repræsenterer arealet mellem arterie og sinus coronarius-kurverne). En ekstrapolation til  $\infty$  vil mindske den systematiske fejl, se Figur 5-1.

Kety-Schmidt-metoden kan også anvendes ved bestemmelse af perfusion af hjerne og nyre, se kapitel 6.



Figur 5-1: Illustration af Kety-Schmidts metode under realistiske forhold, hvor der ikke er fuldstændig ligevægt mellem tilførsel og væv. Her vil såvel areal, som højde bestemmes for små, men ratioen mellem areal og højde vil ofte være således, at flowet (perfusionskoefficienten) overvurderes.

## 5.1 Regional myokardieperfusion

Den regionale perfusion i myokardiet har været bestemt med Stewart's princip ved kontinuerlig infusion af kortlivet isotop ( $^{81\text{m}}\text{Kr}$ , halveringstid: 13 sek) med efterfølgende regional detektion af aktiviteten i myokardievævet med gammakamera. Den infunderede indikator fordeler sig efter Sapirsteins princip i forhold til den regionale flowfordeling. Såfremt flowet i en region af myokardiet stiger til det dobbelte, vil indikatormængden her fordobles. Med denne teknik vil det være muligt, (med visse antagelser) at bestemme såvel den regionale fordeling af myokardieperfusionen som tidsmæssige ændringer i myokardieperfusionens absolutte størrelse. Dette kan naturligvis have betydelig såvel investigativ som klinisk interesse. Ulempen ved metoden er imidlertid, at den er

særdeles invasiv med placering af grisehalekateter i *aorta ascendens* gennem længere tid. Dette kombineret med placering under tomografiene gammakamera gør reelt metoden klinisk uanvendelig.

### **5.1.1 Bestemmelse af regional myokardieperfusion med indikator/tracer, der fikses i myokardievævet**

Princippet er her anvendelse af stoffer, der optages i myokardievævet på lignende måde som kalium (kalium-analoger), hvortil hører  $^{201}\text{Tl}$  og  $^{82}\text{Rb}$  (Pet-scanning). Andre indikatorer er stoffer, der let transporteres over hjertemuskelkapillæret og fikses i myokardiecellen ved pH-ændring, ionisering, etc. Til disse hører eksempelvis  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi. Andre indgår i metabolismen. Her skal det erindres, at myokardiet udnytter såvel kortkædede fedtsyrer som glucose som substrat for den kontraktile proces.  $^{123}\text{I}$ -mærkede fedtsyrer vil optages på linie med de kortkædede fedtsyrer og til en vis grad indgå i lipidmetabolismen, hvorfor indikatoren reelt fikses i myokardievævet.  $^{18}\text{F}$ -deoxy-glucose ( $^{18}\text{FDG}$ ) fikses i glucosetofskiftet i meget varieret grad bla. afhængig af glucoseindgift, insulin-stimulation mv., hvorfor denne tracer ofte vil vise metabolisme i de perfunderede områder. Som positronemitterende flowtracer er anvendt  $^{15}\text{N}$ -ammoniak. Her skal forholdene omkring anvendelse af kalium-analog og Sestamibi omtales lidt mere detaljeret.

$^{201}\text{Tl}$ -klorid har vist sig at blive optaget i myokardiecellerne med en ekstraktion på omkring 0,6-0,9. Der er således ikke tale om en ren flow-limiteret optagelse, men optagelsen i myokardiet foregår alligevel overordentlig hurtigt efter intravenøs indgift. Injektionen kan således foretages under belastning (maksimalt arbejde, farmakologisk stress), hvorefter aktivitetsfordelingen i myokardiet vil afspejle perfusionsforholdene i forbindelse med indikatorinjektionen og tiden umiddelbart efter. Den intramyokardielle lokalisering af denne tracer er reversibel, og i løbet af timer vil thalium udskilles analogt med kalium, og efter 3-4 timer vil der være foregået en redistribution, således at aktivitetsfordelingen nu afspejler myokardiets hvileperfusion.

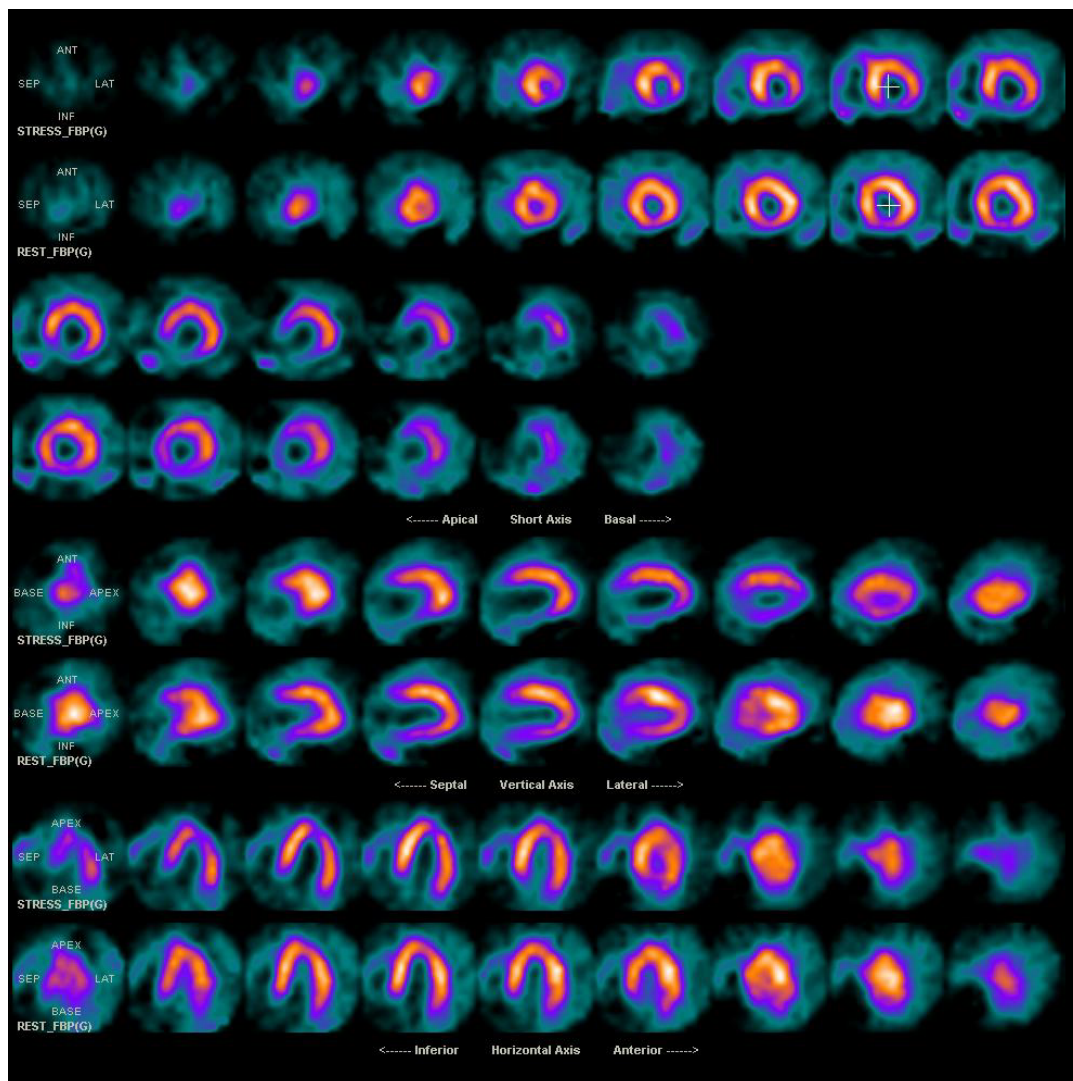
Fotonenergien af  $^{201}\text{Tl}$  er ikke optimal for gammakamera, og den dosis, der indgives, medfører forholdsvis stor strålebelastning. Mange steder er anvendelse af  $^{201}\text{Tl}$  erstattet af andre indikatorer, men metoden anvendes fortsat betragteligt ved mange centre rundt omkring i verden.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi eller tilsvarende stoffer har en lavere myokardiel ekstraktion (0,3-0,6), hvorfor det langt fra er en rent flow-limiteret indikator. Alligevel har det vist sig, at indikatorfordelingen i høj grad afspejler det regionale myokardieflow. Indikatoren passerer kun ganske langsomt fra det intracellulære rum til det ekstracellulære, hvorfor der reelt ikke finder nogen redistribution sted, som ved



thallium. Det er derfor nødvendigt med ny injektion efter passende tidsrum til supplerende undersøgelse af myokardieperfusionen i hvile. Såfremt technetiumaktiviteten ikke er henfaldet tilstrækkeligt, kan nummer to injektion foretages i spring på en dekade større aktivitet, hvorved tracerfordelingen ved første injektion for praktiske formål supprimeres. Dette udnyttes i den såkaldte 1-dags protokol. Der henvises til den overordentlig omfangsrige litteratur vedrørende detaljer omkring myokardieskintigrafi og de efterhånden mange veldokumenterede og avancerede teknikker, der nu anvendes i den kliniske hverdag, inklusive PET-isotopen  $^{82}\text{Rb}$ .

$^{123}\text{I}$ -fedtsyrer frembyder ikke specielle fordele i forhold til  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi, hvorfor anvendelsen ikke yderligere omtales. Vedrørende PET-scanning af myokardiet, viabilitets-studier, etc. henvises til lærebøger om PET og nuklearkardiologi.

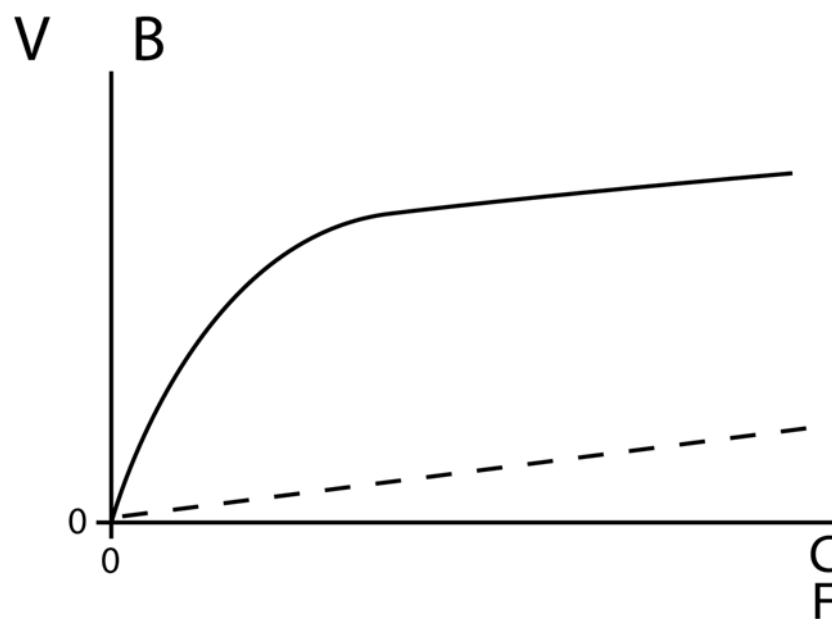
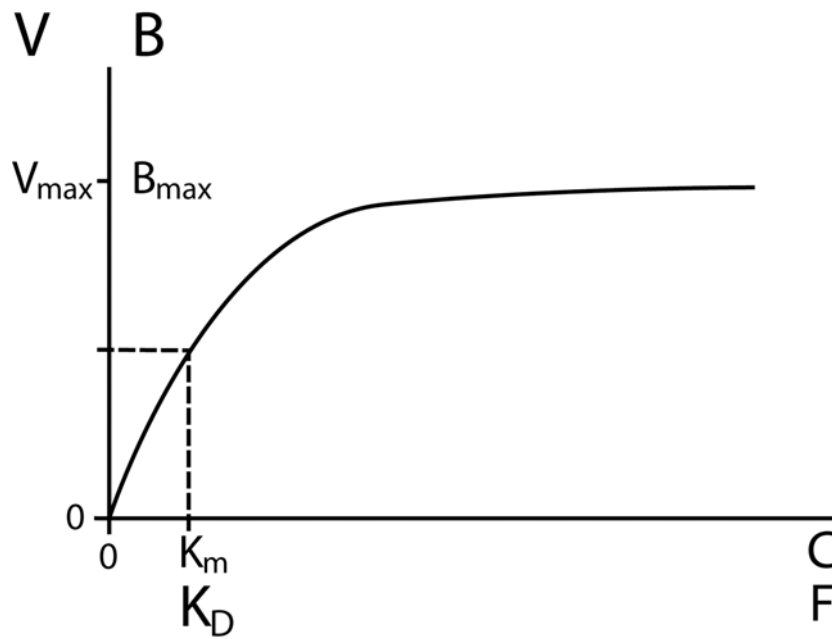


Figur 5-2: Gated myokardieskintigrafi med  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, i hvile og ved farmakologisk stress. Der ses nedsat perfusion ved stress (inferiort).

## 6 Receptorkinetik

Enzymkinetik og receptorkinetik har, selvom det drejer sig om vidt forskellige processer, konceptuelle og formuleringsmæssige ligheder, se Figur 6-1. I enzymkinetikken når man frem til det velkendte Michaelis-Menten udtryk, der refererer til relationen mellem omsætningshastighed og substratkoncentration. Her forudsættes det, at enzymkoncentrationen er konstant i tiden, og at den omsætningshastighed, der opnås med en given substratkoncentration er en "steady state" omsætningshastighed med en konstant intermediær koncentration af enzym-substrat kompleks. Ved receptorkinetik er der ikke tale om omsætningshastigheder, men interaktion mellem en ligand og dens receptor. Her drejer det sig om relationen mellem den frie ligandkoncentration og den til receptoren bunde mængde af liganden. Det forudsættes, at der ved hver ligandkoncentration indstiller sig en ligevægt mellem den frie og den receptorbunde ligandkoncentration, der er konstant i tiden på hver enkelt koncentrationsniveau af liganden.

Ved såvel enzymatiske processer som receptorbinding kan man se uspecifik binding, blanding af flere receptorer/enzymer samt systemer, der viser allosterisk interferens, analogt til ilts binding til hæmoglobin med S-formet dissociationskurve. Formelapparatet munder ud i en funktion, hvor der i starten er proportionalitet med den frie substrat/ligandkoncentration (første ordens reaktion), senere ved højere substrat/ligandkoncentrationer opnås en mætning svarende til maksimal omsætningshastighed/receptorbinding, se Figur 6-2. Der er således tale om ikke-lineær kinetik. I det efterfølgende omtales receptorkinetik kortfattet.

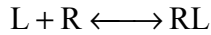


Figur 6-1: Øverst: Relationen mellem substratkoncentration (C) og omsætnings hastigheden (V) ved enzymatiske reaktioner af Michaelis-Menten-type ( $K_m$  er den substratkoncentration, der svarer til den halve maksimale omsætnings hastighed ( $V_{max}$ )). Ved receptorkinetik fås en lignende kurve og der anvendes et lignende formelapparat. Her er den frie ligandkoncentration (F) den uafhængige variabel og den receptor bundne ligandkoncentration (B) den uafhængige.  $K_D$  svarer til den ligandkoncentration, hvor der ses binding til halvdelen af receptorerne.

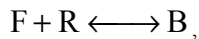
Nederst: I tilfælde af uspecifik binding, der er lineært afhængig af substrat/ligand, men uden mætningsfænomen, ses en kurveform, som den viste uden plateau.

## 6.1 Receptorkinetisk mætningskinetik

Når en ligand (L) bindes til en receptor (R) dannes et receptor-ligand kompleks (LR). Denne bindingsproces er reversibel.



eller



hvor liganden betegnes som F for fri og receptor-ligand-komplekset betegnes B for bundet.

Ved ligevægt kan følgende massebevaringsudtryk opskrives

$$k_1[F][R] = k_2[B],$$

hvor  $k_1$  er den hastighedskonstant, der refererer til receptorbindingen (en typisk enhed vil være  $\text{pM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) og  $k_2$  eller  $k_{\text{off}}$  er en konstant, der beskriver hastigheden, hvormed liganden forlader receptoren (typisk enhed  $\text{s}^{-1}$ ). Værdierne i firkantede parenteser  $[\ ]$  betegner molære koncentrationer. I det følgende udelades de kantede parenteser, idet symbolerne B og F refererer til molære koncentrationer.

Receptor-ligand kompleksets dissociationskonstant  $K_D$  (typisk enhed pM) er defineret som:

$$K_D = \frac{k_2}{k_1}$$

Ved receptorkinetiske mætningseksperimenter anvendes ofte en radioaktivt mærket ligand. Mængden af radioligand-receptorkompleks ( $B$ ) afsættes som en funktion af den frie radioligandkoncentration ( $F$ ). På denne måde fås en kurve, der i form er identisk med hastigheden af en enzymatisk reaktion afsat som funktion af substratkoncentrationen. Kurven udviser et plateau svarende til det maksimale antal receptorbindinger,  $B_{\text{max}}$ , og en koncentration  $K_D$ , der korresponderer med den koncentration af ligand, hvor 50% af receptorerne er bundet til liganden. Den matematiske relation mellem  $B$  og  $F$  er

$$B = B_{\text{max}} \frac{F}{K_D + F} \quad (1)$$

Vedrørende udledning af denne formel se Boks 4.

Ved ligevægt kan massebevaringsudtrykket fra teksten ( $k_1[L] \cdot [R] = k_2[RL]$ ) skrives

$$k_1FR = k_2B,$$

eller

$$\frac{k_2}{k_1} = \frac{FR}{B},$$

hvor koncentrationen af ligand bundet til receptor er  $B$ , koncentrationen af fri receptor er  $R$ , og koncentrationen af fri ligand er  $F$ .

Af definitionen af  $K_D$  (se teksten) følger:

$$K_D = \frac{k_2}{k_1} = \frac{FR}{B}$$

Koncentrationen af fri receptor,  $R$ , kan skrives som forskellen mellem maksimal binding og den aktuelle binding:

$$R = B_{\max} - B$$

Ved at kombinere de ovenstående ligninger, fås

$$K_D = \frac{FR}{B} = \frac{F(B_{\max} - B)}{B},$$

som efter isolering af  $B$  giver

$$B = B_{\max} \frac{F}{K_D + F}$$

der er identisk med udtrykket i teksten.

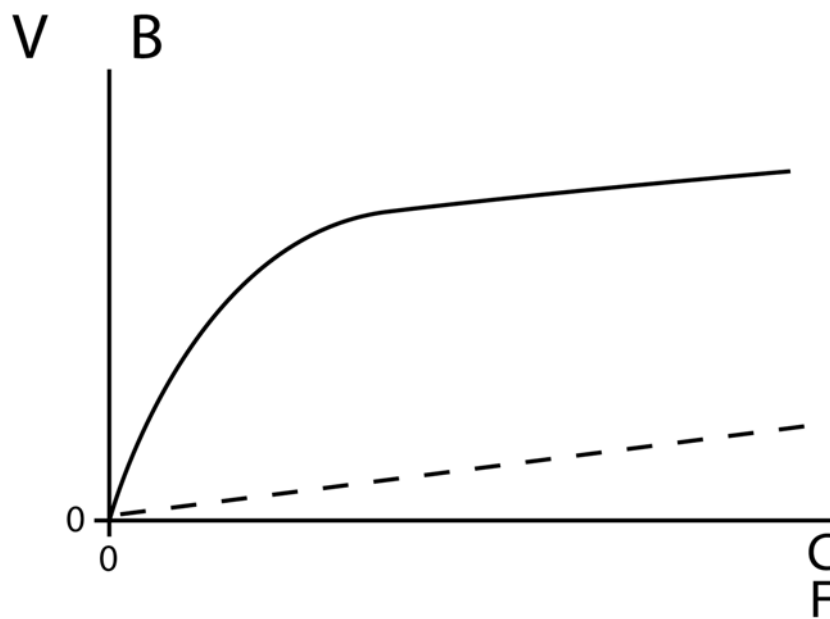
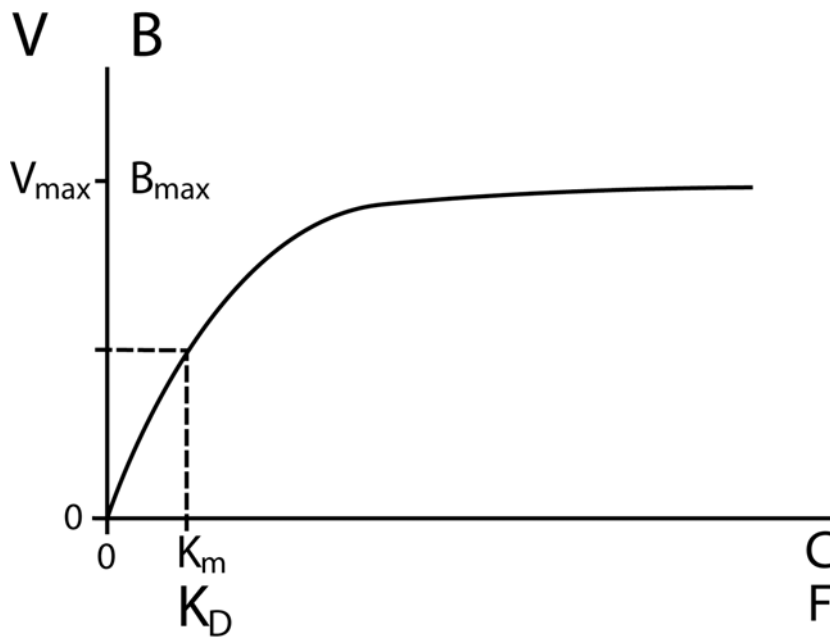
#### **Boks 4.**

Når man skal planlægge et mætningseksperiment, som udtrykt i formel (1) vil det ofte være hensigtsmæssigt at anvende ligandkoncentrationer i intervallet  $1/10 K_D$  til  $10$  gange  $K_D$ . Ved et typisk mætningsplot, hvor det bundne radioligand-kompleks afbildes mod den frie radioligand koncentration vil der ofte forekomme en svag stigning af radioligand receptorkomplekser ved høje frie koncentrationer. Derved fremtræder kurven som en sum af en mætbar komponent og en lineær komponent. Førstnævnte repræsenterer den specifikke receptorbinding, hvorimod sidstnævnte afspejler radioligandbinding til ikke mætbare, uspecifikke bindingssites, se Figur 6-2 nederst. Den

ikke-specifikke binding kan afbildes som en ret linie parallel med den totale bindingskurve ved høje koncentrationer af radioligand ( $F$ ). I dette tilfælde vil ligning (1) skulle skrives som:

$$B = B_{\max} \frac{F}{K_D + F} + kF$$

I et konkret eksperiment kunne man forestille sig en celsuspension med  $10^6$  celler / ml og tritiummærket adrenalin (specifik aktivitet  $10^5$  Bq/mol ved en radioaktiv koncentration på  $4 \cdot 10^9$  Bq/l). Koncentrationen af frit adrenalin er i denne stamopløsning 4 mikromolær. Erfaringsmæssig er mange  $K_D$ -værdier indenfor biologien af størrelsesorden picomolær til nanomolær (pM-nM). Catecholaminreceptoren sidder på cellernes overflade, hvorfor radioligand receptorkomplekset kan afbildes som den cellebundne aktivitet ud af Y-aksen, og der kan fremstilles en fortyndingsrække startende med 0,1 pM op til 10-100 nM evt. 1 mM.



Figur 6-2: Øverst: Relationen mellem substratkoncentration ( $C$ ) og omsætningshastigheden ( $V$ ) ved enzymatiske reaktioner af Michaelis-Menten-type ( $K_m$  er den substratkoncentration, der svarer til den halve maksimale omsætningshastighed ( $V_{max}$ )). Ved receptorkinetik fås en lignende kurve og der anvendes et lignende formelapparat. Her den fire ligandkoncentration ( $F$ ) den uafhængige variabel og den receptorbundne ligandkoncentration ( $B$ ) den uafhængige.  $K_D$  svarer til den ligandkoncentration, hvor der ses binding til halvdelen af receptorerne.

Nederst: I tilfælde af uspecifik binding, der er lineært afhængig af substrat/ligand-afhængig, men uden mætningsfænomen, ses en kurveform, som den viste uden plateau.

Det kan være vanskeligt at aflæse  $B_{max}$  og  $K_D$  på et mætningsplot. Det bør dog her understreges, at man altid bør optegne et mætningsplot af hensyn til kurvens placering, form, outlines, uspecifik binding og eventuel tilstedeværelse af receptorer med anden bindingskinetik (se efterfølgende). Af denne grund omskrives den ikke-lineære kurve i ligning 1 ofte således, at den fremtræder lineært i analogi med Lineweaver-Burk plottet ved enzymkinetik. Ved receptorkinetik kaldes denne omskrivning Rosenthal-Scatchard analyse:

$$B/F = -(1/K_D)B + B_{max}/K_D$$

Herved får afbildningen karakter af en ret linie, hvor forholdet mellem fri og bundet radioligand ( $B/F$ ) afsættes ud af Y-aksen og den bundne ligand ( $B$ ) ud af X-aksen. Dette giver ved regelret bindingskinetik en lige linie, hvor  $K_D$  estimeres som den negative reciprokke hældning. Ved at indsætte  $B=B_{max}$  i ligningen, fremgår det at  $Y=B/F=0$ , hvorfor  $B_{max}$  kan aflæses af skæringen med X-aksen. Det ses umiddelbart, at skæringen med Y-aksen udtrykker forholdet mellem  $B_{max}$  og  $K_D$ . Se Figur 6-3 øverst.

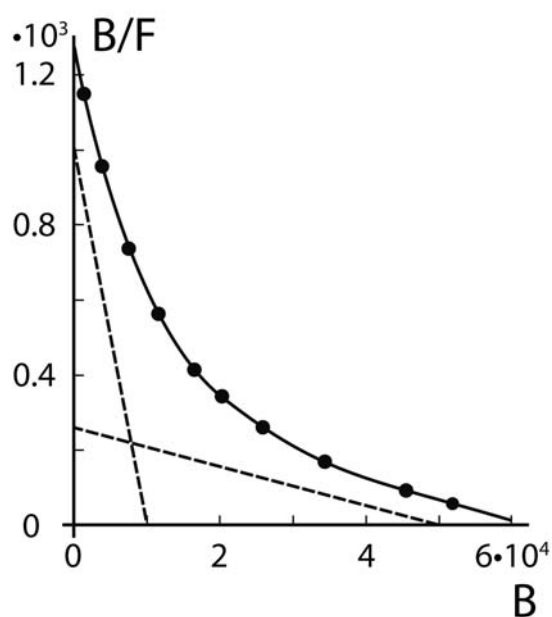
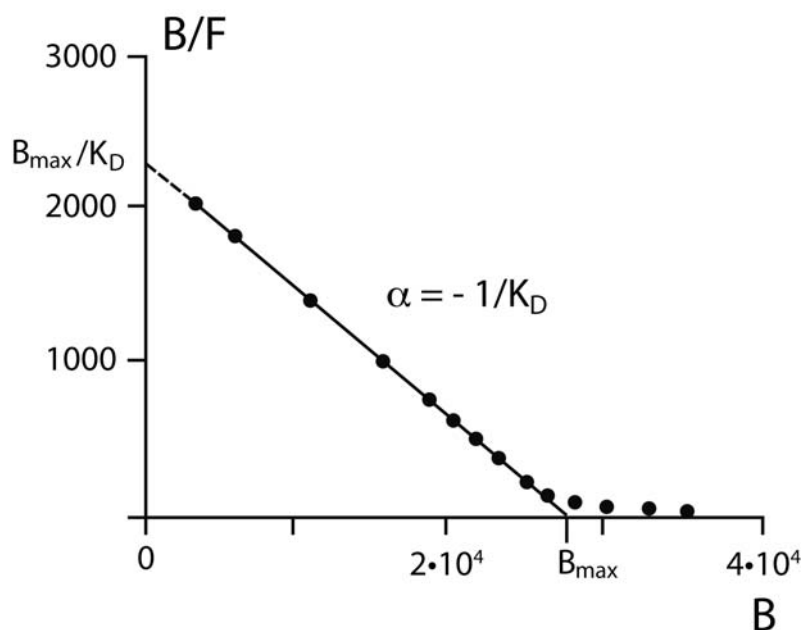
## 6.2 To uafhængige bindingssites

En receptor kan ændre sin affinitet over for en ligand, hvis receptoren eksempelvis fosforyleres. Dette ses typisk ved 7TM-receptor, hvor ligandbinding ofte vil inducere en fosforylering af receptorens intracellulære områder via proteinkinase A og andre kinaser. I dette tilfælde vil receptoren eksistere enten i en tilstand med høj affinitet (dvs. lavt  $K_D$ -værdi) eller i en med lav affinitet (høj  $K_D$ ) over for den samme ligand. Mængden af receptorer med lav affinitet og derved forholdet mellem høj og lav affinitetstilstande kan ændres afhængig af den biologiske kontekst. I dette tilfælde kan data fra et ligandeksperiment behandles som en sum af to processer:

$$B = B_{max,1} \frac{F}{K_{D1} + F} + B_{max,2} \frac{F}{K_{D2} + F}$$

hvor suffiks-nummereringen refererer til bindingstilstand 1 eller 2 (høj, respektiv lav affinitetstilstand). Det korresponderende Rosenthal-Scatchard plot vil blive kurvelineært med lineære asymptoter. Se Figur 6-3 nederst





Figur 6-3: Øverst: Rosenthal-Scatchart-plot, hvor forholdet mellem bunden og fri ligandkoncentration er afsat ud af Y-aksen og den bundne ud af X-aksen. Dette lineariserer mætningsudtrykket, og kurvens hældning er  $-1/K_D$ . Skæringen med X-aksen er  $B_{max}$  og skæring med Y-aksen er  $B_{max}/K_D$ .

I tilfælde af uspecifik binding vil man ofte se flere punkter uden for en ret linie langs X-aksen, hvilket er antydnet på figuren.

Nederst: Rosenthal-Scatchart-plot ved to receptorpopulationer til samme ligand med forskellig  $B_{max}$  og  $K_D$ . I dette tilfælde ses en kurvilineær relation med asymptoter svarende til de enkelte receptorer.

### 6.3 Receptorhæmning

Ved tilstedeværelse af en kompetitiv hæmmer bliver ligning 1 ændret til:

$$B = B_{\max} \frac{F}{K_{D\text{-apparent}} + F}$$

hvor  $K_{D\text{-apparent}}$  er den tilsyneladende dissociationskonstant for binding af liganden til receptoren ved tilstedeværelse af inhibitor.

Den regelrette  $K_D$ -værdi har følgende relation til  $K_{D\text{-apparent}}$ :

$$K_{D\text{-apparent}} = \left(1 + \frac{I}{K_I}\right)K_D$$

hvor  $I$  er den aktuelle inhibitor-koncentration og  $K_I$  er inhibitor-konstanten, som udtrykker affinitet af receptor til inhibitor analogt til, hvad der er sagt om binding mellem receptor og ligand.

## 6.4 Kinetisk eksperiment: Dissociation af receptor og ligand

Såfremt den radioaktivt mærkede ligand inkuberes med receptoren i en periode opnås en given mængde af radioligand-receptor kompleks. Yderligere binding af radioligand til receptoren kan hindres med eksempelvis 100 gange fortynding af inkubationsblandingen eller ved at tilsætte ikke radioaktiv ligand i overskud i en mængde på omkring 100 gange den ligandkoncentration, der vil medføre 50% binding (dvs.  $100 \cdot K_D$ ). Dissociation af radioligand-receptor komplekset er i almindelighed en første ordens proces:

$$(8a) \quad \frac{dB}{dt} = k_{\text{off}} B$$

Ved omrokering fås

$$(8b) \quad \frac{1}{B} dB = k_{\text{off}} dt$$

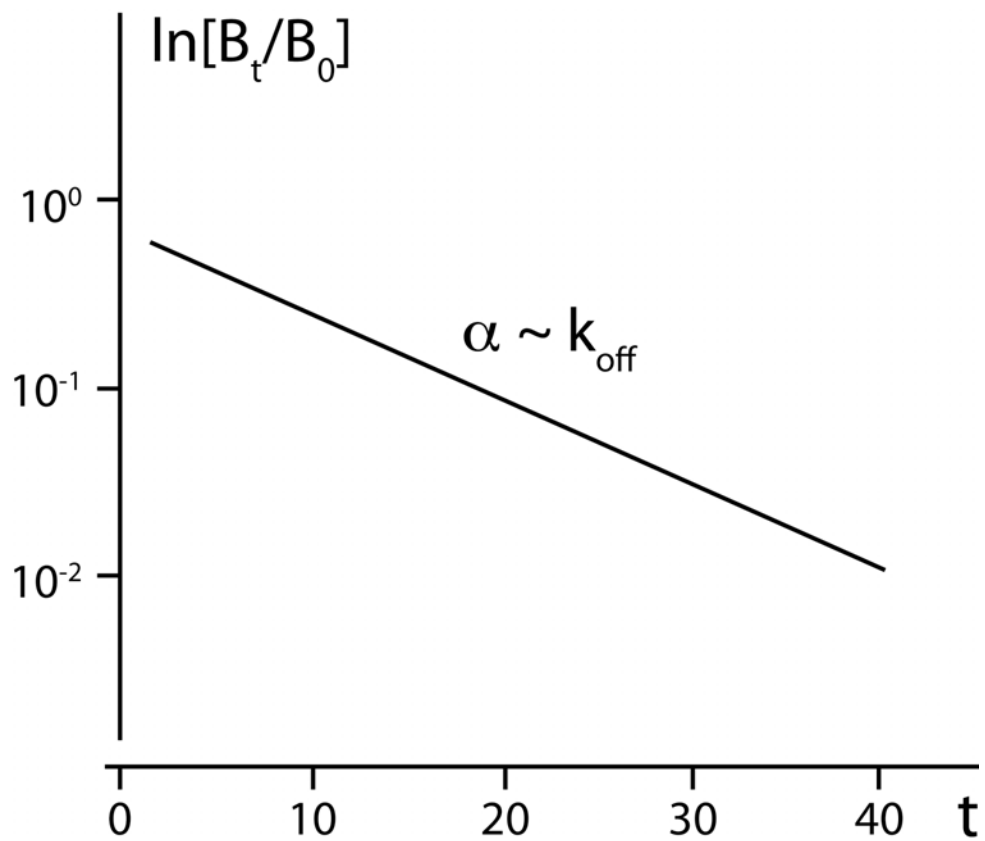
Integration af ligning 8b fra tiden 0 til tiden  $t$  giver den velkendte ligning.

$$(9) \quad \ln(B_t) - \ln(B_0) = k_{\text{off}} t$$

eller

$$(10) \quad \ln(B_t / B_0) = k_{\text{off}} t$$

Plot af den specifikt bundne ligand versus tid viser dissociationskurven for ligand-receptor-komplekset. Såfremt logaritmen til den bundne ligand på et givet tidspunkt i forhold til værdien til tiden 0 afsættes mod tiden i et semilogaritmisk plot kan  $k_{\text{off}}$  estimeres ved lineær regression, som den negative hældning til kurven, se Figur 6-4.



Figur 6-4: Dissociation fra receptor som funktion af tiden . Der ses den karakteristiske lineære kurve i enkeltlogaritmisk fremstilling, hvor hældningen af kurven svarer til hastighedskonstanten  $k_{\text{off}}$ .  $B_0$  og  $B_t$  er koncentrationen i ligand bundet til receptor til henholdsvis tiden 0 og  $t$ .

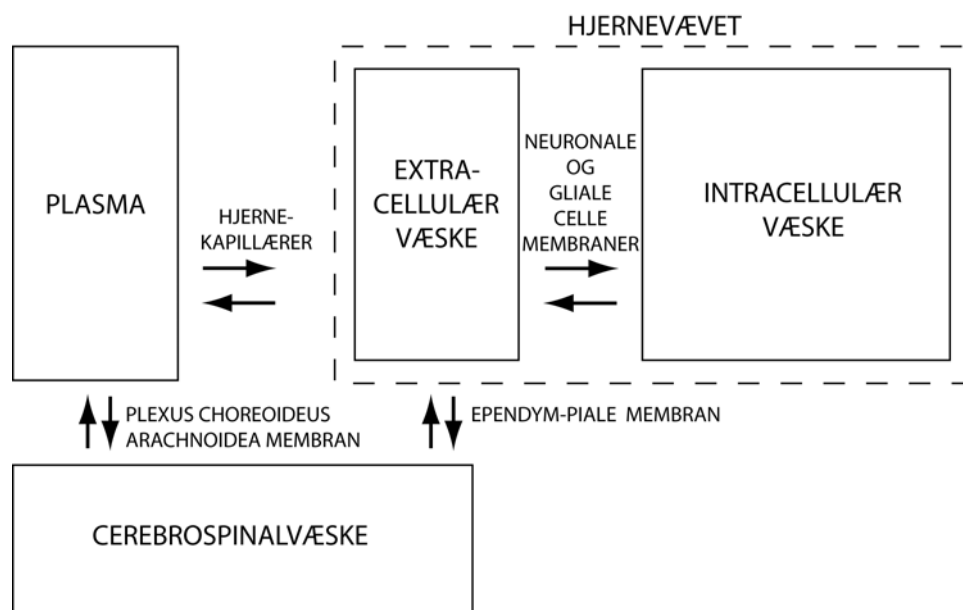
## 7 Kinetiske målinger på den intakte hjerne

Hjernen er et kompliceret organ, der adskiller sig fra andre organer blandt andet ved en meget stor kapillærtæthed, og derfor korte diffusionsafstande, og tilstedeværelse af flere forskellige kompartment. Opblanding i cerebrospinal-væsken (CSF) er beroende på både diffusiv og konvektiv transport, idet CSF strømmer fra 3. ventrikel, gennem *aqueductus cerebri* til 4. ventrikel og herefter ud gennem *foramen Magendii* og laterale åbninger ud til subarachnoidealrummet. Den konvektive transport er sandsynligvis betinget af pulsation af hjernens arterier. Hjernen vejer omkring 2% af legemsvægten, men modtager 20-25% af hvileminutvolumnet og har samme andel af hvilemetabolismen.

Hjernens perfusion (CBF) har gennem de sidste 50 år været genstand for intensiv forskning, ikke mindst med henblik på udvikling af metoder til at måle denne, en udvikling der stadig er høj-aktuel. Det skyldes, at hjernens perfusion er tæt knyttet til neural aktivitet. Neural aktivitet, specielt synaptisk aktivitet, og i mindre grad impulsudbredning langs aksoner, regulerer CBF gennem en feed-forward mekanisme, med bl.a. post-synaptisk  $Ca^{++}$ -afhængig frigørelse af NO, som lokalt dilaterer blodkarrene. Regulering af CBF er således ikke baseret på egentlig substratmangel, eksempelvis iltmangel i den normale hjerne. Hjernen adskiller sig fra mange andre organer ved at den totale blodtilførsel er næsten konstant på individ-niveau, og kun falder 10-20 % under søvn og under anæstesi. I modsætning hertil kan hjertet og skeletmuskulatur øge perfusionen med henholdsvis en faktor 5 og en faktor 30. Inden for de sidste par år er det blevet mere og mere klart, at årsagen til hjernens uforholdsmæssige høje CBF, skyldes konstant høj neural aktivitet, i.e. hjernen hviler aldrig. Eksempelvis under 'dagdrømmeri' er specielle netværk aktive. Varierende lokal neural aktivitet betyder således regional omfordeling af CBF, mens, som omtalt, den totale CBF holdes ret konstant. Abnorm ændring i CBF ses ved en lang række sygdomme i hjernen: trombo-emboliske, neoplastiske, degenerative og inflammatoriske tilstande. Ændring i CBF og det cerebrale blodvolumen (CBV) kan være et tidligt tegn på sygdom, eller en arteriosklerotisk betinget nedsættelse af CBF kan facilitere en neurodegenerativ sygdom, for eksempel Alzheimer demens. Disse forhold har været med til at opretholde den forskningsmæssige og kliniske interesse for måling af CBF.

I den intakte hjerne ses, som nævnt, lokal øgning i CBF ved øget synaptisk aktivitet. Dette princip bruges i dag til at lokalisere hjernens funktionelle centre og netværk fortrinsvis med PET ( $H_2^{15}O$ ), og funktionel MRI (BOLD teknikken og ASL (Arterial Spin Labelling) teknikken).

Bestemmelsen af den totale hjernegennemblødning blev først foretaget med Kety-Schmidts metode med anvendelse af  $N_2O^1$ . Denne metode er beskrevet dels i det generelle afsnit om vævsperfusion (side 3-36), dels i forbindelse med bestemmelse af coronarperfusionen (side 5-64), hvorfor metoden ikke skal gentages her. En forudsætning er adgang til arterielt blod og blandet venøst blod fra hjernen<sup>□</sup>.



Figur 7-1: Generel model af hjernens kinetik.

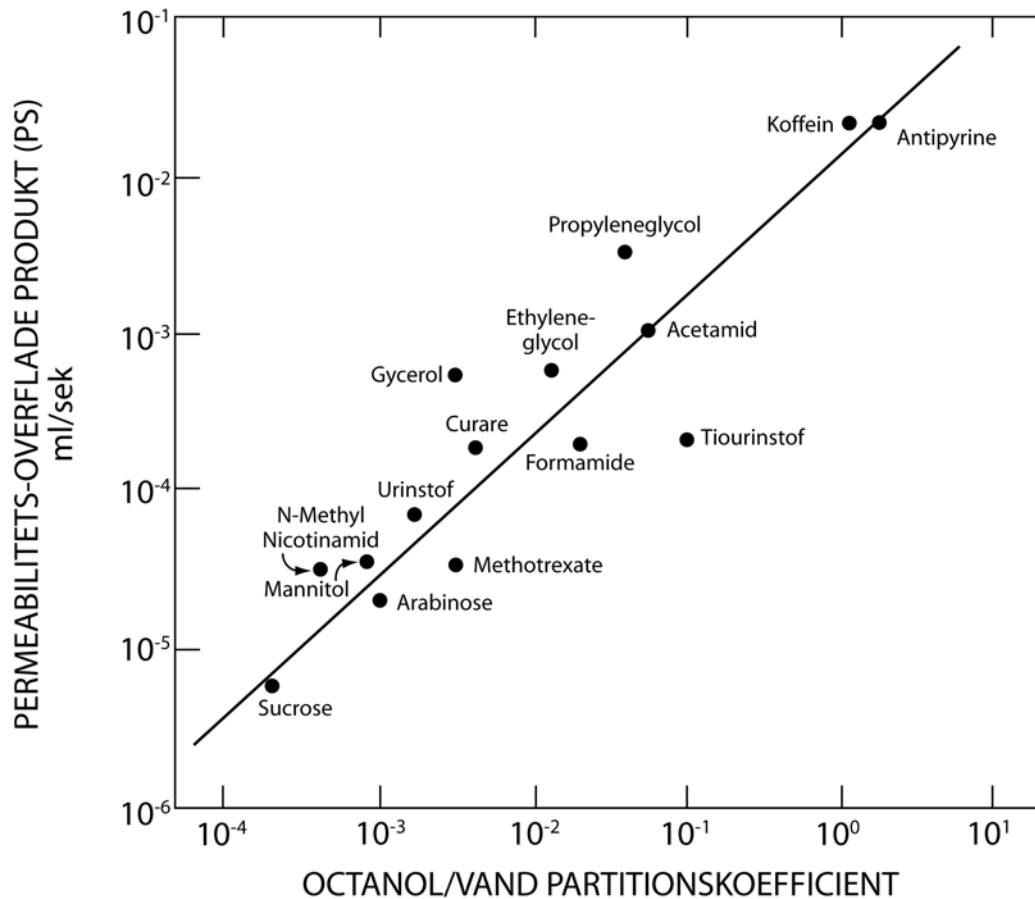
De fleste kompartmentelle hjernemodeller har form som illustreret i Figur 7-1. Her indgår CBF, transport over blodhjernebarrieren (BBB), et ekstracellulært- og intracellulært hjernerum, det vaskulære rum samt udveksling til cerebrospinalvæsken. Afhængig af den anvendte tracer/problemstilling kan en række konstanter slås sammen til en fælles konstant.

BBB udviser en betragtelig selektiv permeabilitet<sup>10</sup>, idet BBBs gennemtrængelighed (PS-produkt) er meget afhængig af de enkeltes stoffers fedtopløselighed, dette er illustreret i Figur 7-2, samt tilstedeværelse af specifikke transportører.

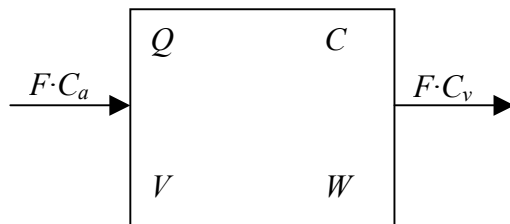
Niels A. Lassen og David Ingvar bestemte hjernens perfusion ved anvendelse af inerte radioaktive gasser ( $85\text{-Kr}$ ,  $133\text{-Xe}$ )<sup>129,146-148</sup>. Denne vævsclearance-metode forudsætter kendskab til fordelingskoefficienten mellem hjernevæv og venøst blod for indikatoren samt kendskab til det tidsmæssige

<sup>□</sup> Kan udtages opadtil i *vena jugularis interna* ved kateterisation af denne vene på halsen eller ved videreførelse af et centralt venøst kateter i kranial retning. (Ved korrekt kateterplacering vil hurtig injektion af isotont saltvand fornemmes som et brusende akustisk signal på den ipsilaterale side).

forløb af arteriekurven og det tidsmæssige forløb af vævskoncentrationen af indikator (residual detection). Udledningen er vist nedenunder og bygger på opstilling af differentially ligninger med massebevaringsprincip. Først anvendes Ficks-princip og fordelingskoefficienten mellem vævskoncentration og slutkapillær = venøs tracerkoncentration.



Figur 7-2: Forskellige stoffers PS-produkter som funktion af partitonskoefficient for octanol.



### Tidsafhængige størrelser

$C$  er vævskoncentration  
 $C_a$  og  $C_v$  er henholdsvis arterie- og veneblodskoncentration  
 $Q$  er indikatormængde

### Konstante størrelser

$F$  er flow  
 $V$  er volumen =  $W$ , vægten af organet

$\lambda$  er fordelingskoefficienten:

$$\lambda = \frac{C}{C_v} \Rightarrow C_v = \frac{C}{\lambda}$$

$$f \text{ er perfusionskoefficienten: } f = \frac{F}{V} = \frac{F}{W}$$

Massebevaringsprincippet kan opstilles differentielt (indikatormængden pr. tidsenhed er forskellen mellem influx og outflux):

$$\frac{dQ}{dt} = FC_a - FC_v = F(C_a - C_v) = F(C_a - \frac{C}{\lambda})$$

Divideres med  $V$ , fås

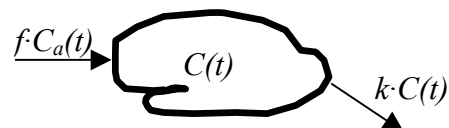
$$\frac{dC}{dt} = \frac{F}{V}(C_a - \frac{C}{\lambda}) = f(C_a - \frac{C}{\lambda}) = fC_a - \frac{f}{\lambda}C$$

eller

$$\frac{dC}{dt} + \frac{f}{\lambda}C = fC_a$$

Dette kan også indses ved en differentiell kompartmental betragtning:

$$\frac{dC}{dt} + kC = fC_a, \text{ med } k = \frac{f}{\lambda}$$



Løsningen er et foldningsintegral:

$$C(t) = e^{-kt} \int_0^t e^{k\tau} fC_a(\tau) d\tau + C_0 e^{-kt}$$

eller

$$C(t) = f \int_0^t C_a(\tau) e^{-k(t-\tau)} d\tau + C_0 e^{-kt}$$

**Boks 5.**

Forudsætning for at opskrive disse formler er, at der opnås momentan diffusionsligevægt mellem blod og væv, det vil sige at  $C_v(t) = C(t)/\lambda$ , en antagelse der stort set gælder for frit diffusible stoffer, altså, når der anvendes en tracer med et højt PS-produkt i forhold til de aktuelle flow. Dette betyder at vi kun behøver at registrere den arterielle koncentration som funktion af tiden (den arterielle input funktion), samt vævskurven som funktion af tiden, via en residualmåling, eksempelvis ved SPECT, PET, CT eller MRI. Har vi disse 2 tidskurver, skal vi blot finde de 2 parametre,  $f$  og  $k$ , der passer bedst, hvilket kan gøres i en optimeringsproces byggende på mindste kvadraters metode. Der henvises til afsnittet om vævsclearance, PS-produkt og flow (side 3-52).

Crone-Chinard-Renkin ligningen beskriver relationen mellem ekstraktion og perfusion, respektive clearance og perfusion. Såfremt PS-produktet er 5-10 gange højere end perfusionen vil clearance/clearance konstanten være identisk med perfusionen. Tracere, der opfylder dette, kalder vi flowbegrænsede tracere, og disse betragtes som ideelle til at måle hjernens perfusion. Eksempler herpå er Xenon ( $^{133}\text{Xe}$  ved SPECT) og vand ( $\text{H}_2^{15}\text{O}$  ved PET). Man kan principielt godt måle perfusion selvom traceren ikke er flowbegrænset, dvs. transporten ind i hjernevævet fra blodet også er diffusionsbegrænset. Det ekstreme eksempel er en tracer der forbliver i karbanen, i.e. en intravaskulær tracer, og som ikke diffunderer over BBB. Dette gælder de fleste MRI kontraststoffer, hvoraf mange er chelater indeholdende et paramagnetisk atom, eksempelvis Gadolinium, hvis uparrede elektroner gør det paramagnetisk. Disse kontraststoffer passerer ikke BBB, det vil sige  $E=0$ , og for andre organer som hjertet er  $E$  omtrent lig 0.5, altså langt fra frit diffusibel. Da man ikke har frit diffusible MRI kontraststoffer (se dog nedenfor vedrørende ASL), har det været nødvendigt at undersøge hvorvidt man kunne måle hjernens perfusion med et intravaskulært kontraststof. Hvis vi gør den antagelse at  $C_v(t) = C(t)/\lambda$ , så gælder de samme ligninger som anført ovenfor.  $\lambda$  er stadig partitionskoefficienten, som nu er relateret til det cerebrale blodvolumen, CBV. Korrektheden af denne antagelse er anfægtet af Niels A. Lassen (169), som mente at man aldrig ville blive i stand til at måle perfusion med en intravaskulær tracer, netop fordi enhver antagelse om en model altid ville give en betydelig bias af estimatet af perfusionen. Med til usikkerheden på bestemmelse af perfusion med en intravaskulær tracer hører også, at tidsopløsningen (frame rate) skal øges betragtelig. Ved en frit diffusibel tracer, hvor størstedelen passerer over BBB, vil middeltransittiden i en vævsenhed være mange sekunder, hvorfor frame rate blot behøver at være af en størrelsesorden på 10 sekunder (man skal dog være varsom med at måle input-funktionen med en så lav tidsopløsning). Transittiden for en intravaskulær tracer er af størrelsesordenen 1 sekund, og de hurtigste passagetider er formodentlig brøkdele af et sekund. En accepteret frame rate er én frame pr. sekund. Ved dårligere tidsopløsning undervurderes perfusionen. Mens nuklearmedicinske metoder har en lav frame rate, så udmærker MRI (og moderne



CT) sig ved en betydelig højere frame rate, som derfor muliggør brug af intravaskulære tracere. Høj frame rate i sig selv er dog ikke nok – man er også ofte nødt til at frigøre sig fra eksplicitte modeller. I dag er brugen af modelfrie eller som nogle kalder det 'data-drevne' metoder af stor værdi, netop fordi man ikke behøver at antage specielle modeller. Til gengæld opstår der nogle numeriske problemer, og metoderne er generelt mere følsomme for støj end de model-baserede metoder. En kort præsentation af det 'modelfrie' koncept følger nedenfor.

Helt generelt kan vævskoncentrationen ( $C(t)$ ) af en tracer skrives som et foldningsintegral af inputfunktion ( $C_a(t)$ ) og residual impulsrespons funktionen ( $R(t)$ ) (se også 3-55):

$$C(t) = f \int_0^t C_a(\tau) R(t - \tau) d\tau$$

Korrektheden af dette udtryk ses ved at erindre, at  $fC_a(t)$  er fluxen (mol/s) som tilføres en vævsenhed (for eksempel en voxel), og at residual impulsrespons funktionen, er defineret ved den fraktion, der resterer til tiden  $t$  i vævsenheden, efter momentan tilførelse af en enhed af tracer, i.e. en  $\delta$ -funktion. Forudsætningerne for dette er som sædvanlig, at tracer ikke metaboliseres eller produceres, og at traceren er lige 'synlig' uanset, hvilket kompartment den befinder sig i, og at systemet er lineært og tidsinvariant. At denne ligning repræsenterer et modelfrit system, ses af at residual impulsrespons funktionen kan antage en vilkårlig funktion. De eneste restriktioner er de, der knytter sig til definitionen, det vil sige, at  $R(0) = 1$ , og funktionen herefter er konstant eller monotomt aftagende, alt efter om traceren forbliver i vævet eller vaskes ud igen. I praksis skrives ligningen på matrixform, og har vi  $N$  frames med en tidsopløsning på  $\Delta t$ , er ligningen ækvivalent med:

$$\begin{bmatrix} C_1 \\ C_2 \\ \vdots \\ C_N \end{bmatrix} = f \begin{bmatrix} C_{a1} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ C_{a2} & C_{a1} & \ddots & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \cdots & \vdots \\ C_{aN} & C_{a(N-1)} & C_{a(N-2)} & \cdots & C_{a1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} R_1 \\ R_2 \\ \vdots \\ R_N \end{bmatrix} \Delta t$$

eller på kort form:

$$\vec{C} = f \mathbf{A} \vec{R} \Delta t$$

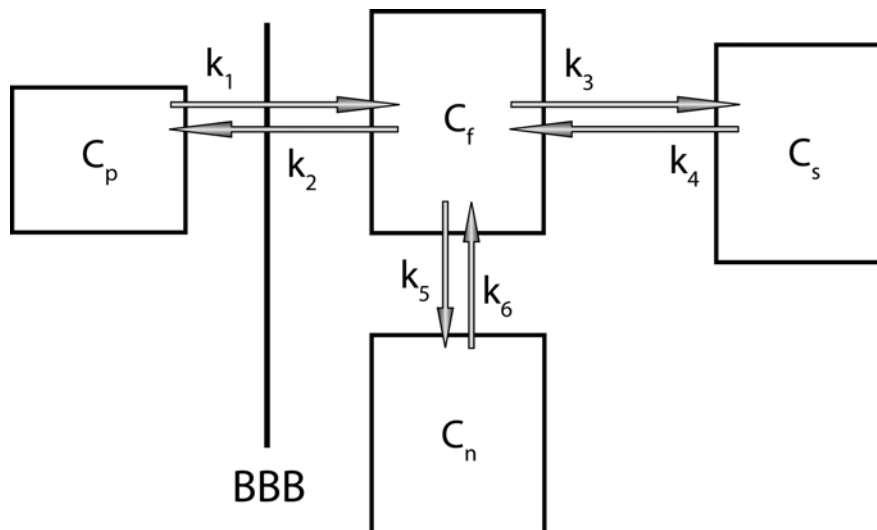
Det ses, at residual impulsrespons funktionen bestemmes med N punkter, og matrixligningen repræsenterer principielt N ligninger med N ubekendte. Hvis matricen  $\mathbf{A}$  kan inverteres er løsningen umiddelbart givet ved:

$$f\vec{R} = \mathbf{A}^{-1}\vec{C} / \Delta t$$

En matrix kan inverteres, hvis dens determinat er forskellig fra 0. Imidlertid ses ofte, at determinanten er tæt på nul (matricen er singular) på grund af støj, hvorfor man ikke direkte kan invertere matricen. Man kan da benytte en speciel metode kendt fra lineær algebra, såkaldt 'singular value decomposition' (SVD) (for mere information se [www.fiunit.dk](http://www.fiunit.dk) download Intro til den generelle lineære model), først benyttet af Leif Østergaard og medarbejdere (170), hvor hjerneperfusion blev målt med kontrastbaseret T2\* vægtet MRI. SVD, som kan udføres på alle matricer, giver store ufysiologiske udsving af løsningen ( $\dot{R}$ ), hvorfor yderligere dimensionsreduktion er nødvendig ( $\dot{R}$  bestemmes med et mindre antal punkter end N). For at regularisere løsningen, det vil sige minimere ufysiologiske udsving, kan man benytte sig af en såkaldt generaliseret SVD (GSVD), hvor vores *a priori* viden om løsningen ( $\dot{R}$ ) inkorporeres i selve løsningen, nemlig at datapunkter af  $\dot{R}$  skal være monotomt faldende. En sådan metode er benyttet af Larsson et al. i studier, hvor hjerneperfusion blev målt med kontrastbaseret T1 vægtet MRI (171).

Som det ses er brugen af intravaskulære kontraststoffer beregningskrævende, og et lille gran af sandhed i Niels A. Lassens postulat består muligvis stadig. Hertil kommer så en diskussion af, hvad man egentlig vil forstå ved perfusion: det volumen plasma/blod der strømmer til en vævsenhed (voxel) eller kun den mængde vand der passerer over BBB? Derfor må man, som i så mange andre situationer, anlægge en pragmatisk holdning: hvis ens metode giver ny fysiologisk viden og kan bruges klinisk, så er den af værdi, mens 'sandheden' er afhængig af målemetoden.

Den generaliserede kompartmentalmodel af hjernen vil ofte have form som illustreret i Figur 7-3. Der optræder her en række konstanter, og systemet vil ofte have så høj orden, at det ved et simpelt forsøg ikke er muligt, at bestemme alle disse konstanter. Afhængig af forsøgsopstilling (ekstern detektion, outflow-detektion, multi-indikatorforsøg mv.) kan visse konstanter (herunder flow og metaboliske variabler) bestemmes under forskellige antagelser.

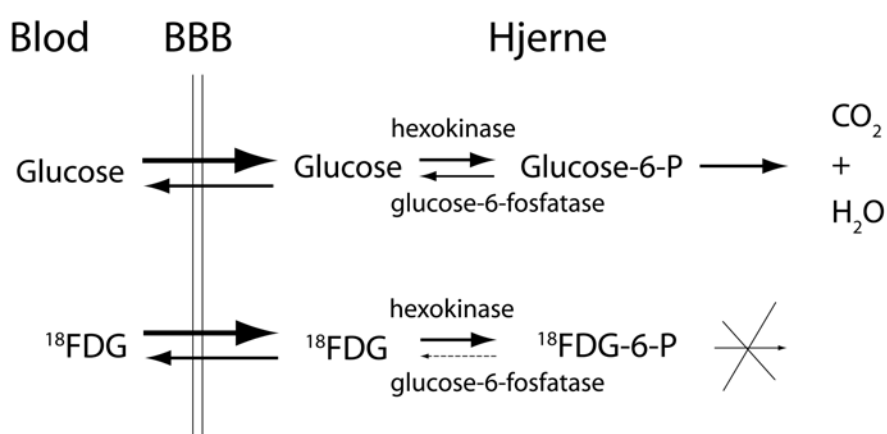


Figur 7-3: Generiseret kompartmentmodel af hjernen.

Ved ændringer i blodhjernebarrieren kan de kinetiske forhold ændres betydeligt. Dette kan undersøges ved mikrodialyseteknik, kvantitative billedmetoder (PET/SPECT/MR), enkelt injektion-residual detektion og dobbelt-indikator metoder. Larsson et al. (172) har i et studie vist, hvordan man med kontrastbaseret T1 vægtet MRI, kan bestemme både CBF, CBV og PS-produktet ved brug af en kombination af GSVD og kompartment-modeller.

Endelig skal det nævnes, at det med MRI er muligt at måle perfusion, uden brug af eksogent tilført kontraststof, nemlig med den såkaldte 'arterial spin labelling metode' (ASL), opfundet af Detre (173). Metoden er fuldstændig non-invasiv og kan følgelig gentages mange gange. Princippet bygger på, at protoner i vandmolekyler i det blod, der strømmer til hjernen, mærkes magnetisk, og dette har en effekt i den skive af hjernen, hvor man ønsker at måle perfusion. Effekten er proportional med perfusionen. Problemet med metoden er, at signal til støj forholdet er ganske lavt, og derfor må der foretages gentagne målinger. Det er muligt at beregne CBF kvantitativt, baseret på avancerede mærkningsprincipper og ofte komplicerede udregninger. Hvis kun kvalitative, perfusionsvægtede optagelser ønskes, kan man opnå en tidsopløsning på 2-10 sekunder (hvilket jo er rigtig hurtigt), og metoden kan derfor bruges som et alternativ til den nu almindeligt anvendte BOLD metode, til at lokalisere funktionelle hjernecentre med MRI. Hvis derimod kvantitative målinger ønskes, så tager det nogle minutter at udføre målingen. Perfusionsmåling med MRI kan således foretages enkelt og omkostningsbilligt, uden brug af radioaktiv stråling med injektion af et MR kontraststof, og enten T1 eller T2\* vægtet MRI, eller non-invasivt med ASL. Metoderne har hver deres fordele og ulemper. Nye MRI perfusionsmetoder er på vej, eksempelvis brug af hyperpolariseret Xenon og brug af ikke-radioaktivt  $^{17}\text{O}$ .

Hjernen metaboliserer helt overvejende glucose, der initialt fosforyleres til glucose-6-fosfat af hexokinasen. Herefter indgår glucose-6-fosfat i den sædvanlige glucoseforbrænding, hvor der produceres 32 ATP molekyler pr. forbrændt glucosemolekyle. Ved indgift af 18-fluordeoxyglucose (FDG) foregår først fosforylering ved hjælp af hexokinase, men den videre glucoseomsætning finder ikke sted, hvorfor indikatoren "fikseres" i vævet med en akkumulationshastighed, der svarer til den hastighed, hvormed indikatoren transporteres over blodhjernebarrieren, se Figur 7-4. Transport og omsætning af FDG kan beregnes efter de sædvanlige kinetiske formler. Men da FDG ikke er en egentlig tracer for glucose, kan de samme variabler ikke umiddelbart beregnes for glucose. Hertil benyttes en "lumped constant". Denne beskriver nettooptagelsen af FDG i forhold til nettooptagelsen af glucose. "Lumped constant" kan beregnes, hvis transportratio og fosforyleringsratio er kendte. "Lumped constant" konceptet blev introduceret af Sokoloff i 1977 i forbindelse med den såkaldt autoradiografiske metode<sup>149</sup>. Denne indebærer en antagelse af, at der kan ophobes ubegrænsede mængder af tracer/indikator i et væv, uden at tilstedeværelsen af den ophobede mængde medfører ændringer i de kinetiske konstanter, modtryk eller tilbagetransport<sup>150</sup>. En lignende antagelse kan anses for opfyldt i forbindelse med anvendelse af FDG. Størrelsen og variationen af "lumped constant"-korrektionen mellem FDG og glucose-nettooptagelse er også eksperimentelt bestemt af Sten Hasselback, Gitte Moos Knudsen og Olaf Paulson<sup>151-154</sup>.



Figur 7-4: Metabolisme af glucose og FDG.

Hjernens regionale/total blodflow, metabolisme og kvantitering af blodhjernebarrieren benytter sig helt overvejende af lineær kinetik, hvis forudsætninger til linearitet og stationaritet er beskrevet i

tidligere afsnit. Ved kvantitering af receptorer og synaptiske ligander er der tale om mætningskinetik, som ikke nødvendigvis følger et lineært princip.

Informationsmængden vil ofte være så stor, at de forskellige variabler udtrykkes i et funktionelt billede, hvor struktur og funktion er delvis integreret, evt. som molekylær billeddannelse. Sådanne komplicerede undersøgelser danner basis for diagnostik af cerebrovaskulære lidelser, demensformer og neurodegenerative sygdomme. I andre situationer anvendes specifikke indikatorer, der eksempelvis binder sig til amyloid (II-C PIB). Et andet vigtigt forskningsområde med relation til klinik er hjernens glucosemetabolisme ved faste, diabetes, ketoacidose mv.

Fra at være en rent akademisk/investigativ exercits er de kinetisk baserede undersøgelser af hjernen blevet vigtige diagnostiske metoder ved en lang række kliniske tilstande.

## 8 Perfusion i hud og muskler (vævs clearance)

Vævsperfusion kan bestemmes med en frit diffusibel indikator (f.eks.  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{85}\text{Kr}$ ,  $\text{H}_2$  eller varme/kulde<sup>□</sup>). Et krav til indikatoren er, at denne kan diffundere over kapillærmembranen, således at forsvinding fra vævet alene er betinget af vævets perfusion, og ikke hvor let eller svært indikatoren diffunderer fra vævet til det strømmende blod, dvs. indikatoren skal være flowbegrænset<sup>135</sup>. Med denne metode, ofte betegnet *vævs clearancemetoden*, kan perfusionen (flow) per vævs masse bestemmes (*perfusionskoefficienten*), se Figur 8-1. En forudsætning er at fordelingen af indikator mellem blod og væv, fordelingskoefficienten (partitionskoefficient), kendes<sup>1,10,100</sup>. Dette fordelingsforhold kan være meget skævt, hvis indikatoren er meget fedtopløselig (som f.eks.  $^{133}\text{Xe}$ ). Der må ofte stilles bestemte krav til den måde vævet mærkes med indikator (injektion, transkutan diffusion). Endvidere bør det beagtes, at lokale forskelle i vævssammensætning såvel som forskelle i perfusion (vævsheterogenitet og perfusionsheterogenitet) kan lede til meget forskellige værdier afhængig af den anvendte måleopstilling<sup>128</sup>. Endvidere vil man ofte se bieksponentielt forløbende udvaskningskurver, der altid må give stof til eftertanke angående hvilke væv man egentlig måler på, og om det målte resultat er et gennemsnit, der er fremkommet ved vævs masse-vægtning eller perfusions-vægtning, hvilket langt fra altid er indlysende i en given opstilling, se Figur 8-2. Eksempelvis kan en diffusion af xenon til underliggende/overliggende subkutan fedtvæv eller paravenøs transport give anledning til artefakter.

---

<sup>□</sup> Termodilutionsteknik: Ved injektion af koldt vand, kan man ved hjælp af en termoføler anvende temperaturforskelle analogt til måling af koncentrationsforskelle af en fysisk indikator.

Ved anvendelse af varme som indikator, enten ved opvarmning eller afkøling af et vævsområde, må der gøres overvejelser om temperaturændringens indflydelse på blodflowet (den biologiske størrelse der ønskes målt) samt indflydelsen af mulige dybtliggende større kar, som kan ændre vævets kaloriske balance.

Ved vævs clearancemetoder, hvor der registreres en seriel diffusiv og konvektiv transport (begrænset af konvektionen), vil det i de fleste tilfælde være et *mikrovaskulært* blodflow, der registreres<sup>113</sup>. Dette kan afvige fra det totale blodflow ved tilstedeværelse af shunts, arterio-venøse anastomoser m.v.<sup>139,</sup>

181

Ved injektion af <sup>99m</sup>Tc-pertechnetat intrakutant i forbindelse *hudperfusionstrykmåling* er der ikke tale om en egentlig flowmåling, men en udvaskning, der anvendes som markør for det eksterne tryk, hvor perfusionen stopper. Pertechnetat har som ladet molekyle med molekylvægt på 163 en vis diffusionsbegrænsning. Endvidere vil der foregå en diffusiv transport bort fra det område, hvor papelen injiceres, i såvel dybden, som parallelt med hudoverfladen. Dette medfører et vist tælletalstab, selv ved totalt stoppet perfusion<sup>104</sup>. Endvidere er det vigtigt at have fremkaldt mikrovaskulær paralyse (ved injektion af histamin) for at øge udvaskningssignalet og dermed sikre, at evt. mikrovaskulær karkonstriktion ikke medfører et fejlagtigt for lavt målt tryk, idet trykmålingen tilstræber bestemmelse af perfusionstrykket på niveau med de små hudarterier.

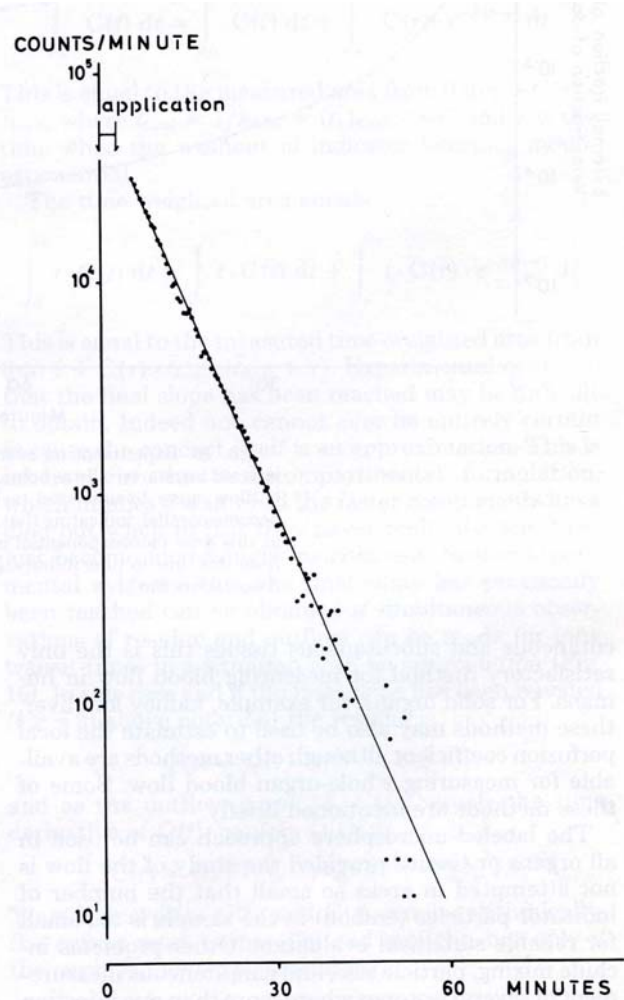


FIG. 18. A  $^{133}\text{Xe}$ -washout curve measured over distal 2 mm of skin fold between thumb and forefinger after epicutaneous labeling. Remainder of hand covered by lead shield. In this set-up, recorded washout curve can be regarded as washout from cutaneous tissue alone. Washout curve follows a monoexponential course to background values. Proposed model for this observation supports interpretation of  $^{133}\text{Xe}$ -washout curves from skin by Sejrnsen (91). [From Sejrnsen (90), by permission of the American Heart Association, Inc.]

Figur 8-1: Udvasningskurve for Xe-133 i hud. Fra Sejrnsen P, 1971<sup>135</sup>

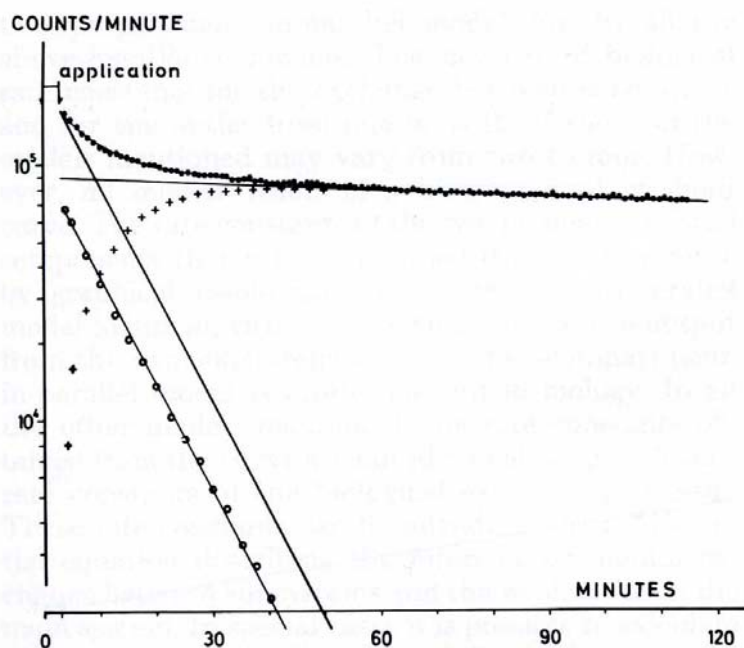


FIG. 17. A  $^{133}\text{Xe}$ -washout curve in semilogarithmic diagram after atraumatic epicutaneous labeling over lateral surface of crus. *Dots* indicate recorded washout curve. The curve can be expressed by 2 monoexponential functions after curve resolution: the fast one is indicated by *open circles*; washout curve for cutaneous tissue alone is obtained by drawing line parallel to line through *circles* and passing through *top point* of measured curve. Subtracting values given by this line from measured values gives washout curve for subcutaneous tissue alone, indicated by *crosses*. Perfusion coefficient in cutaneous tissue equals washout rate constant obtained from fast component times  $\lambda$  for cutaneous tissue. Subcutaneous blood flow similarly calculated as washout rate constant of slow component times  $\lambda$  for subcutaneous tissue. This interpretation is based on monoexponential washout function from cutaneous as well as subcutaneous tissue, as shown in Figs. 18, 19. [From Sejrnsen (90), by permission of the American Heart Association, Inc.]

Figur 8-2: Udvaskningskurve for Xe-133 ved måling over crus' overflade. Fra Sejrnsen P, 1971<sup>135</sup>

## 8.1 Skeletmuskulatur og fedtvæv

Skeletmuskulatur og fedtvæv adskiller sig markant fra en række af de organer, der har været behandlet i de foregående afsnit. Skeletmuskulaturen er et væv af betragtelig størrelse (ofte omkring 40% af legemsvægten). Det kan modsat alle andre væv øge såvel perfusion som iltoptagelse op til omkring 100 gange fra hviletilstanden til maksimal aktivitet hos veltrænede personer. Endvidere kan skeletmuskulaturen i f.eks. underekstremiteten stort set betragtes som et organ, hvor der er arteriel tilløb og venøst afløb, der selektivt kan kateteriseres.



Fedtvævet kan samlet betragtes som et organsystem med en størrelse, der varierer overordentligt meget fra person til person. Hos magre individer kan fedtvævet udgøre et par kilo svarende til omkring 5% af legemsvægten, mens det hos personer med body mass indeks over 35 kg/m<sup>2</sup> kan veje over 50 kg svarende til mere end 50% af legemsvægten. Fedtvævet er relativt lav, og perfusionsændringer her er forholdsvis beskedne. Det er ikke muligt at identificere anatomiske indløb og udløb til det samlede fedtvæv, men repræsentative udløb findes bl.a. i vener på abdomens forside<sup>161</sup>.

For såvel skeletmuskulaturen som fedtvævet vedkommende udgøres mikrocirkulationen af tætte kapillærer uden fenestra. Et andet karakteristikum for begge væv er, at der relativt let kan tages gentagne og store biopsier til fysiologisk og biokemisk analyse. I fedtvævet er fedtindholdet omkring 80%, hvilket ofte medfører markante vævs/bloddistributionsratioer for en række tracere og indikatorer.

### **8.1.1 Skeletmuskulatur**

Blodgennemstrømningen i den hvilende skeletmuskel er klassisk blevet bestemt med venøs okklusionspletysmografi af over- eller underekstremitet, hvor perfusionen til hånd/fod er okkluderet pga. den relativt store perfusion her sv.t. de arteriovenøse anastomoser. Ved denne teknik medbestemmes flowet i hud, subcutis, bindevæv og knogle. Det samlede resultat bliver et vævsvægtet flow, og da hud, subcutis og knogle såvel vægtsmæssigt som perfusionsmæssigt er kvantitativt langt mindre end skeletmuskulaturen, vil målingen overvejende afspejle perfusionen i skeletmuskulaturen. Metoden kan også til en vis grad anvendes under muskelarbejde. Her må kortvarigt holdes pause i muskelarbejdet i forbindelse med målingen. Ved intensivt muskelarbejde er dette ikke muligt.

En anden metode til bestemmelse af perfusion i skeletmuskulatur er anvendelse af flowtracer efter vævsclearancemetoden. Her er kravet, at perfusionen er konstant i måleperioden. Ved bevægelse af den arbejdende muskel ændres måleopstillingens geometri. Dette kan til en vis grad kompenseres ved fastgørelse af ekstern radioaktiv referencekilde, der bevæger sig tilsvarende. Ved at udtrykke tællertallene i forhold til denne eksterne kildes konstante aktivitet kan kompenseres for bevægelser og varieret geometri. Betragtelige fejlkilder kan opstå ved f.eks. anvendelse af Xenon, såfremt indikatoren sekundært diffunderer til fedtvæv, eksempelvis via counter current overførsel i tætliggende kar.

Ved indsprøjtning af indikator i *a. femoralis* med efterfølgende opsamling i *v. femoralis* eller *v. profunda femoris* kan flow bestemmes ved almindeligt indikatorfortyndingsprincip, som forholdet mellem den injicerede indikormængde og arealet under udløbskurven. Såfremt indikatoren ikke går elektivt til skeletmuskulaturen (hvad der som oftest vil være tilfældet), kan der foretages en bolusfraktionering ud fra et kvalificeret skøn over de vævsområder, hvor bolus tilføres. Med indikatorfortyndningsteknikken opnås et absolut flow, og dets relation til muskelmassen kræver bestemmelse af denne (DEXA-skanning, nedsenkning i vand, m.v.). I forbindelse med indikatorfortyndningsteknik kan der opstå recirkulationsproblemer, ligesom anvendelse af kulde som indikator kan byde på specielle udfordringer, idet arterie og vene løber tæt ved siden af hinanden, hvilket kan medføre nogen termisk overførsel.

Intraarteriel injektion af mikrosfærer, der kvantitativt fanges i kapillærene i forhold til perfusionen er meget anvendt i dyreforsøg, hvor større vævsprøver er lette at fremskaffe, men metoden kan også anvendes på mennesker med mindre vævsprøver. Her skal man dog gøre sig klart, at menneskets størrelse kræver betragtelige mængder mikrosfærer, der af strålehygiejniske hensyn ikke kan mærkes med kraftig aktivitet fra langlivede isotoper. Andre radioaktivt mærkede indikatorer, der fikseres i mitokondrier i hjertemuskulatur og skeletmuskulatur som f.eks.  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi kan benyttes til at vurdere den relative perfusion i skeletmuskulaturen efter kvantitativ intraarteriel injektion. Såfremt der suppleres med muskelbiopsier og registrering af arteriekurvens forløb kan kvantitative perfusionsmål opnås.

Kety-Schmidts teknik, der kræver anvendelse af testgas samt registrering af koncentrationsforløb i arterie og vene (se hjerne- og myocardielperfusion), kan i princippet også anvendes til skeletmuskulatur, men den lave perfusion i et stort organområde gør, at tiden til steady state ofte bliver urimelig lang, hvorfor metodens anvendelighed er meget begrænset.

Dopplerultralydteknik på tilførende arterie (*a. femoralis*, *a. brachialis*) med bestemmelse af middelperfusionshastigheden over arteriens tværsnit (integreret flowsignal) samt arteriens middelkaliber indebærer, at volumenhastigheden kan beregnes som produktet af tværsnitsareal og lineær middelhastighed. Metoden kan anvendes inden for visse hastigheder, men vil ved højt flow være hæmmet af alialisering, hvorfor der skal suppleres med kontinuerligt dopplersignal. Alt i alt en vanskelig teknik med betydelig variation. Der eksperimenteres for tiden med kvantitativ vævskaraktistik, der også kan vurdere mikroperfusionen af skeletmuskulatur vha. ultralydskanning

og indgift af specielle ultralydtracere<sup>159</sup>. Det ligger uden for denne fremstilling at beskrive dette mere detaljeret.

Ved anvendelse af forskellig MR-teknik, dels på tilførende arterie, dels på vævsniveau, er det muligt at opnå bestemmelse af perfusion til skeletmuskulatur<sup>160</sup>.

### **8.1.2 Fedtvæv**

Perfusionsbestemmelse i fedtvæv kan udføres med stor nøjagtighed ved Xenon-vævs-clearancemetoden, hvor der foretages labeling af fedtvævet, enten ved injektion her, diffusions labeling eller anden tilførsel<sup>158</sup>. Efter ekvibreringsperiode vil aktiviteten fjernes proportionalt med perfusionen af fedtvævet. Ved anvendelse af Xenon som indikator skal der tages hensyn til den betragtelige fordelingskoefficient mellem væv og blod (omkring 10 ml/g). Fejlkilde ved denne metode kan være counter current eller diffusiv trapning af Xenon i andet fedtvæv, der medbestemmes med den eksterne detektor. Dette medfører, at der i detektorens synsfelt er såvel udvaskning som opladning af væv, hvorved hældningen reduceres og perfusionen undervurderes. Fordelen ved denne metode er, at man kan måle over lang tid, og der kan under målingen registreres ændringer i fedtvævs perfusion betinget af for eksempel metaboliske variationer, temperaturændringer og lignende, såfremt der indtræder en ny steady state.

### **8.1.3 Mikrodialyseteknik**

I hudvæv, fedtvæv og til dels muskelvæv kan indlægges mikrodialysefibre, der perfunderes med konstant hastighed via mikroperfusionspumpe. En række forudsætninger og begrænsninger gør sig her gældende, som det ligger uden for dette afsnit at behandle, hvorfor der henvises til opslagsværker og oversigtsartikler herom<sup>161,162,182,183</sup>. Princippet i stort set al mikrodialyse er imidlertid Ficks princip med opstilling af massebevaringsligninger og anvendelse af standardformler for diffusiv og konvektiv transport. Der er opnået betydelige resultater vedrørende lipid- og glukosemetabolisme med denne teknik<sup>163</sup>.

## 9 Lungeventilation, perfusion og diffusion

Lungernes funktion har i vid udstrækning kinetiske aspekter. I dette afsnit behandles grundlæggende kinetiske forhold omkring lungeperfusion, -ventilation og -diffusion samt bestemmelse af alveolær clearance og mucociliær clearance.

### 9.1 Regional lungeperfusion

De første målinger af regional lungeperfusion blev foretaget i starten 1960'erne af George Taplin og Henry Wagner. Princippet var intravenøs injektion af indikator, der fikseres i lungerne i forholdet til de forskellige lungeafsnits regionale perfusion. Præcist det samme princip anvendes i dag til lungeperfusionsskintigrafi. Ved injektion af omkring  $10^6$  partikler, der er mærkede med  $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$  eller  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , vil bolusfraktioneringsprincippet efter opblanding i højre ventrikel fordele disse partikler til lungernes arterioler og kapillærer i et forhold, der svarer til de enkelte lungeafsnits regionale perfusion. En forudsætning er, at partiklerne har så stor diameter, at disse fanges i de pulmonale arterioler<sup>□</sup>. Dette er tilfældet ved anvendelse af microsferer eller makroaggregeret albumin. Microsfærene (20  $\mu\text{m}$ ) har en forholdsvis homogen størrelse med lille spredning i diameter, hvorimod makroaggregeret albumin udviser væsentlig større dispersion (20-100  $\mu\text{m}$ ). Talrige undersøgelser har vist, at der for praktiske formål ikke er forskel på disse to partikeltyper ved diagnostik i lungerne. Kvantitering af den regionale lungeperfusion foregår med gammakamera, ofte som tomografi (SPECT).

Det ligger udenfor denne afsnit at beskrive de talrige forhold, der påvirker lungeperfusionen. Kun skal det anføres, at den perfusionsfordeling, der kan måles ved den beskrevne residualdetektion selvfølgelig svarer til perfusionsfordelingen på det tidspunkt, hvor indikator-injektionen bliver foretaget. Perfusionsfordelingen vil således være meget forskellig ved indikator-injektion i liggende vs siddende stilling pga. gravitationens betydelige indflydelse på den regionale lungeperfusion.

I timerne efter injektion af microsfære/makroaggregeret albumin vil disse degradere og overføres til organismens reticulo-endotheliale system, overvejende i knoglemarv og lever.

---

<sup>□</sup> Ved tilstedeværelse af højre-venstre shunter vil microsfærene passere til det systemiske kredsløb. Dette kan anvendes til kvantitering af størrelsen af en højre-venstre shunt ved residual-detektion over områder med høj perfusion (hjerne, nyre). I princippet skal alle ekstrapulmonale væv indgå i denne detektion, men pga. en række organer/vævs meget lave hvileperfusion, anvendes ofte en mere semi-kvantitativ tilgang med detektion over kraftigt perfunderede organer.

## 9.2 *Regional ventilation*

Den regionale ventilation kan visualiseres analogt til måling af regional perfusion ved inhalation af en indikator, der fordeler sig i lungerne i forhold til den regionale alveolære ventilation. Dette kan være  $^{127}\text{Xe}$ ,  $^{85}\text{Kr}$  eller  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mærket aerosol. Metoden kræver betydelig Kooperation og apnø i den periode, hvor målingen foregår.

Ved steady-state inhalation af radioaktivt mærket gas vil alle alveoleafsniit efter en fordelingstid være mærkede med samme koncentration af den radioaktive gas, hvorfor den residuale detektion vil afspejle det regionale alveolevolumen og ikke den regionale alveolære *ventilation*.

Ved indånding af indifferent gasindikator, der henfalder så hurtigt, at der ikke foregår ophobning i alveolerummet vil residualfordelingen af indikator i lungerne afspejle den alveolære *ventilation* og ikke alveolevolumnet. Ved anvendelse af  $^{81\text{m}}\text{Kr}$ , der har en halveringstid på 13 sekunder, vil denne forudsætning være opfyldt. Der er her tale om Stewarts princip (uden recirculation). Den residuale indikormængde vil afspejle tilførselshastigheden. Såfremt den alveolære ventilation øges til det dobbelte vil aktiviteten fordobles. Herudover vil Sapirsteins princip om bolusfraktionering tilsikre, at de forskellige afsniit modtager indikator i forhold til fordelingen af den alveolære ventilation. Den regionale ventilation kan derfor bestemmes med gammakamera ud fra planare skintigrammer eller ved tomografi (SPECT).

## 9.3 *Lungediffusion*

Lungernes diffusionskapacitet, (udtryk som det antal milliliter af en luftart, der per tidsenhed passerer lungemembranen ved et given partialtryksforskel over denne) er på mange punkter analogt til bestemmelse af nyrenes glomerulære filtration. Metoden blev beskrevet af den danske læge Marie Krogh i 1914 og anvendes i dag til rutinediagnostik i stort set uændret udgave verden over.<sup>184</sup>

Lungediffusionskapaciteten (transfer factor) kan i princippet bestemmes for alle luftarter, men pga. vanskeligheder med bestemmelsen af den gennemsnitlige partialtryksforskel mellem alveoleluft og blod, vil man ofte anvende kulmonoxid, om hvilken det kan antages, at partialtrykket i blod er ganske lavt (dvs.  $P_{a,CO} \approx 0$ ). I praksis udføres metoden som dobbelindikator enkelt-inhalationsmetode efter indånding af en blanding af kulmonoxid og helium, apnø gennem 20 sekunder og efterfølgende expiration med bestemmelse af alveolekoncentrationen for de to gasser. Ved anvendelse af

indikatorfortyndingsprincippet for helium kan startkoncentrationen af kulmonoxiden i alveoleluften beregnes. Det kan antages, at forsvindingen af kulmonoxid fra lungerne i apnø-perioden foregår tilnærmelsesvist monoeksponentielt, hvorfor den gennemsnitlige alveolekoncentration og dermed det alveolære partielttryk kan vurderes ud fra start- og slutkoncentration af kulmonoxid i alveolerne. Ud fra massebevaringsprincippet kan den transalveolære transport af kulmonoxid per trykenhed herefter beregnes. Inegal ventilation og perfusion indebærer specielle udfordringer.

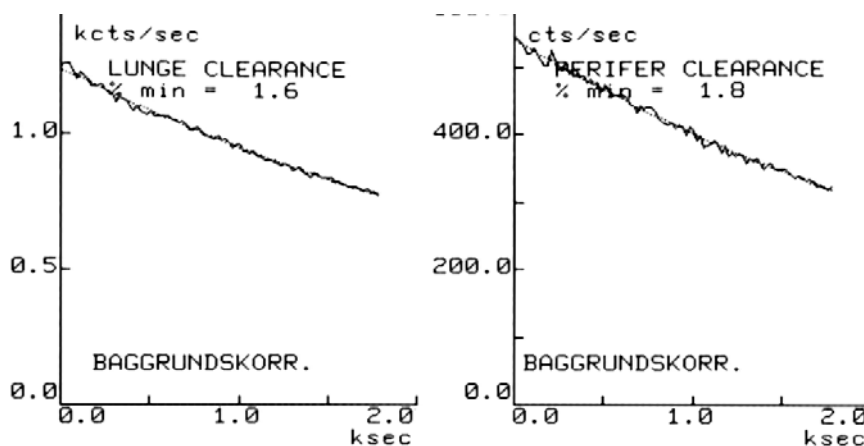
## 9.4 Alveolær permeabilitet

Ved inhalation af lav-molekylær indikator med ekstracellulær fordeling ( $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ) kan den pulmonale kapillærpermeabilitet vurderes som en clearance fra det alveolære væskevolumen til plasmaet. Koncentrationen vil efter inhalation af indikator i aerosol form være meget høj i den sparsomme ekstracellulære aveolevæske for herefter at passere til plasmavolumnet og fordeles i det samlede ekstracellulærvolumen med efterfølgende renal udskillelse. Forsvindingen fra lungerne kan derfor betragtes som en vævsclearance uden recirkulation analogt til eksempelvis  $^{133}\text{Xe}$  i fedtvæv, se Figur 9-1.

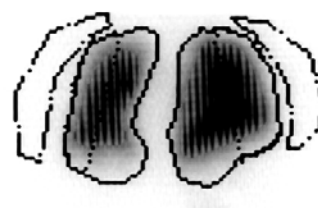
Forhøjet alveoler clearance, som udtryk for øget alveolær permeabilitet, kan ses ved en række sygdomme, kollagenoser samt ved tobaksrygning.

Figur 9-1: ALveolær clearance af  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ . Lungeclearance er her egentlig en hastighedskonstant (procent eller fraktion pr. min), der kan omsættes til clearance (ml pr. min) ved at multiplicere med volumen af en referencevæske.

Bemærk tidsaksen er i den usædvanlige enhed kilosekunder (GE Starcam 4000).



81mKR VENTILATION



99mTc-DTPA VENTILATION

## 9.5 Mucociliær clearance

Ved indånding af radioaktivt mærkede partikler vil disse ved korrekt størrelse og indåndings teknik deponeres i det mucociliære slimlag, hvor ciliefunktionen vil bringe partiklerne til de store centrale bronchier. Ved seriel skintigrafi kan denne transport kvantiteres. Metoden er introduceret af Jann Mortensen<sup>120</sup>, hvortil der henvises. Der er tale om kompliceret og delvis semi-kvantitativ kinetik.

## 10 Bestemmelse af levergennemblødning og splanchnisk blodvolumen

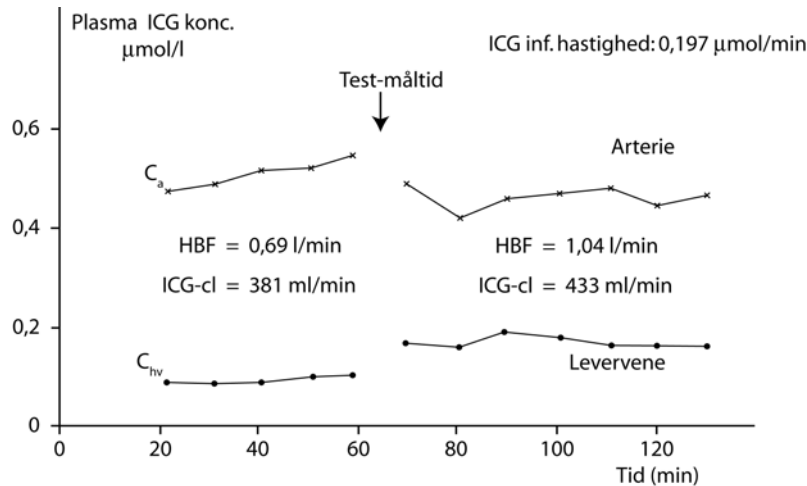
Efter 1945 blev venøs og arteriel kateterisation almindeligt foretagne undersøgelser på patienter og raske forsøgspersoner. Stanley Bradley og medarbejdere bestemte blodflowet gennem leveren ved Ficks princip<sup>105</sup> ved at anvende en indikator, der kun blev elimineret i leveren. Ved steady-state kan tilførslen af indikator til organismen betragtes som identisk med leverens elimination, hvilket giver mulighed for opstilling af massebevarelsesligning, hvori indgår tilførselshastighed til organismen,  $J$ , dvs. leverens eliminationshastighed og den til leveren tilførte og fraførte stofmængde,  $HPF \cdot C_a$  og  $HPF \cdot C_{hv}$  (hvor HPF er hepatiske plasmaflow,  $C_a$  og  $C_{hv}$  er koncentration i henholdsvis arterielt og levervene-plasma). Ligningen bliver herefter:

$$J = HPF (C_a - C_{hv}),$$

hvor  $HPF$  kan isoleres. Det hepatiske blodflow ( $HBF$ ) bestemmes herefter ved korrektion for hæmatokrit.

En forudsætning for denne metode er, at det volumenflow, der løber til leveren er identisk med det volumenflow, der løber fra leveren. Dette er ikke helt korrekt, idet der dannes lymfe og galde i leveren. Da leverens samlede blodflow er omkring 1,5 l/min, lymfeflowet omkring 2 ml/min og galdeflowet omkring 1 ml/min, vil den fejl, der begås være ganske beskedent.

Bestemmelse af levergennemblødning er aktuelt i en række investigative situationer (se f.eks. afsnittet om insulinkinetik). Endvidere anvendes levergennemblødningsbestemmelse som diagnostisk metode hos patienter med mesenterial iskæmi (se Figur 10-1) og patienter med indlagt portosystemisk stent (TIPS). Oprindeligt blev farvestoffet bromsulfalein brugt som indikator. På grund af alvorlige allergiske reaktioner anvendes dette stof ikke mere. Kjeld Winkler introducerede farvestoffet indocyaningrønt (ICG) i 1960<sup>185</sup> og i dag anvendes også ofte en radioaktiv indikator, der udskilles i galden (<sup>99m</sup>Tc-diethyl-IDA, <sup>99m</sup>Tc-Mebrofin og lignende).<sup>186, 187</sup>



Figur 10-1: Indirekte Fick-metode til bestemmelse af levergennemblødning.

Farvestoffet indocyanin-grønt (ICG) infunderes med konstant hastighed intravenøst. Herved opnås en tilnærmet steady-state, hvor leverudskillelse ækvivalerer infusionshastighed. (Såfremt arteriekurven ikke er vandret, korrigeres infusionshastigheden svarende til den beskedne ophobningshastighed af ICG i plasmavolumet). Udover hepatisk plasmaflow (og med hæmatokrit-korrektion, hepatisk blodflow) kan ICG-clearance bestemmes som den korrigerede infusionshastighed divideret med den gennemsnitlige arterielle plasmakoncentration af ICG.

På den viste illustration er indgivet et testmåltid (5000kJ). Dette medfører næsten 50% stigning i levergennemblødningen og det ses, at det cirkulerende steady-state niveau (den arterielle ICG-koncentration ( $C_a$ )) og ICG-koncentrationen i levervenen ( $C_{hv}$ ) nærmer sig hinanden med nedsat ekstraktionsfraktion til følge. Trods dette ses en ganske let stigning i ICG-clearance, betinget af flowstigningen gennem leveren. Det påviste respons er normalt. Ved mesenterial iskæmi ses manglende flowstigning og øget ekstraktion, specielt af ilt.

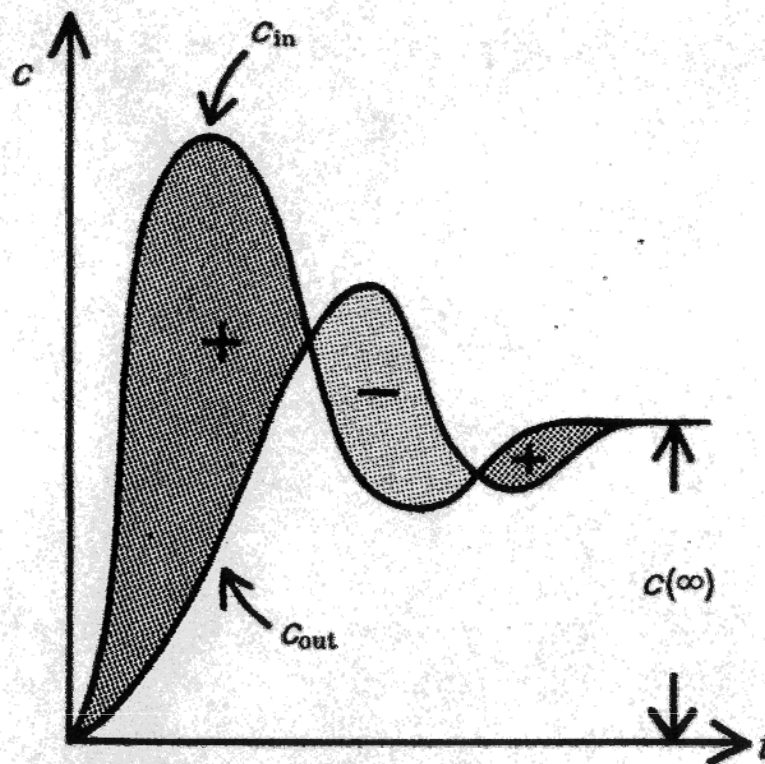


Figur 10-2: Kjeld Winkler (1925 – 1998), dansk læge og klinisk fysiolog, indførte farvefortyndingsmetode til bestemmelse af den splanchniske gennemblødning og beskrev galactosekinetik samt kinetik i det retikuloendotheliale system.

Bradley var hverken fysiolog eller kinetiker, men kliniker, som ved en praktisk, rationel og klinisk tilgang til en patofysiologisk problemstilling bidrog substantielt til kinetikens udvikling og indførelse af middeltransittidsbegrebet. Han udviklede desuden en original metode til måling af det splanchniske



blodvolumen<sup>106</sup>. Ved indgift af en intravaskulær indikator (eksempelvis <sup>125</sup>I-humant serum-albumin), og udtagning af serielle blodprøver fra det arterielle indløb til det splanchniske system og serielle blodprøver ved udløbet fra det splanchniske system (levervene) kan massebevaringsprincippet anvendes ud fra den betragtning, at den til det splanchniske system indløbne mængde minus den udløbne mængde må være den mængde af indikator, der reteres i det splanchniske blodvolumen (se Figur 10-3). Selv om dette princip var specifikt udviklet til bestemmelse af splanchnisk blodvolumen, dækker det over en generel metode til volumenbestemmelse ud fra flow og middeltransittid (sidstnævnte blev Bradley først senere opmærksom på).



Bradley S. E. et al. (1953): *Trans. Assoc. Am. Phys.* 66:294.

Figur 10-3: Bradleys originalfigur. Se tekst.

Det har rent praktisk vist sig, at blodprøvetagning ved aorta-bifurkaturen kan sættes lig med det splanchniske indløb (*truncus coeliacus, arterica mesenterica superior et inferior*) og det splanchniske udløb sættes lig en velopblandet levervene. Efter en opblandingstid på omkring 10 min vil arterie- og veneblodskoncentration være identisk og derfor vil den mængde, der løber ind i det splanchniske

blodvolumen være lig med den mængde der løber ud herfra og massebevaringsprincippet kan opstilles:

$$\int_0^{\infty} J_{in} dt = \int_0^{\infty} HBF \cdot C_{in} dt$$

$$\int_0^{\infty} J_o dt = \int_0^{\infty} HBF \cdot C_o dt$$

Tilført mængde er lig retineret mængde plus fraført mængde:

$$\int_0^{\infty} J_{in} dt = \int_0^{\infty} J_o dt + V \cdot C_{\infty}$$

Ved isolering af V fås:

$$V = \frac{\int_0^{\infty} J_{in} dt - \int_0^{\infty} J_o dt}{C_{\infty}} = \frac{HBF[\int_0^{\infty} C_{in} dt - \int_0^{\infty} C_o dt]}{C_{\infty}}$$

Omrokering og indsættelse af middeltransittid ( $\bar{t} = V / HBF$ ) giver:

$$\bar{t} = \frac{\int_0^{\infty} C_{in} dt - \int_0^{\infty} C_o dt}{C_{\infty}}$$

Middeltransittiden kan da betragtes som det skraverede areal (Figur 10-3) regnet med fortegn relativt til højde ved steady-state. Arealet er et koncentrationstidsintegral og højden en koncentration, hvorfor middeltransittiden korrekt får dimensionen tid.

## 11 Leverens dobbelte blodforsyning

I mange henseender udgør leverens dobbelte blodforsyning en betragtelig kinetisk udfordring. Under fysiologiske forhold bidrager *a. hepatica* med omkring 20-35% af den samlede hepatiske blodforsyning. De resterende 65-80% stammer fra *v. portae*. Adskillige undersøgelser har vist, at blodet i *a. hepatica* og *a. femoralis* kan betragtes som identisk, hvad angår sammensætning og tidsrelation<sup>188</sup>. Det betyder, at en indikator, indsprøjet i højre atrium, *a. pulmonalis*, venstre ventrikel eller *arcus aortae*, passerer *a. hepatica* og *a. femoralis* med samme indikatorkonfiguration og på samme tid. Dette indebærer, at blodprøver udtaget fra *a. femoralis* kan betragtes som repræsentative for både *a. hepatica* og *a. mesenterica superior*. Såfremt man kender dispersionen i det mesenteriale karsystem (ventrikel, tyndtarm og milt), så kan inputtet til leveren (det sinusoidale input, hvor blodet fra *a. hepatica* og *v. portae* blandes) konstrueres. Dette er for nylig udført af Winterdahl og medarbejdere<sup>188, 189</sup>. Ved anvendelse af <sup>11</sup>C-methylglucose eller <sup>18</sup>F-deoxyglucose som indikator, måling over leveren og udtagelse af serielle prøver i *a. femoralis* kan leverens regionale blodflow

bestemmes med PET-teknik under antagelse af en intestinal overførselsfunktion:  $f(t) = \beta/(\beta+t)$ , hvor  $\beta$  er en indikator- og dispersionsspecifik variabel.

Denne overførselsfunktion, der har integralet 1.0, er imidlertid *ikke* en egentlig frekvensfunktion,  $h(t)$ , idet det tidsvægtede integral (middeltransittiden) ikke har en endelig værdi<sup>190</sup>. Grunden til, at det går godt med anvendelsen af denne ”hybride” overførselsfunktion er formentlig, at der ved PET-skanning er tale om en blanding af udløbsdetektion og residualdetektion, hvorved kun en del af overførselsfunktionen bliver vægtet (de initiale og finale funktionselementer bidrager mindre).

Med denne PET-teknik kan leverens samlede og regionale perfusion bestemmes i en række situationer. Det er også forsøgt at anvende røntgenkontraststof og CT-skanning med bestemmelse af Hounsfields units. Dette giver meget unøjagtige målinger (dårlig accuracy og dårlig præcision) pga. flere forhold<sup>189</sup>. Dels øger røntgenkontraststoffet i sig selv perfusionen gennem det splanchniske system, dels er det ofte ikke muligt med tilstrækkelig statistisk sikkerhed at adskille den portale og arterielle fase, således at inputtet på sinusoidniveau fejlvurderes. Endelig gør ”partial-volumen-effekter” sig gældende, hvorved registreringen over de store kar påvirker registreringen i vævet. Med CT-metoden vil man ofte fejlvurdere flowmålingen med 25-150%, hvilket er for upræcist til klinisk anvendelse<sup>189</sup>.

## 12 Gastrointestinal passage, transit og motilitet

Det er muligt at bestemme tømningshastighed, middelopholdstid, transittid, motilitet mv. for de enkelte afsnit i gastrointestinal-kanalen og lever-galdesystemet. Dette kan have betydelige klinisk interesse i en del situationer, en investigativ udfordring i andre.

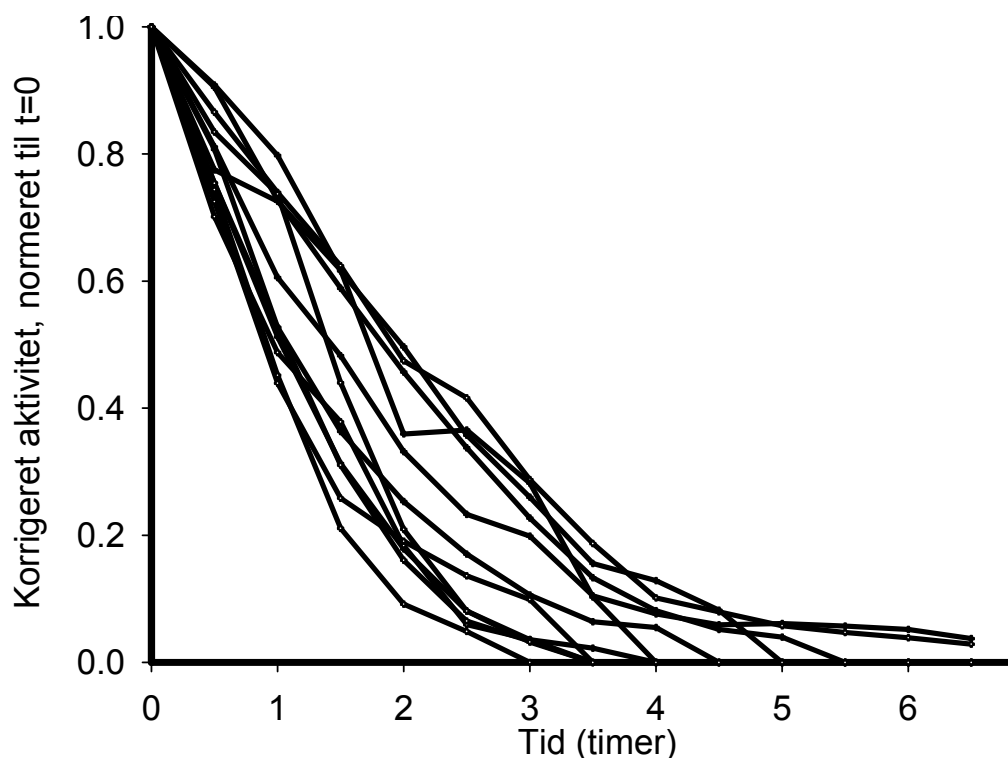
### 12.1 Ventrikeltømning

Mavesækken kan betragtes som kinetisk organ, hvis indhold tømmes til tarmen. Man kan for et enkelt testmåltid definere en række kinetiske konstanter, hvoraf middelopholdstid og tømningmønster vil være de vigtigste. Ventriklen kan gøres til genstand for residual detektion, men byder på en lang række standardiseringsmæssige udfordringer, idet såvel linearitetsprincip som stationaritetsprincip kun kan antages at være tilstede under bestemte standardiserede omstændigheder. Dertil kommer, at føden ændrer meget betragtelig placering i såvel horisontal som saggital plan, hvorfor residual detektion med anteriort placeret detektor/gammakamera ikke kan betragtes som geometrisk konstant.

En måde at løse dette på er ved at placere et gammakamerahoved foran og bagved personen (enten simultant eller alternerende), hvorved et geometrisk middeltal kan opnås som tidsfunktion for den radioaktivt mærkede indikator, hvis passage ønskes vurdere.

Et andet problem er valg af radioaktiv indikator. Det har vist sig, at ventriklens tømningmønstre for faste fødeelementer tilnærmelsesvist er retlinet i den første tid efter indgift af testmåltidet. Flydende fødeelementer vil ofte udvise et mere krumlinet forløb. Det er ikke muligt at finde en egnet radioaktiv mærket tracer for vand, der kan måles ved detektion af gammastråling (vand kan mærkes med PET-isotoper, men halveringstiden er meget kort). I mangel heraf anvendes ofte radioaktivt-mærkede ekstracellulært markører (EDTA, DTPA).

Fast føde har været mærket på utallige måder lige fra indbygning af radioaktivt-mærket svovl og selen i nyre, muskel og lever på dyr, der derefter indgår i testmåltidet, over indbygning af  $^{99m}\text{Tc}$ -svovlkolloid i omelet, til indgift af radioaktivt mærkede testkugler af en størrelse, der kan antages at følge fødens faste elementer. Problemet er fra et kinetisk synspunkt meget komplekst, idet et naturligt måltid, der fra starten er heterogent, vil undergå betragtelige ændringer i ventriklen, hvor flydende fødeelementer optages i de faste og passerer som disse. Modsat er en væsentlig funktion af ventriklen, at faste fødeelementer findeles og i betragteligt omfang gøres flydende. Dertil kommer, at ventrikelsekretterne (omkring 1,0-1,5 l pr. døgn) udgør et væsentligt endogent volumentilskud. Under fordøjelsesprocessen ændrer ventriklen endvidere form. Føden passerer op og ned og frem og tilbage i ventriklens forskellige afsnit. Sidstnævnte kan dog ikke betragtes som en egentlig kinetisk hindring, men bør betragtes analogt til en indikators forskellige placering i blodets varierende afsnit af legemet.



Figur 12-1: Eksempler på ventrikeltømningskurver på raske forsøgspersoner,  $^{99m}\text{Tc}$ -tinkolloid i omelet. Tallene er henfaldskorrigeret, geometrisk middel beregnet og korrigeret for spillover fra  $^{111}\text{In}$  og normeret til  $t=0$ .

Ved passende residualdetektion og standardisering kan ventriklen betragtes som et residuum, hvorfra føden forsvinder, og der kan konstrueres tids-aktivitetskurver af faldende form. Samtidig kan middellopholdstiden beregnes som arealet under denne kurve i forhold til kurvens højde til tiden 0, hvor den samlede mængde indikator er tilstede i ventriklen. Det er vigtigt at følge aktiviteten i tilstrækkelig lang tid (minimum to timer). Et væsentligt problem ved tidligere tiders undersøgelser af denne art var for kort undersøgelsestid, hvorved de langsomme transitter blev undervurderede.

## 12.2 Galdetransit

Ved indgift af indikator, der udskilles i uomdannet form fra blodbanen til galden, vil passagen i det enkelte lever-galde afsnit kunne kvantiteres (hepatocyt, intrahepatiske galdeveje, galdeblære, ductus choledochus). Vedrørende detaljer i dette skal henvises til speciallitteratur.

Her skal anføres, at tømningstiden til tarmen sammen med den tid det tager før det første indikator-mængder registreres i duodenum (appearancetid) ofte anvendes klinisk. Herudover, anvendtes tidligere kvantitering af galdeblære-tømning ved at følge tids-aktiviteten over galdeblæren efter stimulation af denne ved enten fødeindgift eller indgift af cholecystokinin. Der kan beregnes en galdeblæretømningsfraktion (analogt til hjertets ejektionfraktion) og andre aspekter af

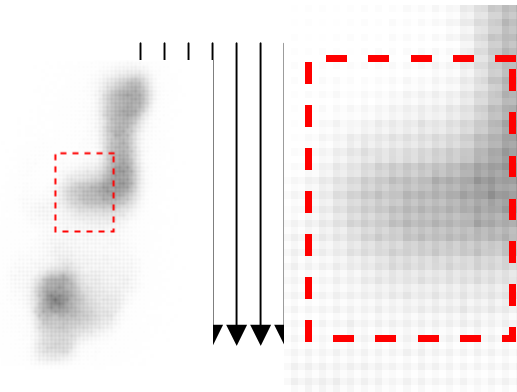
galdeblæretømningen kan kvantiteres ganske præcist. For praktiske kliniske problemstillinger har serielt ultralydsmåling af galdeblære-dimensioner afløst de mere præcise, men også mere ressourcekrævende nuklearmedicinske metoder.

Ved mistanke om galdevejesatresi hos nyfødte, udredning af bestemte former for galdevejs-dyskinesi og sphincter Oddi-dysfunktion har standardiserede nuklearmedicinske metoder stadig en vigtig plads.

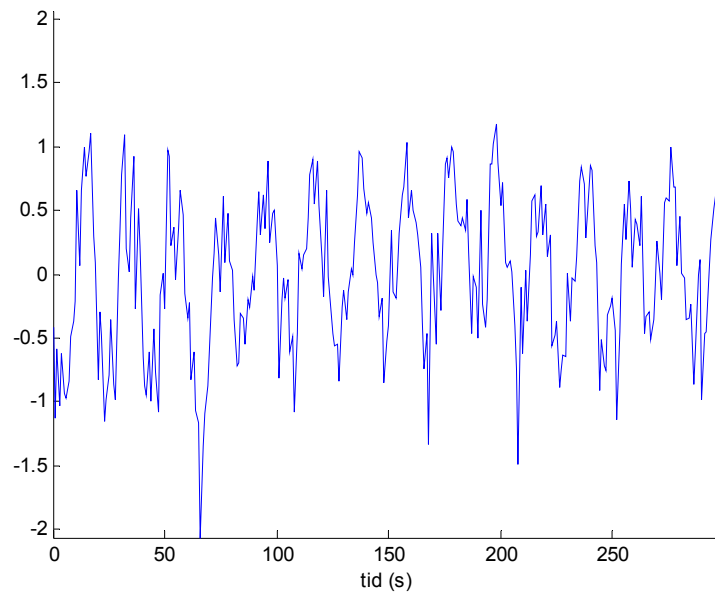
Der eksisterer en række funktionstest til beskrivelse af den hepatocellulære funktion. Disse kan opdeles i to hovedgrupper: 1) belastning med efterfølgende bestemmelse af maksimal omsætnings hastighed (eksempelvis bestemmelse af maksimal galactose eliminationskapacitet) og 2) clearancetest (indocyaningrønt clearance, antipyrin clearance). Her er der tale om bestemmelse af en plasmaclearance helt analogt til den fra nyrerne kendte enkeltinjektionsmetode eller kontinuerlig infusionsmetode.

### **12.3      *Gastrointestinal motilitet***

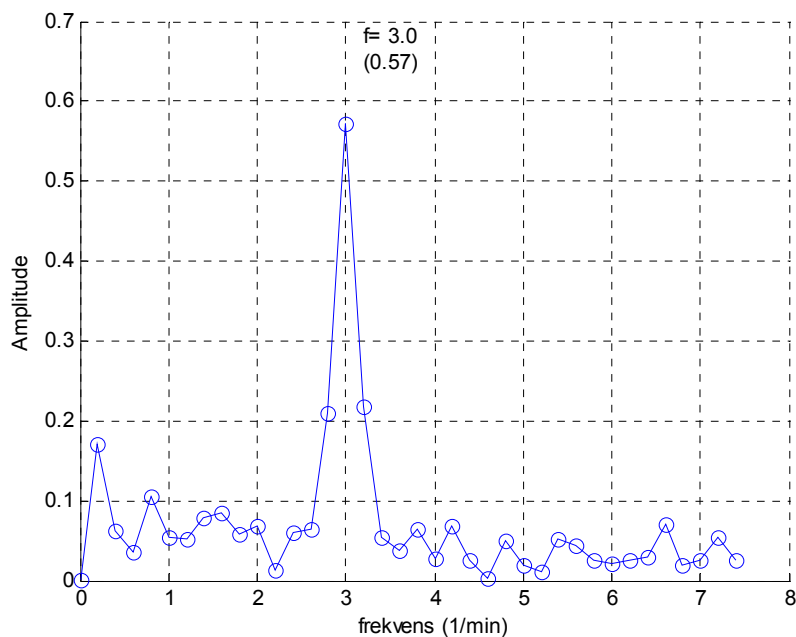
Gastrointestinal motilitet kan vurderes ved nedlæggelse af tryksonder (ballonmetode, frit væsketryk, Tip-transducer mv.) samt måling af elektriske signaler og kvantitering af de gastrointestinale motorkomplekser. En anden og meget elegant metode er at måle tidsmæssige ændringer af en radioaktiv indikator indgivet via et standardiseret måltid. For ventriklen kan forskydninger i måltidet følges ved dynamisk skintigrafi, med billeder af et sekunds varighed over for eksempel fem minutter. Et specielt problem her er, at tællestatistikken i billeder optaget på 1 s er ringe (den indgivne aktivitetsmængde skal af strålehygiejniske grunde begrænses, hvilket specielt er et problem ved raske forsøgspersoner), så metoder til at 'forstærke' signalet må anvendes. Når man skal bestemme antrums kontraktionsfrekvens, kan man udnytte, at føden overvejende forskydes vandret. Indlægges et rektangulært areal over antrum, kan man da summere pixels lodret, således at skintigrammet af antrum i princippet komprimeres til én pixel i højden. Yderligere bestemmes tyngdepunktet for denne pixelrække, således at tidaktivitetskurven beskriver tyngdepunktets afvigelse fra centrum af arealet, se Figur 12-2. Ved Fourier-transformation af tidsaktivitetskurven kan man herefter finde den dominerende frekvens, se Figur 12-3 og Figur 12-4<sup>142</sup>.



Figur 12-2: Til venstre: Skintigrafi af ventrikel (5 min), med angivelse af areal. Til højre: Pixelkolonnerne summeres lodret indenfor arealet og tyngdepunktet beregnes. Dette gøres for hvert af de 300 frames



Figur 12-3: Tidsaktivitetskurve for markørens tyngdepunkt i det rektangulære areal (udsvinget måles i pixels, med 0 = midt i arealet).



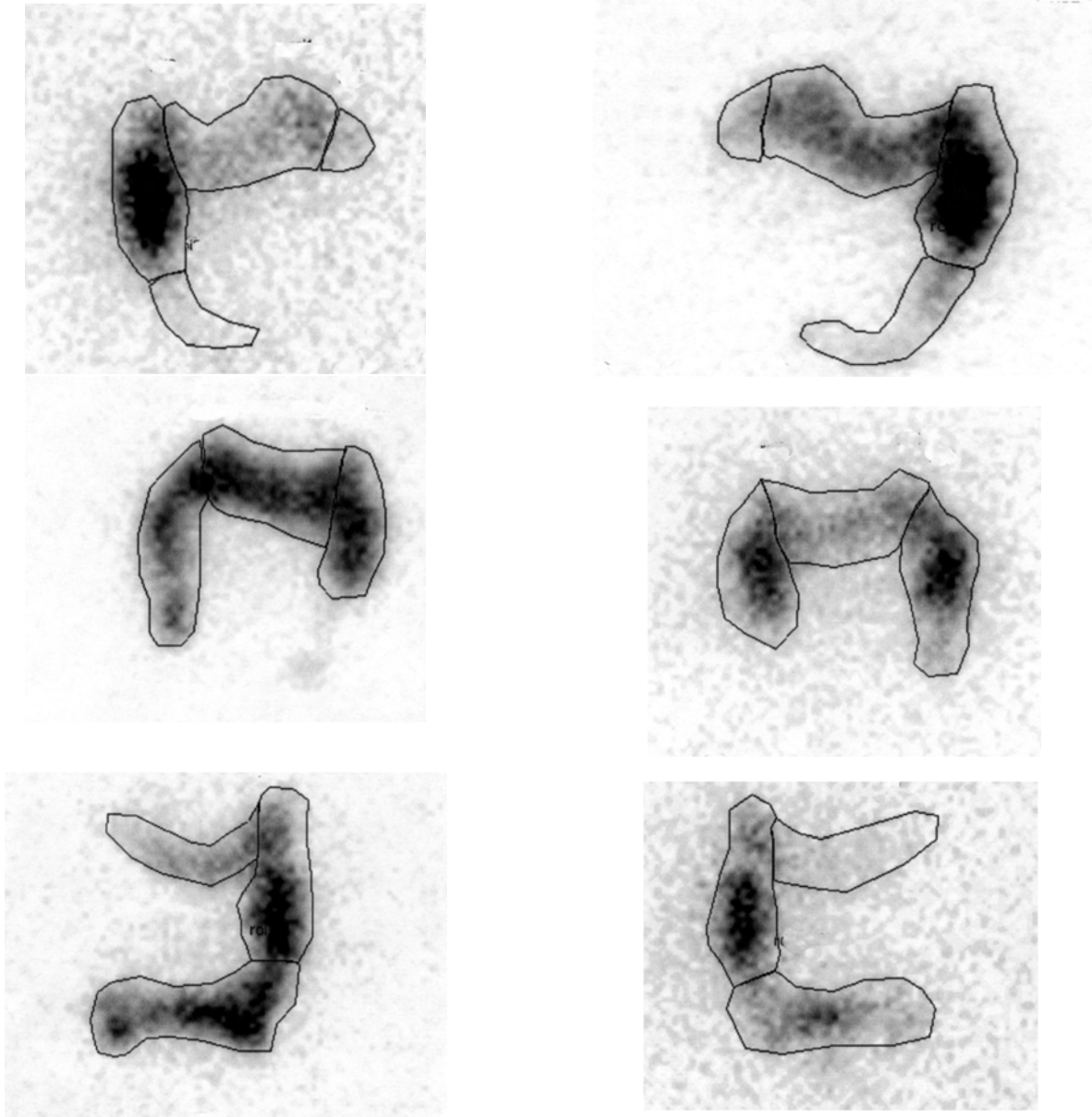
Figur 12-4: Fouriertransformation af tidsaktivitetskurve (amplitude). Kurven har en top svarende til  $3 \text{ min}^{-1}$ , dvs. fødens tyngdepunkt i antrum skubbes frem og tilbage efter en sinuskurve med 3 svingninger pr. minut. Amplitudens størrelse (0,57 pixels) er ikke nødvendigvis proportional med ventrikelkontraktionernes størrelse, mens fødens svingningfrekvens må være den samme som ventriklens frekvens.

## 12.4 Tarmtransit

Tarmtransittid kan bestemmes ved indgift af egnede indikatorer. Der indgives, som ved ventrikelundersøgelse,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  svovlkolloid-mærket omelet og  $^{111}\text{In}$ -DTPA (væskefase)<sup>145</sup>. Ved residualdetektion over abdomen kan markørerne i de enkelte tarmafsnit identificeres og middeltransittid i ventrikel og colon kan bestemmes. Middeltransittiden i tyndtarmen vil da være forskellen mellem de nævnte transitters kronologiske tider. I colon kan udover kvantitering af passagen i de enkelte colonaafsnit (1. coecum og colon ascendens, 2. colon transversum, 3. colon descendens, 4. sigmoideum og rectum, 5. fæces) beregnes et geometrisk centrum som aktivitetsfraktionen multipliceret med afsnitsnummer, se Figur 12-5.

En anden metode til tarmtransitbestemmelse er indgift af mindre, røntgenfaste partikler af forskellig form. Ved serielle røntgenoversigtsbilleder over abdomen, kan transittider og middeltransittid bestemmes. En mere elegant og strålebesparende udformning er indgift af partikelmarkør på forskellige tidspunkter efterfulgt af et enkelt oversigtsbillede over abdomen. Med kendskab til tidspunkt for indgift af den enkelte partikelmarkør samt tidspunkt for identificering af dennes placering på oversigtsbilledet, kan transittider bestemmes og middeltransittid beregnes i henhold til de almindelige formler for residualdetektion.





Figur 12-5: Skintigrammerne viser fordeling af  $^{111}\text{In}$ -DTPA 24, 48 og 72 timer efter oral indgift. Anterior og posterior projektioner er vist. Arealerne benyttes til beregning af positionen af indikatorens tyngdepunkt, det geometriske centrum. I dette tilfælde ligger det geometriske centrum indenfor normalområdet, hvorfor der ikke er tegn på coloninerti eller defækationsblokada.

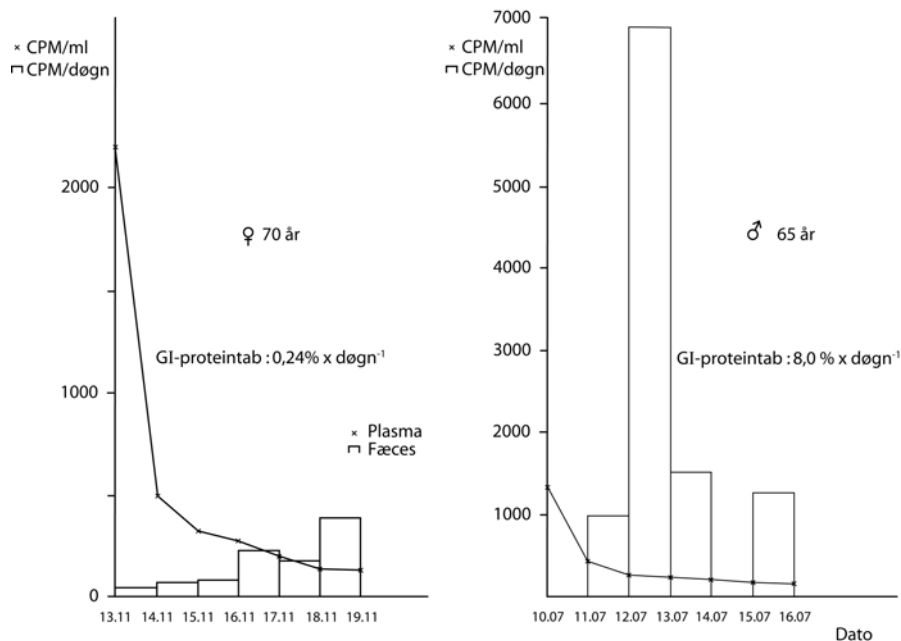
## **12.5      *Gastrointestinal protein-tabsbestemmelse (clearance)***

Tab af plasmaproteiner til lumen i mavetarmkanalen (det drejer sig om et "bulk"-tab) foregår normalt i ganske beskednen omfang (mindre end 1% af det cirkulerende plasmaprotein tabes pr. døgn, dvs. med en GI-clearance mindre end 30 ml pr. døgn).

Intravenøs indgift af jod-mærket albumin kan ikke umiddelbart anvendes, idet mærket såvel som umærket albumin vil degraderes i gastrointestinalkanalen og det radioaktive jod reabsorberes. Det er derfor nødvendigt at anvende en isotopmærkning af plasmaproteiner, hvor der ikke finder recirkulation/reabsorption sted.

Ved intravenøs indgift af  $^{51}\text{Cr}$ -mærket triklorid vil plasmatransferrin og til en vis grad også plasmaalbumin blive mærkede intravitalt med stor hastighed efter den intravenøse indgift. En del af denne tracer vil dog passere ekstravaskulært (og mærke proteiner i interstitialtrummet), hvorfor metoden ikke kan anvendes til bestemmelse af den intravaskulære transferrin/albumin masse. Denne (og plasmavolumen) bestemmes separat ved fortyndingsmetode efter indgift af mindre mængde  $^{125}\text{I}$ -mærket albumin og blodprøvetagning efter opblanding (10 minutter).

På basis af plasmavolumenbestemmelse, bestemmelse af plasmakoncentration af tracer, den intravaskulære albuminmængde og den cirkulerende transferrinmængde kan man ved kummuleret opsamling af fæces gennem en uge og daglige blodprøvetagninger bestemme den gastrointestinale plasmaclearance af protein (transferrin og albumin) helt analogt med bestemmelse af den glomerulære filtration ved opsamling af urin, se Figur 12-6. Kun er tidsaksen og udløbsformen forskellige ved de to undersøgelser.



Figur 12-6: Gastrointestinal proteintabsbestemmelse som clearance.

To patienter med hhv. normal ( $< 1\%$  af cirkulerende plasmaproteiner/døgn) og svært forhøjet gastrointestinalt proteintab. (8% plasmaprotein/døgn).

Proteintabet kvantiteres ved måling af  $^{51}\text{Cr}$ -mærket protein i fæces. Dette sættes i relation til den gennemsnitlige plasmakoncentration, der bestemmes som arealet under plasmakurven i opsamlingsperioden (6 døgn).

På grund af de lange transittider og en vis tidsforskydning mellem plasma- og fæceskurve, er det nødvendigt at opsamle over lang tid. Eventuelt manglende fæcesopsamling vil kunne kompenseres ved arealberegningen.

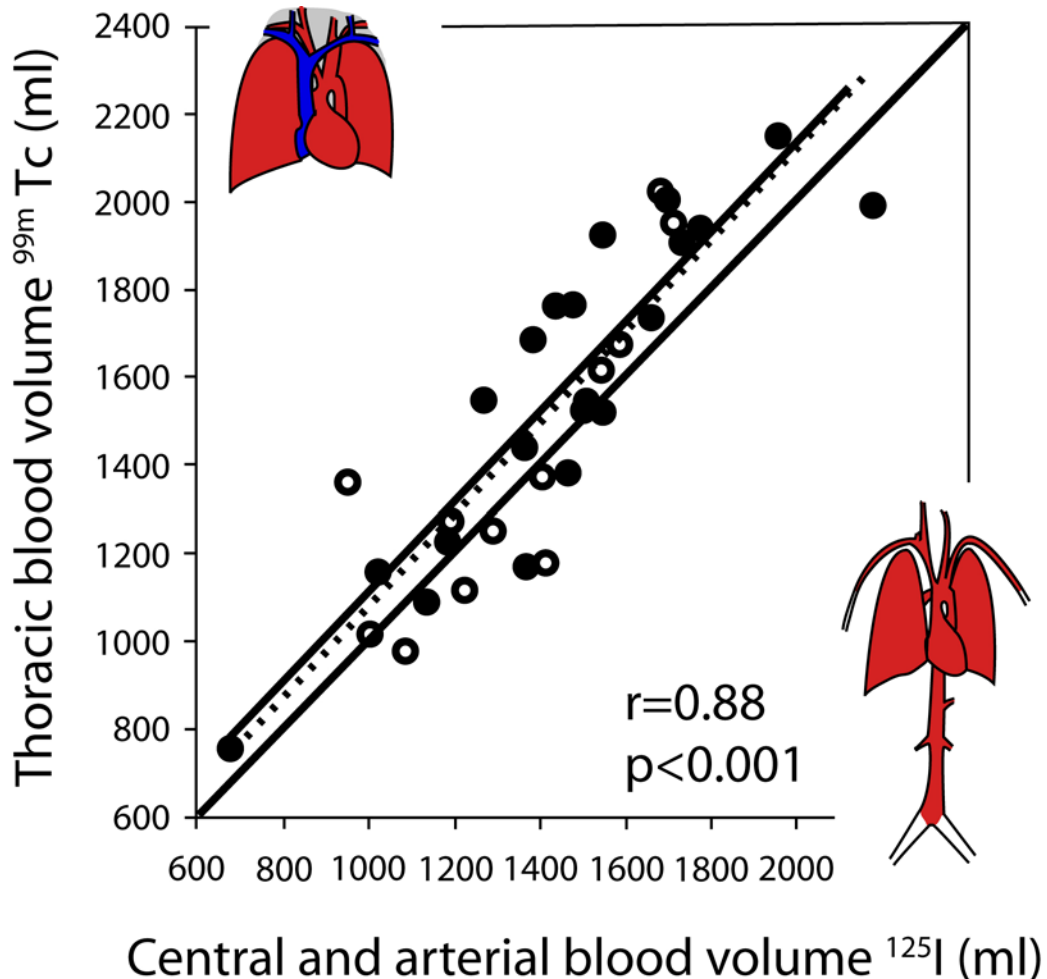
Bemærk, at enkelt døgn med obstipation ikke invaliderer teknikken.

Metoden bestemmer primært en gastrointestinal clearance (ml/døgn), dette omsættes til en procentdel af den cirkulerende plasmaproteinmasse ved at dividere med plasmavolumet, der bestemmes initialt i forbindelse med den intravenøse isotopindgift.

### 13 Bestemmelse af det centrale blodvolumen.

Det centrale blodvolumen er lokaliseret i den del af kredsløbet, hvor volumenreceptorer (lavtryksbaroreceptorer i atrier og ventrikler) samt arterielle baroreceptorer (højtryksbaroreceptorer i *arcus aortae* og *sinus caroticus*) findes. Størrelsen af det centrale blodvolumen har væsentlig betydning for hjertets funktion og organismens mulighed for omlægning af kredsløbet ved stillingsændringer, overgang til fysisk arbejde og for opretholdelse af kredsløbs- og væskehomeostase. I en række patofysiologiske situationer (hjerteinsufficiens, kredsløbsshock, leversygdom, ortostatisk hypotension, autonom neuropati) er det centrale blodvolumen karakteristisk ændret, og terapi, der tilstræber reetablering af det centrale blodvolumen, vil ofte være afgørende. Udover ovennævnte spiller balancen mellem det centrale og det perifere blodvolumen en stor rolle ved varmeregulation og

tilpasning til en række ydre fysiske påvirkninger (vægtløshed, acceleration og deceleration, nedsænkning i vand, reaktion på varme og kulde, etc.).



Figur 13-1: Sammenhæng mellem thorax blodvolumen og det centrale arterielle blodvolumen.

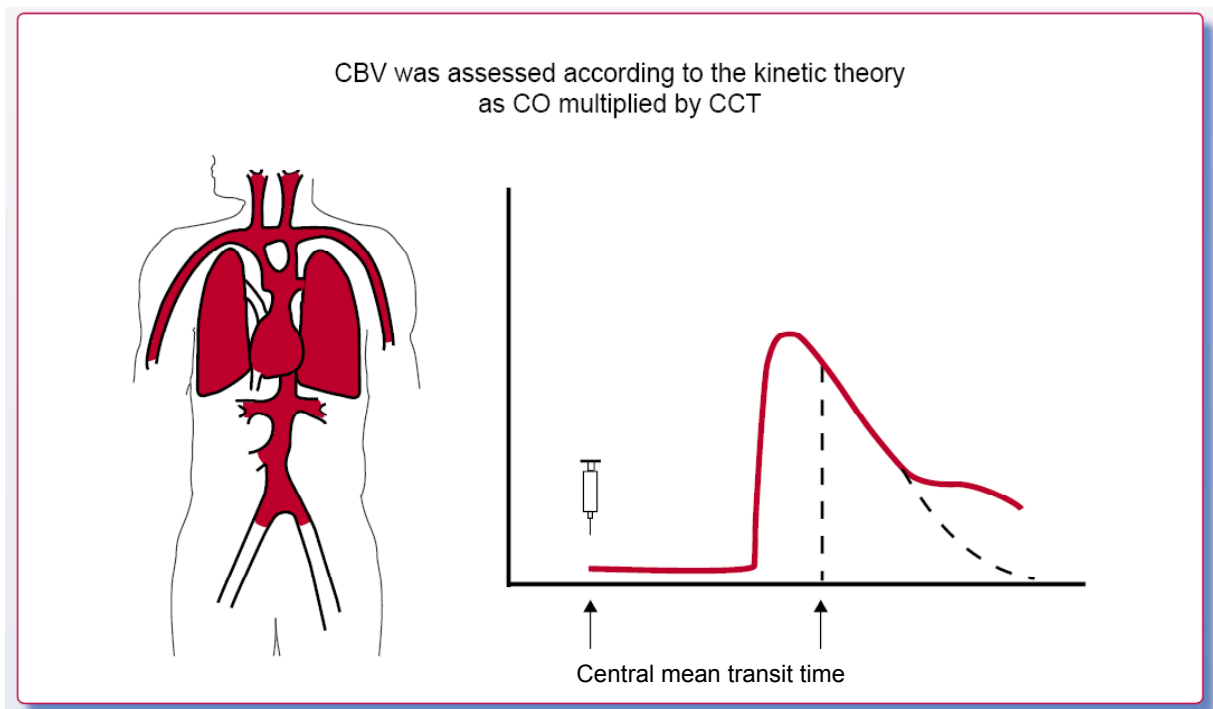
Der eksisterer ikke fuldstændig enighed om afgrænsningen af det centrale blodvolumen. Det volumen, der inkluderer de kardiiale kaviteter samt blodet i pulmonalkredsløbet (dvs. volumenet mellem indløbet til højre atrium og aortaklapperne), er fysisk veldefineret, men lider af den åbenlyse mangel ikke at inkludere den centrale del af arteriesystemet med baroreceptorerne. En anden tilgang har været at identificere det centrale blodvolumen med det intrathorakale blodvolumen. Dette er også forholdsvis veldefineret, om end dette volumen inkluderer venøse, kapillære og arterielle volumina, der ikke kan betegnes som funktionelt tilhørende det centrale blodvolumen. Problemet om den manglende inklusion af det centrale arterielle volumen har været løst ved at inkludere de dele af arteriesystemet, der tidsmæssigt er ekvidistante med thorakale aorta eller aorta til bifurkaturen, se

Figur 13-1 og Figur 13-2. Sidstnævnte indebærer, at nyrenes arterielle volumen inkluderes, hvilket kan være rimeligt i betragtning af tilstedeværelsen af arterielle baroreceptorer her. Ulempen ved sidstnævnte tilgang kan være, at volumenet rent fysisk bliver en smule mere abstrakt.

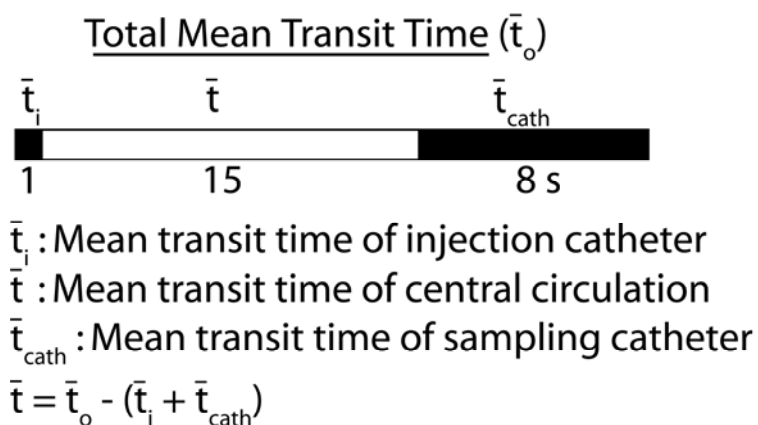
Afhængig af de metoder, der anvendes til bestemmelse af det centrale blodvolumen vil ovennævnte volumina i varierende grad inddrages. Ved metodevalg bør man endvidere gøre sig klart, om den absolutte størrelse af det centrale blodvolumen (udtrykt i ml/kg eller som brøkdel af det totale blodvolumen) har betydning, eller hvorvidt det overvejende er relative ændringer i det centrale blodvolumen, der er væsentlige. Den absolutte størrelse af det centrale blodvolumen kan bestemmes ved residual detektion med gammakamera (to-hovedet teknik og geometrisk normalisering, SPECT-teknik med attenuationskorrektion) eller ved udløbsdetektion efter indikatorinjektion i højre atrium og måling af indikatorfortyndingskurve fra arcus aortae eller aortabifurkaturen afhængig af det volumen, der ønskes bestemt, se Figur 13-2. Ved måling af middeltransittider (cirkulationstider) er det vigtigt at korrigere for katetertransittider. Dette er illustreret i Figur 13-3 og Figur 13-4.

I Figur 13-5 og Figur 13-6 er vist eksempler fra den investigative og kliniske hverdag på anvendelse af dynamisk teknik til bestemmelse af centralt blodvolumen.

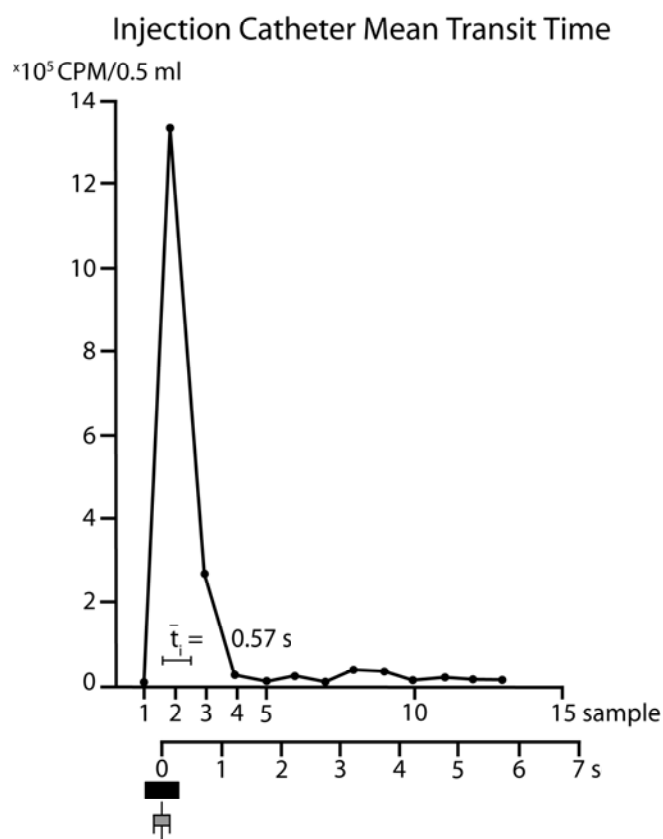
Til relativ vurdering af ændringer i det centrale blodvolumen har været anvendt radioaktiv mærkning af røde blodlegemer med relativt bredt kollimerede detektorer placeret over thorax, evt. flere detektorer placeret over hjertet og/eller over lungerne. Ændringer i tælleantal (korrigeret for baggrundsaktivitet stammende fra thoraxvæggen) vil repræsentere relative ændringer i det centrale blodvolumen, såfremt dæmpningsforhold og tællegeometri ikke ændres. En anden metode er bestemmelse af den elektriske bioimpedans i thorax. Denne vil være afhængig af og tilnærmelsesvis proportional med det thorakale væskevolumen, der overvejende stammer fra det centrale blodvolumen. Ændringer i bioimpedansen vil derfor reflektere ændringer i det centrale blodvolumen (hurtige ændringer i bioimpedansen afspejler hjertets varierende volumen ved udtømmning af slagvolumen fra højre og venstre ventrikel og dermed minutvolumen).



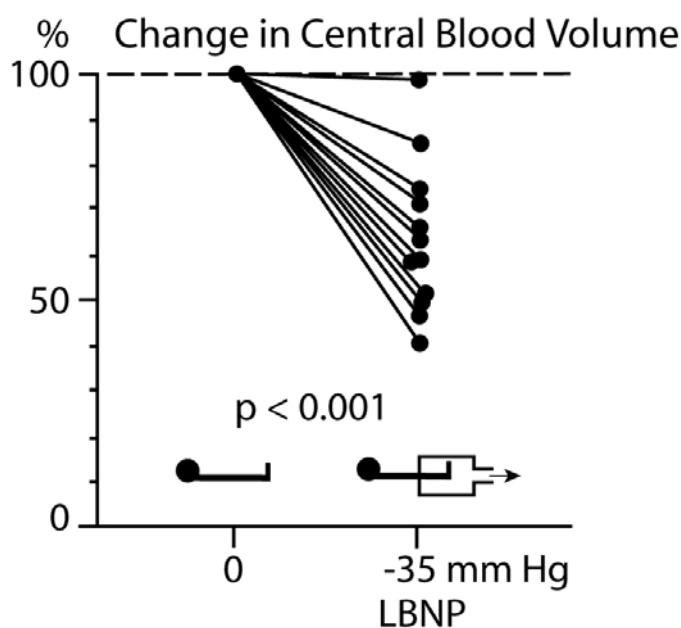
Figur 13-2: Bestemmelse af det centrale og arterielle blodvolumen (CBV) med indikator injektionsteknik. Ved injektion af egnet intravaskulær indikator ( $^{125}\text{I}$ -albumin,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -albumin, mærkede erythrocytter, T-1824, mv.) i højre atrium med efterfølgende seriel blodprøvetagning ved aortabifurkaturen, henholdsvis aortaascendens kan blodvolumen i det centrale kredsløb bestemmes. Dette inkluderer blodet i hjertes kaviteter, lungernes kar og det centrale arterielsystem, dvs. den del der er tidsmæssigt ekvidistant med prøvetagningsstedet. Det intravaskulære volumen (CBV) bestemmes i henhold til den kinetiske teori, som produktet af minutvolumen (CO) og indikatorens middel-transittid, der også her betegnes som den centrale cirkulationstid (CCT). Det blodvolumen der bestemmes, er volumen fra "kateterspids til kateterspids" med den modifikation, at der er tale om temporale ekvidistanter, ikke metriske ekvidistanter (se tekst).



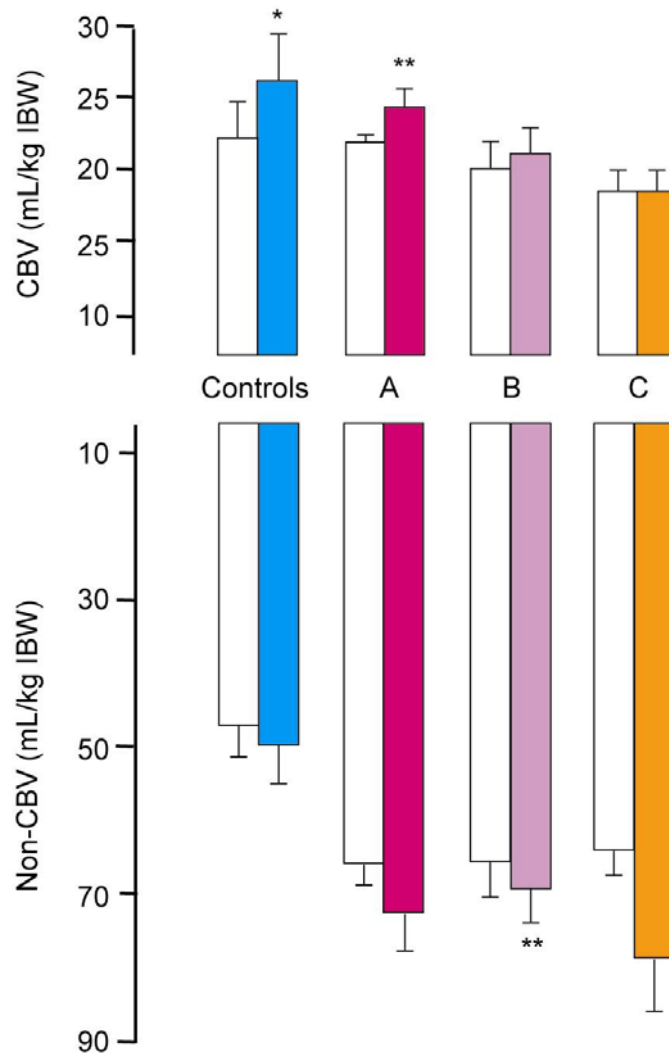
Figur 13-3: Den totale målte middeltransittid ( $\bar{t}_o$ ) kan bestå af en række serieforbundne transittider, herunder katetertransittider, som bør måles separat, for at den biologiske transittid kan vurderes. Bestemmelsen af middeltransittid i opsamlingskateteret foregår ved udvejning af kateteret med og uden væskefyldt volumen, måling af pumpeflow gennem kateteret med efterfølgende beregning af middeltransittiden som rationen mellem katetervæskevolumen og flowet gennem kateteret. Der bør udføres en række kontroller for at vurdere, hvorvidt ændret hæmatokrit, ændret plasma-proteinkoncentration etc. har indflydelse på flow gennem kateteret i den aktuelle forsøgsopstilling.



Figur 13-4: Bestemmelse af middeltransittid (middelvarighed) af bolusinjektion gennem kateter. Injektionen er her afsluttet inden for 1,1 sekund og middelvarigheden er 0,57 sekund. Dette vil i mange tilfælde kunne betragtes som en sand bolus, hvor det ikke er nødvendigt at korrigere for injektionstiden. I andre tilfælde, eksempelvis hvor den biologiske middeltransittid er mindre end 10 sekunder, vil det være nødvendigt at foretage en korrektion. Dette kan eventuelt gøres som en standardkorrektion af størrelsen 0,6 sekund.



Figur 13-5: Ændring i det centrale blodvolumen ved sug på underkroppen (LBNP, lower body negative pressure), hos 12 normale forsøgspersoner. Evnen til at modstå LBNP er meget forskellig hos forskellige individer, et forhold der har stor betydning for evnen til at modstå ortostatiske forandringer.

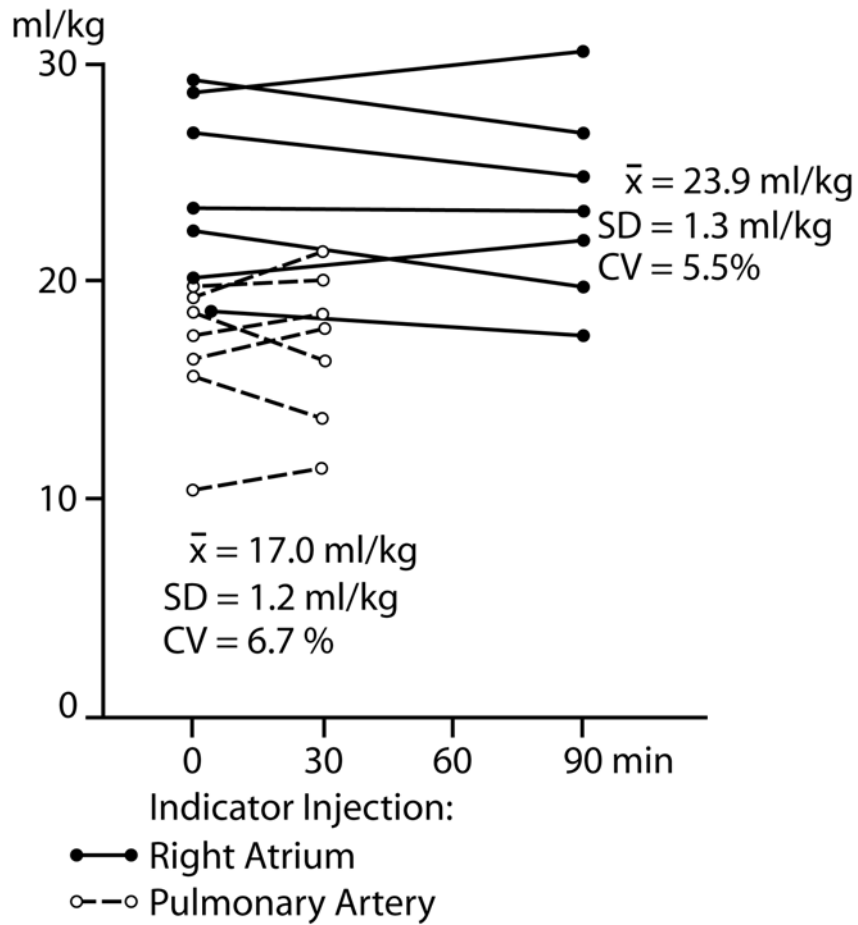


Figur 13-6: Osmotisk volumenekspansion (farvede søjler) på kontrolpersoner og cirrosepatienter med stigende sygdomsgrad (A let, B middel, C svær leverinsufficiens). Det centrale og arterielle blodvolumen (CBV) er målt dynamisk med indikator-fortyndningsteknik. Det ikke-centrale blodvolumen (Non-CBV) er målt som det totale blodvolumen minus CBV. Undersøgelser viser, at patienter med lettere sygdom ekspanderer såvel deres CBV som Non-CBV på samme måde som kontrolpersoner. Ved svær leverinsufficiens (klasse C patienter) resulterer volumenterapi ikke i øget og normaliseret CBV. Dette er et kardinalpunkt ved kredsløbsinsufficiens og cirrotisk cardiomyopati hos svært leversyge. Fra Møller, Bendtsen, Henriksen<sup>109</sup>. \* p < 0,05, \*\* p < 0.01.

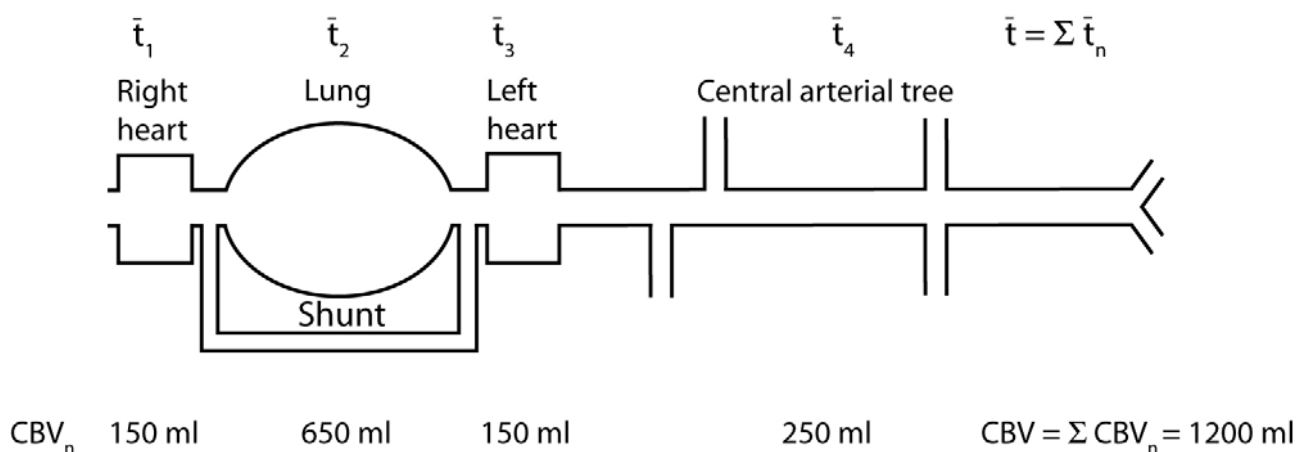
Reproducerbarheden af indikatorfortyndningsteknikken er omkring 6% (variationskoefficient), se Figur 13-7. Der er lavet en række sammenligninger mellem de forskellige teknikker samt ved dyreforsøg foretaget direkte måling af det centrale blodvolumen efter afklemning af venae cavae og aorta ascendens med efterfølgende exviceration. Disse undersøgelser har vist, at metoden har såvel god accuracy som god precision.



### Duplicate Determination of CBV in Man



Figur 13-7: Dobbeltbestemmelse af det centrale og arterielle blodvolumen (CBV) med henholdsvis 30 og 90 minutters mellemrum. Det ses, at spredningen på dobbeltbestemmelserne er stort set identiske (1.2 – 1.3 ml/kg). Endvidere er variationskoefficienten af den forventede størrelse (5-7%). Endelig ses effekten af injektionssted (henholdsvis højre atrium og arteria pulmonalis), illustrerende at det volumen, der bestemmes, er fra "kateterspids til kateterspids". Henriksen JH.



Figur 13-8: Illustration af komponenterne i det centrale og arterielle blodvolumen (CBV, blodet i de kardiale kaviteter, lungekarrene og det centrale arteriesystem). Selv ved tilstedeværelse af pulmonale shunter vil det centrale blodvolumen bestemmes korrekt, idet der er indikatoropblanding på såvel den ene side, som den anden side af shunten. Den samlede middeltransittid er summen af middeltransittiderne i de serieforbundne systemer. Ved parallelforbundne systemer (lunger/shunt) bestemmes middeltransittiden her analogt med parallelt forbundne (elektriske) modstande. Fra Henriksen et al.<sup>107</sup>.

### 13.1 Fejlkilder ved dynamisk volumenbestemmelse

Ved tilstedeværelse af hurtige højre/venstre shunt i hjertet eller ultrakorte pulmonale transittider kan disse overses og metoden derfor give fejlagtige resultater. Ellers vil højre/venstre shunts ikke give fejlbestemmelse, se Figur 13-8. Ved tilstedeværelse af venstre/højre shunt kan der pga. central recirkulation opstå fejl, som medfører fejlagtig/uklar flowbestemmelse, hvorfor bestemmelsen af det centrale blodvolumen kan blive fejlagtig. Ved recirkulationskorrektur kan meget lange transittider undervurderes, hvorved disses bidrag ikke indgår i transittidsbestemmelsen. Metoden er imidlertid meget robust overfor øvrige former for dispersion i transittid, således at tilstedeværelse af pulmonale shunter, lavt minutvolumen/højt minutvolumen ikke vil have indflydelse på bestemmelsen af det centrale blodvolumen, idet flow- og transittid ændres korresponderende uden tilsvarende ændring i centralt blodvolumen. En forudsætning for alle metoder til bestemmelse af det centrale blodvolumen er naturligvis, at dette ikke selv ændres under selve målingen. I så fald vil målingen give et tids-minutvolumenvægtet gennemsnit, der ikke nødvendigvis er identisk med et tids-volumengennemsnit. Ved hurtige ændringer i det centrale blodvolumen kan kun udføres relative bestemmelser.

## 14 Clearance i relation til metabolisme

Clearance defineres som tidligere anført som

$$Cl = \frac{J}{C},$$

hvor  $C$  er koncentrationen i referencevæsken og  $J$  er fluxen. Den *fraktionelle clearance* ( $FCR$ ) er clearance i forhold til fordelingsrummet ( $V_D$ ):

$$FCR = \frac{Cl}{V_D} = \frac{J}{M} = \bar{t}^{-1}, \text{ dvs. reciprok middeltransittid. } M \text{ er massen i } V_D.$$

Katabolisme angives ofte som en *metabolisk clearance* (MCR) og en FCR, der beskrives som *fraktionel katabolisk hastighed*. *Plasma-appearance-hastigheden* (AR) vil ved steady-state kunne udtrykkes med følgende formel:

$$AR = M \cdot FCR = Cl \cdot C$$

*Ekstraktionsfraktionen* ( $E$ ) er per definition fraktionen af tilført substans, som ikke forlader systemet via udløbet (dvs. den fraktion som fjernes under en enkelt passage fra blodet):

$$E = \frac{C_{\text{arterie}} - C_{\text{vene}}}{C_{\text{arterie}}}$$

*Clearance* er da givet ved  $Cl = PF \cdot E$ , hvor  $PF$  er plasma-flow.

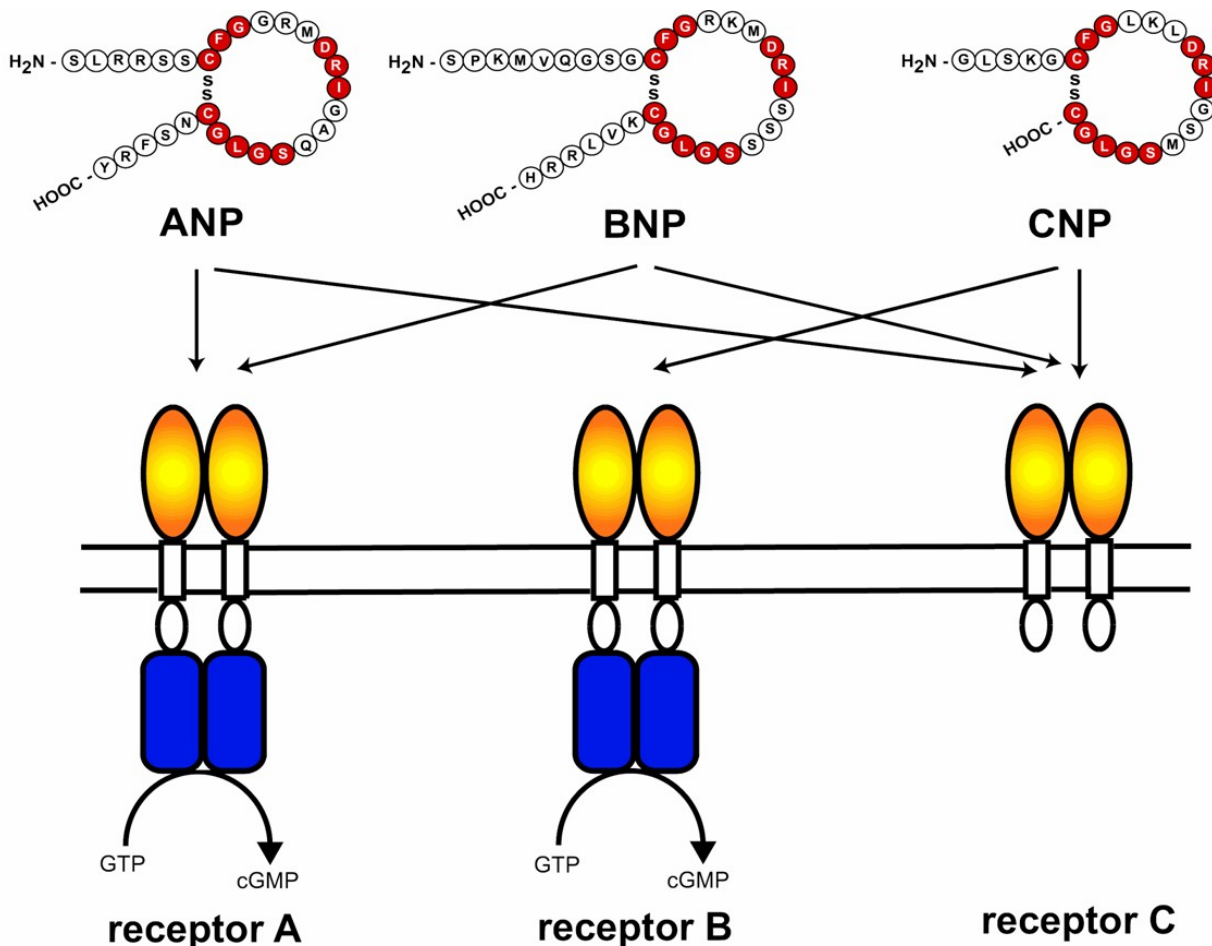
Degradation af albumin kan tjene som et eksempel på en endogen substans med relativ lang opholdstid i organismen. Albuminkinetik er velbeskrevet, både ud fra et ikke-kompartimentalt og kompartimentalt synspunkt, og kan illustrere nogle basale kinetiske principper ved helkropsomsætning (se efterfølgende).

## 15 Degradation af bioaktive stoffer

Vurdering af degradationshastighed af bioaktive stoffer i enkelte organer (eller bestemmelse af den fraktionelle andel af et enkelt organs omsætning i den samlede organismes omsætning) er vigtigt i en række fysiologiske og patofysiologiske situationer. Traditionelt har lever og nyrer tiltrukket sig størst opmærksomhed pga. af disse organers stilling i den interne metabolisme og ved ekskretoriske funktioner. Imidlertid kan hud, fedtvæv og skeletmuskulatur være fuldt ud lige så vigtige pga. disse organers betydelige størrelse. Lungerne er interessante fordi de tjener som 'filter' for det samlede minutvolumen. Inden for de senere år er et stort antal enzymer og receptorer identificerede i talrige organer og væv, herunder også i blodkarrenes endothelceller, se eksempel i Figur 15-1. Metoder til at vurdere degradation i de enkelte organer eller væv er

1. elektiv kateterisation af organvener med opsamling af endogene substanser, metabolitter eller sporstoffer fra organ-indløb og -udløb (Ficks princip),

2. bolusinjektion i den arterie, der leder til organet, efterfulgt af elektiv opsamling fra et repræsentativt udløb,
3. vævsprøver efter indikatorinjektion ("sink"-metode), måling før og efter eksklusion af et eller flere organers kredsløb ("stop-flow"-teknik), og
4. måling fra det ekskretoriske udløb fra organer med udskillelse (galdeveje, nyrer, spytkirtler).



Figur 15-1: Forskellige receptorer for atrialt natriuretisk peptid (ANP), brain-type natriuretisk peptid (BNP) og C-type natriuretisk peptid (CNP). De forskellige natriuretiske peptider hæfter sig til samme receptorer, hvoraf C-receptoren ikke har nogen sekundær messenger og alene fungerer som en clearancereceptor. Der er tale om receptorer i mange forskellige væv samt i karbanen, hvorfor den metaboliske clearance af disse peptider er meget betragtelig (op til 0,5 liter per minut).

## 15.1 Helkropsdegradation

Rent principielt kan helkropsdegradationskinetik bestemmes ved enten helkropsdetektion (residualdetektion) eller ved serielle plasmaprøver<sup>1</sup>. Helkropsdetektion er baseret på registrering af den tidsmæssige variation for den mængde af materiale (tracer, indikator), der på ethvert tidspunkt er tilbage i hele organismen. Denne metode har en relativt begrænset anvendelse pga. praktiske

vanskeligheder, men kan i princippet være den mest direkte måde til løsning af komplicerede helkropskinetiske problemer. Et eksempel på helkropsdetektion er vurdering af proteinmetabolisme. Serum-albumin, gamma-globulin og andre plasmaproteiner kan mærkes med  $^{131}\text{I}$  til anvendelse ved helkropsdetektion. Helkropsresidualbestemmelse af indikator kan ske på en af to måder: (1) Direkte tælling af gammafotoner fra hele organismen og (2) subtraktion af alle eksterne tab (urin, faeces) fra den samlede mængde af indikator initialt indgivet til organismen. Det er vigtigt at notere sig, at til måling af radioaktivitet ved helkropsresidualbestemmelse er det kun den substans, der studeres, som må indeholde den til mærkningen anvendte isotop<sup>10</sup>. Ved den anden metode, der benytter sig af plasmaprøver til bestemmelse af helkropsdegradation, kan anvendes enten: steady-state-indikatorniveau i plasma, således som det opnås ved kontinuerlig infusion efterfulgt af registrering af tidsforløbet efter afslutning af infusionen, eller anvendelse af en bolusinjektion efterfulgt af måling af plasmaforsvindingshastighed ved serielle blodprøver.

En almindelig fejl ved al helkropskinetik er for kort måletid, for få plasmaprøver, eller ufuldstændig registrering af andre relevante data. Lange prøveperioder er tidskrævende og koncentrationen kan være lav og således vanskelig at måle. Ikke desto mindre vil arealet under plasmakurven (koncentrations-tidsintegralet) afhænge væsentlig af tilstedeværelse eller fravær af en lang hale med en relativ lille koncentration, f.eks. kan tilstedeværelsen af et yderligere eksponentielt element med en lille hastighedskonstant (arealet under en eksponentialkurve er omvendt proportionalt med hastighedskonstanten, se boks 1) have en meget væsentlig indflydelse på arealet ved multieksponentielle funktioner, og dermed på det resultat der opnås. Et andet problem er repræsentativiteten af plasmaprøverne, sædvanligvis opsamlet fra perifere vener. Det antages ofte, at en perifer blodprøve er repræsentativ for en ideal blanding af blodpoolen. I tilfælde af hurtig elimination med korte halveringstider og store clearanceværdier kan brugen af perifere vene-blodprøver lede til substantielle overestimeringer af de sande clearanceværdier (tal der kan overstige hjertets minutvolumen). Korrekte værdier kan opnås ved at anvende arterielle (velblandede) prøver i stedet for venøse. Fejlagtig anvendelse og risici ved anvendelse af perifere blodprøver omtales også i afsnittet om catecholamin-nedbrydning.

### **15.1.1 Helkropskinetik af substanser med langsom omsætning**

*Albumin* syntetiseres i leverceller, fra hvilke de passerer direkte ind i blodstrømmen gennem sinusoidernes store fenestra<sup>88-97</sup>. På samme måde vil radioaktivt mærket albumin, givet intravenøst, tilføres organismen til det samme medie (plasma) som endogent albumin. Et klinisk eksempel på albuminkinetik er givet i boks 3. Helkropsresidualdetektion kan udføres ved daglige helkropstællinger

eller ved at fratække urinudskillelsen af mærket substans fra den dosis, der blev injiceret. Dette forudsætter at urinudskillelsen af isotopen anvendt til mærkning (ofte  $^{131}\text{I}$  eller  $^{125}\text{I}$ ) er meget hurtigere end omsætningen af selve albuminet. Dette er tilfældet med iodid, hvis optagelsen i glandula thyreoidea er blokeret og urinudskillelsen af iodid er normal. Den resulterende residualradioaktivitetstidskurve vil herved stort set være identisk med den kurve, der opnås fra residualbestemmelsen af det mærkede albumin alene. Middeltransittiden af albumin i den samlede organisme ( $\bar{t}_{WB}$ , plasma + ekstravaskulære rum), som er identisk med forholdet mellem den totale mængde af albumin i organismen og dets omsætningshastighed, kan bestemmes ud fra forholdet mellem arealet af helkropsradioaktivitetstidskurven og den initiale højde af kurven:

$$\bar{t}_{WB} = \frac{\int_0^{\infty} m(t) dt}{m_0}$$

Omsætningshastigheden (som under steady-state er identisk med syntesehastigheden) kan bestemmes som forholdet mellem den tilførte indikator dosis  $Q$  og arealet under den specifikke aktivitetstidskurve,  $C(t)$ , i plasma:

$$J = \frac{Q}{\int_0^{\infty} C(t) dt / C_p} = Cl \cdot C_p$$

$C_p$  er plasmakoncentrationen af endogent albumin. På denne måde bliver den totale mængde af albumin i organismen ( $alb_{WB}$ ):

$$alb_{WB} = J \cdot \bar{t}_{WB}$$

Den *intravaskulære masse af albumin* ( $alb_{IVM}$ ) kan beregnes ud fra:

$$alb_{IVM} = V_{plasma} \cdot C_p \text{ eller } alb_{IVM} = \frac{Q \cdot C_p}{C(0)}$$

hvor plasmavolumenet,  $V_{plasma} = Q/C(0)$ , er det initiale fordelingsvolumen for albumin.

Masse/fluxratioen af plasmaalbumin vil udtrykke middellopholdstiden (eller mean sojourn time) i plasmarummet:

$$\theta_p = \frac{alb_{IVM}}{J} = \frac{\int_0^{\infty} C(t) dt}{C(0)}$$

$\theta_p$  er helt forskellig fra  $\bar{t}_{WB}$ , fordi den sidstnævnte transittid er knyttet til hele passagen af mærket albumin gennem det integrale system (dvs. hele organismen med såvel ekstravaskulære som intravaskulære albuminmasser), hvorimod  $\theta_p$  alene beskriver albuminets ophold i plasma, hvor dets gennemløb i form af recirkulationer i det ekstravaskulære rum er fratrukket, indtil irreversibelt tab finder sted.

**Albumin kinetics**

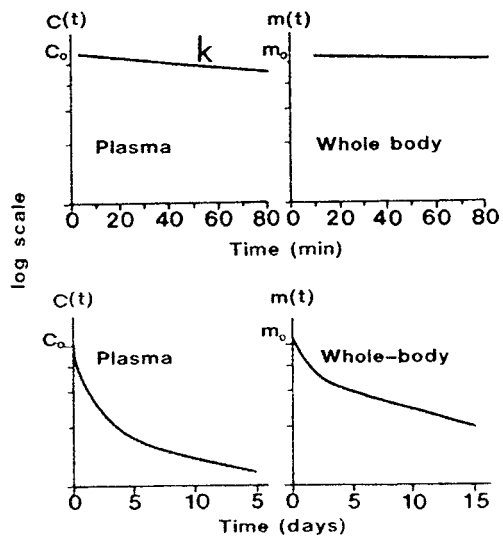
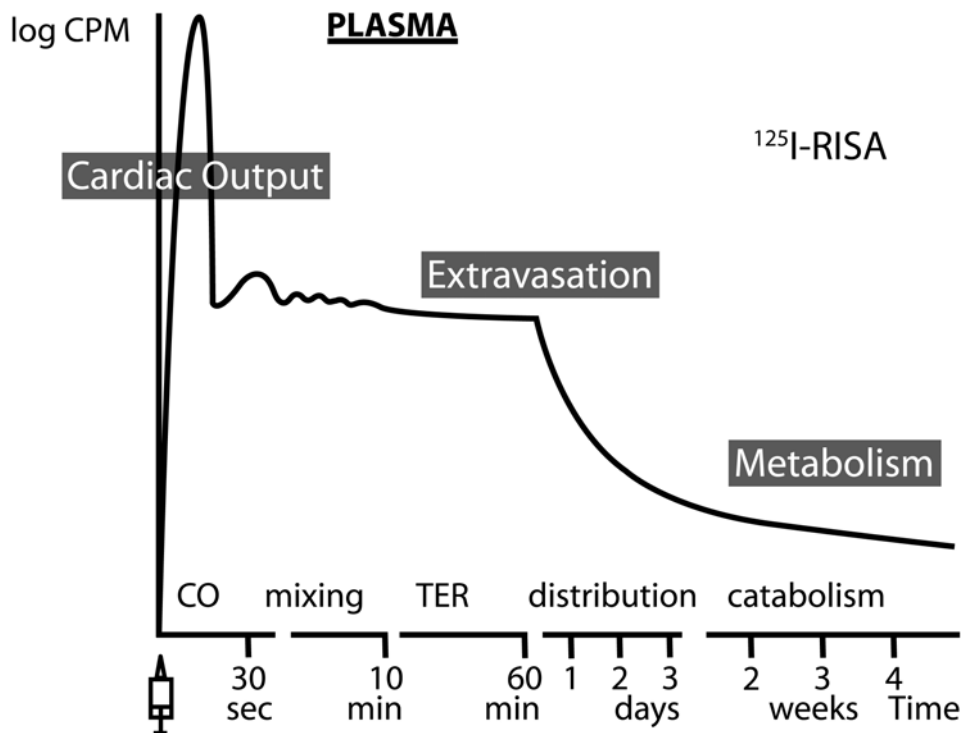


FIGURE 5. Whole-body and plasma curves after i.v. injection of radiolabeled serum albumin. After initial mixing (10 min), the plasma curve reflects transcapillary passage during the next hours, while the whole-body curve shows degradation (top panel). After some days, a steady state between central and noncentral pools has been achieved and the plasma and whole-body curves are parallel in a semilogarithmic plot, the slope reflecting the rate of disposal (metabolic degradation plus external loss, bottom).



Figur 15-2: Den samlede indikatorfortyndingskurve ved bolusinjektion af <sup>125</sup>I-humant serum-albumin. Inden for de første 30 sekunder ses den klassiske indikatorfortyndingskurve til minutvolumenbestemmelse. Herefter intravaskulær opblanding. Fra 5-10 minutter efter bolusinjektionen og den efterfølgende time præges af ekstravasation til interstitialrummet og fortynding af plasmavoluminet med "koldt" albumin fra lymfesystemet. De efterfølgende timer og dage fordeles det mærkede albumin mellem plasmavoluminet og interstitialrummet. Herefter er plamakurven de efterfølgende uger præget af albuminets omsætning (en katabolisme der foregår ubikvitært i kredsløbets afsnit). Fra Henriksen JH<sup>13</sup>

Fordelingen af albumin mellem intravaskulære og ekstravaskulære rum kan udtrykkes som en *distributionsratio* (*DR*, der udtrykker forholdet mellem cirkulerende albumin og den samlede albuminmasse). *DR* kan udledes fra følgende ligninger:

$$DR = \frac{alb_{IVM}}{alb_{WB}}$$

og

$$J = \frac{alb_{IVM}}{\theta_p} = \frac{alb_{WB}}{\bar{t}_{WB}}$$

og efter omskrivning:

$$DR = \frac{alb_{IVM}}{alb_{WB}} = \frac{\theta_p}{\bar{t}_{WB}} = \frac{\int_0^{\infty} C(t) dt / C(0)}{\int_0^{\infty} m(t) dt / m(0)}$$

Fra intravaskulærrummet passerer albumin til ekstravaskulærrummet, hvorfra det igen returnerer til cirkulationen hovedsagelig via lymfesystemet. Hastighedskonstanten *k*, den transkapillær escape rate, for denne passage kan bestemmes ud fra den initiale hældning af plasmaets specifikke aktivitets-tidskurve efter initial mixing i blodstrømmen, som vist i Figur 15-2. Denne værdi er omkring 0,05 time<sup>-1</sup> og kan ses forøget ved en række sygdomme, hvor albuminudvekslingen er accelereret (f.eks. arteriel hypertension, diabetes eller cirrose).<sup>93,95</sup> Mængden af albumin, *j*, som passerer gennem den samlede kapillærvæg per tidsenhed er:  $j = alb_{IVM} \cdot k$  og middeltransittiden i plasma ( $\bar{t}_p$ ) for denne passage vil være

$$\bar{t}_p = \frac{alb_{IVM}}{j} = \frac{1}{k}$$

De forskellige kinetiske konstanter for albumin er sammenfattet i tabel I. Det er ud fra disse værdier klart, at de fleste omsætningsværdier er langsomme. Derfor vil eksperimenter, der involverer kontinuerlig infusion, være umulige alene ud fra det forhold, at adskillige uger ville passere, før en steady-state nås. Med hensyn til detektion af lokal degradering af albumin kan de enkelte organer ikke identificeres ved selektiv organvenekateterisation (Ficks princip). Hvis det antages at MCR af albumin er af størrelsesordenen 0,2 ml/min, vil forskelle i den arteriovenøse koncentration være



mindre end  $0,2/600^{\square} = 0,03\%$  hvilket ikke er muligt at måle, hvis det f.eks. blev antaget, at al albumin blev degraderet i nyrerne. Ved udbredt organegradation ville de arterievenøse koncentrationsforskelle være endnu mindre. *In vitro* studier af vævskulturer og enzymstudier tyder på en udbredt degradation af albumin i mange organer og kargebeter.<sup>90,95,96</sup> Ud fra den lave MCR og transkapillære clearance ses det, at der ikke er nogen blodflowlimitering for albumin, selv ikke i organer med meget lav perfusion. Ved at betragte  $\theta_p$  i relation til  $\bar{t}_p$  ( $\theta_p/\bar{t}_p = j/J$ ) kan det estimeres, at et albuminmolekyle passerer kapillærvæggen i gennemsnit omkring  $\theta_p/\bar{t}_p = 13$  gange før irreversibel degradation optræder. En næsten konstant værdi af  $\theta_p/\bar{t}_p$  hos patienter med forskellige ændringer af  $k$  og MCR har ledt til den hypotese, at nedbrydningen af albumin finder sted i relation til den transkapillære passage.<sup>97</sup>

**TABEL 1**  
**RESUMÉ AF ALBUMIN-KINETIK**

<b>Kinetisk betegnelse</b>	<b>Normal værdier (middelværdi ± SD)</b>	<b>Ændringer ved sygdom</b>
Plasma albumin concentration, $\mu\text{mol/l}$ Intravaskulær masse, $\mu\text{mol/kg}$	540-800 (interval) $26,7 \pm 2,0$	Nedsat ved malnutrition, cirrose, nefrotisk syndrom, cancer, efter kirurgi og ved proteintabende gastropati.
Helkropsmasse, $\mu\text{mol/kg}$ Ekstravaskulær masse, $\mu\text{mol/kg}$ Fordelingsratio	$59,3 \pm 4,4$ $32,6 \pm 3,0$ $0,45 \pm 0,02$	Nedsat ved myksødem, cirrose med ascites, øget ved uremi og nefrotisk syndrom.
Fraktionel katabolisk hastighed, % IVM/24 t	$11,1 \pm 1,1$	Øget ved reumatoid arthritis, feber, kronisk infektion, thyreoidea lidelser.
Metabolisk clearance ml/24 time . kg	$5,1 \pm 1,6$	Nedsat ved cirrose, malnutrition.
Middel opholdstid i plasma, dage Middel opholdstid i kroppen, dage Transkapillær escape rate, % IVM/time Transkapillær clearance ml/24 time . kg	$9,0 \pm 0,9$ $20,00 \pm 1,7$ $5,9 \pm 1,2$ $2,7 \pm 0,8$	Nedsat ved hyperkataboliske tilstande.  Øget ved arteriel hypertension, diabetes, cirrose, kongestiv hjerteinsufficiens, uræmi, psoriasis, erythrodermi.
Intravaskulær middel transittid, timer Ekstravaskulær middel transittid, timer Gennemsnitlig antal af transkapillærer passager for et enkelt albuminmolekyle før irreversibel degradation	$16,9 \pm 3,4$ $20,7 \pm 4,3$ $12,8 \pm 2,8$	Øget ved myksødem, cirrose med ascites.

<sup>□</sup> Et "gennemsnitligt" plasmaflow i relevante organer er sat til 600 ml/min

Som omtalt ovenfor er helkropsresidualmålinger vanskelige at gennemføre. De kan imidlertid erstattes af plasmaprøvetagning. Hvis man betragter plasmarummet som den sidste pool for albumin før irreversibel degradation kan helkropsmiddeltransittiden udtrykkes som:

$$\bar{t}_{WB} = \frac{\int_0^{\infty} t C_p(t) dt}{\int_0^{\infty} C_p(t) dt}$$

Dette kan også skrives som

$$\bar{t}_{WB} = \int_0^{\infty} t h(t) dt$$

hvor  $h(t) = \frac{C_p(t)}{\int_0^{\infty} C_p(t) dt}$  er frekvensfunktionen eller impulsresponsfunktionen af albumindegraderingen.

Ovenstående beskrivelse af albumins kinetik er nonkompartmental eller black-box-analyse.

Kompartmentalanalyse er også udført af Rieve og medarbejdere.<sup>89</sup> Det er imidlertid uden for denne oversigts rammer at give en kompartmental beskrivelse af albuminkinetikken, men i det helt væsentlige er de basale koncepter de samme og plasma- og helkropsaktivitetstidskurver kan beskrives ved en sum af eksponentialfunktioner.

### Albuminomsætning, et klinisk eksempel

24-årig kvinde med biopsiverificeret glomerulonefritis (minimal change) har gennem et år haft nefrotisk syndrom med proteinuri på 1,0-1,5 g protein pr. døgn. Stationær hypoalbuminæmi med serumalbumin på 50-65% af nedre referenceværdi. Den konstaterede proteinuri er sædvanligvis for lavt til at inducere nefrotisk syndrom, hvorfor der ønskes albuminomsætningsbestemmelse.

Der indgives 250 KBq  $^{125}\text{I}$ -mærket albumin intravenøst.

Iodoptagelse i glandula thyreoidea blokeres med indgift af 200 mg kaliumjodid per oralt 2 gange ugentligt. Der tages tidsregistrerede blodprøver med 5 min mellemrum gennem den første time, herefter hver halve time i 5 timer. I de efterfølgende 7 dage daglig blodprøvetagning, herefter blodprøvetagning 2 gange ugentlig i 5 uger.

Radioaktiviteten i plasma optegnes som radioaktiv koncentration og som specifik aktivitet (CPM pr. gram serumalbumin).

Ud fra koncentrations-tidsforløbet gennem den første time bestemmes hastighedskonstanten for transkapillær albuminforsvinding (residualdetektion, kontinuerlig infusion, desaturationskinetik). TER, den transkapillære albuminforsvindingshastighed findes at være 9,9% pr. time (forhøjet, reference < 7,7).

Plasmavolumen bestemmes med fortyndingsmetoden som den injicerede radioaktivitetsmængde divideret med den radioaktive plasmakoncentrationen retropoleret til tiden 0 til 1933 ml ~ 35,8 ml/kg (let nedsat, referenceværdi 37-58).

Intravaskulær albuminmasse (cirkulerende plasmaalbumin) bestemmes som plasmavolumen multipliceret med plasma-albuminkoncentrationen til 0,51 mmol ~ 9,96 mikromol/kg (svært nedsat, referenceværdi 18-32).

Middelopholdstiden af albumin ( $\theta_p$ ) i plasma bestemmes som arealet under plasma forsvindingskurven divideret med højden af kurven til tiden 0 (areal-højde-metoden for residualdetektion): 5,6 døgn.

Middeltransittid (middelopholdstid) af albumin i organismen ( $\bar{t}_w$ ) bestemmes ud fra plasmaforsvindingskurven. Her betragtes plasmaforsvindingskurven som udløbskurve, hvorfor middelopholdstiden i organismen beregnes som den tidsvægtede kurveværdi divideret med arealet under plasmakurven (udløbsdtektion): 10,3 døgn.

Fordelingsratioen mellem den intravaskulære albuminmasse og den totale albuminmasse ( $\theta_p / \bar{t}_w$ ) findes at være 0,53 (øget, referenceværdi 0,38-0,46).

Urinudskillelsen af radioaktivt albumin bestemmes til 7,9% af den intravaskulære albuminmasse pr. døgn (svært øget, referenceværdi < 0,1).

Fraktionel forsvindingshastighed for albumin bestemmes til 24,1% intravaskulær albumin pr. døgn (svært øget, reference < 13%). Denne størrelse inkluderer såvel det metabolisk omsatte albumin som tabet i urinen. Førstnævnte findes ved at korrigere for urintab til 16,1% intravaskulær albuminmasse pr. døgn (let øget, referenceværdi < 14).

*Albuminsyntesehastighed* bestemmes som fraktionel forsvindingshastighed for albumin multipliceret med den intravaskulære albuminmasse: 1,85 mikromol/kg pr. døgn (nedsat, referenceværdi > 2,2).

Den *initiale middellopholdstid* ( $\bar{t}_p$ ) for albumin i karbanen er 10,1 timer, middellopholdstiden i karbanen 5,6 døgn og middellopholdstiden i organismen 10,3 døgn. Recirkulationen af albumin gennem kapillærvæggen bestemmes som forholdet mellem middellopholdstiden i karbanen og den initiale middellopholdstid for albumin: 13,1 gange, hvilket er helt normalt.

#### **Vurdering:**

Der er således påvist betydelig nedsat plasmaalbuminkoncentration og albuminmasse svarende til det nefrotiske syndrom. Endvidere er albumin præferentielt fordelt i karbanen "(interstitial albumin wash-down)", hvorfra den kataboliske degradering er let øget og urintabet betragteligt. Herudover er syntesehastigheden for albumin ikke kompensatorisk øget, som det oftest ses ved nefrotisk syndrom, men tværtimod lettere nedsat, hvilket kan forklare de kliniske fund. Den initiale transkapillær albumintransport er let øget, men den kapillære recirkulationen er normal.

Konkluderende har patienten et hypoalbuminæmisk syndrom som følge af en kombination af svært forhøjet albumintab i urinen, let forhøjet albuminomsætning og nedsat albuminsyntesekapacitet. Sidstnævnte er uventet og overraskende, det tyder på samtidig leverpåvirkning (autoimmun, hepatitis, medikamentel).

Steroid og cyklosporinbehandling vil i nogen tilfælde kunne bedre tilstanden.

#### **Boks 6.**

### **15.1.2 Helkropskinetik af substanser med hurtig omsætningshastighed**

I princippet kan substanser med en hurtig omsætningshastighed studeres med såvel bolusinjektionsteknik som med kontinuerlig infusion. Den metaboliske clearancehastighed kan være så hurtig, at der optræder alvorlige opblandingsproblemer i plasmaet, hvorfor der kan være problemer med præcis timing af plasmaprøver og i det hele taget at opnå veldefinerede plasmaprøver, hvorfor bolusinjektionsteknikken i disse tilfælde ikke leder til korrekte resultater. Et eksempel herpå er den hurtige degradering af catecholaminer<sup>13,87</sup> og visse peptider.

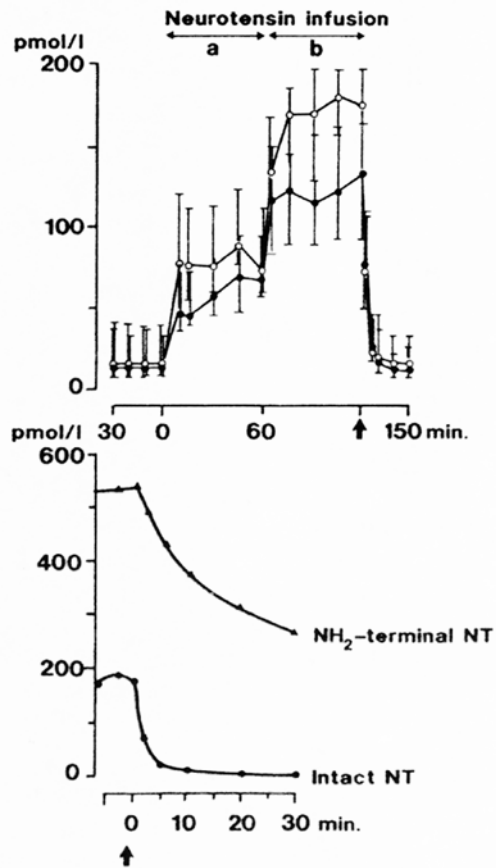


FIGURE 6. Upper panel: Median ( $\pm$  interquartile range) concentrations of intact neurotensin (NT 1-13) in arterial ( $\circ$ - $\circ$ ) and peripheral venous plasma ( $\bullet$ - $\bullet$ ) during i.v. infusion of 144 (a) and 288 (b) pmol/kg.h in six normal subjects. Lower panel: Median concentrations in arterial plasma of intact neurotensin (NT) ( $\blacktriangle$ - $\blacktriangle$ ) and NH<sub>2</sub>-terminal NT ( $\bullet$ - $\bullet$ ) after stop of continuous i.v. infusion of 288 pmol/kg.h of intact NT 1-13.

Figur 15-3: Helkropskinetik, neurotensin. Fra Henriksen JH<sup>13</sup>.

**TABEL 2**  
**Kinetik under og efter konstant infusion af Neurotensin**  
**(NT 1-13, 288 pmol/kg x timer)**

Prøvetagningsted	Intakt NT (antiserum 759 A4) NH2-terminal			NT (antiserum 72 A9-4)		
	T <sub>1/2</sub> (min)	MCR (ml/kg · min)	V <sub>D</sub> (ml/kg)	T <sub>1/2</sub> (min)	MCR (ml/kg · min)	V <sub>D</sub> (ml/kg)
Arterie	1,4	22,5	38,9	10,3	6,4	130,6
Cubital vene	2,3 <sup>a</sup>	35,7 <sup>a</sup>	118,3 <sup>a</sup>	13,5	6,3	140,0

Tallene er mediane fra Holst Pedersen et al<sup>165</sup>. MCR: metabolisk clearance; V<sub>D</sub>: fordelingsvolumen og T<sub>1/2</sub>: plasma-halveringstid.

<sup>a</sup> P < 0,01 sammenlignet med den arterielle værdi.

Ved *konstant-infusionseksperimenter* (se Figur 15-3 og tabel 2) kan helkrops-metabolisk clearancehastighed (MCR) bestemmes under steady-state-forhold ved at dividere infusionshastigheden med plasmakoncentrationen (eller med stigningen i plasmakoncentrationen):

$$MCR = \text{infusionshastighed}/C_p = J/C_p \text{ (eller = infusionshastighed}/\Delta c_p).$$

Fordelingsvolumen (V<sub>D</sub>) er:

$$V_D = MCR \cdot \bar{t}_{WB}$$

hvor  $\bar{t}_{WB}$  bestemmes ud fra den initiale hældning af plasmaforsvindingskurven efter stop af infusion ( $\bar{t}_{WB} = \text{højde} / \text{hældning}$ ) (se Figur 15-3) ( $\bar{t}_{WB} = T_{1/2} / \ln(2)$ ). Ved steady-state kan

*appearancehastigheden* (AR) bestemmes som

$$AR = MCR \cdot C_p$$

Anvendelsen af disse ligninger, som er uhyre almindelige ved en række kinetiske opstillinger, forudsætter at ændringen i plasmakoncentrationen reflekterer ændringen i hele fordelingsrummet. Ydermere skal plasmakoncentrationen (C<sub>p</sub>) være koncentrationen i det ”metaboliske indløb”. I tilfælde af relativ lav MCR kan koncentrationen i plasma ved opsamling fra den perifere vene være tæt ved den, der findes på det ”metaboliske indløb”. Hvis MCR er høj (mere end 0,5 – 1,0 l/min) eller hvis det stof, der undersøges, bindes signifikant til plasmaproteiner (se nedenfor), kan anvendelsen af plasmakoncentrationen fra en perifer vene forårsage alvorlige fejl. Ved perifer blodprøvetagning kan lokal metabolisme, f.eks. i underarmen, føre til overvurdering af MCR og i nogle tilfælde kan den endog rent numerisk overstige værdien for plasma-minutvolumen (omkring 3,5 l/min). V<sub>D</sub> og  $\bar{t}_{WB}$  kan også blive påvirket ved denne blodprøvetagning. Brugen af den initiale plasmaforsvindingshastighed

efter stop af indikatorinfusion (residualdetektionskinetik) bør begrænses til substanser med en hurtig transkapillær passage, hvor helkropspermeabilitetsoverfladeproduktet (PS) er meget højere end MCR. I modsat fald kan  $\bar{t}_{WB}$  fejlbestemmes med efterfølgende fejl i bestemmelsen af  $V_D$ . Specielle problemer knytter sig hertil, hvis en endogen substans både frigøres og degraderes lokalt uden involvering af plasmatransport (f.eks. neurotransmittere), eller hvis væsentlig degradation finder sted i erythrocytter eller plasma. De kinetiske forudsætninger for bestemmelse af  $V_D$  og MCR er her ikke opfyldt.

*Insulinomsætning* er et eksempel på en hurtig helkropsdegradation. Forskellige modeller er blevet foreslået for degradering af cirkulerende insulin<sup>21</sup>. I henhold til én model fjernes insulin ved en ikke-mætbar proces (1. ordenskinetik), men i henhold til en anden hypotese fjernes insulin med en mætbar proces (0. ordens kinetik). En tredje model beskriver en kombination af de to kinetikformer (se Figur 15-4). Det er nu udbredt accepteret, at insulin går i mætning ved suprafysiologiske koncentrationer af plasmainsulin.<sup>21</sup> En række variable kan afficere helkropsomsætningen af insulin: Hepatisk ekstraktion, glukoseindtagelse, catecolaminer, insulinantistoffer og specifikke forhold ved en række sygdomme.

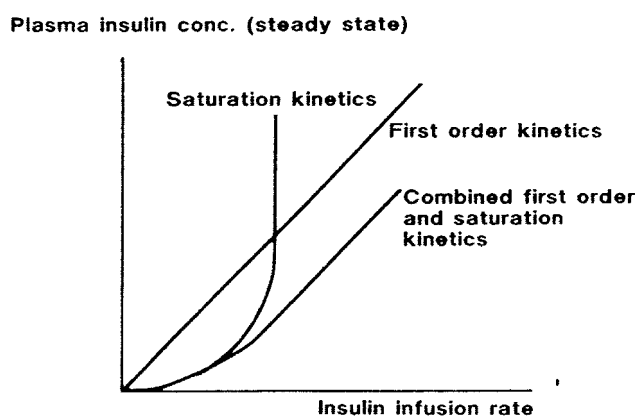


FIGURE 7. Relationship between steady-state plasma concentration of insulin and infusion rate of exogenous insulin in different models of insulin kinetics.

Figur 15-4: Plasmakoncentration af insulin.

Interaktionen mellem insulinmolekyler og receptorer er særdeles væsentlig ud fra et kinetisk synspunkt, men rækker ud over denne oversigt. Insulin opfylder ikke alle forudsætninger til en substans, der kan beskrives med en metabolisk clearance over et stort spænd af plasma-

koncentrationer. Ikke desto mindre er MCR af insulin almindeligt accepteret som begreb og som mål for insulinomsætning fra plasma; se tabel 3.<sup>23-52</sup>

**TABEL 3**  
**Metabolisk clearance for Insulin fra normale personer**

	<b>Insulin type</b>	<b>Metabolisk clearance (ml/kg . min)</b>	<b>Kinetik type</b>
Genuth. 1972	P <sup>a</sup>	12,3	Første orden
Sönksen et al., 1973	H	23,4	do
Shervin et al., 1974	P	11,2	do
McGuire et al., 1979	P	12,4	do
Minaker et al., 1982	P	13,4	do
Home et al., 1983	P/H	19,6	do
Ferrannini et al., 1983	P	11,7	do
Del Prato et al., 1983	P	10,6	do
McGulloch et al., 1983	P	17,3	do
Waldhäusl et al., 1983	P/H	9,9	do
Adeniyi-Jones et al., 1983	P/H	32,9	do
Pegano et al., 1983	?	11,0	do
Pegano et al., 1984	?	7,5	do
Gray et al., 1984	B/H	21,1	do
Proietto et al., 1984	P	13,6	do
Vannini et al., 1984	P	19,5	do
Fink et al., 1985	?	18,7	do
Waldhäusl et al., 1985	H	11,1	do
Dimitriadis et al., 1985	P	16,1	do
Nygren et al., 1985	P	16,5	do
Yki-Järvinen et al., 1985	P	11,4	do
DeFeo et al., 1986	P	12,3	do
Cohen et al., 1986	P	24,9	do
Randin et al., 1986	P	12,1	do
Van Haefen et al., 1987	P	17,3	do
Henriksen et al., 1987	EH	15	Første orden
Frost et al., 1973	H	33,3 <sup>b</sup>	Michaelis-Menten
Thorsteinsson et al., 1985	P	27,7 <sup>b</sup>	do
Thorsteinsson et al., 1987	P/H	35,2 <sup>b</sup>	do
Elleman et al., 1987	P	24,9 <sup>b</sup>	do
Koschorreck et al.		11,6 <sup>c</sup>	Kompleks
Uwaifo et al. 2002 <sup>191</sup>	H	13,0-18,6	

a B: bovint insulin, EH: endogent human insulin, H: human insulin, P: porcint insulin.

b I studier der anvender første ordens kinetik til trods for evidens for saturation er den angivende metabolisk clearance, den der opnås ved laveste infusionshastighed.

c Kun nyrenes bidrag. Værdien bliver dobbelt så stor, når øvrige bidrag inkluderes  
Værdierne er fra reference 13, suppleret med reference 166.



## 15.2 Bestemmelse af degraderingen i et organ ved kateterisation af organets venøse udløb

Den arterio-venøse ekstraktionsteknik kræver selektiv kateterisation af en eller flere af det pågældende organs vener. En del vener til organer er tilgængelige for denne teknik, f.eks. nyrevener, levervener, *sinus coronarius*, *vena jugularis interna*, venstre binyrevene og dybe muskulære vener<sup>53,54</sup>, mens det er vanskeligt at få blod fra det blandede venøse udløb af andre organer f.eks. højre binyre, *glandula thyreoidea* eller knoglemarv.

Den arteriovenøse ekstraktion bør altid betragtes i relation til organets plasmaflow. Hvis organets blodgennemstrømning er langsom, må blodprøverne opsamles meget langsomt for at undgå tilbageløb med "downstream" kontaminering fra større tilstødende vener. Prøvetagning fra indkilede katetre f.eks. i *arteria pulmonalis* eller levervener er vanskeligt, men kan give blod med en sammensætning som i henholdsvis venstre atrium og *vena portae*. Ydermere skal arterieprøver og prøver fra organvene tages præcist samtidig, fordi et stort antal endogene peptider, hormoner, aminer etc. viser en pulsatil frigørelse med efterfølgende oscillationer i plasmakoncentrationen.<sup>55,56</sup> Det er også vigtigt at være opmærksom på kateter-dead space. Det er ikke tilstrækkeligt at opsamle ekstra blod svarende til ét kateter-dead space, der kræves ofte 3-5 ganges irrigation for at opnå pålidelige prøver.

### 15.2.1 Nyrerne

Nyren er et organ velegnet for ekstraktionsmetoden. Begge nyrevener er lette at kateterisere. Den venstre nyrevene modtager mindre tilløb fra venstre binyre og testikel/ovarier. Blodflowet er normalt højt og godt blandet; kun hos patienter med alvorlig reduceret unilateral eller bilateral nyrefunktion er perfusionen lav. Nyregennemblødningen kan måles med hippuran-clearance, <sup>133</sup>Xe wash-out eller termodilutionsteknik.<sup>57,58</sup> Figur 15-5 illustrerer den renale ekstraktion for et antal bioaktive substanser, bestemt ved nyrevenekateterisation.<sup>48,53,54,59-66</sup>

Hvis den renale elimination af et stof er lille, så vil forskellen i arteriel- og nyreveneplasmakoncentration af stoffet være lille, og den relative fejl kan blive betydelig, afhængig af pålideligheden af den anvendte bestemmelsesmetode. I tilfælde af konstant eliminationshastighed

$$J = RPF \cdot (C_a - C_{rv}),$$

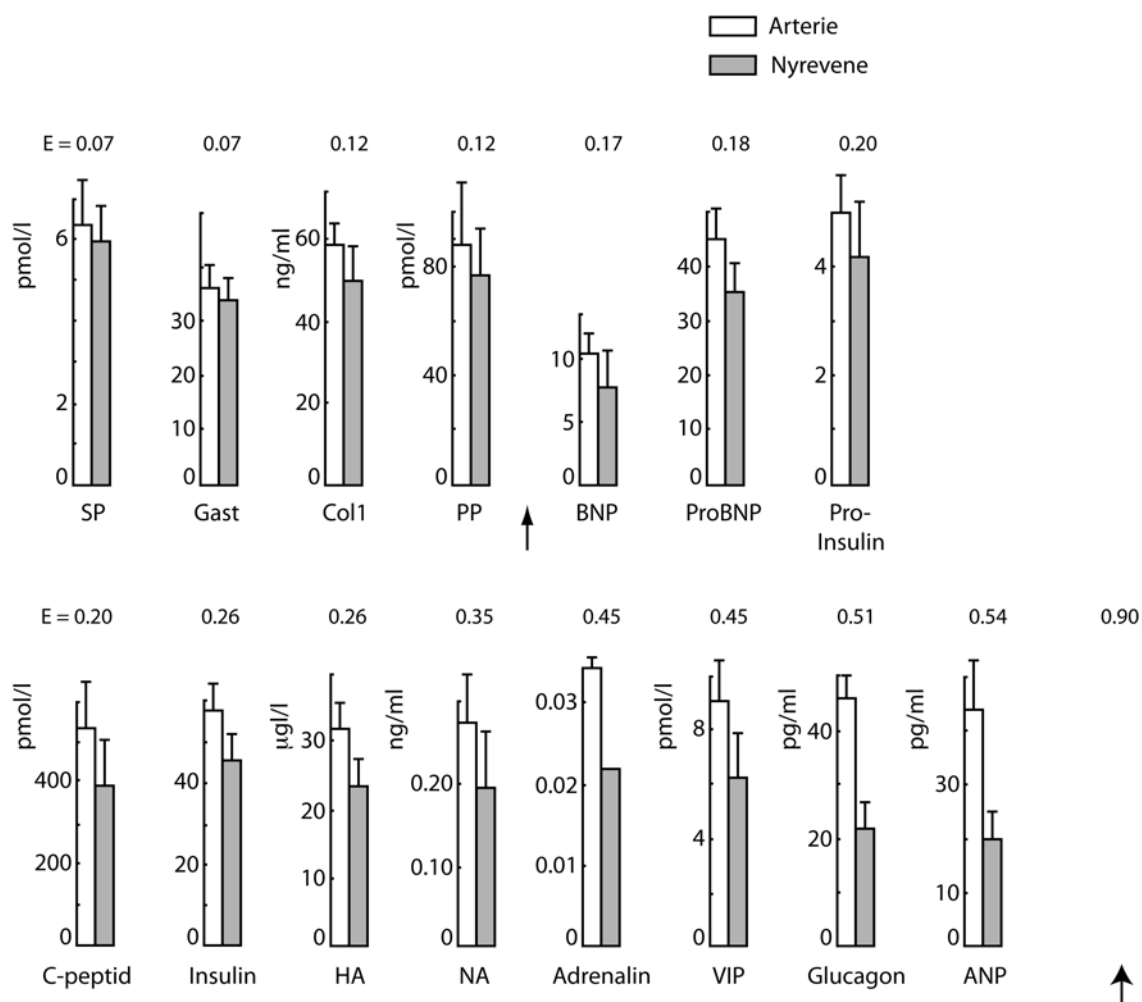
vil arterio-renalve-koncentrationsforskellen ( $C_a - C_{rv}$ ) og nyrens plasmaflow ( $RPF$ ) være omvendt proportionale. Små ekstraktioner kan derfor detekteres med større pålidelighed i organer, hvor

flowhastigheden er lavere. I andre tilfælde vil den renale ekstraktion afhænge af niveauet af nyrefunktionen. Dette ses klart hos patienter med unilateral nyresygdom (se tabel 4).

Den renale clearance af en substans kan afledes ud fra ekstraktion og *RPF*:

$$Cl = E \cdot RPF.$$

Det er vigtigt at notere sig, at den arterio-venøse plasmaclearance ikke behøver at være identisk med urinclearance. Urinclearance kan være mindre, hvis der er en betragtelig renal degradation, udover den udskillelse, der finder sted med urinen, som det for eksempel gælder for insulin, C-peptid, glucagon, vasopressin, hyaluronan, gastrin og catecholaminer.



Figur 15-5: Ekstraktion af bioaktive substanser i nyren. Pilene markerer filtrationsfraktion (insulin) og ekstraktion af flowindikator (hippuran)<sup>141</sup>. Forkortelser: SP=Substans P, Gast=gastrin, Col1=fragment af procollagen III propeptid, PP=pankreatisk polypeptid, BNP=Brain natriuretic peptide, HA=hyaluronsyre, NA=noradrenalin, VIP=Vasoaktiv intestinal polypeptid, ANP=Atrial natriuretic peptide, E=ekstraktionsratio. Den lille pil viser nyrenes filtrationsfraktion, den store pil viser hippurats ekstraktionsratio.

## 15.2.2 Det splanchniske system

Det splanchniske system omfatter lever, pancreas, milt og gastrointestinalkanal. Systemet eliminerer et stort antal cirkulerende substanser. Dette gælder eksempelvis for atrialt natriuretisk peptid (ANP), B-type natriuretisk peptid (BNP), hyaluronan, catecholaminer, pituitære peptider, insulin og renin, se Figur 15-6<sup>20,48,53,54,59,61,66,67</sup>. Da portalveneblod er meget vanskeligt at opsamle bliver ekstraktionsanalysen i leveren kompleks. Ydermere vil det dobbelte indløb fra *arteria hepatica* og *vena portae* øge både de praktiske og de konceptuelle problemer.

*Pancreatiske peptider* fortjener speciel opmærksomhed fordi de frigøres direkte ind i portalkredsløbet. Levervenekateterisationsteknikken kan give væsentlig information i denne problemstilling.<sup>48,68-70</sup> Den hepatiske ekstraktionsratio af insulin kan bestemmes som

$$E = \frac{(C_p - C_{hv})_I}{C_{p,I}}$$

hvor  $C_{hv,I}$  er plasmakoncentrationen af insulin i levervenen og  $C_{p,I}$  er den estimerede præsinusoidale koncentration af insulin afledt fra følgende ligning:

$$C_{p,I} = (C_{hv} - C_a)_C + C_{a,I} \text{ (se nedenfor)}$$

hvor suffix C betyder C-peptid og  $C_{a,I}$  den arterielle plasmakoncentration af insulin. Denne ligning forudsætter :

1. en parallel, dvs. equimolær, frigivelse af insulin (I) og C-peptid (C) fra pancreas' beta-celler til *venae portae*.
2. ingen signifikant degradation af C-peptid gennem dets transhepatiske passage.

Fraktionen af endogent frisat insulin, som degraderes af leveren (DF), kan bestemmes som

$$DF = 1 - \frac{(C_{hv} - C_a)_I}{(C_{hv} - C_a)_C}$$

Udledningen af disse ligninger kan illustrere nogle generelle kinetiske principper.

Frigivelseshastigheden fra pancreas af insulin ( $RR_I$ ) og C-peptid ( $RR_C$ ) kan udtrykkes som

$$RR_I = PVF \cdot (C_{pv} - C_a)_I = HPF \cdot (C_p - C_a)_I$$

og

$$RR_C = PVF \cdot (C_{pv} - C_a)_C = HPF \cdot (C_p - C_a)_C$$

hvor PVF og HPF er henholdsvis portalvene- og levervene-flowhastigheder af plasma, og  $C_{pv}$  er peptidkoncentrationen i portalveneplasma, hvis det antages, at portalvene- og leverarterie-plasma blandes ved det sinusoidale indløb, hvor koncentrationen er  $C_p$ . Equimolær frigivelse implicerer at  $RR_I = RR_C$  og derfor, at

$$HPF \cdot (C_p - C_a)_I = HPF \cdot (C_p - C_a)_C \quad (1)$$

Da det antages, at der ikke finder nogen signifikant hepatisk degradation sted af C-peptid, vil det hepatiske input være identisk med det hepatiske output:

$$HPF \cdot C_{p,C} = HPF \cdot C_{hv,C}$$

som medfører, at  $C_{p,C} = C_{hv,C}$ . Substituering i 1 giver følgende estimat af  $C_{p,I}$ :

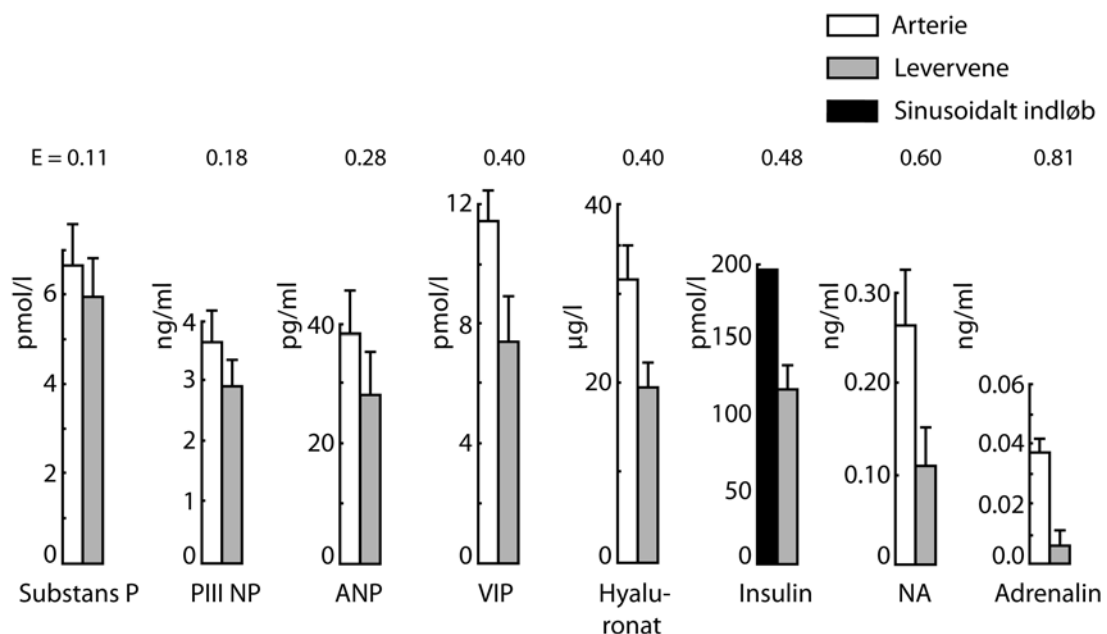
$$C_{p,I} = (C_{hv} - C_a)_C + C_{a,I} \quad (2)$$

Fraktionen af endogent frigjort insulin degraderet af leveren (DF = den hepatiske hastighed af insulindegradation divideret med  $RR_I$ ) kan herefter udtrykkes som

$$DF = \frac{HPF \cdot (C_p - C_{hv})_I}{HPF \cdot (C_p - C_a)_I} = \frac{(C_p - C_{hv})_I}{(C_p - C_a)_I} \quad (3)$$

fra ligning 2 og 3 følger det, at

$$\begin{aligned} DF &= \frac{(C_{hv} - C_a)_C + C_{a,I} - C_{hv,I}}{(C_{hv} - C_a)_C} \\ &= 1 - \frac{(C_{hv} - C_a)_I}{(C_{hv} - C_a)_C} \end{aligned}$$



Figur 15-6: Ekstraktion (E) af bioaktive substanser i det splanchniske system. PIII NP = propetid af kollagen 3, ANP = atrialt natiuretisk peptid, VIP = vasoaktivt intestinalt polypeptid, NA = noradrenalin.

Under steady-state vil den samlede frigivelse være identisk med den samlede degradation. Ud fra denne antagelse kan den ekstrahepatiske metaboliske clearancehastighed for C-peptid estimeres fra følgende ligning:

$$MCR_C = \frac{HPF \cdot (C_{hv} - C_a)_C}{C_{a,C}}$$

Hos fastende liggende personer uden leversygdom er HPF omkring 600-800 ml/min (gennemsnitværdi af normale personer fra Hvidovre Hospitals laboratorium).  $MCR_C$  er herefter i gennemsnit 300 ml/min (omkring 4,3 ml/min·kg). Denne værdi er tæt ved værdien beskrevet af Faber og medarbejdere<sup>71</sup> som brugte en bolusinjektion og Polonsky og medarbejdere<sup>72</sup> som brugte konstant intravenøs infusion af syntetisk humant C-peptid.

Den metaboliske clearancehastighed for insulin ( $MCR_I$ ) kan bestemmes som summen af den hepatiske og ekstrahepatiske clearance af dette peptid.

$$MCR_I = \frac{HPF \cdot (C_p - C_{hv})_I}{C_{p,I}} + \frac{HPF \cdot (C_{hv} - C_a)_a}{C_{a,I}}$$

Bestemt på denne måde er  $MCR_I$  omkring 1000 ml/min (eller omkring 15 ml/min·kg eller 840 ml/min·m<sup>2</sup>, se Figur 15-7 og Tabel 3.

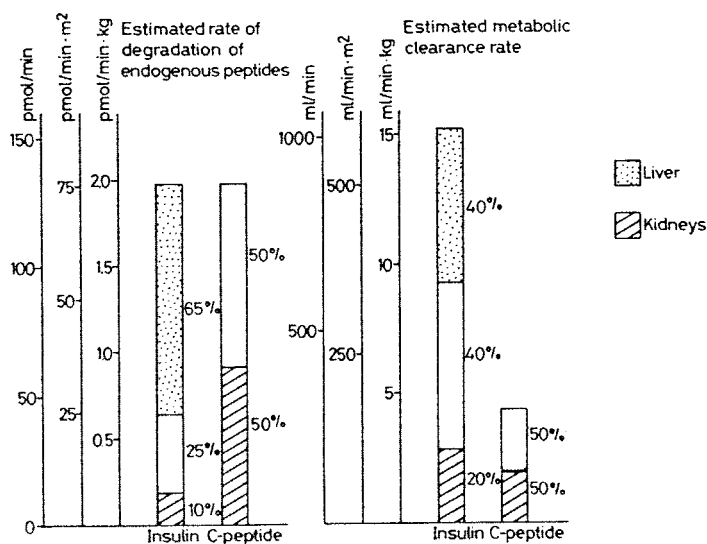


FIGURE 10. Whole-body and organ disposal of endogenous insulin and C-peptide as obtained by the hepatic venous catheterization technique.

Figur 15-7: Insulin og C-peptid. Fra Henriksen, Tronier, Bülow<sup>48</sup>.

### Splanchnic disposal of ANF before and after food ingestion

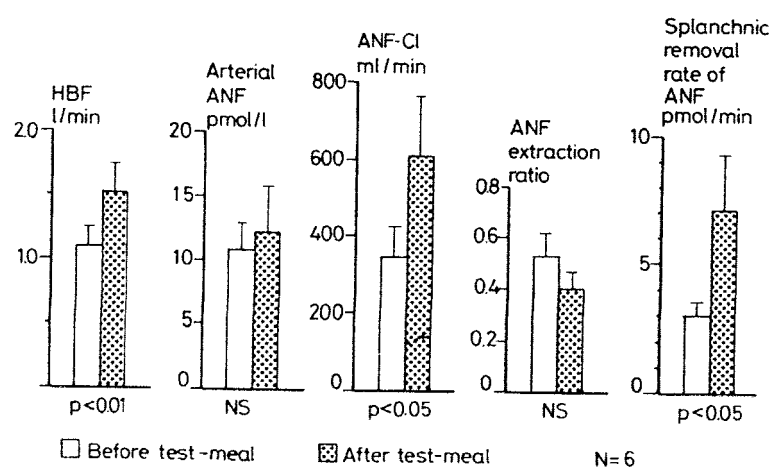


FIGURE 11. Splanchnic disposal of atrial natriuretic factor (ANF) before and after food intake in subjects without liver disease.

Figur 15-8: Splachnisk ANF før og efter fødeindtagelse. Fra Henriksen, Bendtsen, Gerbes<sup>74</sup>.

### 15.2.3 Nedbrydning der påvirkes af fødeindtagelse

Som illustreret i Figur 15-8 kan den splanchniske degradering af atrialt natriuretisk peptid (ANP) tjene som et eksempel på peptiddegradation, der påvirkes af fødeindtagelse. Den arterio-hepatovenøse ekstraktionsratio af ANP falder en smule efter indtagelse af testmåltid<sup>73</sup>. Ikke desto mindre øges den splanchniske clearance og degraderingshastighed af ANP substantielt. Dette skyldes sandsynligvis den samtidigt indsættende stigning i splanchnisk blod- og plasmaflow samt splanchnisk oxygenoptagelse, der induceres af måltidsindtagelsen. Konsekvenserne af fødeinduceret degradation er i mange tilfælde ukendte, men det vides, at de cirkulerende værdier af en række bioaktive stoffer ændres med fødeindtagelse.

Den hepatiske ekstraktion af insulin afhænger af niveauet for glukose-output fra leveren. En oral glukosebelastning vil således øge plasmainsulinresponset delvist på grund af nedsat hepatiske ekstraktion af insulin.<sup>74</sup>

### 15.2.4 Degradation og organfunktion

Degradation af visse stoffer afhænger af bestemte organers funktion (se tabel 4). I sammenligning med raske organer og organer med let funktionsreduktion kan ekstraktionen falde betydeligt i tilfælde af svær organinsufficiens. I andre tilfælde synes degradationen at være ret uafhængig af organets parenkymale funktion. Forklaringen herpå kan være at en væsentlig metabolisk aktivitet er knyttet til

TABEL 4

## Arterio-renal venøs ekstraktionsfraktion for Insulin, C-peptide, Proinsulin og Glucagon

	Insulin		C-peptid		Proinsulin		Glucagon	
	Kontrol- ler	Patienter med nyresygdom	Kontrol- ler	Patienter med nyresygdom	Kontrol- ler	Patienter med nyresygdom	Kontrol- ler	Patienter med nyresygdom
Nyre med højest funktion	0,26 ±0,05	0,21 ± 0,07	0,20 ±0,04	0,20 ±0,05	0,20 ±0,05	0,23 ±0,08	0,55 ±0,07	0,51 ±0,08
Nyre med lavest funktion		0,11 ±0,06 a,b		0,10 ± 0,06 b,c		0,01 ±0,07 b,c		0,31 ± ,07 a,b

Værdierne er opgivet som middelværdi ± SEM

<sup>a</sup> Signifikant forskellig fra kontroller P < 0,02.

<sup>b</sup> Signifikant forskellig fra bedste nyre P < 0,01.

<sup>c</sup> Signifikant forskellig fra kontroller P < 0,05.

Tallene er fra Holst Pedersen et al<sup>165</sup>

endothelcellerne eller til degradation i selve plasmaet, som derved bliver delvist uafhængig af specifikke cellers funktion i et bestemt organ. Et eksempel er hepatisk degradering af atrial natriuretisk faktor (ANF). Hos patienter med cirrose<sup>60,66</sup>, er den hepatiske fjernelse af ANF ikke nedsat, selv om sådanne patienter har reduceret hepatocellulær funktion. Eksempler på andre substanser som degraderes i blodkar er substans P og hyaluronsyre (HA). HA degraderes næsten udelukkende i leverens endothelceller. Ved cirrose er den hepatiske HA-ekstraktion nedsat. Dette skyldes defenestrering af leverendothelet i den cirrotiske lever med efterfølgende restriktion i endotheloptagelse af HA-molekyler, specielt dem med høj molekylvægt. I modsætning hertil er den hepatiske degradation af renin normal hos patienter med cirrose. Renin degraderes også i leverens endothelceller, men da det er et lavmolekylært protein, vil defenestrering ikke repræsentere nogen væsentlig hindring for renindegradering.

Ovenstående betragtninger illustrerer, at en generel forudsigtelse vedrørende ændret degradering i organer med reduceret funktion er meget vanskelig.

### 15.2.5 Rekruttering af ekstraktion

Specielle problemer opstår, hvis man måler en relativt lille ekstraktionsratio under basale forhold, og en efterfølgende stigning i det cirkulerende niveau (f.eks. under intravenøs infusion) viser at ekstraktionsratioen stiger, se tabel 5. Dette er det modsatte af konstant ekstraktionsratio ved 1.-ordens

kinetik og faldende ekstraktionsratio ved 0.-ordens kinetik. Forskellige potentielle forklaringer eksisterer på øget ekstraktion<sup>10</sup>:

1. En høj proteinbinding med selektiv ekstraktion af kun den frie substans kan fremstå som et zero-offset artefakt. Det betyder at en relativt stor (proteinbundet) værdi tillægges alle koncentrationer i ekstraktionsligningen:

$$E = \frac{C_{in\infty} - C_{o\infty}}{C_{in\infty}} = 1 - \frac{C_{o\infty}}{C_{in\infty}}$$

Et par taleksempler:

$$E = 1 - \frac{C_{o\infty}}{C_{in\infty}} = 1 - \frac{95 + 2}{95 + 5} = 0,03 \quad E = 1 - \frac{95 + 10}{95 + 25} = 0,125$$

En efterfølgende stigning i det cirkulerende niveau vil medføre at den proteinbundne fraktion bliver relativt mindre og som følge deraf stiger den beregnede ekstraktionsratio ind til den når en konstant værdi.

2. Hvis det stof der betragtes, både frigøres og ekstraheres i det samme vaskulære område, kan frigivelsen være af næsten samme størrelse som ekstraktionen<sup>75</sup>. Dette giver en lille eller ikke-signifikant nettoekstraktion under basale omstændigheder (eksempler er noradrenalin, substans P og calcitonin gen-relateret peptid). Ved at hæve det cirkulerende niveau kan nettoekstraktionen stige på grund af uændret (eller måske faldende) frigivelseshastighed og en vævsoptagelse, der er proportional med plasmakoncentrationen.
3. Tilstedeværelse af allosteriske metaboliske enzymsteder kan øge den kataboliske hastighed med stigende koncentration (analog med iltoptagelseskurven for reduceret hæmoglobin).
4. Et stof kan i visse tilfælde accelerere dets egen ekstraktion gennem receptormekanismer eller metabolisk opregulering. Et eksempel er adrenalin der i visse tilfælde kan øge dets egen ekstraktion i perifert væv<sup>76</sup>.
5. Blodflowet kan ændre sig og derved ændre ekstraktionsratioen uden ændring i det transkapillære flux af det ekstraherede stof. På den anden side kan rekruttering af kapillærer øge antallet af metaboliske sites, med efterfølgende stigning i ekstraktionsfraktionen.



**TABEL 5**

**Ekstraktionsfraktion (E) og plasmakoncentration af Neurotensin i brachial arterie og cubital vene efter konstant intravenøs infusion af syntetisk Neurotensin (NT 1-13) på seks normale personer**

Infunderet dosis af NT (pmol/kg · time)	Intakt NT (antiserum 759 A4)			NH2-terminal NT (antiserum 72 A9 4)		
	Arterie (pmol/l)	Vene (pmol/l)	E (%)	Arterie (pmol/l)	Vene (pmol/l)	E (%)
<b>Basal</b>	17	14	10	57	48	10
<b>144 min</b>	80 <sup>a</sup>	62 <sup>a</sup>	23 <sup>a</sup>	348 <sup>a</sup>	292 <sup>a</sup>	17
<b>228 min</b>	183 <sup>a</sup>	122 <sup>a</sup>	34 <sup>a</sup>	557 <sup>a</sup>	484 <sup>a</sup>	15

Værdierne er medianer.

<sup>a</sup> Signifikant forskellig fra basale værdier ( $P < 0,05$ ).

### **15.3 Enkeltinjektion-multiindikator teknik**

Multiindikator teknikken anvender injektion af en bolus i det arterielle organindløb fulgt af elektiv blodprøvetagning fra det venøse udløb<sup>77-79</sup>. Denne teknik er blevet udbygget og forfinet af blandt andre Christian Crone og Carl Goresky<sup>10</sup>, se Boks 5.

Ved enkeltinjektion-multiindikator fortyndingsteknikken betjener man sig af injektion af en referencesubstans, som forbliver i blodstrømmen under passagen gennem organet (Figur 15-11). Andre testmaterialer injiceres samtidigt, afhængig af den proces der ønskes undersøgt: typisk en markør for ekstracellulærrummet<sup>121</sup> (f.eks. sukrose eller <sup>51</sup>Cr-EDTA), Figur 15-12. Herudover kan der injiceres en indikator (tracer) for en modersubstans, der degraderes eller omdannes i organet. Teknikken kan også give vigtig information om den transkapillære udveksling af forskellige stoffer, inklusive sådanne der metaboliseres i organet.

### Indikatorfortyndningsteknik og kapillær ekstraktion

Christian Crone, Carl Goresky og Francis Chinard har arbejdet med injektion af indikatorer og tracere i det tilførende blod til forskellige organer med efterfølgende seriel blodprøvetagning fra organvene. Ved betragtning af indikatorkurvens ascenderende del kan ses karakteristiske forskelle afhængig af, om man anvender en passiv intravaskulær markør (f. eks. mærkede erythrocytter, albumin eller T-1824) eller en lav-molekylær tracer, der forlader karbanen med forskellig hastighed afhængig af molekylvægt og andre transportegenskaber.

Såfremt indikatorfortyndingskurverne normeres, dvs. sættes i relation til den mængde af indikator/tracer, der injiceres, vil forskellen på kurven for referencesubstans og kurven for testsubstans udsige noget om den transkapillære ekstraktion af det pågældende stof, se Figur 15-12.

Ekstraktionsfraktionen (som tidligere defineret) kan udvikles som funktion af tiden  $[E(t)]$  på basis af arealet under den intravaskulære referencesubstans og arealet under kurven for testsubstansen. I det ideale tilfælde bør ekstraktionen være højest i starten for herefter at holde sig konstant og falde på det tidspunkt, hvor testsubstansen igen passerer tilbage til karbanen, se Figur 15-13 og Figur 15-14.

Der er en række forhold, der gør at den tidsmæssige udvikling af ekstraktionen afviger fra dette forløb. Interlaminær diffusion i selve karbanen kan illudere ekstraktion, således at visse rene intravaskulære tracere tilsyneladende har en lav ekstraktionsfraktion (såkaldt Taylor-diffusion).

Ved rekruttering eller ændring af permeabilitetsoverflade-produktet under forsøget, kan der ses ret markante ekstraktionsændringer, der ikke nødvendigvis afspejler ændring i den sande kapillære ekstraktion, men snarere ændringer i andre forhold omkring forsøgsopstillingen. Ved omsætning i karbanen (dette gælder for en række bioaktive peptider), diffusion ind i erythrocytterne (eksempelvis hippuran) samt ved transkapillær passage fra interstitiet til karbanen, tilstedeværelse af indikatorer fra tidligere forsøg, glucoseproduktion i vævet, pH ændringer (med ændret fordeling), etc. vil der ligeledes kunne optræde artefakter.

Crone-Goresky-Chinard teknikken er meget elegant, men kræver kontrol af en lang række forhold og kan ved gentagne forsøg være forholdsvis blodkrævende, hvorfor metoden egner sig bedst til mennesker og større forsøgsdyr.

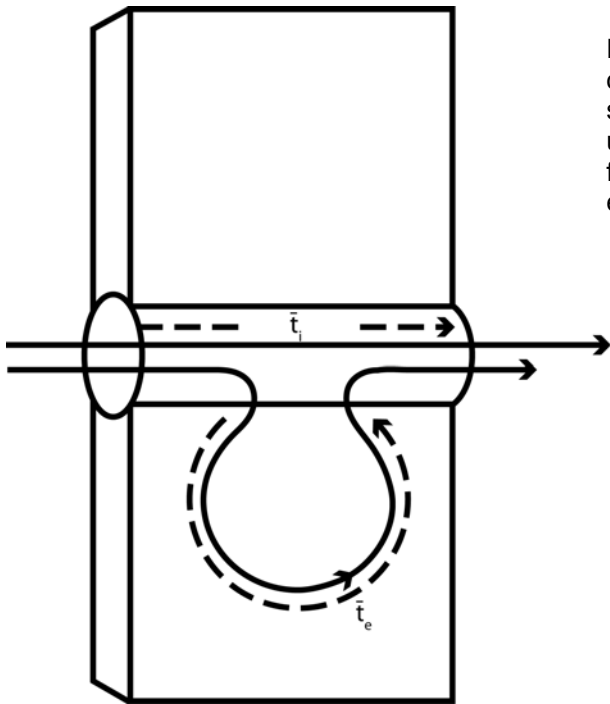


Figur 15-9: Christian Crone (1926 – 1990), dansk læge og fysiolog, videreudviklede den transkapillære indikatorstraktion (Crone-Goresky-Chinard teknikken).



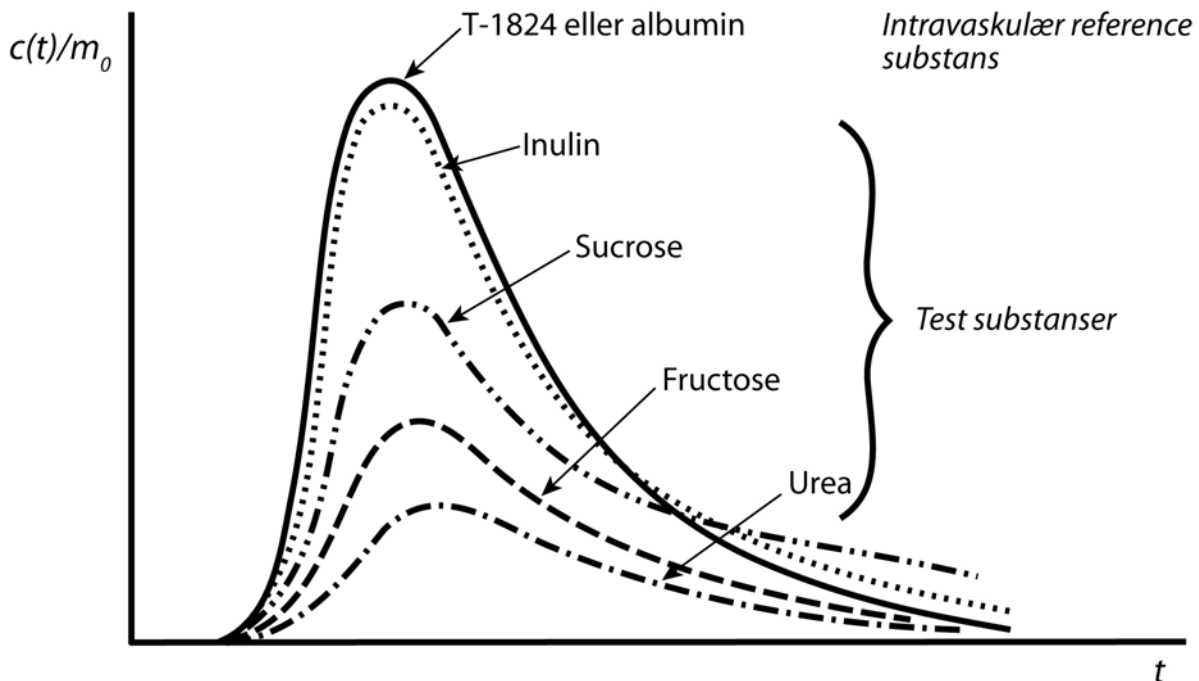
Figur 15-10: Carl Goresky (1932 – 1996), canadisk læge og fysiolog, introducerede multiindikator teknikken og gav en matematisk beskrivelse af transkapillær transport i tid og rum.

Francis Pierre Chinard (1918-), amerikansk læge og fysiolog, der introducerede dynamiske volumenbestemmelser på basis af flow og transittider.

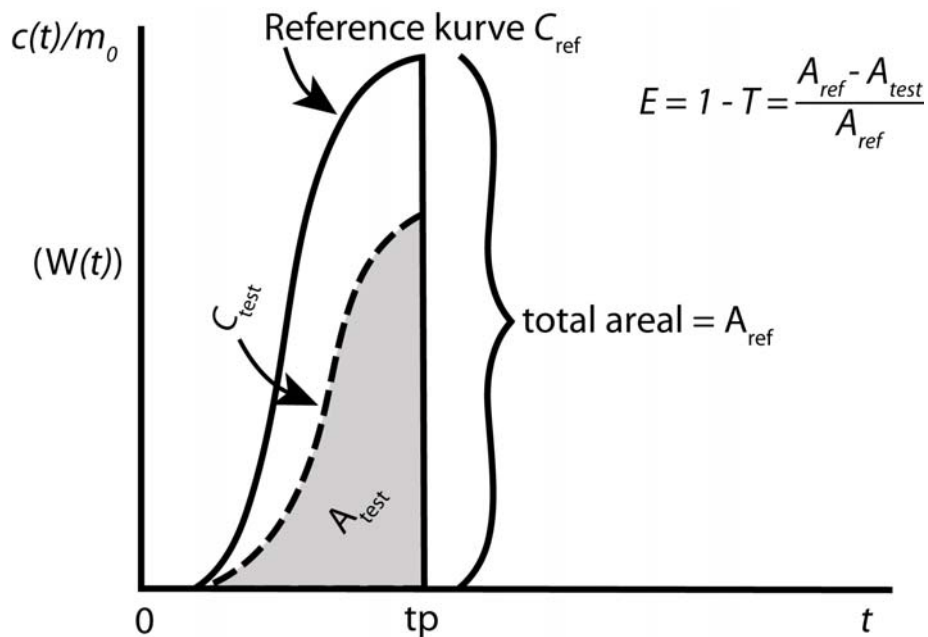


Figur 15-11: Illustration af intravaskulær opholdstid og ekstravaskulær opholdstid. Den samlede transittid for den indikator, der udtræder ekstravaskulært, vil bestå af én eller flere intravaskulære transitter i serie med den ekstravaskulære transit.

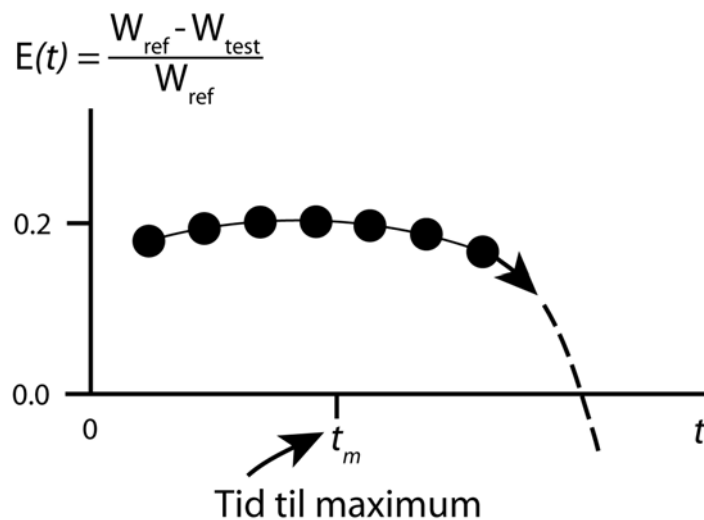
### Udløbs koncentrations-tidskurver



Figur 15-12: Indikatorfortyndingskurver af albumin (intravaskulær referencesubstans) og forskellige mere lavmolekylære stoffer, der passerer gennem kapillærene til interstitialrummet. Inulin er polymer hexose med molekulvægt på 3.000 – 6.000. Sukrose er disakarid med molekulvægt på 324. Fruktose er monosakkarid med molekulvægt på 180, og urinstof har som den mest lavmolekylære substans en molekulvægt på 60. Svarende hertil vil der alene som følge af den forskellige diffusion foregå passage til interstitialrummet med meget forskellig hastighed. I praksis vil kapillærearealerne som oftest være forskellige for de forskellige stoffer, hvorfor tid til maksimum vil være endnu mere forskellige end kurverne viser. Såfremt der ikke foregår nogen omdannelse eller tab af indikator i interstitialrummet vil arealerne for de forskellige kurver være identisk (et forhold der kan være vanskeligt at se med mindre prøvetagningstiden strækkes meget langt).



Figur 15-13: Illustration af Crone-Goresky-Chinard princippet til at bestemme kapillær ekstraktion. Indikatorfortyndingskurverne afbildedes normaliseret op ad Y-aksen (dvs. koncentrationen divideret med den indgivne indikormængde). Herefter vil arealet af referencesubstansen i forhold til arealet af den ekstraherede tracer (testsubstansen) være udtryk for den kapillære ekstraktion. Udviklingen af ekstraktionen som funktion af tiden er illustreret i Figur 15-14.



Figur 15-14: Her ses ekstraktionen ( $E(t)$ ) som funktion af tiden. Ideelt burde det være en vandret linie indtil maksimum for den intravaskulære indikator. Taylor-diffusion, adhærence af indikator til karvæg, manglende opblanding etc. bidrager til at ekstraktionskurven kan afvige mere eller mindre fra det ideelle teoretiske forløb.

Figur 15-15 illustrerer enkeltinjektion-multiindikatormetoden for forskellige indikatorer <sup>69-82</sup>.

Indikatorfortyndingskurverne normaliseres med hensyn til den mængde indikator, der injiceres som bolus. Mærket albumin er egnet som intravaskulær indikator, da det ikke forlader kapillærene i nogen signifikant mængde under en enkelt passage. Albuminets udløbsprofil er betinget af fordelingen af transittider i arterier og vener og kapillærene i hvilke udveksling af materiale finder sted. Up-slope og peak af den ekstracellulære indikatorkurve er langsommere og mindre end den intravaskulære indikator, idet noget af den ekstravaskulære indikator passerer kapillærene og fordeles i interstitialrummet. Den tilbageblevne ekstravaskulære indikator løber gennem kapillærenes vaskulære lumen uden transvaskulær passage. Dele af den indikatormængde som har forladt kapillærene vil senere vende tilbage til disse og blodstrømmen bærer den via venerne til opsamlingskateteret. Den ekstravaskulære indikatorkurve krydser herved den intravaskulære kurve. Hvis der opsamles i tilstrækkelig lang tid, vil al ekstravaskulær indikator medbestemmes (det vil sige at arealerne under de to kurver er lige store). Dette kan være vanskeligt at vise i den intakte organisme på grund af recirkulation af indikator.

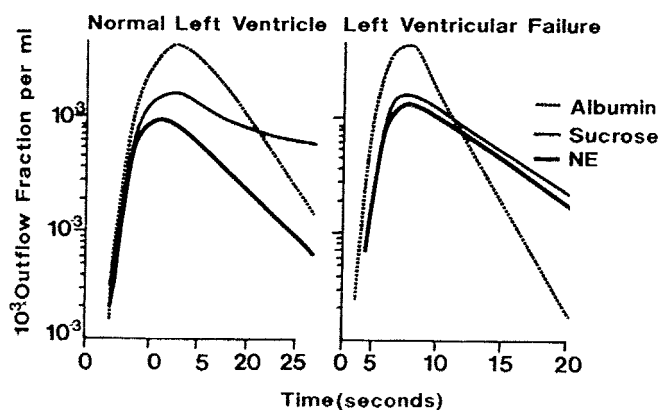


FIGURE 12. Left panel: Normalized coronary sinus outflow curves from a patient with mitral stenosis (normal left ventricular function), and right panel: a patient with aortic stenosis, aortic regurgitation, mitral regurgitation, and left ventricular hypertrophy (left ventricular insufficiency); <sup>125</sup>I-albumin, <sup>14</sup>C sucrose; <sup>3</sup>H norepinephrine (NE). It is seen that a substantial difference is present between the sucrose and NE outflow curves in the patient with normal left ventricle, indicating a major tissue uptake of norepinephrine (redrawn from Reference 82).

Figur 15-15: Outflow-kurver i *sinus coronaris* for albumin, sucrose og noradrenalin (NE). Fra Goresky et al <sup>80</sup>.

Indikatoren af en metabolisk testsubstans behandles på lignende måde i kapillærmembranen, men i interstitialrummet finder yderligere processer sted. Dette betyder at der foregår akkumulering og degradering ved hjælp af metaboliske enzymer og specifikke receptorer. Den del af det pågældende stof, der returneres til kapillæret vil være reduceret på grund af optagelses- og degraderingsprocesser,

hvilket betyder at den metaboliske indikatorkurves areal vil være mindre end den intravaskulære referencekurves. Formen af de forskellige indikatorkurver kan afsløre, at en signifikant del af den metaboliske indikator ikke forlader kapillæret. Yderligere analyse vil imidlertid være påkrævet for at opstille en model for henholdsvis kapillærtransport og de processer der finder sted i det omgivne væv. Denne analyse anvender kinetiske betragtninger i det enkelte kapillær, introduktion af en funktionel beskrivelse af disperseringen af kapillærerne og til sidst en modellering for at approksimere den eksperimentelt forbundne kurve til forskellige modelparametre og i visse tilfælde til forskellige modeller. Den enkelte kapillærmodel vil ofte være en, i hvilket der foregår bidirektionel transport over kapillærmembranen med irreversibel fjernelse fra interstitialrummet ved de ovennævnte receptorer og metaboliske pathways.

Analyse af disse begivenheder kan foretages på kapillærniveau i såvel rum som tid og fører til todimensionelle partiale differentiaalligninger, som må løses samtidig. Den ene ligning omhandler loven om materiens konstans og den anden hastigheden af akkumulering af metabolisk indikator i interstitialrummet. Det er hinsides rammerne af denne oversigt at gå i matematiske detaljer, og læseren henvises til speciallitteratur vedrørende dette <sup>1,77,79,81</sup>, men løsningen vil i almindelighed involvere iterative numeriske metoder. En række betingelser må være opfyldt for at anvende enkeltinjektion-multiindikator outflowdetektion. En væsentlig hindring ved humane patofysiologiske undersøgelser er, at der må placeres et kateter i det arterielle indløb og et kateter i et blandet ækvivalent udløb på det organ, der studeres. Rent principielt er teknikken meget elegant og har bidraget med vigtig information om degradering og vævsoptag af adskillige testsubstanser i lever, hjerte og hjerne.<sup>□</sup>

#### **15.4 Vævsprøvetagningsmetoder**

Analyse af vævsprøver, der tages efter injektion af indikator kan give vigtig information om hovedoptagelsessteder og akkumulering af testsubstanser i de forskellige organer, samt metabolisme i væv og organer<sup>119, 138</sup>. På grund af den invasive natur er denne metode hovedsagelig anvendt på personer, der efterfølgende har fået foretaget kirurgiske indgreb, f.eks. muskelbiopsier, kolesteroloftagelse i aortas intima<sup>83,84</sup>, optagelse i frakturerede knogler og optagelse og degradation i maligne tumorer og hud. Hurtig optagelse af bindevævsmarkør er illustreret i Figur 15-16.

---

<sup>□</sup> Hjemmesiden <http://nsr.bioeng.washington.edu/PLN/Models> viser nogle simuleringer og modelberegninger

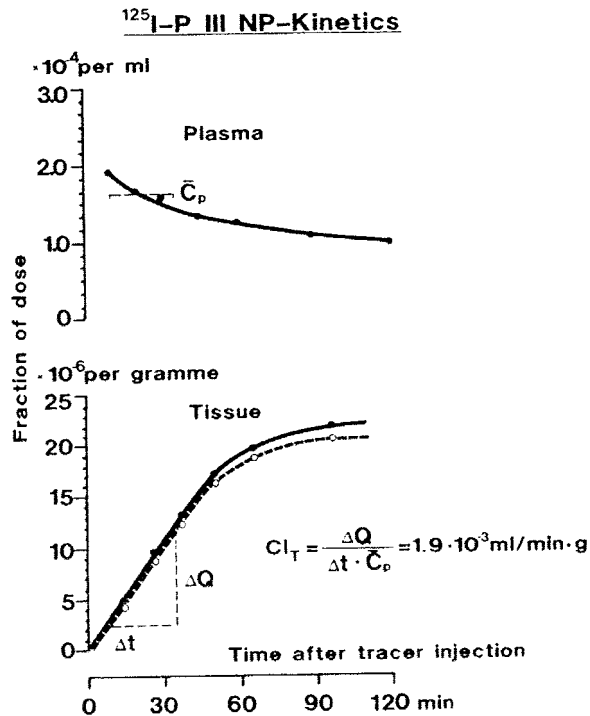


FIGURE 13. Tissue uptake of procollagen III aminoterminal propeptide (<sup>125</sup>I-P III NP) in skin. The plasma concentration is expressed as the fraction of injected tracer dose per milliliter plasma. Tissue uptake shows fraction of tracer in total tissue (solid line) and fraction of tracer in extravascular tissue (dashed line) as obtained by <sup>51</sup>Cr-red cell correction. Note the almost linear initial tissue uptake (from L. T. Jensen et al., unpublished results).

Figur 15-16: P III NP kinetik. Fra Henriksen JH<sup>13</sup>.

Teknikken forudsætter at vævet kan betragtes som en "sink" for den pågældende testsubstans. Det vil sige at tilstedeværelse af akkumulerede metabolitter ikke influerer optageprocessen fra blod og interstitialrum. Herudover kræver denne metode anvendelse af intravaskulære markører (røde blodlegemer eller mærket albumin). En anden forudsætning er, at indikatoren ikke forlader vævet før sufficient prøvetagning har fundet sted. Ved kemisk separation kan et antal metabolitter identificeres og bestemmes på en given tid efter indgift af testsubstans. I tilfælde af hurtige ændringer i plasmakoncentrationen kan de deraf betingede ændringer i vævs- eller organinput kræve en dekonvolutionsprocedure. Det drejer sig om matematiske operationer, der udføres for at rekonstruere en vævskurve, der er ækvivalent med den, som ville ses, hvis plasmakoncentrationen blev holdt konstant ved balanceret infusion<sup>1</sup>. Disse procedurer er ofte vanskelige og bør kun udføres ved hjælp af erfaren kinetiker, idet der er risiko for betydelige artefakter.

## **15.5 Ekskretionsstudier**

Urinudskillelse af metabolitter er blevet undersøgt i stor målestok ved en række farmakokinetiske studier. Væsentlige landvindinger indenfor steroidmetabolisme er muliggjort ved måling af metabolitter i urinen. Dette er også tilfældet ved studiet af metabolisme af catecholaminer. Et væsentligt problem ved kvantitative urinstudier er det forhold at 24-timers kvantitativ urinopsamling er meget vanskelig og ofte behæftet med substantielle fejl på grund af urintab. Ud fra et praktisk synspunkt er det meget vanskeligt selv under strengt superviseret indlæggelse af opsamle al ladt urin. Herudover vil urinretention og inkontinens yderligere vanskeliggøre kvantitativ opsamling af urin. Kvantitativ opsamling af galde er vanskelig og kan kun foretages ved invasive procedurer, hvorfor humane studier, der involverer galdeopsamling, må reserveres til helt specifikke problemer, der ikke kan løses med andre teknikker.

## **15.6 Organeksklusion (stop-flow) teknik**

Måling af helkropsomsætning før og efter udelukkelse af et organ kan vise bidraget af dette organ til den samlede omsætning. Ved dyreeksperimenter er denne teknik anvendt ved studiet af degradation af en række peptider og aminer, f.eks. hypofysepeptider, renin etc.

Den biologiske effekt af stoffer, der injiceres i den systemiske cirkulation sammenlignet med effekten af equimolære injektioner i specifikke organitilløb kan illustrere, hvorvidt der finder degradation sted i det organ, i hvilket det bioaktive stof er introduceret. I denne forbindelse bør det erindres at fordeling til ekstravaskulære kompartments af noget af det injicerede materiale med efterfølgende forsinket re-entry til cirkulationen kan nedsætte det biologiske respons, uden der har været tale om en irreversibel degradation i det pågældende organ. Dette gør denne metode mere eller mindre semikvantitativ.

Resultater fra organeksklusion og organ-bypass teknikker bør altid analyseres meget omhyggeligt på grund af risiko for artefakter og oplagte kinetiske faldgruber. Yderligere kan kirurgisk traume og invasivt stress aktivere forskellige neuroendokrine systemer med øget frigivelse af visse bioaktive substanser, som evt. kan vanskeliggøre tolkningen af resultaterne.

## **16 Måleinstrumenter og -metoder i kinetikken**

Kinetik tager udgangspunkt i måling og analyse af fysiske eller kemiske egenskaber ved stof, som funktion af tiden. I de foregående kapitler er selve måleprocessen kun sporadisk omtalt, men valg af den rette indikator/tracer og analysemetode er afgørende for at opnå brugbare resultater. I det følgende er nogle vigtige måleinstrumenter og målemetoder oversigtsmæssigt beskrevet. For nærmere detaljer henvises til faglitteratur og internet (f.eks. har den engelsksprogede udgave af Wikipedia omfattende artikler om forskellige måleinstrumenter).



Måleinstrumenterne, der anvendes i kinetikken måler ved hjælp af fysiske eller kemiske metoder mængde eller koncentration af en indikator eller tracer i blodprøver, sekreter eller ekskreter. Efter en serie af målinger, kan man ud fra en kinetisk model bestemme systemstørrelser som hastighedskonstanter, flow eller clearance. Man skal "sample" med passende tidsinterval, dvs. målinger skal foretages så hyppigt, at der ikke sker for store ændringer mellem hver måling, og målingerne skal foretages indtil en stationær tilstand er opnået. I de tilfælde, hvor man kan gøre antagelser om forløbet af processerne efter en initial fase (f.eks. et eksponentielt forløb), kan man standse målingerne og ekstrapolere ud fra de foregående målinger.

## **16.1 Prøveskifter**

Prøveskifteren (sometider kaldet "karussel" efter det oprindelige cirkulære design) er ikke et måleinstrument, men et præcisionsværktøj til at udtage blodprøver med et kort og præcist tidsinterval. Prøveskifteren overtog i sin tid det krævende arbejde, det var at udtage manuelle blodprøver, timet af en metronom.

Prøveskifteren består af en kassette (et rack) med op til 60 glas og en rullepumpe, der giver en lille mængde blod (typisk 0,5 ml) i det glas, der aktuelt står ved pumpens udløb. Glassene rykkes en position frem med fast tidsinterval, f.eks. en position pr. sekund, med et præcist urværk. Ved måling af indikatorkoncentrationen i hvert glas kan man fremstille en tidsaktivitetskurve, hvorfra de kinetiske størrelser kan udledes.

Variationen på det udtagne volumen skal selv ved volumina ned til 0,5 ml være under 1 % (SD), således at vejning af prøverne kan undgås.



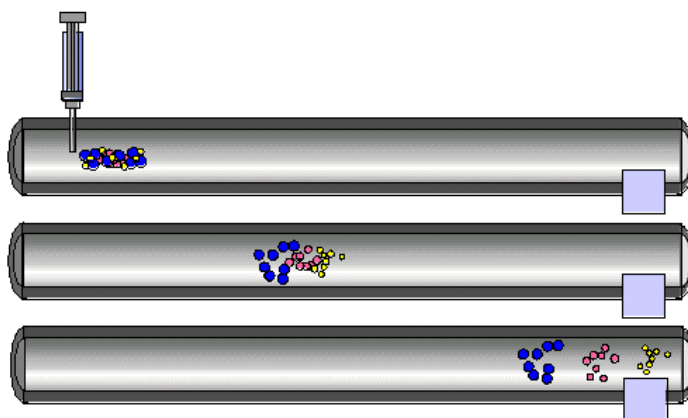
Figur 16-1: Prøveskifter

Et andet design er gennemløbskuvetten, hvor en indikatorkoncentration kan måles kontinuerligt med en vis tidsforsinkelse. Dette er specielt velegnet til situationer, hvor man har en hurtigt forløbende proces, f.eks. ved bestemmelse af arealet under en indikator-koncentrationskurve.

Såfremt transittider skal bestemmes, er det vigtigt både ved anvendelse af prøveskifteren og gennemløbskuvetten, at bestemme katetertransittiden, som beskrevet i kapitel 12.

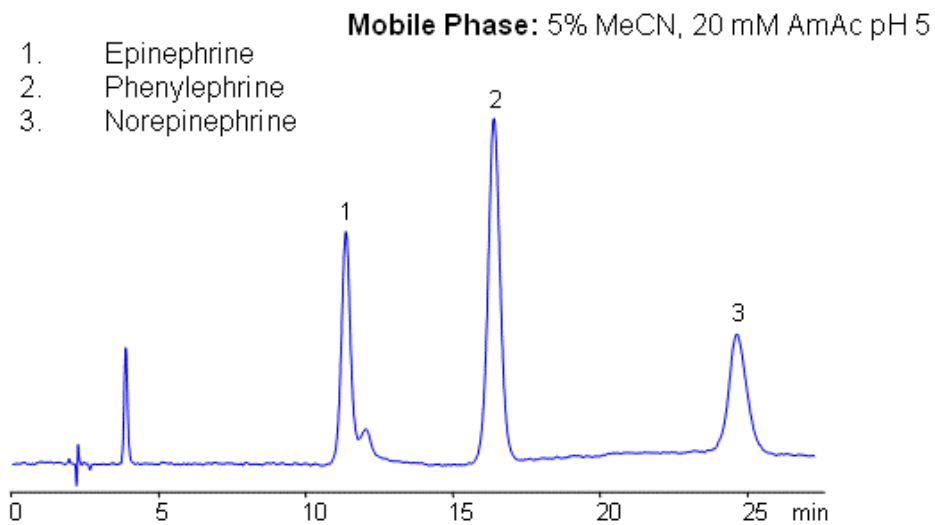
## 16.2 HPLC (High Pressure Liquid Chromatography) og gaskromatografi

HPLC og gaskromatografi er kromatografiske metoder med et meget bredt anvendelsesområde. Alle kromatografimetoder benytter en søjle og en mobilfase, dvs. et opløsningsmiddel eller en gas, og metoderne har til formål at adskille de forskellige stoffragmenter, der forekommer i en prøve.



Figur 16-2: Kromatografisøjle med tre stoffragmenter

Prøven der skal analyseres, blandes med transportmediet og pumpes gennem søjlen, således at forskellige molekyler transporteres med forskellig hastighed i søjlen, afhængig af deres opløslighed i mediet og graden af adsorption til søjlen.



Figur 16-3: Kurve fra HPLC

I HPLC måles på væsker, der under tryk presses igennem en sølje, mens man i gaskromatografi pumper gasser gennem tynde rør, der medfører separation af molekylerne. Detektorenhederne afhænger af de stoffer, der skal måles, og kan bestå af en eller flere af de instrumenter, der er nævnt nedenfor.

### 16.3 *Flouescens*

Flouescerende molekyler udsender lys med en specifik bølgelængde, når de tilføres energi, hvor intensiteten af lysudsendelsen er afhængig af koncentrationen af disse molekyler. Der findes mange forskellige kommercielt tilgængelige molekyler, der kan anvendes til mærkning af blandt andet proteiner, hvor en vigtig markør er green fluorescent protein (GFP) som oprindeligt blev isoleret fra en gøple, og som kan indsættes i celler og proteiner via genmanipulation.

Flouescensscanneren (micro-array detector) er udformet med en lysfølsom plade, hvorpå man anbringer en plade med fordybninger til prøverne. Prøverne eksiteres derefter med lyset fra en laserdiode, med en specifik bølgelængde, der passer til det anvendte molekyle, og intensiteten af det udsendte lys fra prøverne måles.

### 16.4 *Spektrofotometri*

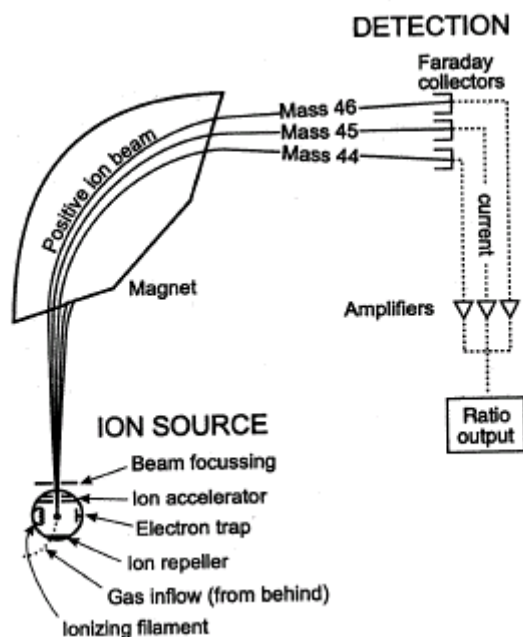
Spektrofotometeret måler hvor meget lys der absorberes, når det passerer gennem en prøve. Lyset fra en ultraviolet eller infrarød lampe passerer prismer og filtre, således at en specifik bølgelængde udvælges. Et eksempel på anvendelse er måling af flow i levervenen ved opsamling af blodprøver

efter injektion af indocyaningrønt (ICG). ICG er et grønt farvestof med kraftig absorption af bølgelængder omkring 800 nm. Den målte absorption af lys er lineært afhængig af koncentrationen af stoffet i plasmaprøven, hvorfor målingen efter kalibrering kan omsættes direkte til en plasmakoncentration.

## 16.5 Massespektrometri

Et massespektrometer består af en ionkilde, et elektrisk felt, et magnetfelt og en detektorenhed. De ioniserede stoffer fra ionkilden accelereres i det elektriske felt, og deres baner påvirkes af magnetfeltet således at tunge ioner afbøjes mindst og lettere ioner afbøjes mest. Detektorenheden er ækvivalent til en fotomultiplikator, men med den forskel, at det er en ion, og ikke en foton, der frigiver elektroner i detektoren.

Massespektrometeret kan anvendes til at måle forholdet mellem tracer mærket med (ikke-radioaktiv) isotop og umærket modersubstans, f.eks. biologiske stoffer mærket med  $^{13}\text{C}$ .



Figur 16-4: Principdiagram for et massespektrometer.

## 16.6 Betatælling

Mange grundstoffer, der indgår i biologiske molekyler, har betaemitterende isotoper. Dette gør dem særligt interessante at anvende til kinetiske studier, idet det er muligt at designe egentlige tracere til en modersubstans. Udfordringen i måling af betastråling er den korte rækkevidde af betapartiklerne. I vand (og væv) er typiske rækkevidder, afhængig af energien, under 1 mm. Dette løses ved enten at

anvende fotografisk film i kontakt med det radioaktivt mærkede væv (autoradiografi, kan kun anvendes i dyreforsøg eller ved biopsier) eller at opløse den radioaktivt mærkede prøve i en scintillationsvæske. Scintillationsvæsker er organiske opløsningsmidler, der udsender lys ved bestråling, og på grund af den tætte kontakt til de radioaktive isotoper er betapartiklernes begrænsede rækkevidde af mindre betydning. Betatælleren måler lyset fra scintillationsvæsken og består af to fotomultiplikatorrør koblet til elektronik, der fremstiller et spektrum for betastrålingen. For at minimere støj, måles kun på pulser, der samtidig dannes af de to fotomultiplikatorrør. For betapartikler, der udsendes med hastigheder nær lysets, skal man tage højde for, at der kommer ekstra lys fra Čerenkov-stråling. Čerenkov-stråling er blå lys, der opstår, når hurtige ladede partikler nedbremses til hastigheder under lyshastigheden i vand.

Typiske isotoper, der anvendes i betatællingen, er  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$  og  $^{24}\text{Na}$ , der alle er biologisk relevante grundstoffer.  $^{24}\text{Na}$  udsender både betastråling og højenergetisk gammastråling og har en kort halveringstid (15 timer), og kræver derfor særlig omtanke når betatællingen planlægges.

## **16.7 Gammatælling**

Gammatælleren anvendes til måling af stoffer der er mærket med isotoper, der udsender gammastråling eller røntgenstråling. Selve detektorenheden består af et NaI(Tl)-krystal tilkoblet et fotomultiplikatorrør, som leverer en strømpuls til en forstærker. Det forstærkede signal omsættes til et energisignal, idet pulshøjden er proportional med gammafotonens energi. Antallet af pulser indenfor et fastlagt energivindue tælles i en forudbestemt tid, eller til et bestemt antal counts, hvorved den relative radioaktive ”mængde” i counts pr. minut bestemmes. I de fleste tilfælde tælles, ud over prøverne, en eller flere standarder og en baggrund (blind-prøve), som anvendes til at omsætte den relative måling til en størrelse, der kan anvendes i videre beregninger, f.eks. med enheden MBq/ml. En udfordring ved tælling af patientprøver, er fænomenet dødtid, som opstår, når prøvens aktivitet er så stor, at pulserne fra detektorenheden overlapper. Dødtid fører til lavere målte counts end det reelle, men moderne gammatællere kan automatisk korrigere counts. Dog bliver korrektionen i stigende omfang unøjagtig ved stigende tællehastighed.

Gammatælleren kan være et enkeltstående, manuelt betjent instrument, eller være forsynet med en mekanisk enhed, der kan håndtere et større antal prøver automatisk.



Figur 16-5: Gammatæller med automatisk prøveskifter.

I modsætning til betaemittere, er gammaemittere sjældent ækvivalente med grundstoffer, der kendes fra biologiske molekyler. De hyppigst anvendte er  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{58}\text{Co}$ ,  $^{75}\text{Se}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  og  $^{131}\text{I}$ .

## 16.8 NMR og fMRI

Magnetisk ressonans er det fænomen, at visse atomer kan ”ensrettes” med et kraftigt magnetfelt og påvirkes med en radiobølgeimpuls af en bestemt frekvens, der vender orienteringen af atomerne. Efter påvirkning udsender atomerne en radioimpuls, der kan måles af en spole. Forskellige atomer påvirkes af forskellige frekvenser, således at man i NMR (nuclear magnetic ressonance) ved at ændre frekvensen kan bestemme indholdet af forskellige stoffer i en prøve eller levende væv.

Ved MR (magnetisk ressonans, engelsk MRI, magnetic ressonance imaging) anvendes en frekvens, der specifikt påvirker brint, hovedsagelig i form af vand. Ved et særlig arrangement af spoler (gradientspoler) kan man danne et tredimensionalt billede af kroppen. Ved funktionel MR (fMRI) bestemmes flow eller perfusion i organer, specielt hjernen, ved at måle hvordan signalet ændres, når et kontraststof fordeles i perfunderede områder.

Man anvender enten direkte et kontraststof som Gd-DTPA, eller udnytter, at forholdet mellem oxyderet og reduceret jern ændres ved flowændringer, hvorved hæmoglobin bliver en indikator. En

tredje metode udnytter, at man med radioimpulser kan ensrette vand før det løber ind i et organ, hvorved dette ”mærkede” vand bliver en indikator.

## **16.9 Gammakamera**

Man kan under visse betingelser anvende gammakameraet til bestemmelse af kinetiske størrelser. Udfordringen er her, at dæmpning af strålingen varierer meget fra forskellige områder af kroppen, specielt ved lavenergetiske isotoper, at organer overlapper hinanden og at input til organer ikke er momentane.

I mange situationer vil man, i stedet for at bestemme kinetiske størrelser, beregne relative værdier, som f.eks. ved bestemmelse af uddrivningsfraktion (EF) ved hjerte- og galdeblæreundersøgelser, eller bestemme parametre ud fra kurver, såsom tid til maksimum ved renografi.

Man skal ved anvendelse af gammakameraet til kinetiske problemstillinger gøre sig nogle overvejelser om, hvilke optagemåder der skal anvendes, og hvilke korrektioner der er nødvendige, afhængigt af den ønskede nøjagtighed.

### **16.9.1 Planar, statisk optagelse**

Ved den planare, statiske optagelse optages med et eller flere (normalt to) gammakamerahoveder i løbet af en fastsat tid eller til et fastsat antal counts. Metoden forudsætter, at der ikke sker væsentlig omfordeling af traceren i løbet af optageperioden, i hvert fald i den region man er interesseret i. Ved indtegning af ROIs (regions of interests) og kopiering af disse til samtlige scintigrammer, opnår man counts pr. minut som funktion af optagetiden, og disse kan evt. afbildes som grafer. Ved kortlivede isotoper skal counts henfaldskorrigeres, og der udføres evt. andre korrektioner som beskrevet senere.

Optagetid og matrixstørrelse bestemmes dels ud fra den ønskede nøjagtighed af counts pr. pixel, dels ud fra praktiske hensyn til varighed af målingen, patientbevægelse og sporstoffets dynamik.

### **16.9.2 Planar, dynamisk optagelse**

Hvis der sker en hurtigere ændring af fordelingen af sporstoffet, vælger man dynamisk optagelse frem for statisk. Overvejelserne er de samme, som ovenfor, men en dynamisk optagelse gør processeringen lettere, f.eks. ved beregning af tidsaktivitetskurver. Til gengæld begrænses gammakameraet til kun at kunne måle én patient i måleperioden, mens man ved statisk optagelse kan skifte mellem patienter, forudsat at tidsintervallerne er store nok.

### **16.9.3 SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography)**

Ved SPECT-optagelse optages planare optagelser fra forskellige vinkler rundt om patienten og i den efterfølgende processering rekonstrueres optagelserne i saggitale, coronale og transversale snit. I rekonstruktionen anvendes enten filtreret tilbageprojektion (FBP), eller iterative metoder, normalt OSEM (ordered subset estimation maximation).

I forhold til planare optagelse, har de rekonstruerede snit en højere opløsning. Problemet med overlappende organer eksisterer ikke i de rekonstruerede snit, mens det kan være en udfordring at genkende strukturer ved gennemsyn af enkelte snit. Dette har ført til udvikling forskellige visualiseringsmetoder, som fremstiller organerne i tre dimensioner.

### **16.9.4 Helkropscintigrafi**

De hidtil omtalte optagemåder måler alle på et område, der svarer til detektorstørrelsen. Skal man redegøre for et radioaktivt stofs fordeling i hele organismen, må man enten sammensætte optagelser fra forskellige positioner, eller foretage en helkropsscanning, hvor lejet bevæger patienten mellem gammakameraet hoveder. Helkropsscanningen udføres enten som et antal optagelser med faste leje-positioner, der sammensættes, eller ved kontinuerlig lejebevægelse (som dog starter med en statisk optagelse for at sikre samme optagetid langs hele scanningsretningen).

### **16.9.5 Baggrundskorrektion**

De fleste radioaktive lægemidler har en uspecifik optagelse og fordeling i kroppens organer, hvilket i praksis betyder, at de vævsområder, man er interesseret i, er overlejret med stråling fra overlappende og tilstødende vævsområder. Ved planare optagelser og helkropsscanning kan man ikke direkte bestemme baggrundsaktiviteten i et vævsområde, men må estimere denne ud fra en måling på et nærtliggende område. F.eks. kan man estimere baggrundsaktiviteten for nyrerne ved renografi og nyrescintigrafi med en måling i et areal tæt ved hver nyre. Baggrundsaktiviteten fratrækkes den relevante aktivitet efter korrektion for forskelle i arealstørrelse.

### **16.9.6 Dæmpningskorrektion**

Strålingen fra patienten spredes og absorberes i patienten selv og dennes omgivelser i varierende grad inden den når detektoren. Dette betyder, at dybtliggende områder bidrager relativt med færre counts, end områder nærmere detektoren. Man kan delvist korrigere for dette ved planare optagelser ved at optage to modstående scintigrammer og beregne de korrigerede counts som den geometriske middel for hver pixel. Teoretisk er korrektionen kun valid for punktkilder omgivet af ensartet væv, men



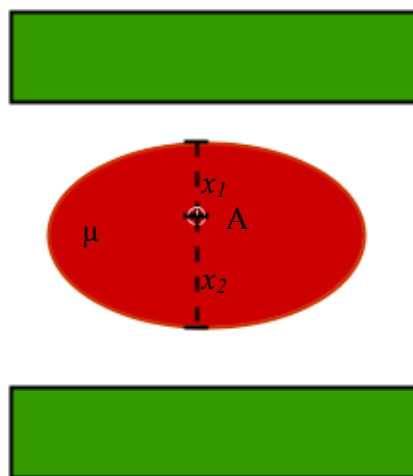
metoden viser sig at fungere i praksis også ved udbredte kilder<sup>167</sup>, specielt ved en radioaktiv indikator med specifikt optagelse. Metoden er ikke præcis ved indikatorer, der optages i flere overlappende organer<sup>168</sup>.

I figuren nedenfor er vist et punktkilde med aktiviteten  $A$  i dybden  $x_1$  (og dybden  $x_2$  set fra den nederste detektor).

$$gm = \sqrt{Ae^{-\mu x_1} Ae^{-\mu x_2}} = \sqrt{A^2 e^{-\mu(x_1+x_2)}} = Ae^{-\mu(x_1+x_2)/2}$$

hvor  $\mu$  er dæmpningskoefficienten i  $\text{cm}^{-1}$  og  $T = x_1 + x_2$  er kroppens tykkelse.

Da tykkelsen  $T$  og dæmpningskoefficienten  $\mu$  indgår i formlen, kan man ikke umiddelbart sammenligne områder, hvor kroppen har forskellig tykkelse eller forskellige dæmpningskoefficienter.



Figur 16-6: Principskitse med to detektorer (grønne) og et snit gennem abdomen (rød). Se teksten for detaljer.

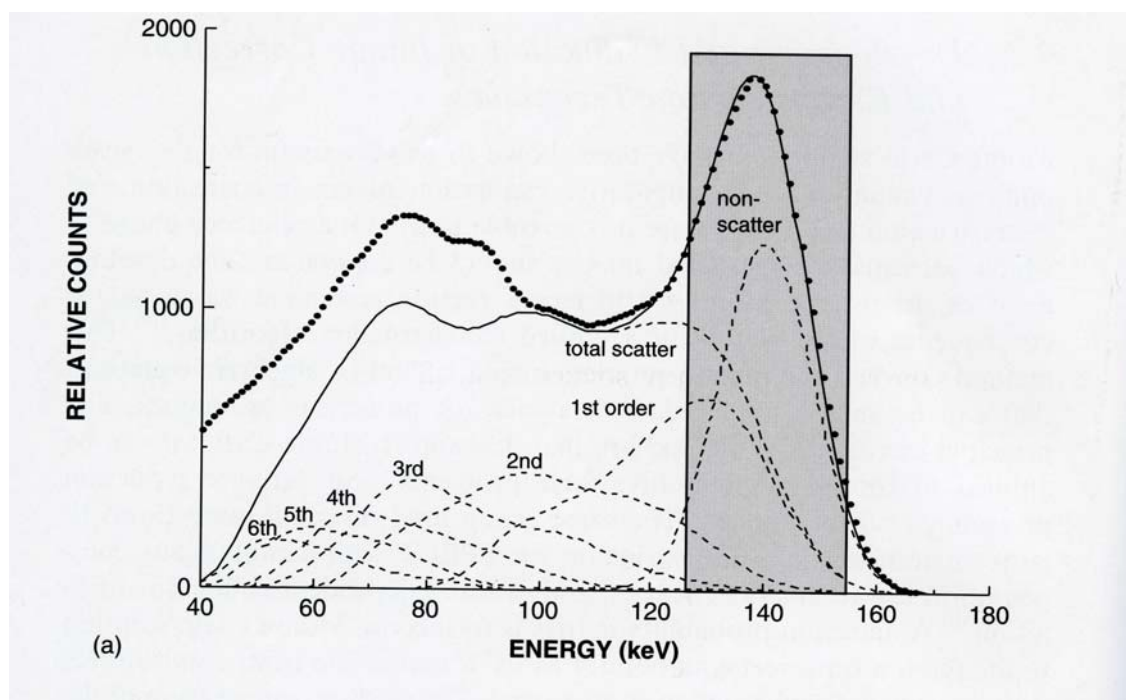
Ved beregning af geometrisk middel kan tællestatistikken i den punktvis metode kan være så ringe at visse områder beregnes til nul, selvom der er mange counts i det ene synsfelt, hvilket naturligvis er forkert. Man kan i stedet vælge at beregne den geometriske middel for modsvarende arealer på de to billeder, i stedet for hver pixel. Disse to måder vil ikke give eksakt de samme resultater, men man må i det konkrete tilfælde vurdere, hvilken metode, der giver de bedste resultater.

En mere nøjagtig korrektion for dæmpning kan udføres for SPECT-optagelser, hvis man har adgang til CT eller anden transmissionskilde, hvorudfra man kan bestemme dæmpningen i hver volumenelement. CT-scannere skalerer billederne i Hounsfield-enheder, som kan omsættes til dæmpningskoefficienter ( $\mu$ ).

Samtidig SPECT- og CT-scanning giver mulighed for dæmpningskorrektion i én arbejdsgang, mens man skal benytte special-software til at justere positionen af SPECT og CT, hvis CT er optaget på en separat scanner.

### 16.9.7 Andre korrektioner

Korrektion for spredt stråling, scatter-korrektion, udføres for at reducere støj i billedet og korrigere antallet af counts. Som vist på figuren (simulerede data) er en stor del af spektret domineret af spredt stråling. I praksis udføres korrektion oftest ved at anbringe et mindre vindue ved lavere energi end hovedvinduet. Dette scatter-vindue vil overvejende indeholde counts fra spredt stråling og counts herfra fratrækkes counts fra hovedvinduet.



Figur 16-7: Simulering af spredt stråling (scatter), total og primær spredning, samt spredning af højere orden.

Ved optagelser med to isotoper skal man tage hensyn til spill-over, dvs. at energien for compton-spredt stråling fra den ene isotop overlapper energivinduet for den anden isotop. For de fleste isotoper vil der kun være spill-over den ene vej, hvilket er relativt nemt at korrigere for. For at finde en korrektionsfaktor, må man foretage et antal målinger, hvor der kun gives isotopen med den højeste energi, men med måling i både det lave og høje energivindue. Korrektionsfaktoren bestemmes da som forholdet mellem counts, der tælles i det lave vindue, og counts der tælles i det høje vindue.

Har man spill-over begge veje, må man beregne korrektionen som to ligninger med to ubekendte.

## 17 Konklusion og afsluttende bemærkninger

Formålet med denne fremstilling har været at beskrive kinetiske principper ved eksempler fra transport, udveksling, metabolisme og udskillelse af stoffer og opløste substanser. Disse processer optræder mellem organismens organer, rum og det cirkulerende medium samt mellem organismen og omgivelserne.

Opstillingen af en kinetisk model vedrørende flow og omsætning bør gøres så specifik som mulig for at løse et konkret problem, f.eks. omsætning af et bioaktivt stof. Nogle gange kan flere modeller (kompartmental, non-kompartmental, iterative metoder etc.) give en lige adækvat beskrivelse af den proces der studeres. I sådanne tilfælde kan forskellige tilgange belyse forskellige aspekter af processen og dermed give supplerende information. I andre tilfælde bør en specifik teknik vælges selv om andre teknikker og metoder rent teoretisk kan anvendes. En specifik teknik skal baseres på forudsætninger, systembegrænsninger, flowafhængighed, prøveintervaller og prøvetagningssteder. Brug af testmateriale i biologisk aktive doser versus radioaktivt mærkede indikatorer/tracere bør overvejes meget nøje.

Skønt radioaktive stoffer har domineret kinetikken gennem de sidste 50 år, så udvikles stabile isotoper, farvestoffer, kontraststoffer og andre tracere anvendt til signaltransduktion m.v. i stadig større omfang. De biologiske systemer bliver, som det vil forstås af denne oversigt, tiltagende komplekse med involvering af mange sub-processer. Dele af disse helt ned på det cellulære og sub-cellulære (molekylære) niveau udgør en stor udfordring med krav om yderligere udvikling og nytænkning. Et forhold dagens meget stærke computere med komplekse iterative programmer og numeriske løsninger med kvantitativ billeddannelse tillader.

Ingen nok så avanceret eller sofistikeret kinetisk analyse kan erstatte en tilbundsgående biologisk vurdering af de processer som studeres. Specielt under patofysiologiske forhold kan organinsufficiens eller ændret metabolisme have væsentlig indflydelse, ikke kun på størrelsen af de kinetiske variable (blodgennemstrømning, metabolic clearance, halveringstid, fordelingsvolumen, residualtid mv.), men også på selve det kinetiske system (f.eks. det totale antal af kompartments, tilstedeværelse af flow-limitering, shunts, ændret kapillærudveksling, diffusive barrierer og alternative elimineringsveje). Alle disse forhold bør tages i betragtning ved valg af kinetisk model.

Den samlede proces omkring løsning af kinetiske problemer involverer ofte en kombination af mange discipliner, som må afbalanceres med omtanke. En række basale tracerkinetiske problemer er gennemgået, mange er udladt af pladshensyn. Selvom matematiske formler er strøet overalt, har det været tilstræbt at begrænse anvendelsen af disse til et minimum. Det bør her erindres, at kinetik selv på et meget begrænset niveau, er umuligt uden anvendelse af et vist mål af matematik. Der er derfor i det følgende matematikappendix givet en beskrivelse af en række matematiske principper anvendt i denne fremstilling.

I en række situationer kan man komme til at beregne kinetiske variabler forkert, selvom formelapparat, data og selve udregningerne tilsyneladende er rigtige. Ligeledes vil en dimensionsanalyse ikke altid afsløre, at man er på forkert spor. En klassisk fejl opstår, såfremt man sammenblander udløbs- og residualdetektion. I mange tilfælde vil det være oplagt, hvad der er hvad. I andre er det langt fra så klart. En plasmaprøve kan således være udtryk for udløbet (hvad det typisk vil være, såfremt der udtages fra en arterie eller fra et kateter placeret i en organvene). I andre tilfælde vil en plasmaprøve være repræsentativ for hele plasma/blodvolumenet og således repræsentere residualdetektion her. Ved måling med eksempelvis gammakamera over en legemsdel (f.eks. thorax eller abdomen) vil der typisk være tale om typisk residualdetektion eller partiel residualdetektion. Såfremt man med gammakameraet måler over et lille karafsnit (*aorta abdominalis*), vil der være tale om en dataopsamling, der i høj grad nærmer sig udløbsdetektion.

Her skal som eksempel omtales en beregning, hvor man ved bolusinjektion af en indikator i det centrale kredsløb og udløbsdetektion i perifer arterie kan beregne, at middeltransittiden er 23,3 sek. ved integration af den normerede og tidsvægtede koncentrationskurve. Såfremt man (fejlagtigt) opfatter den samme kurve som en residualdetektion og beregner middeltransittiden ud fra en areal/højderatio, vil man i det konkrete tilfælde fejlagtigt bestemme middeltransittiden til 11,6 sek. Begge tal er af samme størrelsesorden og inden for det biologisk plausible, men kun det førstnævnte tal er korrekt. Der eksisterer ikke nogen biologisk meningsfyldt tolkning af sidstnævnte tal, der i bund og grund er forkert, byggende på en fejlagtig formelanvendelse.

Som andet eksempel kan nævnes plasmakoncentrations-tidskurven af  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  ved bestemmelse af GFR. Såfremt middeltransittiden bestemmes ud fra integralet af den normerede og tidsvægtede kurve fås en værdi på 108,9 minutter. Anvendes omvendt areal/højdemetoden fås en værdi på 34,2 minutter. I dette tilfælde er der en biologisk meningsfyldt tolkning af begge middeltransittider. Den førstnævnte refererer til middeltransittiden i organismen som helhed. Den biologiske tolkning heraf er den tid, det gennemsnitlige  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  molekyle opholder sig i organismen fra den intravenøse injektion til det er

filtreret i glomerulus (det valgte eksempel er fra et barn). Det andet tal refererer til middellopholdstiden af indikator i plasmavolumenet. Dvs. hver gang et  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  molekyle ekstraverserer til interstitset, stopper tidsmålingen for at blive gentaget som en ny tidsmåling, når indikatormolekylet vender tilbage til plasmavolumenet, hvor tidsmålingen igen stopper ved næste ekstraversering til interstitis eller den ultimative filtrering i nyrenes glomeruli. Ratioen mellem middeltransittiden i den samlede organisme og middellopholdstiden i plasma vil være udtryk for plasmavolumnets andel i det samlede ekstracellulære volumen. I dette eksempel er der altså tale om to forskellige biologisk meningsfyldte middeltransittider, der opnås ved anvendelse af de to formler. Det er indlysende, at det korrekte resultat (ligeledes som fordelingsvolumen = middeltransittid multipliceret med clearance) vil være betinget af, at de korrekte tal anvendes. Også her er værdierne af nogenlunde samme størrelsesorden, har samme enhed og begge intuitivt biologisk plausible.

I andre situationer er den biologiske og måletekniske virkelighed således, at det kan være svært at afgøre, om der foreligger en blanding af residual- og udløbsdetection, eller overvejende det ene eller det andet. Eksempel herpå er, når PET-, SPECT- eller CT-skanning anvendes over et begrænset vævsområde indeholdende store kar, der, såfremt det drejede sig om et regulært tværsnit, ville blive betegnet som udløb (eller gennemløb), så kan den praktiske virkelighed ofte dække over en kombination, hvor den kinetiske virkelighed må beskrives som en blanding af de to kinetikformer eller som en tredje mere empirisk approksimation. Eksempel herpå er den tidligere nævnte hybride overførselsfunktion, der ved integration i det samlede tidsinterval ikke har et endeligt integral, men som for praktiske formål alligevel beskriver sammensætningen af transittider ganske godt og robust. Dette svarer til, at spredningskonceptet, der er knyttet til den normale fordeling, også ofte med ganske stor succes kan anvendes ved moderat asymmetriske og skæve fordelinger.

I dag vil anvendelsen af numerisk tilgang med stærke regnemaskiner af typen PC eller MAC hurtigt kunne iterere store datamængder og bibringe løsninger på selv meget komplekse kinetiske problemer, der tidligere bedst lod sig illustrere med analoge computere. Funktionelle billeder og 3D-simulering af forholdene ved ændring af enkelte variable samt illustrering af de intervaller, hvor der kan indtræde deterministisk kaos ved både enkle og mere komplicerede modeller er meget slående. Ligeledes den billedmæssige illustration af ikke-lineær kinetik ved f.eks. receptor-stimulation og cellulære processer, hvor mætningsfænomener ofte indtræder. Dette betyder imidlertid ikke, at man er hjælpeløs ved computersvigt og resultater, der åbenlyst strider mod den biologiske virkelighed. I disse situationer vil simplere kinetiske betragtninger, evt. hjulpet af mere primitive regnemaskiner, ofte bidrage til problemløsning under forudsætning af en konstruktiv modeltilgang og forståelse af den

tilgrundliggende kinetik. Andre oplagte eksempler, hvor en praktisk, pragmatisk tilgang kan være relevant er ”håndregning” af  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA-clearance på et barn og udredning af minutvolumen, hvor computerne svigter af den ene eller anden grund. Alternativet hertil vil ofte være fornyet undersøgelse med den belastning og de ulemper, dette måtte medføre.

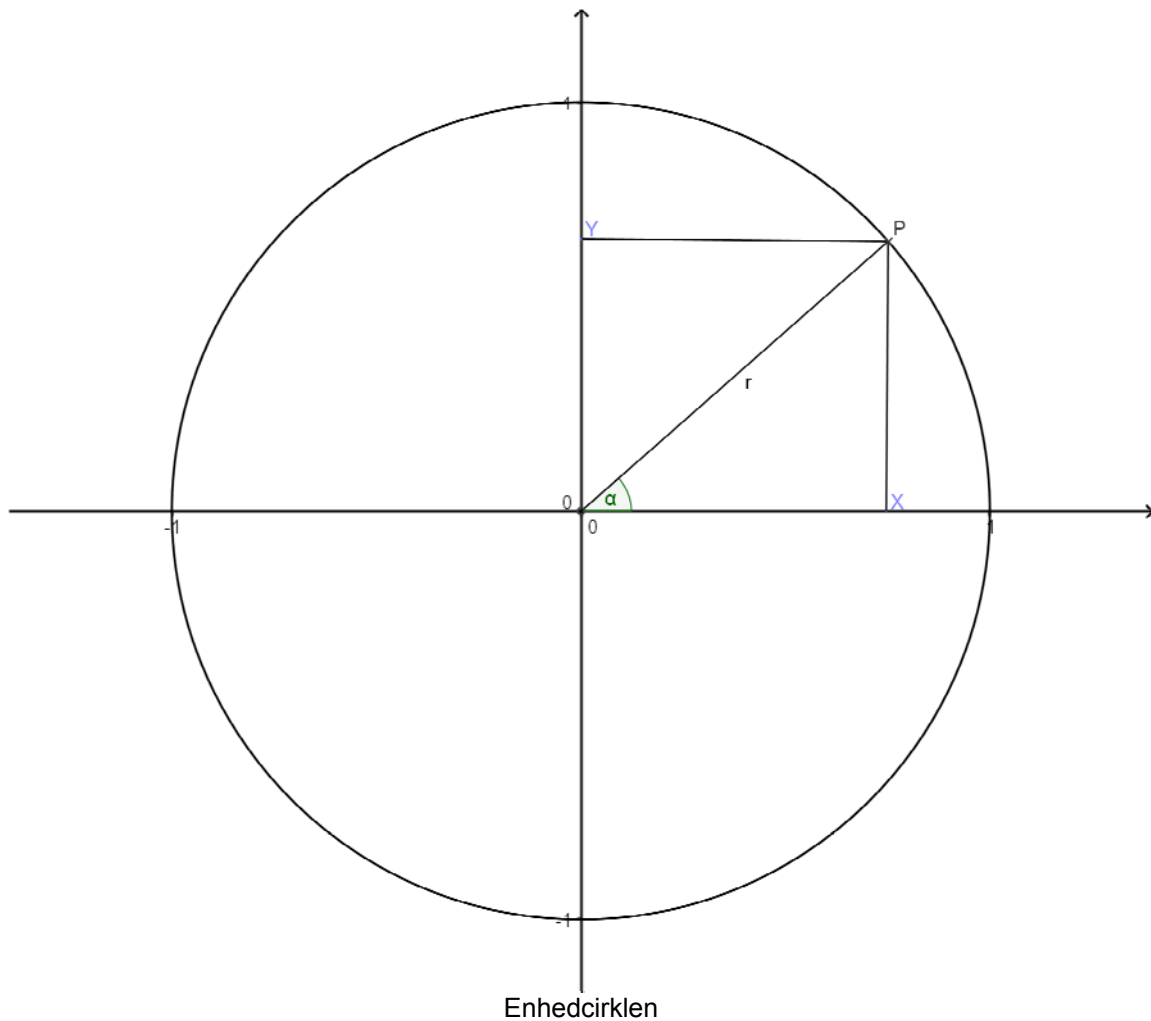
En kinetisk forståelse giver indsigt i grundlaget for en række diagnostiske metoder og specielt i deres begrænsning. Ved rutinemæssig og standardiseret anvendelse af en række metoder kræves ikke aktiv ”kinetisk tankevirksomhed” ved den praktiske og konkrete udførelse af disse. Såfremt der indtræder afvigelser fra det planlagte, patienten lider af andre sygdomme, hvor der eksempelvis er markante ændringer i flow eller permeabilitet, eller ved svært reduceret eller skævt fordelt organfunktion, kan det være relevant at gøre sig betragtninger, der involverer en kinetisk løsningsmodel.

Ved metodeudvikling og omlægning af procedurer vil en kinetisk indsigt ofte være særdeles relevant. Ved madlavning kan man analogt komme et langt skridt hen ad vejen ved at følge en standardiseret og detaljeret ”kokebog”. Ved udvikling af nye retter, menusætning, rationalisering m.v. er det ikke nok blot at følge en kokebog – (og slet ikke, såfremt man vil have prædikatet ”mesterkok”!). Ved mange forskningsprojekter inden for klinisk fysiologi og nuklearmedicin og det, der internationalt betegnes ”Clinical Investigation”, indgår kinetiske løsningsmodeller i større eller mindre udstrækning fra praktiske detaljer i mindre væsentlige delelementer til helt afgørende og gennemgribende fundamentale forhold i alle faser, hvorfor omfanget af den kinetiske involvering selvfølgelig må tilpasses de aktuelle forhold.

## 18 Appendix 1 - Matematik

### 18.1 Trigonometriske funktioner

En cirkel placeret i et koordinatsystem, med centrum i  $x=0, y=0$  og radius,  $r=1$ , som vist i tegningen nedenfor, kaldes for enhedscirklen. Linjen med vinklen  $\alpha$  skærer enhedscirklen i punktet  $P=(X,Y)$ .



De trigonometriske funktioner sinus (sin) og cosinus (cos) kan defineres ud fra enhedscirklen:

$$X = \cos(\alpha)$$

$$Y = \sin(\alpha)$$

hvor vinklen  $\alpha$  enten angives i grader ( $^\circ$ ) eller i radianer (rad). Grader er en arbitrær inddeling af cirklen, hvor  $1^\circ$  svarer  $1/360$  af cirkelens omkreds, mens radianer er længden af cirkelbuen fra x-aksen ( $0-2\pi$ ) til punktet P. Man omregner mellem radianer og grader efter formlen

$$\text{rad} = \frac{2\pi}{360} \text{ grader} = \frac{\pi}{180} \text{ grader}$$



Sinus og cosinus er periodiske funktioner, med periode  $2\pi$ , dvs. funktionsværdierne i intervallet  $0-2\pi$  gentages for større vinkler og negative vinkler, således at

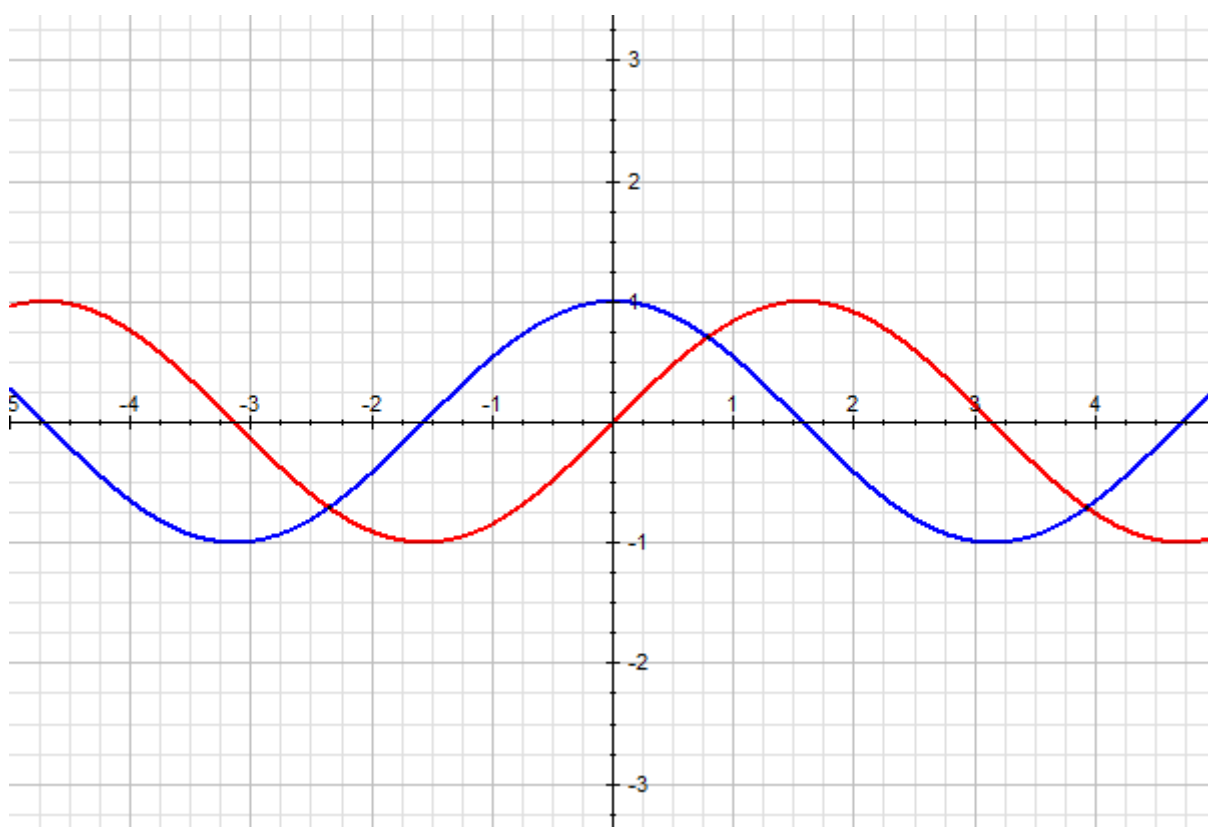
$$\cos(\alpha) = \cos(\alpha + n \cdot 2\pi)$$

$$\sin(\alpha) = \sin(\alpha + n \cdot 2\pi)$$

med  $n$  et vilkårligt heltal.

Sinus og cosinus anvendes i den klassiske trigonometri til geometriske beregninger, f.eks. landmåling (triangulering), men er endvidere vigtige funktioner til beskrivelse af svingninger, f.eks. elektromagnetiske bølger.

I figuren nedenfor er vist graferne for sinus og cosinus, hvor x-aksen er i radianer.



Figur 18-1: Blå kurve: cosinus. Rød kurve: sinus

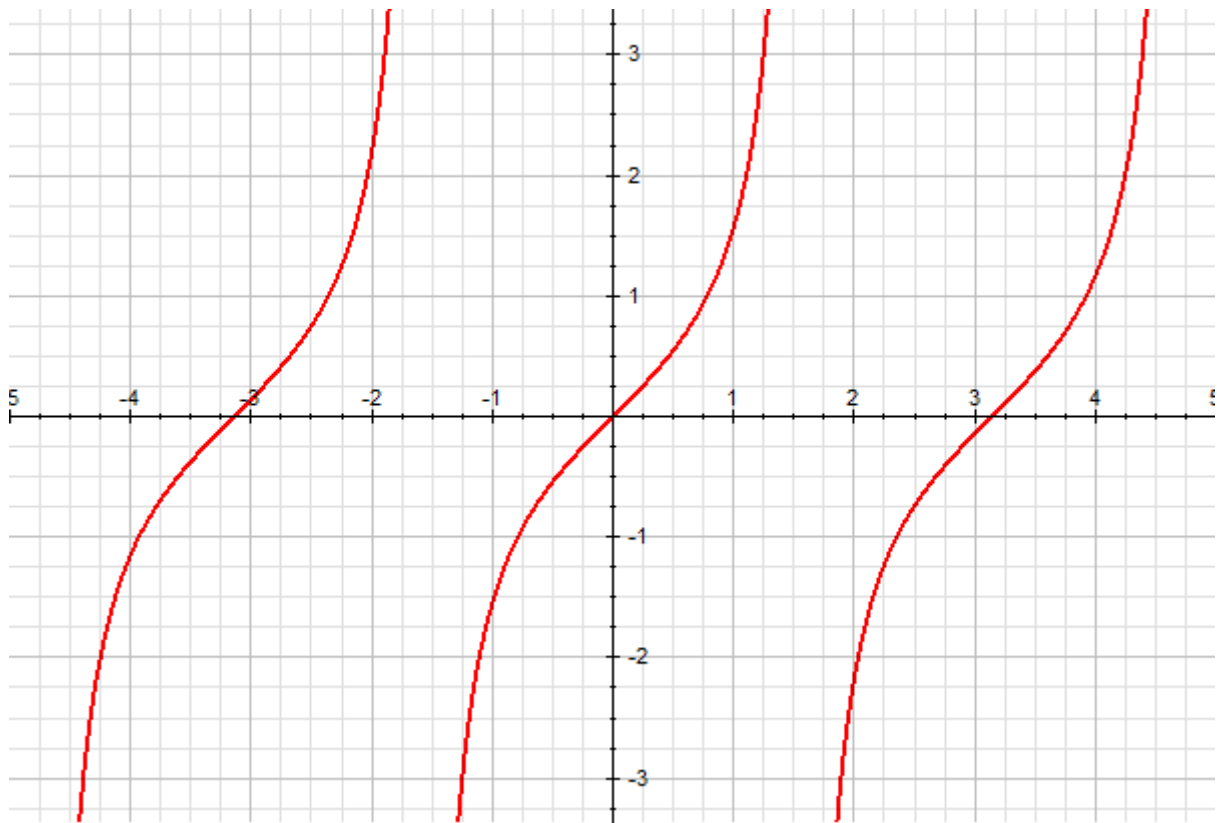
Funktionen tangens (tan eller tg) kan defineres som forholdet mellem sinus og cosinus:

$$\tan(\alpha) = \frac{Y}{X} = \frac{\sin(\alpha)}{\cos(\alpha)}, \text{ hvor } X \text{ og } Y \text{ igen refererer til enhedscirklen.}$$

Den omvendte funktion til tangens, arcustangens (arctan, atan eller atg) omregner fra koordinater til vinkler:

$$\alpha = \arctan\left(\frac{Y}{X}\right),$$

dvs. kender man koordinaten for et punkt, kan man beregne vinklen mellem linjen gennem punktet og  $(0,0)$ . Man skal være opmærksom på at funktionen altid giver en værdi mellem  $-90$  og  $+90$  grader, så når  $X$  og  $Y$  er negative, skal man lægge  $180$  til, når  $X$  er positiv og  $Y$  negativ, skal man lægge  $270$  til. Der gælder tilsvarende, når man regner i radianer.



Figur 18-2: Tangens

## 18.2 Logaritmer

En logaritmefunktion med grundtallet  $a$  er en funktion,  $\log_a$ , der opfylder:

$$\log_a(1) = 0$$

$$\log_a(a) = 1$$

$$\log_a(xy) = \log_a(x) + \log_a(y)$$

De mest anvendte logaritmefunktioner er

$$\ln(x) = \log_e(x)$$

$$\log(x) = \log_{10}(x) = \frac{\ln(x)}{\ln(10)}$$

og

$$\log_2(x) = \frac{\ln(x)}{\ln(2)}$$

$\ln(x)$  er den naturlige logaritmefunktion med grundtallet  $e=2,71828..$  og er defineret som (se afsnittet om integraler):

$$\ln(x) = \int_1^x \frac{1}{t} dt$$

Logaritmefunktioner er de omvendte funktioner til eksponentialfunktioner (se næste afsnit), dvs. der gælder

$$\log_a(a^x) = x$$

$$a^{\log_a(x)} = x, \quad x > 0$$

$$\log_a(b^x) = x \log_a(b)$$

For den naturlige logaritme gælder tilsvarende

$$e^{\ln x} = x, \quad x > 0$$

$$\ln(e^x) = x$$

$$\ln(e) = 1$$

Logaritmer blev oprindeligt beregnet og opskrevet i tabeller, fordi man derved kunne anvende dem til at forenkle multiplikationer og divisioner, idet man anvender regnereglerne ovenfor. Senere opfandt man regnestokken, en "lineal" hvor multiplikationer udføres ved at forskyde en bevægelig logaritmeskala. Nu anvendes logaritmer hovedsagelig til at komprimere størrelser med stor spændvidde, f.eks. pH-skalaen og dB-skalaen. I grafer komprimeres den ene eller begge akser i semi- eller dobbeltlogaritmiske plots.

### 18.3 Eksponentialfunktionen $e^x$

Systemer, hvor en størrelse ændrer sig med tiden, og hvor den øjeblikkelige "hastighed" er proportional med den størrelse, der ændres, er karakteriseret ved en eksponentiel stigning eller et eksponentielt fald. Hastigheden skal her forstås som en ændring i en størrelse pr. tidsenhed - se under differentialligninger. Eksempler er uhæmmet vækst af bakterier, hvor tilvæksten er proportional med mængden af bakterier, og radioaktivt henfald, hvor faldet i antal radioaktive atomkerner er proportional med antallet af atomkerner – til ethvert tidspunkt.

Eksponentialfunktionen kan skrives med funktionsudtrykket "exp" eller som en potens af  $e$ :

$$\exp(t) = e^t, \quad \text{hvor } e = 2,71828..$$

Ofte forekommer eksponentialfunktionen i formen

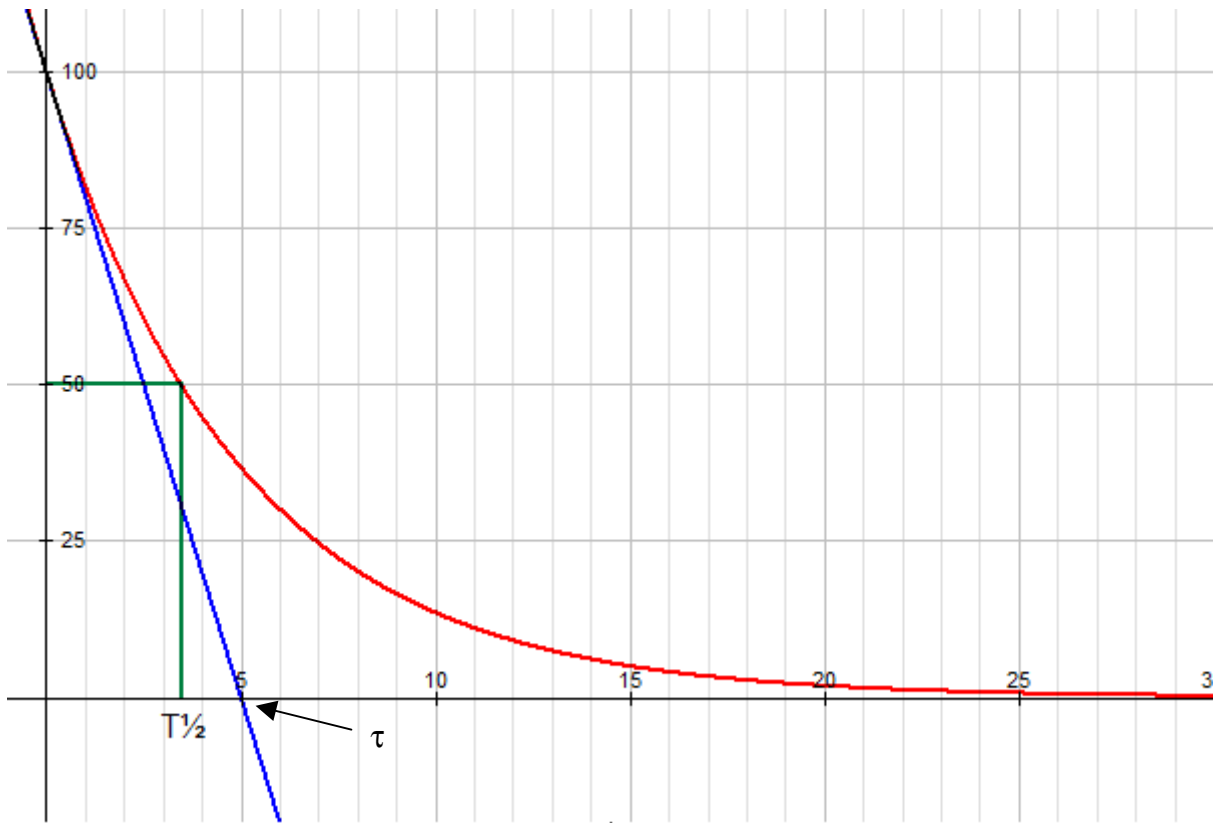
$$f(t) = A \exp(-kt) = Ae^{-kt},$$

som har en kurveform som vist nedenfor ( $A=100$ ,  $k=0,2$ ). I Figur 18-3 er også vist  $g(t)=A(1-kt)$ , som er en tilnærmelse til funktionen nær  $t=0$ .

Karakteristisk for funktionen er henfaldskonstanten  $k$  og halveringstiden  $T_{1/2}$  som er relaterede:

$$0,5 = e^{-kT_{1/2}}, \text{ dvs. } T_{1/2} = \frac{-\ln(0,5)}{k} = \frac{\ln(2)}{k},$$

hvor  $\ln$  er den naturlige logaritme (den omvendte funktion til eksponentialfunktionen:  $\ln(\exp(t))=t$ ).



Figur 18-3: Eksponentialfunktion med negativ eksponent. Halveringstid  $T_{1/2}$  og tidskonstant  $\tau$

Tidskonstanten,  $\tau$ , anvendes også i nogle sammenhænge, idet den udtrykker den gennemsnitlige "levetid" af den størrelse, der ændres (f.eks. den gennemsnitlige levetid af radioaktive atomkerner):

$$\tau = \frac{1}{k} = \frac{T_{1/2}}{\ln(2)},$$

$\tau$  kan aflæses som skæringspunktet mellem linjen  $A(1-kt)$  og t-aksen.

Har man en måleserie, som beskriver et eksponential henfald, kan man plote værdierne i et semilogaritmisk plot, hvor y-aksen er i logaritmiske enheder. Punkterne beskriver da (tilnærmet, hvis det er målepunkter) en ret linje:

$$\log(y) = \log(A) - kt,$$

hvor hældningen er  $-k$ , og  $\log(A)$  er skæringen med y-aksen.

### 18.3.1 Regneregler for eksponentialfunktionen

$$\ln(e^t) = t$$

$$e^{\ln t} = t, \text{ for } t > 0$$

$$\ln(e) = 1$$

$$e^0 = 1$$

$$e^1 = e = 2,71828$$

$$e^{m+n} = e^m e^n$$

$$a^n = e^{n \ln(a)}$$

Eksponentialfunktionen er uændret ved differentation og integration, hvilket ikke gælder for nogen anden funktion:

$$\frac{de^t}{dt} = e^t \quad \frac{dae^{kt}}{dt} = ake^{kt}$$

$$\int e^t dt = e^t \quad \int ae^{kt} dt = \frac{a}{k} e^{kt}$$

Initial hældning (slope):

$$\left. \frac{dae^{-kt}}{dt} \right|_{t=0} = -ak$$

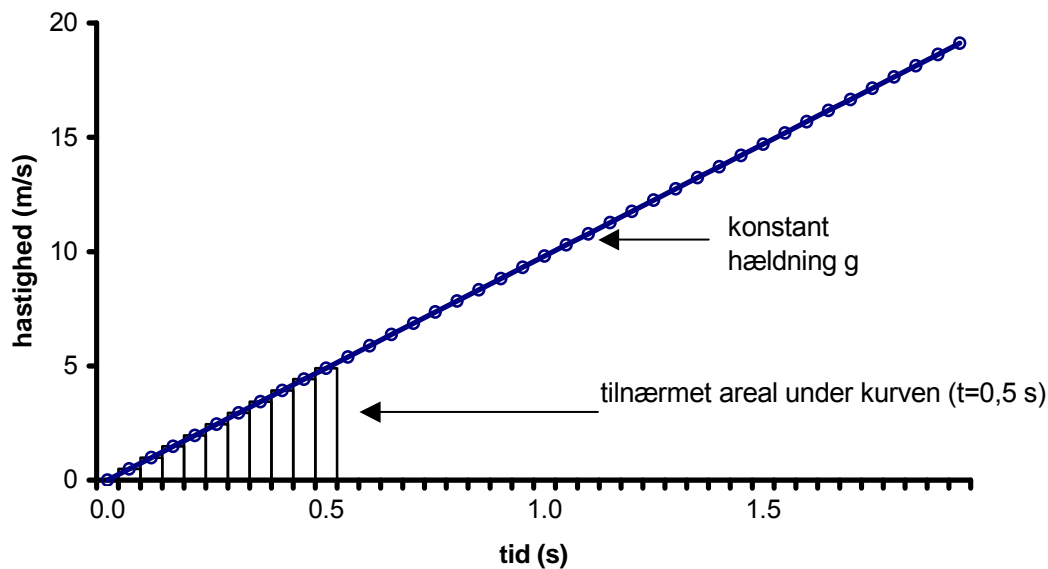
Areal under kurve:

$$\int_0^{\infty} ae^{kt} dt = \frac{a}{k}$$

## 18.4 Differential- og integralregning

Anvendelsen af differential- og integralregning gennemgås nedenfor med et eksempel fra fysikken, samt en opsummering af teorien.

Hvis man betragter et faldende legeme, f.eks. et æble, der falder fra en gren, kan man beskrive position, hastighed og acceleration, som funktion af tiden (vi ser her bort fra luftmodstand):



Figur 18-4: Graf over hastigheden af et faldende legeme (uden luftmodstand).

$a(t) = g$  - accelerationen er konstant lig tyngdeaccelerationen ( $g \approx 9,8 \text{ m/s}^2$ )

$v(t) = gt$  - hastigheden er konstant voksende med tiden

$s(t) = \frac{1}{2}gt^2$  - afstanden fra grenen vokser med kvadratet på tiden.

Hvis man tænker sig en forsøgsrække, hvor man måler hastigheden  $v(t)$ , får man en graf vist i Figur 18-4.

De to andre funktioner, accelerationen,  $a(t)$  og positionen,  $s(t)$ , kan udregnes fra hastigheden  $v(t)$ , idet acceleration = "hældning af hastighedskurve" = "hastighed differentieret (med hensyn til tiden)"

position = "areal under hastighedskurve" = "hastighed integreret (over tid)"

eller formuleret matematisk:

$$a(t) = v'(t) = \frac{dv}{dt} = \dot{v}$$

$$s(t) = \int_0^t v(\tau) d\tau$$

I udtrykket for position er der anvendt  $\tau$  som integrationsvariabel i stedet for  $t$ , da tidspunktet  $t$  her indgår som øvre grænse i integralet. Differentiation og integration er nærmere beskrevet i det følgende.

Den afledte funktion, eller differentialkvotienten, defineres som ændringen i funktionen i forhold til en ændring i den uafhængige variabel (her tiden  $t$ )

$$\frac{\Delta f(t)}{\Delta t} = \frac{f(t + \Delta t) - f(t)}{\Delta t} \rightarrow \frac{df}{dt} \text{ for } \Delta t \rightarrow 0$$

Differentialkvotienten til et tidspunkt er hældningen af tangentlinjen til funktionen til det pågældende tidspunkt.

Den anden afledede betegnes  $f''(t)$  eller  $\frac{d^2 f}{dt^2}$  ( $= \frac{d}{dt} \left( \frac{df}{dt} \right)$ )

Ved at differentiere en funktion et antal (principielt uendelig mange) gange, kan man tilnærme funktionen med et polynomium nær  $t=t_0$ :

$$f(t) \approx f(t_0) + f'(t_0)(t-t_0) + \frac{f''(t_0)(t-t_0)^2}{2!} + \frac{f'''(t_0)(t-t_0)^3}{3!} + \dots + \frac{f^{(n)}(t_0)(t-t_0)^n}{n!},$$

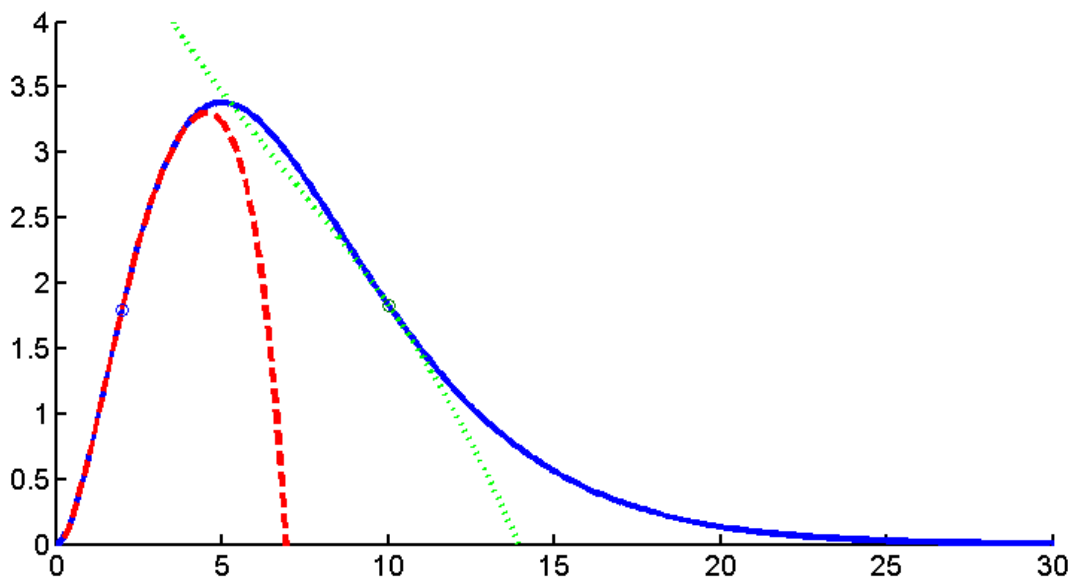
hvor  $n! = n(n-1)(n-2)\dots 2 \cdot 1$ .

Dette kaldes en Taylorudvikling eller rækkeudvikling.

For  $t_0 = 0$  og  $f(t) = e^t$  (og  $f'(t) = e^t$ ), fås følgende rækkeudvikling af  $e^t$ :

$$e^t \approx 1 + t + \frac{t^2}{2!} + \frac{t^3}{3!} + \dots + \frac{t^n}{n!} \approx 1 + t,$$

hvor den sidste tilnærmelse gælder for  $t$  nær 0. Nedenfor er yderligere et eksempel:



Figur 18-5:  $f(t) = t^2 e^{-0.4t}$ ,  $t \in [0;30]$  (blå, fuldt optrukket graf) tilnærmet for to værdier af  $t_0$ ,  $t_0 = 2$  (den røde, stiplede kurve) og  $t_0 = 10$  (den grønne, prikkede kurve).

$f(t) = t^2 e^{-0.4t}$ ,  $t \in [0;30]$  tilnærmet for to værdier af  $t_0$ ,  $t_0 = 2$  og  $t_0 = 10$  ( $n=5$ ):

$$f_1(t) = 1,797 + 1,078 \cdot (t-2) - 0,125 \cdot (t-2)^2 - 0,055 \cdot (t-2)^3 + 0,019 \cdot (t-2)^4 - 0,003 \cdot (t-2)^5$$

$$f_2(t) = 1,832 - 0,366 \cdot (t-10) + 0,018 \cdot (t-10)^2 + 0,002 \cdot (t-10)^3 - 0 \cdot (t-10)^4 + 0 \cdot (t-10)^5$$

Jo længere man kommer fra  $t_0$ , jo mere vil polynomiet afvige fra funktionen, mens polynomiet er en god tilnærmelse i nærheden af  $t_0$ .

### Integral af funktion – "Areal under kurve"

Arealet under kurven, integralet, defineres ved at dele funktionen op i rektangulære felter, med højde svarende til funktionsværdien  $f(\tau_i)$  og en lille bredde  $\Delta\tau$ . Felt nr.  $i$  har arealet  $f(\tau_i) \Delta\tau$ , så det totale areal er:

$$Areal(n) = f(0)\Delta\tau + f(\Delta\tau)\Delta\tau + \dots + f(n\Delta\tau)\Delta\tau = \sum_{i=0}^n f(i\Delta\tau)\Delta\tau \rightarrow \int_0^t f(\tau)d\tau \text{ for } \Delta\tau \rightarrow 0$$

Se figuren ovenfor, hvor summen af arealet af de fire viste rektangler er en tilnærmelse til arealet med  $\Delta\tau = 1,25$ .

Inddeles figuren i f.eks. 10, 100 eller 1000 rektangler, fås en bedre og bedre tilnærmelse til arealet.

Der gælder at arealet mellem to tidspunkter  $a$  og  $b$  kan beregnes som:

$$\int_a^b f(\tau)d\tau = F(\tau)\Big|_a^b = F(b) - F(a), \text{ hvor } F \text{ er en stamfunktion til } f.$$

En stamfunktion  $F$  til funktionen  $f$  er defineret som en funktion, der opfylder:

$$\frac{dF(t)}{dt} = f(t).$$

Der gælder:

$$\frac{dF(t) + c}{dt} = \frac{dF(t)}{dt} = f(t),$$

så der er uendelig mange stamfunktioner til en funktion (som kun afviger fra hinanden med en konstant).

$F$  skrives med integraltegn uden integrationsinterval:  $F(t) = \int f(t)dt$

Når man kender et funktionsudtryk, kan man altid finde den afledte funktion (for de værdier den er defineret), mens integralet (stamfunktionen) ikke altid er kendt, som vist i det sidste eksempel:



$f(t)$	$f'(t)$	$F(t)$
$at+b$	$a$	$\frac{1}{2}at^2+bt$
$1/t$	$-1/t^2$	$\ln(t)$
$t^n$	$nt^{n-1}$	$t^{n+1}/(n+1)$
$\sin(t)$	$\cos(t)$	$-\cos(t)$
$\cos(t)$	$-\sin(t)$	$\sin(t)$
$\exp(at)=e^{at}$	$ae^{at}$	$e^{at}/a$
$t^a e^{bt}$	$e^{bt}(bt^a+at^{a-1})$	ingen generel formel

## 18.5 Differentialligninger

Differentialligninger finder ofte anvendelse i beskrivelse af fysiske systemer såsom elektroniske kredsløb, radioaktive henfald og kompartmentmodeller. Udgangspunktet kan f.eks. være at man kender (eller antager, at der findes) en sammenhæng mellem en "hastighed" (f.eks. omsætnings-hastighed, transporthastighed eller aktivitet) eller "acceleration" (f.eks. accelerationen i et system med en kraftpåvirkning) og et mere eller mindre simpelt udtryk. Et eksempel er det radioaktive henfald, hvor det gælder, at aktiviteten til en hver tid er proportionalt med antallet af radioaktive kerner:

$$A = kN \text{ eller } \frac{dN}{dt} = -kN \quad - \text{ det negative fortegn kommer af at aktiviteten er aftagende}$$

med tiden.

Differentialligninger er generelt ligninger, hvor differentialkvotienter indgår, og hvor løsningen er en funktion:

$$\frac{df}{dt} = -kf(t) \quad \text{løsning: } f(t) = Ae^{-kt}$$

$$\frac{d^2f}{dt^2} = -k^2 f(t) \quad \text{løsning: } f(t) = A \cos(kt)$$

Man vil, når man læser artikler og lærebøger, opdage, at ligninger af typen  $\frac{df}{dt} = -kf(t)$  optræder i

mange forskellige sammenhænge, med eksponentialfunktionen som løsning. Generelle differentialligninger kan være vanskelige (evt. umulige) at løse, men en del kan omskrives til simple differentialligninger, hvor løsningen er kendt.

En måde at løse differentialligninger på er, at Laplace-transformere (se afsnittet i appendix 2) differentialligningen, løse den resulterende algebraiske ligning og dernæst finde løsningen til denne ved tabelopslag.

## 18.6 Differensligninger

Beslægtet med differentialligninger er *differensligninger*, som anvendes beskrivelsen af digitale systemer (f.eks. signalbehandlingen i ekg-apparater), som tilnærmelse til differentialligninger (f.eks. logistiske modeller) og i simulering af fysiske systemer (f.eks. simulering af regulering af blodsukker).

En differensligning definerer en størrelse til ét tidspunkt ud fra foregående værdier, for eksempel:

$$P_t = kP_{t-1} \Rightarrow \Delta P = (k - 1)P_{t-1}$$

I modsætning til differentialligninger er differensligninger defineret til diskrete tidspunkter, hvor intervallet mellem tidspunkterne er konstant og fastsat således, at der ikke sker store ændringer i måleværdier mellem hvert tidspunkt.

Afhængig af begyndelsesbetingelserne, og de parametre der indgår i differensligninger ( $k$  i ovenstående eksempel), kan disse udvise bifurkation og udvikle deterministisk kaos.

## 18.7 Komplekse tal

Komplekse tal bruges til at forenkle mange matematiske operationer og er en abstrakt udvidelse af de mere velkendte talmængder: De naturlige tal, de rationelle tal og de reelle tal. Hver af disse talmængder har nogle begrænsninger: Ligningen  $x^2 = 2$  har f.eks. ikke nogen løsning for de naturlige eller rationelle tal, men har løsningen  $x = \sqrt{2}$ , når man betragter de reelle tal. Tilsvarende har ligningen  $x^2 = -1$  ingen løsning for de reelle tal. Dette er begrundelsen for at indføre en ny talmængde, de komplekse tal, der løser sådanne problemer.

Vi *definerer* at løsningen til  $x^2 = -1$  er  $x = i$ , hvor  $i$  er symbolet for den *imaginære enhed*, som ikke kan udtrykkes som et reelt tal. I formler skal  $i$  betragtes som et symbol, der angiver, at man skal anvende specielle regneregler.

Da  $-4$  er negativ, har  $\sqrt{-4}$  ikke nogen løsninger for reelle tal, men da vi har defineret at  $i^2 = -1$ , kan vi udlede:

$$\sqrt{-4} = \sqrt{(-1)4} = \sqrt{i^2 4} = i\sqrt{4} = i \cdot 2$$

$i \cdot 2$  er et eksempel på et *imaginært tal*, dvs. et tal der angives i enheder af  $i$ . Gangetegnet (priken) mellem  $i$  og 2 udelades ofte, ligesom man kan skrive tallet foran  $i$  i stedet for bagved.

De reelle og imaginære tal kan kombineres til én talmængde, de *komplekse tal*, med notationen:

$$c = a + ib,$$

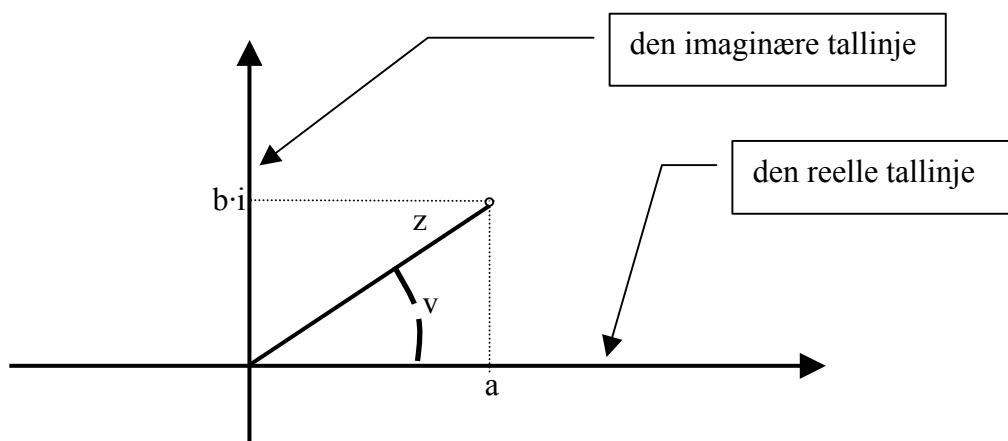
hvor de imaginære tal er komplekse tal med  $a=0$ :

$$0+ib= ib$$

og de reelle tal er komplekse tal med  $b=0$ :

$$a+ i0=a, \text{ idet vi vedtager at } i \cdot 0=0.$$

De reelle tal kan afbildes som punkter på en tallinje, der går fra minus uendelig til uendelig, men denne fremstilling er ikke tilstrækkelig for de komplekse tal. Her benytter man sig i stedet for en to-dimensionel afbildning, med den reelle tallinje som x-akse, og den *imaginære* tallinje som y-akse. De reelle tal ligger forsat som punkter på tallinjen, mens de komplekse tal afbildes som punkter i den *komplekse talplan*, se Figur 18-6.



Figur 18-6: Den komplekse talplan.

Komplekse tal kan virke meget abstrakte og imod almindelig intuition, men beregninger, der involverer funktionerne sinus, cosinus og eksponentialfunktioner, kan ofte forenkles ved anvendelse af kompleks notation.

### 18.7.1 Alternativ notation

Betragter man de komplekse tal som punkter i et to-dimensionalt koordinatsystem, altså at  $a + ib$  er et punkt med x-koordinaten  $a$  og y-koordinaten  $b$ , kan man ud fra linjestykket, der går fra *origo* (koordinatsystemets nulpunkt) til punktet, definere det komplekse tals *længde* og *vinklen* mellem linjestykket og x-aksen.

Dette fører til notationen, kaldet *polær notation* (den anden notation for komplekse tal hedder *rektangulær notation*):

$$c = a + ib = z/\underline{v}, \text{ hvor } z \text{ er længden, og } v \text{ er en vinkel mellem } 0 \text{ og } 360 \text{ grader}$$

Et negativt, reelt tal,  $-a$ , kan skrives som  $-a = a/\underline{180^\circ}$ , idet afstanden fra  $0$  er  $a$ , og vinklen i forhold til x-aksen er  $180^\circ$ . Skrivemåden med  $v=0$  eller  $180$  benyttes sædvanligvis ikke ved beregninger med reelle tal, men kan opstå som resultatet af beregninger med komplekse tal.

Begge skrivemåder anvendes, så man skal kunne omregne mellem dem, se nedenfor.

### 18.7.2 Regneregler

I det følgende er  $c$ ,  $c_1$  og  $c_2$  vilkårlige komplekse tal:

$$c = a + ib = z/\underline{v}$$

$$c_1 = a_1 + ib_1 = z_1/\underline{v_1}$$

$$c_2 = a_2 + ib_2 = z_2/\underline{v_2}$$

### 18.7.3 Længde, modulus eller absolutværdi

Længden af komplekse tal, kaldes også modulus eller absolutværdi:

$$|c| = \text{abs}(c) = \sqrt{a^2 + b^2} = z$$

### 18.7.4 Vinkel, fase eller argument

Det komplekse tals vinkel kaldes også for argument eller fase:

$$\arg(c) = v = \arctan(b/a)$$

Arctan (arcus tangens) er den omvendte funktion til tangens ( $\tan(v) = \frac{\sin(v)}{\cos(v)} = \frac{b}{a}$ ).

Normalt bruger man ikke vinkler udtrykt i grader i matematikken - i stedet anvendes radianer, som er længden af en cirkelbue med radius 1. Man omregner ved  $v_{\text{radianer}} = v_{\text{grader}} \cdot 2\pi/360 = v_{\text{grader}} \cdot \pi/180$ , da længden (omkredsen) af en fuld cirkel med radius 1 er  $2\pi$ , svarende til 360 grader.

Vinklerne 0, 45, 135, 90, 180, 270 og 360 grader svarer da henholdsvis til 0,  $\pi/4$ ,  $3\pi/4$ ,  $\pi/2$ ,  $\pi$ ,  $5\pi/4$  og  $2\pi$  radianer (rad).

### 18.7.5 Sum

$$c_1 + c_2 = a_1 + a_2 + i(b_1 + b_2)$$

### 18.7.6 Produkt

$$c_1 c_2 = z_1 z_2 / \underline{v_1 + v_2}$$

Sammenhængen  $i \cdot i = -1$  betyder endvidere at:

$$c_1 c_2 = (a_1 + ib_1)(a_2 + ib_2) = a_1 a_2 + a_1 ib_2 + a_2 ib_1 + ib_1 ib_2 = (a_1 a_2 - b_1 b_2) + i(a_1 b_2 + a_2 b_1).$$

#### Specielt for reelle tal:

$v_1$  og  $v_2$  kan være 0 eller  $\pi$ , da vinklen  $\pi$  ( $180^\circ$ ) svarer til et negativt tal, se under "Alternativ Notation" ovenfor; så  $v_1 + v_2$  kan have værdierne  $0+0=0$ ,  $0+\pi=\pi+0=\pi$  og  $\pi+\pi=2\pi$ ,

Vinklen  $2\pi$  beskriver en fuld cirkel, så her er man tilbage til 0. Vinklerne giver da de korrekte fortegn for reelle tal.

#### Specielt for "den imaginære enhed", $i$ :

$i$  har længden 1 og vinkel 90 grader ( $\pi/2$  rad), dvs.  $i = 1/\underline{\pi/2}$

$i \cdot i = 1/\underline{\pi/2 + \pi/2} = 1/\underline{\pi}$ , men  $1/\underline{\pi}$  er det samme som  $-1$  dvs.  $i^2 = -1$  eller  $i = \sqrt{-1}$ , som tidligere var en definition, men nu følger af regnereglerne for produkt.

### 18.7.7 Andengradsligningen

Man kan vise, at enhver andengradsligning har to løsninger (to rødder, kan evt. være ens):

$$Ax^2 + Bx + C = 0 \Leftrightarrow x = \frac{B \pm \sqrt{D}}{2A}, \quad D = B^2 - 4AC,$$

er den sædvanlige løsning af en andengradsligning, men for de reelle tal har ligningen ingen løsninger for  $D < 0$ .

Enhver kvadratrods kan omskrives således:

$$\sqrt{D} = i\sqrt{-D}, \text{ som vist ovenfor.}$$

Heraf følger løsningen for  $D < 0$ :

$$x = \frac{B \pm i\sqrt{4AC - B^2}}{2A}.$$

Løsningerne har formen  $x_1 = a + ib$  og  $x_2 = a - ib$ , hvor  $a$  og  $b$  er reelle tal.  $x_1$  og  $x_2$  er komplekse tal, idet de består af en reel del  $a$  og en imaginær del  $ib$  (hhv.  $-ib$ ).

### 18.7.8 Den komplekse eksponentialfunktion

Den komplekse eksponentialfunktion, der anvendes i helt andre sammenhænge end den reelle ovenfor, har følgende udtryk:

$$\exp(z) = e^z = e^a (\cos(b) + i \sin(b)), \text{ hvor } z = a + ib$$

Den nok noget overraskende sammenhæng mellem eksponentialfunktionen og cosinus og sinus kan udledes ved Taylorudviklingen af  $\exp$ ,  $\cos$  og  $\sin$ , men skal her blot tages som en definition.

Ethvert komplekst tal kan skrives som

$$x + iy = r \exp(iv) = r(\cos(v) + i \sin(v)) ,$$

hvor  $r = \text{abs}(x+iy)$  og  $v = \text{arg}(x+iy)$  - den polære form.

I forbindelse med blandt andet Fourieranalyse (se senere) anvendes  $a = 0$  og  $b = \omega = 2\pi f$ :

$$\exp(i2\pi f) = e^{i2\pi f} = \cos(2\pi f) + i \sin(2\pi f) .$$

$i\omega = i2\pi f$  er den komplekse vinkelfrekvens.

## 19 Appendix 2 - Systemteori

### 19.1 *Linearitet, tidsinvarians og kausalitet*

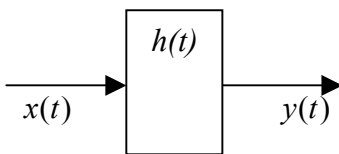
I det følgende er  $x(t)$  inputsignal,  $y(t)$  er outputsignal eller respons, og kassen er systemet med impulsresponsfunktion  $h(t)$  (omtales senere). Systemet kunne f.eks. være nyrerne,  $x$  indikatormængden i plasma og  $y$  counts målt med gammakamera (strengt taget er gammakameraet da en del af systemet, men dette vil vi udelade af betragtningerne)

$a$  og  $b$  er vilkårlige, dimensionsløse konstanter,  $T$  er en vilkårlig tidsforskydning ( $>0$ ).

I det følgende bruges disse symboler:

→ læses "giver output":  $x(t) \rightarrow y(t)$  betyder altså at  $x(t)$  giver output  $y(t)$

⇒ læses "medfører".



Figur 19-1: System med impulsrespons  $h(t)$ , input  $x(t)$  og output  $y(t)$ .

Hvis nedenstående principper om linearitet og tidsinvarians er opfyldt, kaldes systemet for et LTI-system (lineært, tidsinvariant system, Linear Time-Invariant system)

#### Linearitet

Homogenitetsprincip: Output er proportionalt med inputtet, således at f.eks. en fordobling af input give en fordobling af output:

$$x(t) \rightarrow y(t) \Rightarrow ax(t) \rightarrow ay(t)$$

Superpositionsegenskab: Tilføjes et signal til et input (ved addition), lægges dette signals respons til det oprindelige:

$$\left. \begin{array}{l} x_1(t) \rightarrow y_1(t) \\ x_2(t) \rightarrow y_2(t) \end{array} \right\} \Rightarrow x_1(t) + x_2(t) \rightarrow y_1(t) + y_2(t)$$

begge egenskaber kan sammenfattes i linearitetsprincippet:

$$ax_1(t) + bx_2(t) \rightarrow ay_1(t) + by_2(t)$$

### Tidsinvarians

Tidsinvarians eller *stationaritet* betyder at et inputsignal giver samme outputsignal uanset til hvilket tidspunkt, inputtet til systemet optræder:

$$x(t) \rightarrow y(t) \Rightarrow x(t-T) \rightarrow y(t-T)$$

### Kausalitet

Kausalitet betyder at der først afgives et udgangssignal, når indgangssignalet er tilført systemets indgang.

Matematisk kan man formulere betingelsen:

$$\left. \begin{array}{l} x(t) = 0 \text{ for } t < 0 \\ x(t) \rightarrow y(t) \end{array} \right\} \Rightarrow y(t) = 0 \text{ for } t < 0,$$

altså at et inputsignal, der starter til  $t=0$ , ikke giver output før  $t = 0$ .

Der findes systemer, som ikke opfylder principperne om linearitet og tidsinvarians. For eksempel i receptorkinetik vil mætning og affinitet for andre stoffer, end det undersøgte, gøre at linearitet og tidsinvarians ikke er opfyldt, undtaget under specielle forudsætninger. LTI-systemer kan dog også udvise ulineariteter og tidsafhængighed, hvis forudsætningerne for deres anvendelse brydes, f.eks. ved brug af indikatorer i mængder, der påvirker systemet.

Ikke-kausale systemer, derimod, er en matematisk abstraktion, der ikke ses i beskrivelse af reelle fænomener (bortset fra visse kvantemekaniske fænomener, der kan beskrives som non-kausale).

## **19.2 Systemets impulsrespons**

Hvis et input  $J_i$  opdeles i et antal små bolus-elementer af varighed  $\Delta\tau$  er outputtet svarende til mængden  $J_i(0)\Delta\tau$  indgivet til tiden 0:

$$J_{o0}(t) = J_i(0)\Delta\tau h(t)$$

idet  $h(t)$  betegner det fraktionelle output pr. tidsenhed.

Hvis systemet er tidsinvariant, er  $h(t-\tau_i)$  det fraktionelle output til tiden  $\tau_i$ , hvilket giver output:

$$J_{o1}(t) = J_i(\tau_i)\Delta\tau h(t-\tau_i)$$



På denne måde opdeles inputtet i  $n$  bolus-elementer, og hvis superpositions-princippet gælder, giver det et samlet output:

$$\begin{aligned} J_o(t) &= J_{o0}(t) + J_{o1}(t) + \dots + J_{on}(t) \\ &= J_i(0)h(t-0)\Delta\tau + J_i(\tau_1)h(t-\tau_1)\Delta\tau + J_i(\tau_2)h(t-\tau_2)\Delta\tau + \dots \\ &= \sum_{k=0}^n J_i(\tau_k)h(t-\tau_k)\Delta\tau \rightarrow \int_0^{\infty} J_i(\tau)h(t-\tau)d\tau \end{aligned}$$

idet der i den sidste omskrivning er udnyttet at summen går over i et integrale, når  $\Delta\tau$  bliver meget lille.

Outputtet er altså: 
$$J_o(t) = \int_0^{\infty} J_i(\tau)h(t-\tau)d\tau$$

Dette integrale er *foldningsintegralet*, og operationen kaldes foldning, og betegnes med operatoren '\*':

$$J_o(t) = J_i(t) * h(t)$$

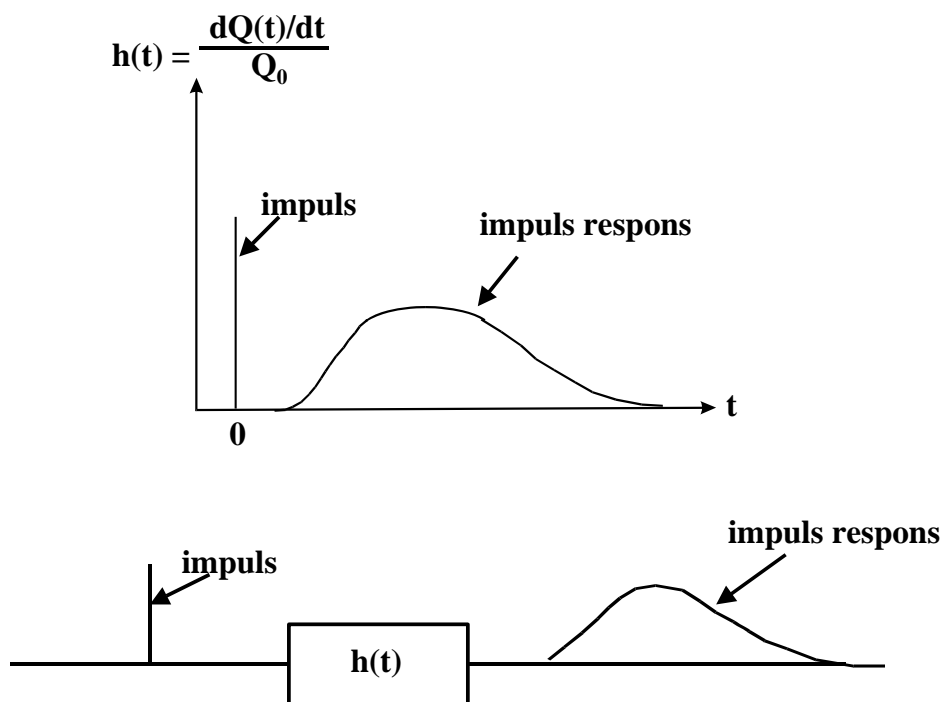
læses  $J_o(t)$  er  $J_i(t)$  foldet med  $h(t)$

En impuls er en påvirkning af systemet, der forløber meget hurtigt, sammenlignet med systemets tidskonstanter. En bolusinjektion er et eksempel på en impuls, under forudsætning af, at den gives hurtigt, og at det injicerede sporstof ikke disperseres, før det når det betragtede system.

Matematisk er en impuls Diracs delta-funktion,  $\delta(t)$ , som er karakteriseret ved, at integralet af funktionen er lig 1, men impulsens varighed er forsvindende lille. Egentlig kan man ikke meningsfuldt snakke om "funktionen  $\delta(t)$ ", fordi en funktion ikke både kan have et integral forskelligt fra 0 og være 0 til næsten alle tidspunkter, men man bruger alligevel symbolet  $\delta(t)$  til at beskrive en bolus til tiden 0. Til tidspunktet  $t_0$  er  $\delta(t-t_0)$  er den tilsvarende bolus. I den rene matematik har størrelser ikke enheder, men da enhederne skal passe i de efterfølgende formler, må  $\delta(t)$  have dimensionen *tid*<sup>-1</sup> (f.eks. s<sup>-1</sup>).

En bolus af størrelse  $Q_0$  kan da skrives:

$$dQ = Q_0\delta(t-t_0)dt. \text{ (integrerer man denne på begge sider, får man at } Q(t_0) = Q_0.)$$



Figur 19-2: Impuls og impulsrespons.

Der gælder for delta-funktionen:

$$\int_0^{\infty} \delta(t - t_0) f(t) dt = f(t_0)$$

en egenskab der kaldes *selektionsegenskaben*, idet delta-funktionen udvælger én værdi af funktionen  $f$ , svarende til delta-funktionens "position",  $t_0$ .

Tilfører man en impuls (bolus) til systemet:  $J_i(t) = \delta(t)$ , finder man:

$$J_o(t) = \delta(t) * h(t) = \int_0^{\infty} \delta(\tau) h(\tau - t) d\tau = \int_0^{\infty} \delta(\tau - t) h(t) d\tau = h(t),$$

hvor selektionsegenskaben er udnyttet, samt det faktum at  $\tau$  og  $\tau - t$  kan ombyttes i integrationen (dette kan vises ved at erstatte  $\tau - t$  med en variabel  $t'$  og  $t$  med  $\tau - t'$ ). Dette bekræfter at en impuls ind i systemet giver det fraktionelle output pr. tidsenhed. Af denne grund bruges udtrykket "impulsrespons" for det fraktionelle output pr. tidsenhed. Systemets impulsrespons,  $h(t)$ , kan bruges til at karakterisere systemet, fordi  $h(t)$  forbinder input og output, også når input ikke er en impuls, gennem foldningsintegralet.

### 19.3 **Fouriertransformation og Laplacetransformation**

Det kan ofte være en fordel at transformere data, for at opnå en anden beskrivelse af data, eller for nemmere at kunne udføre visse beregninger. Et simpelt eksempel er logaritme-transformationen, hvor "produkt bliver til sum":

$$\log(AB)=\log A + \log B, \quad \log(A/B)=\log A - \log B \quad \text{og} \quad \log A^n = n\log A$$

- hvilket er basis for anvendelsen af logaritmetabeller og regnestokke, som gjorde beregninger nemmere før lommeregnerens tid.

Tilsvarende kan man benytte et antal forskellige transformationer på funktioner, specielt de såkaldt integraltransformationer, hvor **Fouriertransformationen** er den mest anvendte.

Fouriertransformationen bruges blandt andet til at analysere frekvensindholdet af et signal, eksempler er ved ekg: vurdering af *heart rate variability* eller eeg: detektion af alfa- beta- og delta-bølger.

Fouriertransformationen af  $g$ , er defineret som:

$$G(f) = \int_{-\infty}^{\infty} g(t)K(f,t)dt,$$

hvor  $K(f,t) = \exp(i2\pi ft)$  er den komplekse eksponentialfunktion og  $i2\pi f$  er den komplekse vinkelfrekvens, som også skrives  $i\omega$ . Transformationen overfører tidsfunktionen  $g(t)$  til frekvensfunktionen  $G(f)$ . For tidssignaler har frekvensen,  $f$ , enheden  $s^{-1} = \text{Hz}$ , mens den komplekse vinkelfrekvens, som også skrives  $i\omega$ , har enheden  $\text{rad/s}$ .

Omvendt Fouriertransformation, dvs. transformation fra frekvensfunktion til tidsfunktion, har samme form som Fourierintegralet ovenfor, bortset fra negativt fortegn i eksponentialfunktionen, og en skaleringsfaktor.

Man kan tænke sig Fouriertransformationen som en fremgangsmåde (en operator), hvor man for alle frekvenser bestemmer hvor stor andel af en sinus-kurve med den pågældende frekvens, der indgår i signalet.

Integralet

$$G(f) = \int_0^{\infty} g(t)K(f,t)dt$$

kan læses: for en given frekvens  $f$ : Beregn hvor meget denne frekvens bidrager til signalet, ved at gange signalet med en "frekvens-vægtningfunktion" til hvert tidspunkt og summer over alle tidspunkter.

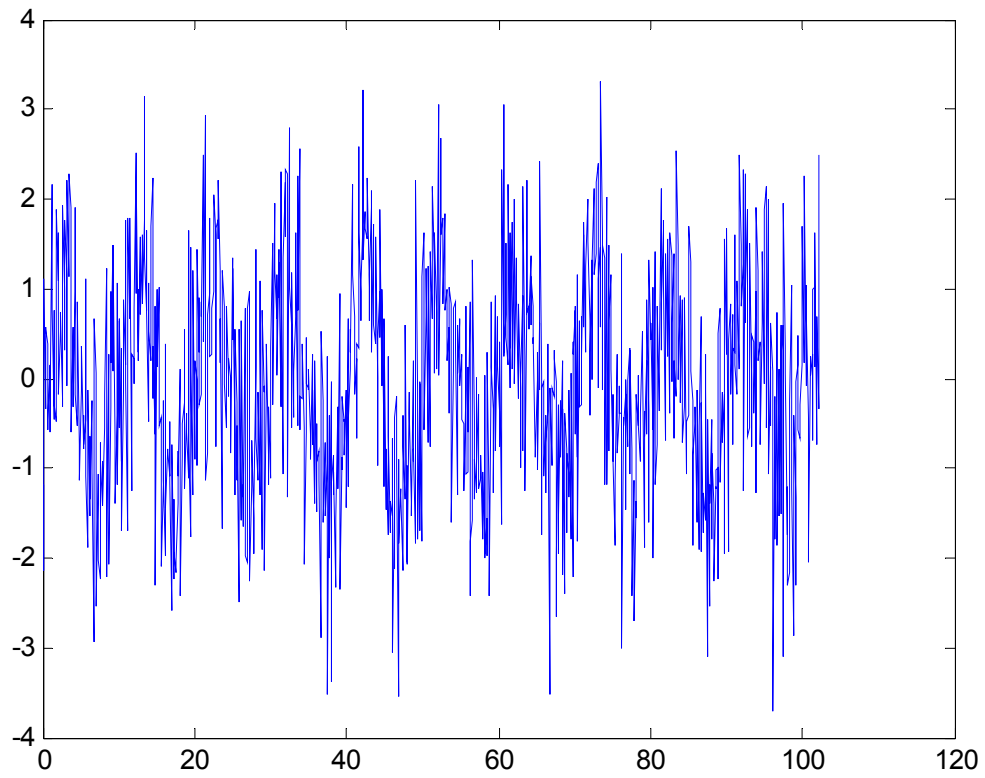
Via den komplekse eksponentialfunktion opnås både amplitude (udsvingets størrelse) og fase (svarende til kurvens tidsforskydning) af sinuskurverne.  $G(f)$  er en kompleks funktion, som ikke kan afbildes i en graf. I stedet afbildes amplituden  $|G(f)| = \text{abs}(G(f))$  som funktion af frekvensen, hvorved man får fremstillet, "hvor stærke" de enkelte frekvenser i signalet er. I for eksempel ekg, vil der være en høj amplitude, svarende til hjerteslaget og en svagere amplitude ved lavere frekvens, svarende til respirationen.

Somme tider afbildes også fassen,  $\arg(G(f))$ , som for hver frekvens udtrykker tidsforskydningen af de periodiske svingninger i signalet. Denne er dog ofte noget sværere at fortolke.

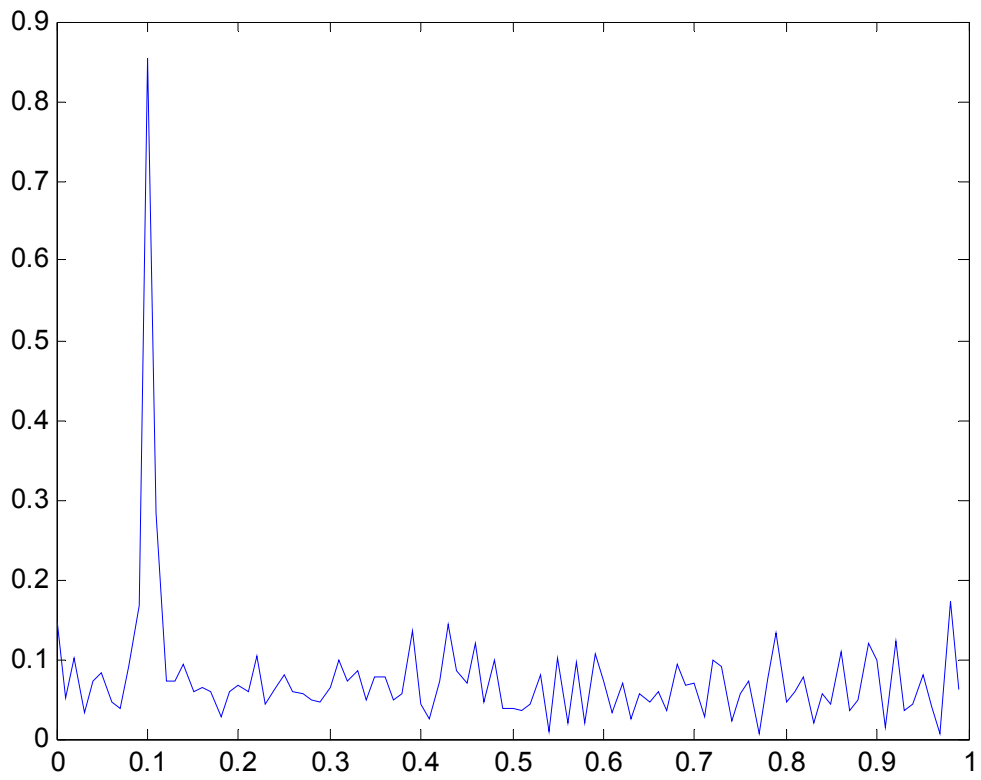
Er signalet en periodisk svingning, eventuelt overlejret med støj, vil amplitudegrafen vise en top ved frekvensen af svingningen, og højden af toppen er amplituden af svingningen. Støjen vil vise sig som lave amplituder spredt ud over alle frekvenser (i signalbehandlingsjargon kaldet for "græs").

Der findes effektive numeriske algoritmer til at beregne Fouriertransformationen af et signal, hyppigst anvendt er Fast Fourier Transform (FFT), der kræver at signalet har en længde som er en potens af 2 (f.eks. 64, 128, 256, 512 ...). Dette kan eventuelt opnås ved at forlænge signalet med nulværdier.

Eksemplet viser en del af en sinuskurve med 10 svingninger pr. 100 sekunder, overlejret med støj. Sinuskurven har en amplitude (maksimalt positivt udsving) på 1 og støjen er normalfordelt med standardafvigelse 1. Den beregnede amplitudegraf har en top ved  $0,1 \text{ s}^{-1}$  (svarende til de 10 svingninger pr. 100 s). I øvrigt er Fouriertransformationen af en sinusfunktion en deltafunktion,  $\delta(f-f_0)$ , hvor  $f_0$  er svingningfrekvensen.



Figur 19-3: Sinuskurve med overlejret støj.



Figur 19-4: Fouriertransformation (amplitude) af sinuskurve med støj.

En vigtig egenskab ved Fouriertransformationen er foldningssætningen (som er generel for alle integraltransformationer):

Et signal  $g(t)$  og et system med impulsrespons  $h(t)$  giver et output  $r(t) = g(t)*h(t)$ , hvor  $*$  betegner foldning. Fouriertransformeres signal, impulsrespons og output til hhv.  $G(f)$ ,  $H(f)$  og  $R(f)$ , er sammenhængen:

$$R(f) = G(f)H(f),$$

så en foldning kan via FFT udregnes som en multiplikation, og via en omvendt FFT (invers FFT, IFFT) kan outputet beregnes. Selvom det ser ud som at "gå over åen for at hente vand", er metoden meget hurtigere end den direkte metode med foldning med numerisk integration, idet direkte foldning er en integration af impulsresponsen, multipliceret med inputfunktionen, for hver mulig tidsforskydning af inputfunktionen. Fouriermetoden indeholder i alt tre Fouriertransformationer (2 FFT og 1 IFFT), samt en multiplikation af to funktioner.

**Laplacetransformationen** ligner Fouriertransformationen:

$$G(s) = \int_0^{\infty} g(t) \exp(-st) dt,$$

men den komplekse vinkelfrekvens  $i2\pi f$  er erstattet af en generel kompleks variabel  $s$ , og integrationen går fra nul - Laplacetransformationen er ikke defineret for funktioner, der starter før nul.

Laplacetransformationen har også foldningsegenskaben - foldning bliver til multiplikation, men desuden gælder der at

$$\frac{dg}{dt} \xrightarrow{\text{Laplace}} sG(s) - g(0)$$

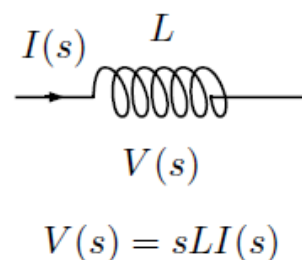
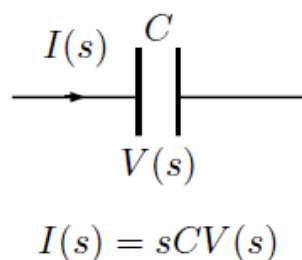
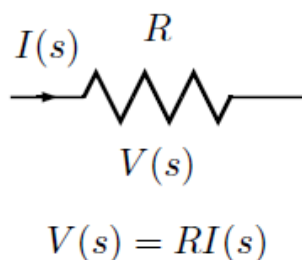
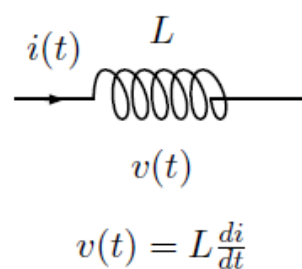
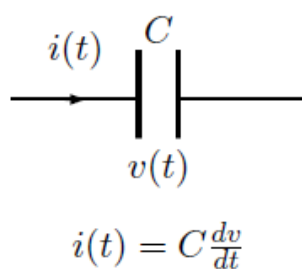
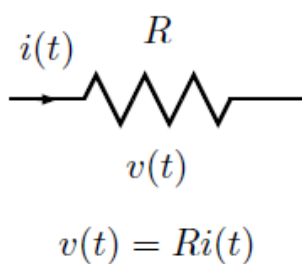
eller for en differentialligning:

$$\frac{dg}{dt} + kg(t) = 0 \xrightarrow{\text{Laplace}} sG(s) - G(0) + kG(s) = 0 \quad \text{dvs.} \quad G(s) = \frac{g(0)}{s+k},$$

Denne egenskab gør, at differentialligninger kan omskrives til algebraiske ligninger, som igen omskrives til et udtryk der kan slås op i en tabel, hvorved løsningen til differentialligningen kan findes. Ovenstående transformeret ligning giver, som ventet, løsningen  $g(t) = g(0)e^{-kt}$ .

I systemteori bruger man ofte den Laplacetransformeret af  $h(t)$ , systemfunktionen,  $H(s)$ , hvorved output kan opskrives som en multiplikation:  $Y(s) = H(s) \cdot X(s)$ , hvor  $X(s)$  og  $Y(s)$  er de Laplace-transformerede af input og output. Tilsvarende kan man bestemme  $H(s)$  som  $Y(s)/X(s)$ , hvis man

kender Y og X. Da mange fysiologiske processer kan modelleres med komponenter og begreber, der kendes fra elektroniske kredsløb (modstande, kondensatorer, spoler, forstærkere; reguleringssystemer med negativ feedback), kan man i speciallitteratur om modellering af biologiske processer møde systemfunktionen og endda Laplacetransformerede komponenter. Laplacetransformerede komponenter tillader at Ohms lov (spændingsforskel=modstand·strømstyrke) kan anvendes på det transformerede kredsløb, hvilket gør kredsløbsberegninger væsentligt nemmere, da man ikke direkte skal opstille differentialligninger for kredsløbet. I Laplacedomænet benævnes komponenternes værdier impedanser, hvor impedanserne er  $Z=R$  for modstande,  $Z=1/(sC)$  for kondensatorer og  $Z=sL$  for spoler.



Figur 19-5: Fra venstre henholdsvis modstand, kondensator og spole, med tilhørende sammenhænge mellem  $i$ =strøm og  $v$ =spændingsforskel (i fysiologi vil disse ofte beskrive hhv. flow og trykforskel). Øverst de reelle komponenter, nederst de Laplacetransformerede.

Skal man lave frekvensanalyse (Fouriertransformation) på det ”elektroniske” kredsløb, omskriver man impedanser, strømme og spændinger, med  $s=i\omega=i 2\pi f$

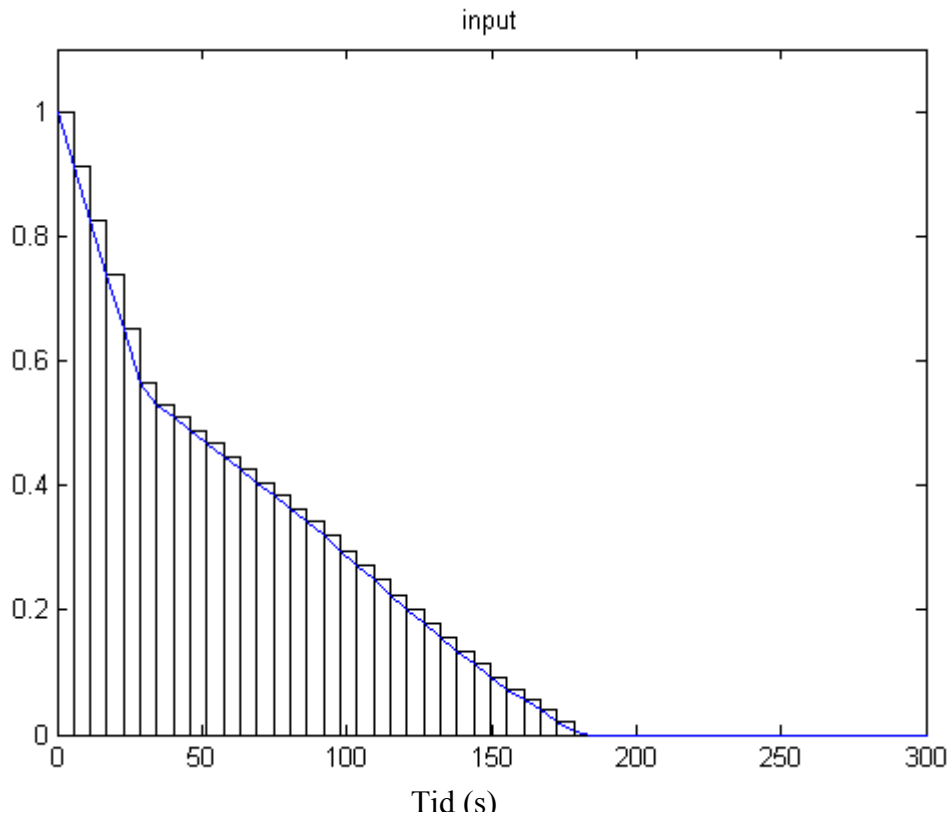
## 19.4 Foldning

Foldning er en matematisk operation mellem to funktioner, hvor

$$g(t)=h(t)*f(t)$$

læses: g er lig h foldet med f.

Foldning beskriver sammenhængen i et lineært tidsinvariant system mellem et input ( $f$ ), et impulsrespons ( $h$ ) og output af systemet ( $g$ ). Tænker man sig inputtet opdelt i mange korte segmenter, kan man forstille sig hvert segment som en tidsforskudt impuls med samme størrelse som inputværdien til det pågældende tidspunkt. Foldningsoperationen svarer da til at summere impulsresponsen fra (et uendeligt antal) impulser.



Figur 19-6: Input inddelt i tilnærmede impulser.

Matematisk defineres foldning som:

$$g(t) = h(t) * f(t) = \int_0^{\infty} h(\tau) f(t - \tau) d\tau$$

I nogle definitioner ses integrationsgrænserne som plus/minus uendelig, men vi forudsætter at systemet er kausalt og at inputsignalet  $f(t)=0$  for  $t<0$ .

Formlen kan opdeles i følgende trin:

For hvert tidspunkt  $t$ :

- Skriv impulsresponsen og inputtet med variabelen  $\tau$  i stedet for  $t$
- Spejlvend inputtet:  $f(-\tau)$



- Forskyd det spejlvendte input til tiden  $t$ :  $f(t - \tau)$
- Gang det forskudte input på impulsresponsen (punkt for punkt):  $h(\tau)f(t - \tau)$
- Beregn arealet under den resulterende kurve:  $\int_0^t h(\tau)f(t - \tau)d\tau$

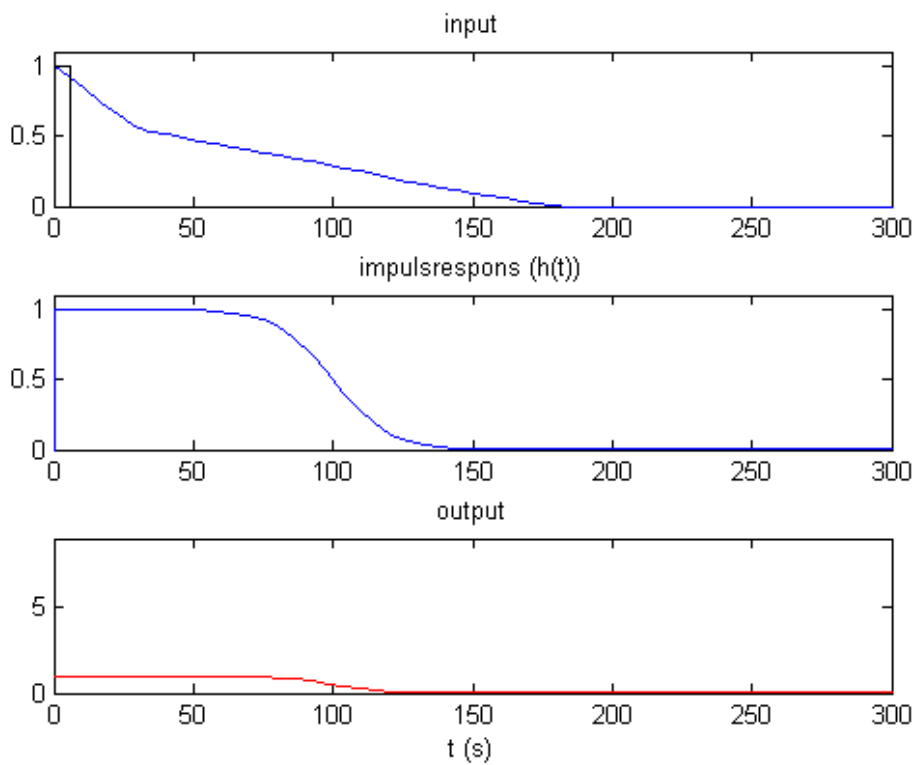
Man kan uden videre bytte om på  $h$  og  $f$ , dette skal her anføres uden bevis:

$$g(t) = \int_0^t h(\tau)f(t - \tau)d\tau = \int_0^t h(t - \tau)f(\tau)d\tau, \text{ dvs.}$$

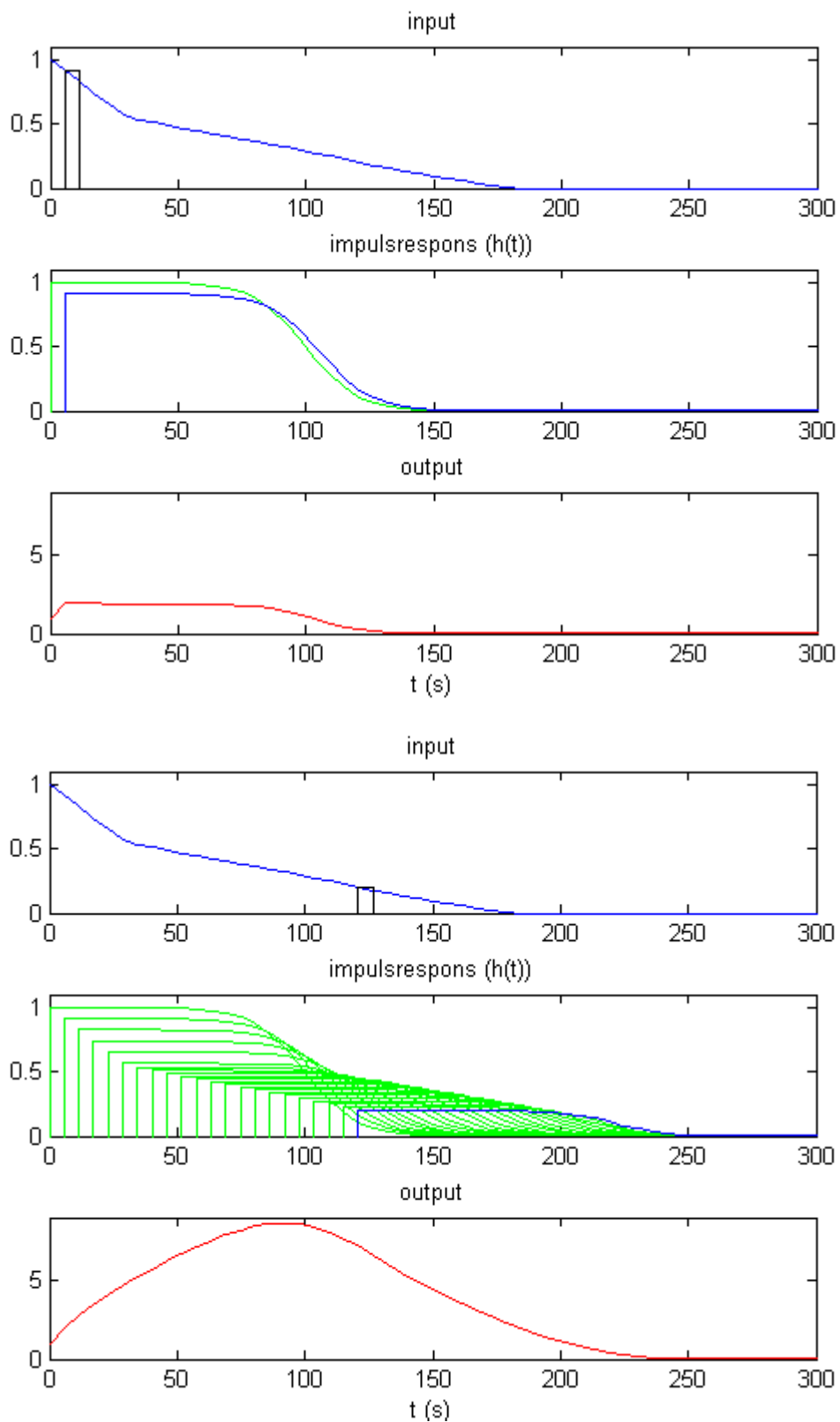
$$g(t) = f(t) * h(t) = h(t) * f(t)$$

Man kan altså i ovenstående trin spejlvende og forskyde impulsresponsen i stedet for inputtet.

Nedenstående figurer illustrerer foldningen.



Figur 19-7: Øverste figur viser inputtet, samt en tilnærmet impuls til tiden  $t=0$ . Midterste figur er impulsresponsen og nederste figur er outputtet svarende til impulsen i øverste figur.



Figur 19-9: Øverste figurer: Første trin i foldningen. Nederste figurer: Resultatet efter summering af mange impulsresponser.

## 19.5 Appendix 3- Kinetiske symboler, typiske enheder, definitioner

### Masse

$m, Q$  [g], [mg]

### Volumen

$V$  [ml]

### Stofmængde, antal partikler

$n$  [mol], [], evt. [MBq]

### Koncentration

$C$  [mmol/ml], [g/ml], evt. [MBq/ml]

### Flow

$F$  [ml/min], [ml/s]

### Flux

$j, J$  [mmol/min], [g/min] masse- eller partikelflow gennem et tværsnitsareal.

### Clearance

$Cl$  [ml/min] =  $J_{ex}/C_{ref}$ , hvor  $J_{ex}$  er fluxen ud af systemet og  $C_{ref}$  er referencekoncentrationen.

### Ekstraktion

$E$  [] =  $J_{ex}/J_{in} = 1 - J_o/J_{in}$  forholdet mellem fluxen, der forlader systemet ad andre veje end udløbet og fluxen ind i systemet.

### Fordelingsvolumen

$V_D$  [l] =  $Q_{\infty}/C_{\infty}$ , værdier ved steady-state (koncentration i [g/ml]).

### Middeltransittid

$\bar{t}$  [s] =  $\sum t_i/n$ ,  $n$  antal partikler,  $t_i$  gennemløbstid for partikel  $i$ .

Gennemsnitlig gennemløbstid for et molekyle (indikator eller endogen substans).

## Fundamentale relationer og principper

$E = (C_a - C_v) / C_a$ , ekstraktionen målt mellem arterie og vene.

$$V = \bar{t} F$$

$$V_D = \bar{t} C I$$

$$V_D = m_0 / C_\infty \text{ (koncentration [g/ml])}$$

Massebalance:  $J_{in} = \Sigma J_i$ ,  $Q_{in} = \Sigma Q_i$  - flux, masse og stofmængde er bevaret

Ficks princip:  $J_{in} = J_{out} + J_{ext}$  eller  $F = J_{ext} / (C_{in} - C_{out})$

Stewarts princip, konstant infusion:  $F_{inj} C_{inj} = F C_{sample, \infty}$ ,  $F = n / (C_{sample, \infty} \Delta t)$  (mængden n injiceres i tiden  $\Delta t$ . Uden recirkulation. Ved recirkulation fratrækkes koncentration fra non-injiceret side).

$$\text{Middeltransittid, bolus, residualdetektion: } \int_0^{\infty} m(t) dt / m_0$$

$$\text{Middeltransittid, bolus, udløbsdetektion: } \int_0^{\infty} t \cdot C(t) dt / \int_0^{\infty} C(t) dt$$

$$\text{Middeltransittid, konstant infusion, residualdetektion: } m_0 / \frac{dm}{dt}$$

$$\text{Middeltransittid, konstant infusion, udløbsdetektion: } \int_0^{\infty} (C_a - C_v) dt / C_\infty$$

## 20 Referencer

1. Lassen NA, Perl W. Tracer Kinetic Methods in Medical Physiology, Raven Press, New York, 1979.
2. DiStefano JJ, Landaw EM. Multiexponential, multicompartmental, and noncompartmental modeling. I. Methodological limitations and physiological interpretations, *Am J Physiol*, 1984;246:R651.
3. Lightfoot EN. Transport Phenomena and Living Systems. Biomedical Aspects of Momentum and Mass Transport, John Wiley & Sons, New York, 1976.
4. Bergner PEE. Tracer dynamics and the determination of pool-sizes and turnover factors in metabolic systems, *J Theor Biol*, 1964;6:137.
5. Anderson DH. Compartmental Modeling and Tracer Kinetics, Springer-Verlag, Berlin, 1983.
6. Carson ER, Cobelli C, Finkelstein L. The Mathematical Modeling of Metabolic and Endocrine Systems, John Wiley & Sons, New York, 1983;1.
7. Bassingthwaite JB, Liebovitch LS, West BJ. Fractal Physiology, Oxford University Press, New York, Oxford, 1994:1-364.
8. Carson E, Cobelli C. Modelling Methodology for Physiology and Medicine, Academic Press, San Diego, San Francisco, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo, 2001:1-421.
9. Colding-Jørgensen M. Kaos og ikke-elever: Et indblik i kaosforskningens hemmeligheder, Fremad, København, 1998:1-258.
10. Crone C, Lassen NA. Capillary Permeability: The Transfer of Molecules and Ions Between Capillary Blood and Tissue, Munksgaard, København, 1970:1-681.
11. Diller KR. Biotransport: Heat and Mass Transfer in Living Systems, Annals of The New York Academy of Sciences, The New York Academy of Sciences, New York, 1998;858:1-319.
12. Garby L, Larsen PS. Bioenergetik: dens termodynamiske grundlag, G.E.C. Gad, København, 1991:1-89.
13. Henriksen JH. Degradation of Bioactive Substances: Physiology and Pathophysiology, CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, Boston London, 1991:1-318.
14. Koch C. Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons, Oxford University Press, New York, 1999:1-562.
15. Murray JD. Mathematical Biology, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1993:1-767.
16. Peak D, Frame M. Chaos Under Control: The Art and Science of Complexity. W.H. Freeman and Company, New York, 1994:1-408.
17. Sten-Knudsen O. Stoftransport, Membranpotentialer og elektriske impulser over biologiske membraner, Akademisk Forlag, København, 1995:1-526.
18. Tait JF, Little B, Tait SAS, Flood C. The metabolic clearance rate of aldosterone in pregnant and nonpregnant subjects estimated by both single-injection and constant-infusion methods, *J Clin Invest*, 1962;41:2093.
19. Henriksen JH, Schaffalitzky de Muckadell OB, Bülow JB. Does liver-intestine significantly degrade circulating endogenous substance P in man?, *Scand J Gastroenterol*, 1986;21:300.
20. Pedersen JH, Andersen HO, Olsen PS, Henriksen JH. Pharmacokinetics and metabolism of neurotensin in man, *J Clin Endocrinol Metabol*, 1989;68:294.
21. Thorteinsson B. Kinetic models for insulin disappearance from plasma in man, *Dan Med Bull*, 1990;37:143.
22. Gammeltoft S. Insulin receptors: binding kinetics and structure-function relationship of insulin, *Physiol. Rev*, 1984;64:1321.
23. Genuth SM. Metabolic clearance of insulin in man, *Diabetes*, 1972;21:1003.
24. Sönksen PH, Tompkins CV, Srivastava MC, Nabarro JDN. A comparative study on the metabolism of human insulin and porcine proinsulin in man, *Clin Sci Mol Med*, 1973;45:633.

25. Shervin RS, Kramer KJ, Tobin JD, Insel PA, Liljenquist JE, Berman M, Andres R. A model of kinetics of insulin in man, *J Clin Invest*, 1974;53:1481.
26. McGuire EA, Tobin JD, Berman M, Andres R. Kinetics of native insulin in diabetic, obese and aged men, *Diabetes*, 1979;28:110.
27. Minaker KL, Rowe JW, Tonino R, Pallotta JA. Influence of age on clearance of insulin in man, *Diabetes*, 1982;31:851.
28. Home PD, Massi-Beneditte M., Shepherd GAA, Hanning I, Alberti KGMM, Owens DR. A comparison of the activity and disposal of semi-synthetic human insulin and porcine insulin in normal man by the glucose clamp technique, *Diabetologica*, 1982;22:41.
29. Ferrannini E, Wahren J, Faber OK, Felig P, Binder C, DeFronzo RA. Splanchnic and renal metabolism of insulin in human subjects: a dose response study. *Am J Physiol*, 1983;244:E517.
30. Del Prato S, Nosadini R, Tiengo A, Tessari P, Avogaro A, Revisan R, Valerio A, Muggeo M, Cobelli C, Toffolog G. Insulin-mediated glucose disposal in type I diabetes: evidence for insulin resistance, *J Clin Endocrinol Metab*, 1983;57:904.
31. McCulloch AJ, Home PD, Heine R, Ponchner M, Hanning I, Johnston DG, Clark F, Alberti KGMM. Insulin sensitivity in hyperthyroidism: measurement by the glucose clamp technique, *Clin Endocrinol*, 1983;18:327.
32. Waldhäusl WK, Bratusch-Marrain PR, Vierhapper H, Nowotny P. Insulin pharmacokinetics following continuous infusion and bolus injection of regular porcine and human insulin in healthy man, *Metabolism*, 1983;32:478.
33. Adeniyi-Jones ROC, Jones RH, Barnes DG, Gerlis LS, Sönksen PH. Porcine and human insulin (NOVO): a comparison of their metabolic and hypoglycaemic activity in normal man, *Diabetes Care*, 1983;6(Suppl 1):9.
34. Patano G, Cassader M, Cavallo-Perin P, Bruno A, Ozzello A, Dall'Omo AM, Imbimbo B. An in vivo and in vitro study of the mechanisms of prednisone-induced insulin resistance in healthy subjects, *J Clin Invest*, 1983;72:1814.
35. Pagano G, Cassader M, Cavallo-Perin P, Bruno A, Masciola P, Ozzello A, Dall'Omo AM, Foco A. Insulin resistance in the aged: a quantitative evaluation of in vivo insulin sensitivity and in vitro glucose transport, *Metabolism*, 1984;33:976.
36. Gray RS, Cowan P, Duncan LJP, Clarke BF. A comparison of the biological actions and pharmacokinetics of intravenously infused highly purified beef and biosynthetic human insulins in normal man, *Diabet. Metab*, 1984;10:188.
37. Proietto J, Dudley FJ, Aitken P, Alford F. Hyperinsulinaemia and insulin resistance in cirrhosis: the importance of insulin hypersecretion, *Clin. Endocrinol*, 1984;21:657.
38. Vannini P, Forlani G, Marchesini G, Ciavarella A, Zoli M, Pisi E. The euglycemic clamp technique in patients with liver cirrhosis, *Horm Metab Res*, 1988;20:1.
39. Fink RI, Revers RR, Kolterman OG, Olefsky JM. The metabolic clearance of insulin and the feedback inhibition of insulin secretion are altered with aging, *Diabetes*, 1985;34:275.
40. Waldhäusl WK, Bratusch-Marrain PR, Jensen P, Kruse, Nowotny P, Vierhapper H. Effect of insulin antibodies on insulin pharmacokinetics and glucose utilization in insulin-dependent diabetic patients, *Diabetes*, 1985;34:166.
41. Dimitriadis G, Baker B, Marsh H, Mandarino L, Rizza R, Bergman R, Haymond M, Gerich J. Effect of thyroid hormone excess on action, secretion, and metabolism of insulin in humans, *Am J Physiol*, 1985;248:E 593.
42. Nygren A, Adner N, Sundblad L, Wiechel K-L. Insulin uptake by the human cirrhotic liver, *Metabolism*, 1985;34:48.
43. Yki-Järvinen H. Sex and insulin sensitivity, *Metabolism*, 1984;33:1011.
44. DeFeo P, Perriello G, Ventura MM, Calcinaro F, Basta G, Lolli C, Gruciani C, Dell'Olio A, Santeusano F, Brunetti P, Bolli GB. Studies on overnight insulin requirements and metabolic

- clearance rate of insulin in normal and diabetic man: relevance to the pathogenesis of the dawn phenomenon, *Diabetologia*, 1986;29:475.
45. Cohen P, Barzilai N, Barzilai D, Karnieli E. Correlation between insulin clearance and insulin responsiveness: studies in normal, obese, hyperthyroid, and Cushing's syndrome patients, *Metabolism*, 1986;35:744.
  46. Randin JP, Tappy L, Scazziga B, Jequier E, Felber JP. Insulin sensitivity and exogenous insulin clearance in Graves's disease. Measurement by the glucose clamp technique and continuous indirect calorimetry, *Diabetes*, 1986;35:178.
  47. Van Haeften TW, Bolli GB, Dimtriadis GB, Gottesman IS, Horwitz DL, Gerich JE. Effect of insulin antibodies and their kinetic characteristics on plasma free insulin dynamics in patients with diabetes mellitus, *Metabolism*, 1986;35:649.
  48. Henriksen JH, Tronier B, Bülow JB. Kinetics of circulating endogenous insulin, C-peptide, and proinsulin in fasting nondiabetic man, *Metabolism*, 1987;36:463.
  49. Frost DP, Srivastava MC, Jones RH, Nabarro JDN, Sönksen PH. The kinetics of insulin metabolism in diabetes mellitus, *Postgrad Med J*, 1973;49:949.
  50. Thorsteinsson B, Fugleberg S, Feldt-Rasmussen B, Binder C. Kinetic models for plasma disappearance of insulin in normal subjects, *Acta Pharmacol Toxicol*, 1985;57:309.
  51. Thornsteinsson B, Fugleberg S, Binder C. Kinetics of human and porcine insulins in normal and type I diabetic subjects, *Eur J Clin Pharmacol*, 1987b;33:173.
  52. Ellemann K, Thorsteinsson B, Fugleberg S, Feldt-Rasmussen B, Ortved Andersen O, Grønbæk P, Binder C. Kinetics of insulin disappearance from plasma in cortisone-treated normal subjects, *Clin Endocrinol*, 1987;26:623.
  53. Henriksen, JH, Ring-Larsen H, Kanstrup I-L, Christensen NJ. Splanchnic and renal elimination and release of catecholamines in cirrhosis. Evidence of enhanced sympathetic nervous activity in patients with decompensated cirrhosis, *Gut*, 1984;25:1034.
  54. Hollister AS, Rodeheffer RJ, White FJ. Clearance of atrial natriuretic factor by lung, liver, and kidney in human subjects and the dog, *J Clin Invest*, 1989;83:623.
  55. Stagner JJ, Samols E, Weir GC. Sustained oscillations of insulin, glucagon, and somatostatin from the isolated canine pancreas during exposure to a constant glucose concentration, *J Clin Invest*, 1980;65:939.
  56. Paolisso G, Scheen AJ, Ouycks AS, Lefebvre PJ. Pulsatile hyperglucagonemia fails to increase hepatic glucose production in normal man, *Am J Physiol*, 1987;252:E1.
  57. Ring-Larsen H. Renal blood flow in cirrhosis: relation to systemic and portal haemodynamics and liver function, *Scand J Clin Lab Invest*, 1977;37:632.
  58. Tfelt-Hansen P, Kanstrup I-L, Christensen NJ, Winkler K. General and regional haemodynamic effect of intravenous ergotamine in man, *Clin Sci*, 1987;65:599.
  59. Schütten HJ, Henriksen JH, Warberg J. Organ extraction of atrial natriuretic peptide (ANP) in man. Significance of sampling site, *Clin Phys*, 1987;7:125.
  60. Henriksen JH, Schütten HJ, Bendtsen F, Warberg J. Circulating atrial natriuretic peptide (ANP) and central blood volume (CBV) in cirrhosis, *Liver*, 1986;6:363.
  61. Petersen KF, Henriksen JH. Endogenous glucagons in different vascular beds: the role of the kidney in degradation of circulating glucagons in man, *Diabetes Nutrition Metab*, 1989;2:119.
  62. Bendtsen KD, Henriksen JH, Laurent TC. Circulating hyaluronate: concentration in different vascular beds in man, *Clin Sci*, 1986;71:161.
  63. Bendtsen KD, Henriksen JH, Bendtsen F, Hørslev-Petersen K, Lorenzen I. Splanchnic and renal extraction of circulating type III procollagen aminoterminal propeptide in patients with normal liver function and in patients with alcoholic cirrhosis, *Hepatology*, 1990;11:957.
  64. Henriksen JH, Bendtsen KD, Laurent TC. Splanchnic and renal extraction of circulating hyaluronan in patients with alcoholic liver disease, *J Hepatol*, 1988;6:158.

65. Henriksen JH, Schartz TW, Bülow JB. Endogenous pancreatic polypeptide in different vascular beds: relationship to release and degradation in subjects with normal and decreased kidney function, *Metabolism*, 1986;35:542.
66. Crozier IG, Nicholss MG, Ikram H, Espiner EA, Yandle TG, Jans S. Atrial natriuretic peptide in humans. Production and clearance by various tissues, *Hypertension*, 1986;8:11.
67. Ginés P, Jimenez W, Arroyo V, Navasa M, Lopez C, Tito L, Serra A, Bosch J, Sanz G, Rivera F, Rodés J. Atrial natriuretic factor (ANF) in cirrhosis, plasma levels, cardiac release and splanchnic extraction, *Hepatology*, 1988;636:6.
68. Vierhapper H, Gasic S, Nowotny P, Waldhäusel W. Splanchnic disposal of human natriuretic peptide in humans, *Metabolism*, 1988;37:973.
69. Waldhäusel W, Bratusch-Marrain P, Gasic S, Korn A, Nowotny P. Insulin production rate following glucose ingestion estimated by splanchnic C-peptide output in normal man, *Diabetologia*, 1979;17:221.
70. Bratusch-Marrain PR, Waldhäusel WK, Gasic S, Hofer A. Hepatic disposal of biosynthetic human insulin and porcine C-peptide in humans, *Metabolism*, 1984;33:151.
71. Tranberg KG. Hepatic uptake of insulin in man, *Am J Physiol*, 1979;237:E 509.
72. Faber OK, Hagen C, Binder C, Markussen J, Naithani VK, Blix PM, Kuzuya H, Horwitz DL, Rubinstein AH. Kinetics of human connecting peptide in normal and diabetic subjects, *J Clin Invest*, 1978;62:197.
73. Polonsky KS, Licionio-Paixao J, Given BD, Pugh W, Rue P, Galloway J, Karrison T, Frank B. Use of biosynthetic human C-peptide in the measurement of insulin secretion rates in normal volunteers and type I diabetic patients, *J Clin Invest*, 1986;77:98.
74. Henriksen JH, Bendtsen F, Gerbes AL. Splanchnic removal of atrial natriuretic factor (ANF) in man: enhancement after food intake, *Metabolism*, 1990;39:553.
75. Madsbad S, Kehlet H, Hilsted J, Tronier B. Discrepancy between plasma C-peptide and insulin response to oral and intravenous glucose, *Diabetes*, 1983;32:436.
76. Brown MJ, Jenner DA, Allison DJ, Dollery CT. Variations in individual organ release of noradrenaline measured by an improved radioenzymatic technique; limitations of peripheral venous measurements in the assessment of sympathetic nervous activity, *Clin Sci*, 1981;61:585.
77. Astrup A, Bülow J, Christensen NJ, Madsen J, Quaade F. Facultative thermogenesis induced by carbohydrate: a skeletal muscle component mediated by epinephrine, *Am J Physiol*, 1986;13:E226.
78. Goresky CA. A linear method for determining liver sinusoidal and extravascular volumes, *Am J Physiol*, 1963;204:626.
79. Goresky CA, Cronin RFP, Wangel BE. Indicator dilution measurements of extravascular water in the lungs, *J Clin Invest*, 1969;48:487.
80. Goresky CA, Bach GG, Cousineau D, Schwab AJ, Rose C, Lee S, Goresky S. Handling of tracer norepinephrine by the dog liver, *Am J Physiol*, 1989;256:G 107.
81. Cousineau D, Goresky CA, Rose CP. Decreased basal cardiac interstitial norepinephrine release after neuronal uptake inhibition in dogs, *Circ Res*, 1986;58:859.
82. Cousineau D, Rose CP, Goresky CA. Labeled catecholamines uptake in the dog heart: interactions between capillary wall and sympathetic nerve uptake, *Circ Res*, 1980;47:329.
83. Rose CP, Burgess JH, Cousineau D. Tracer norepinephrine kinetics in coronary circulation of patients with heart failure secondary to chronic pressure and volume overload, *J Clin Invest*, 1985;76:1740.
84. Stender S, Hjelms E. In vivo influx of free and esterified plasma cholesterol into human aortic tissue without atherosclerotic lesions, *J Clin Invest*, 1984;74:1871.
85. Stender S, Zilversmit DB. In vivo influx, tissue esterification and hydrolysis of free and esterified plasma cholesterol in the cholesterol-fed rabbit, *Biochim Biophys Acta*, 1981;663:674.



86. Parving H-H. Microvascular permeability to plasma proteins in hypertension and diabetes mellitus in man – on the pathogenesis of hypertensive and diabetic microangiopathy, *Dan Med Bull*, 1975;22:217.
87. Henriksen JH, Christensen NJ. Plasma norepinephrine in humans: limitations in assessment of whole body norepinephrine kinetics and plasma clearance, *Am J Physiol*, 1989;20:E743.
88. McFarlane AS. Catabolism of plasma proteins, *Lancet*, 1963;ii:131.
89. Reeve EB, Bailey HR. Mathematical models describing the distribution of <sup>131</sup>I-albumin in man, *J Lab Clin Med*, 1962;60:923.
90. Rossing N. Human Albumin Metabolism Determined with Radioiodinated Albumin, Munksgaard, Copenhagen, 1971.
91. McFarlane AS. Measurement of synthesis rates of liver-produced plasma proteins, *Biochem J*, 1963;89:277.
92. Parving H-H, Rossing N, Nielsen SL, Lassen NA. Increased transcapillary escape rate of albumin, IgG, and IgM after plasma volume expansion, *Am J Physiol*, 1974;227:245.
93. Hesse B, Parving H-H, Lund-Jacobsen H, Noer I. Transcapillary escape rate of albumin and right atrial pressure in chronic congestive heart failure before and after treatment, *Cir Res*, 1976;39:358.
94. Henriksen JH, Parving H-H, Lassen NA, Winkler K. Filtration as the main mechanism of increased protein extravasion in liver cirrhosis, *Scand J Clin Lab Invest*, 1980;40:121.
95. Putnam E. *Plasma Proteins*, 2nd ed., Academic Press, New York, 1975.
96. Honoré B, Pedersen AO. Conformational changes in human serum albumin studied by fluorescence and absorption spectroscopy. Distance measurements as a function of pH and fatty acids, *Biochem J*, 1989;258:199.
97. Lassen NA, Parving H-H, Rossing N. Filtration as the main mechanism of overall transcapillary protein escape from the plasma, *Microvasc Res*, 1974;7:i.
98. Rehberg PB. Studies on kidney function:I. The rate of filtration and reabsorption in the human kidney, *Biochem. J*. 1926;20:447.
99. Möller E, McIntosh JF, Van Slyke DD. Studies of urea excretion: II. Relationship between urine volume and the rate of urea excretion by normal adults, *J. Clin. Invest*, 1929;6:427.
100. Sejrsen P. Measurement of Cutaneous blood flow by freely diffusible radioactive isotopes. Methodological studies on the washout of krypton-85 and xenon-133 from the cutaneous tissue in man, *Dan Med Bull* 1972;18:Suppl 3:9.
101. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Moller S. Arterial compliance in patients with cirrhosis: stroke volume-pulse pressure ratio as simplified index, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;280:G 584.
102. Brochner-Mortensen J. Routine methods and their reliability for assessment of glomerular filtration rate in adults, with special reference to total (51Cr)EDTA plasma clearance, *Dan Med Bull*, 1978;25:181.
103. Groth S. Calculation of 51Cr-EDTA clearance in children from the activity in one plasma sample by transformation of the biexponential plasma time-activity curve into a monoexponential with identical integral area below the time-activity curve, *Clin Physiol*, 1984;4:61.
104. Jelnes R, Tonnesen KH. Nocturnal foot blood flow in patients with arterial insufficiency, *Clin Sci*, 1984;67:89.
105. Bradley SE, Ingelfinger FJ, Bradley GP, Curry JJ. The estimation of hepatic blood flow in man, *J Clin Invest* 1947;24:890.
106. Bradley SE, Marks PA, Reynell PC, Meltzer J. The circulating splanchnic blood volume in dog and man, *Trans Ass Am Physns*, 1953;66:294.
107. Henriksen JH, Bendtsen F, Sørensen TIA, Stadeager C, Ring-Larsen H. Reduced central blood volume in cirrhosis, *Gastroenterology*, 1989;97:1506.

108. Henriksen JH, Bendtsen F, Christensen NJ, Gerbes AL, Ring-Larsen H, Sørensen TIA. Estimated central blood volume in cirrhosis: relationship to sympathetic nervous activity, beta-adrenergic blockade, and atrial natriuretic factor, *Hepatology*, 1992;16:1163.
109. Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology*, 1995;109:1917.
110. Møller S, Søndergaard L, Møgelvang J, Henriksen O, Henriksen JH. Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging: Evidence of central underfilling in cirrhosis. *Hepatology*, 1995;22:472.
111. Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Central- and non-central blood volumes in cirrhosis. Relation to anthropometrics and gender, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003; 284: G970.
112. Brochner-Mortensen J, Rodbro P. Optimum time of blood sampling for determination of glomerular filtration rate by single-injection (51Cr)EDTA plasma clearance. *Scand J Clin Lab Invest*, 1976;36:795.
113. Midttun M, Sejrsen P. Blood flow rate in arteriovenous anastomoses and capillaries in thumb, first toe, ear lobe, and nose. *Clin Physiol*, 1996;16:275.
114. Brochner-Mortensen J. The extracellular fluid volume in normal man determined as the distribution volume of (51Cr)EDTA. *Scand J Clin Lab Invest*, 1982;42:261.
115. Brochner-Mortensen J, Freund LG. Reliability of routine clearance methods for assessment of glomerular filtration rate in advanced renal insufficiency. *Scand J Clin Lab Invest*, 1981;41:91.
116. Brochner-Mortensen J. A simple single injection method for determination of the extracellular fluid volume. *Scand J Clin Lab Invest*, 1980;40:567.
117. Henriksen JH, Brochner-Mortensen J, Malchow-Møller A, Schlichting P. Over-estimation of glomerular filtration rate by single injection (51Cr)EDTA plasma clearance determination in patients with ascites, 1980;40:279.
118. Henriksen JH, Møller S, Fuglsang S, Bendtsen F. Detection of early central circulatory transits in patients with cirrhosis by gamma variate fit of indicator dilution profiles, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005 288:G677.
119. Laforest R, Sharp TL, Engelbach JA, Fettig NM, Herrero P, Kin J, Lewis JS, Rowland DJ, Tai Y, Welch MJ. Measurement of input functions in rodents: challenges and solutions. *Nucl Med and Biol* 2005; 32:679.
120. Mortensen J. Bronchosцинтиgraphy and pulmonary clearance of <sup>99</sup>Tc-albumin colloid in the study of mucociliary clearance. *Dan Med Bull* 1998; 45:195.
121. Svendsen JH, Kelbæk H, Efsen F, Saunamäki KI, Høilund-Carlson PF, Haunsø S. Myocardial blood flow rate and capillary permeability for <sup>99</sup>Tc-DTPA in patients with angiographically normal coronary arteries. *Cardiology* 1994; 161.
122. Stavngaard T, Søgaard LV, Mortensen J, Hanson LG, Schmiedeskamp J, Berthelsen AK, Dirksen A. Hyperpolarised <sup>3</sup>He MRI and <sup>81m</sup>Kr SPECT in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J of Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:448.
123. Sand Rønnow NP, Juelsgaard P, Rasmussen K, Flø C, Thuesen L, Bagger JP, Nielsen Toftegaard T, Rehling M. Arterial concentration of <sup>99</sup>Tc-sestamibi at rest, during peak exercise and after dipyridamol infusion. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004; 24:394.
124. Hanel B, Law I, Mortensen J. Maximal rowing has an acute effect on the blood-gas barrier in elite athletes. *J Appl Physiol* 2003; 95:1076.
125. Scott GR, Milsom, WK. Flying high: A theoretical analysis of the factors limiting exercise performance in birds at altitude. *Respiratory Physiol Neurobiol* 2006; 154:284.
126. Pramesh CS, Mistry RC. Should carbon monoxide lung diffusion capacity (DLCO) measurement be mandatory before lung resection? *Eur J of Cardio-thoracic Surg* 2006; 30:199.
127. Rehling M, Nielsen LE, Marquersen J. Protein binding of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-DTPA compared with other GFR tracers. *Nucl Med Communications* 2001; 22:617.

128. Bülow J. Measurement of adipose tissue blood flow. *Methods in Molecular Biology* vol. 155: 281, in *Adipose Tissue* (ed. Alhaud G). Humana Press, Inc. Totowa, New Jersey.
129. Ingvar DH, Lassen NA. Regional blood flow of the cerebral cortex determined by krypton. *Acta Physiol Scand* 1962; 54:325.
130. Birgens HS, Hansen OP, Henriksen JH, Wantzin P. Quantitation of erythropoiesis in myelomatosis. *Scand J Haematol* 1979; 22:357.
131. Rehling M. Kliniske nyrefunktionsundersøgelser med enkelt-injektion af <sup>99</sup>Tc-DTPA 1993. Disp. (eget forlag: ISBN 87-984448-0-8). Pp. 1-47.
132. Rehling M, Rabøl A. Measurement of glomerular filtration rate in adults: accuracy of five single-sample plasma clearance methods. *Clin Physiol* 1989; 9:171.
133. Rehling M, Hyldstrup L, Henriksen JH. Arterio-venous concentration differences of [<sup>51</sup>Cr] EDTA after a single injection in man. Significance of renal function and local blood flow. *Clin Physiol* 1989; 9:279.
134. Brøchner-Mortensen J, Haahr J, Christoffersen J. A simple method for accurate assessment of the glomerular filtration rate in children. *Scand J Clin Lab Invest* 1974; 33:139.
135. Sejrsen P. Perfusion of adipose tissue. *Dan Med Bull* 1971; 18:9.
136. Brøchner-Mortensen J. A simple single injection method for determination of the extracellular fluid volume. *Scand J Clin Lab Invest* 1980; 40:567.
137. Mårtensson J, Groth S, Rehling M, Gref M. Chromium-51-EDTA clearance in adults with a single-plasma sample. *J Nucl Med* 1998; 39:2131.
138. Mortensen PE, Olsen J, Sejrsen P, Bülow J, Edelfors S. Mucosal/submucosal blood flow in the small intestine in pigs determined by local washout of <sup>133</sup>Xe and microsphere techniques. *Acta Physiol Scand* 1990; 139:311.
139. M. Midttun, disputats 2004
140. Hays MT. Kinetics of the human thyroid trap: effects of iodide, thyrotropin, and propylthiouracil. *J Nucl Med*. 1979 Sep;20:944.
141. Goetze JP, Jensen G, Møller S, Bendtsen F, Rehfeldt JF, Henriksen JH. BNP and N-terminal pro-BNP are both extracted in the normal kidney, *Eur J Clin Invest* 2006; 36:8.
142. Madsen JL, Graff J and Fugisang S. A simplified method for processing dynamic images of gastric antrum. *Nucl Med Commun*. 2000; 21: 1037.
143. Jødal L, Eskild-Jensen A, Brøchner-Mortensen J, Renografi: En sammenligning af tre metoder til at lægge linje i Patlak-Rutland-plot. Poster, DKFNM årsmøde 2006.
144. Britton KE, Brown NJG. *Clinical Renography*, Lloyd-Luke, London, 1971.
145. Madsen JL, *Gastrointestinal transit measurements. A scintigraphic method*. 1994. Disputats. Lægeforeningens forlag.
146. Ingvar DH, Lassen NA. Methods for cerebral bloodflow measurements in man. *Br J Anaesth* 1965; 37:216.
147. Lassen NA, Ingvar DH. The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive krypton. *Experientia* 1961; 17:42.
148. Lassen NA, Hoedt-Rasmussen K, Sørensen SC, Skinhoj E, Cronquist S, Bodforss B, Ingvar DH. Regional cerebral blood flow in man determined by krypton. *Neurology* 1963; 13:719-727.
149. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, Sakurada O, Shinohara M. The (14C) deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *Neurochem* 1977; 28:897.
150. Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, Casella V, Fowler J, Gallagher B, Hoffman E, Alavi A, Sokoloff L. Measurement of local cerebral glucose metabolism in man with 18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose. *Acta Neurol Scand Suppl* 1977; 64:190.

151. Hasselbalch SG, Knudsen GM, Jakobsen J, Holm S, Paulson OB. Estimation of unidirectional clearances of FDG and glucose across the blood-brain barrier in man. *Adv Exp Med Biol* 1993; 331:25.
152. Hasselbalch SG, Knudsen GM, Holm S, Hageman LP, Capaldo B, Paulson OB. Transport of D-glucose and 2-fluorodeoxyglucose across the blood-brain barrier in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16:659.
153. Hasselbalch SG, Madsen PL, Knudsen GM, Holm S, Paulson OB. Calculation of the FDG lumped constant by simultaneous measurements of global glucose and FDG metabolism in humans. *J Cereb Flow and Metab* 1998; 18:154.
154. Hasselbalch SG, Holm S, Pedersen HS, Svarer C, Knudsen GM, Madsen PL, Paulson OB. The FDG lumped constant determined in human brain from extraction fractions of FDG and glucose. *J Cereb Flow and Metab* 2001; 21:995.
155. Sejrsen P. *Eksperimentel Fysiologi*. Akademisk Forlag
156. Paaske WP, Sejrsen P. Permeability of continuous capillaries. *Dan Med Bull* 1989;36: 570-90
157. Kety SS, Schmidt CF. *Am J Physiol* 1945;143: 53.
158. Simonsen L, Enevoldsen L, Bülow J. Determination of adipose tissue blood flow with local <sup>133</sup>Xe clearance. Evaluation of a new labelling technique. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003;23:320.
159. Krix M, Weber MA, Kauczor HU, Delorme S, Krakowski-Roosen H. Changes in the microcirculation of skeletal muscle due to varied isometric exercise assessed by contrast-enhanced ultrasound. *Eur J Radiol*. 2009;Jun 19. [Epub ahead of print].
160. Wu WC, Mohler E 3rd, Ratcliffe SJ, Wehrli FW, Detre JA, Floyd TF. Skeletal muscle microvascular flow in progressive peripheral artery disease: assessment with continuous arterial spin-labeling perfusion magnetic resonance imaging *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2372.
161. Simonsen L, Bülow J, Madsen J. Adipose tissue metabolism in humans determined by vein catheterization and microdialysis techniques. *Am J Physiol* 1994;266 (Endocrinol. Metab. 29):E357.
162. Stallknecht B, Simonsen L, Bülow J, Vinten J, Galbo H. Effect of training on epinephrine-stimulated lipolysis determined by microdialysis in human adipose tissue. *Am J Physiol* 1995;269 (Endocrinol Metab 32):E1059.
163. Stallknecht B, Madsen J, Galbo H, Bülow J. Evaluation of the microdialysis technique in the dog fat pad. *Am Phys Soc* 1999;E588.
164. Lassen NA, Henriksen O, Sejrsen P. Indicator methods for measurement of organ and tissue blood flow. *Handbook of Physiology – The Cardiovascular System III*. 1986.
165. Pedersen JH, Andersen HØ, Olsen OS, Henriksen JH. Pharmacokinetics and metabolism in man. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1989; 68: 294.
166. Koschorreck M, Gilles ED. Mathematical modeling and analysis of insulin clearance in vivo. *BMC Systems Biology*. 2008; 2:43.
167. Collins PJ, Horowitz M, Shearman DJ, Chatterton BE. Correction for tissue attenuation in radionuclide gastric emptying studies: a comparison of a lateral image method and a geometric mean method. *Br J Radiol*. 1984;57:689.
168. Jönsson L, Ljungberg M, Strand SE, Evaluation of Accuracy in Activity Calculations for the Conjugate View Method from Monte Carlo Simulated Scintillation Camera Images Using Experimental Data in an Anthropomorphic Phantom. *J Nucl Med*. 2005 Oct;46(10):1679.
169. Lassen NA. Cerebral transit of an intravascular tracer may allow measurement of regional blood volume but not regional blood flow (Letter to the Editor). *Cerebral Blood Flow Metabol* 1984;4:633.
170. Østergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical Approach and Statistical Analysis. *Magn Reson Med* 1996;36:715.

171. Larsson HB, Hansen AE, Berg HK, Rostrup E, Haraldseth O. Dynamic contrast-enhanced quantitative perfusion measurement of the brain using T1-weighted MRI at 3 T. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:754.
172. Larsson HB, Courivaud F, Rostrup E, Hansen AE. Measurement of brain perfusion, blood volume, and blood-brain barrier permeability, using dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI at 3 tesla. *Magn Reson Med* 2009;62:1270.
173. 173. Detre JA, Zhang W, Roberts DA, Silva AC, Williams DS, Grandis DJ, Koretsky AP, Leigh JS. Tissue specific perfusion imaging using arterial spin labelling. *NMR Biomed* 1994;7:75.
174. Osbak PS, Henriksen JH, Kofoed KF, Jensen GB. Non-invasive measurements of cardiac output in atrial fibrillation: Inert gas rebreathing and impedance cardiography. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:10.
175. Andersen UB, Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Cardiac output determined by echocardiography in patients with cirrhosis: comparison with the indicator dilution technique. *Eur J Gastroenterol hepatol* 2003;15:503.
176. Piepsz A, Tondeur M, Ham H. Revisiting normal <sup>51</sup>Cr-ethylenediaminetetraacetic acid clearance values in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1477.
177. Medeiros FSR, Sapienza MT, Prado ES, Agena F, Shimizu MHM et al. Validation of plasma clearance of <sup>51</sup>Cr-EDTA in adult renal transplant recipients: comparison with inulin renal clearance. *Transpl Int* 2009;22:323.
178. Jødal L, Brøchner-Mortensen J. Reassessment of a classical single injection <sup>51</sup>Cr-EDTA clearance method for determination of renal function in children and adults. Part I: analytically correct relationship between total and one-pool clearance. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:305.
179. Brøchner-Mortensen J, Jødal L. Reassessment of a classical single injection <sup>51</sup>Cr-EDTA clearance method for determination of renal function in children and adults. Part II: empirically determined relationships between total and one-pool clearance. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:314.
180. Gutte H, Møller ML, Pfeifer AK, Thorup J, Borgwardt L et al. Estimating GFR in children with <sup>99m</sup>Tc-DTPA renography: a comparison with single-sample <sup>51</sup>Cr-EDTA clearance. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010;30:169.
181. Midttun M, Ahmadzay NF, Henriksen JH. Does comprilan bandage have any influence on peripheral perfusion in patients with oedema? *Clin Physiol Funct Imaging* 2010;30:323.
182. Clausen TS, Kaastrup P, Stallknecht B. Proinflammatory tissue response and recovery of adipokines during 4 days of subcutaneous large-pore microdialysis. *Pharmacol Toxicol Met* 2009;60:281.
183. Scheller D, Kolb J. The internal reference technique in microdialysis: a practical approach to monitoring dialysis efficiency and to calculating tissue concentration from dialysate samples. *J Neurosci Met* 1991;40:31.
184. Henriksen JH. Marie Krogh – måling af lungediffusionskapaciteten. *Ugeskr Læg* 2007;169:2879.
185. Winkler K, Tygstrup N. Determination of hepatic blood flow in man by cardio green. *Scand J Clin Lab Invest*. 1960;12:353.
186. Zacho HD, Abrahamsen J. Functional versus radiological assessment of chronic intestinal ischaemia. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010;30:116.
187. Zacho HD, Kristensen NB, Henriksen JH, Abrahamsen J. Validation of <sup>99m</sup>Technetium labelled mebrotfenin hepatic extraction method to quantify meal induced splanchnic blood flow responses using a porcine model. (Submitted 2011).
188. Winterdahl M. Methodological aspects of hepatic blood perfusion imaging using dynamic PET/CT. PhD dissertation, Faculty of Health Sciences Aarhus University 2011;1-64.

189. Winterdahl M, Keiding S, Sørensen M, Mortensen FV, Alstrup AKO, Munk OL. Tracer input for kinetic modelling of liver physiology determined without sampling portal venous blood in pigs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:263.
190. Munk OL, Keiding S, Bass L. Impulse-response function of splanchnic circulation with model-independent constraints: theory and experimental validation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G671.
191. Uwaifo GI, Parikh SJ, Keil M, Elberg J, Chin J, Yanovski JA. Comparison of insulin sensitivity, clearance, and secretion estimates using euglycemic and hyperglycemic clamps in children. *J Clin Endocrin & Metabol* 2002;87:2899.

## 21 Oversigt over figurer

- Figur 1-1: Sir William Thomson (1824 – 1907, adlet som Lord Kelvin i 1892), britisk fysiker, der har givet navn til den absolutte temperatur og fremstillet den mest omfattende termodynamisk/kinetiske teori, hydrodynamik, magnetisme og elektrisk-kinetisk teori. Konstruerede spejlgalvanometret og en række andre måleinstrumenter, anvendte som den første Fourieranalyse i kinetik. 8 1-9
- Figur 1-2: George de Hevesy (1885 – 1966), ungarsk-svensk kemiker, anses for at være tracerkinetikens grundlægger, idet han som den første anvendte radioaktive isotoper til at studere kemiske processer (Nobelpris i kemi 1943). 1-9
- Figur 1-3: Niels A. Lassen (1926 – 1997), dansk læge og klinisk fysiolog, introducerede anvendelsen af radioaktive isotoper til måling af blodcirkulationen i hjernen og videreudviklede en lang række kinetiske metoder til fysiologiske målinger, mikrovaskulær permeabilitet, fordeling og proteinkinetik. 1-12
- Figur 2-1: Kinetiske kompartmental-modeller. Det mammillære system består af et centralt kompartment (central pool, CP), forbundet med perifere kompartments, som ikke er forbundet med hinanden. Det katenære system består af kompartments i serie. 2-14
- Figur 2-2: To-kompartmental model med central pool (kompartment 1) og ”lumped” perifere pools (kompartment 2).  $Q_i$ ,  $C_i$  og  $V_i$  er henholdsvis masser, koncentrationer og volumener.  $k_i$  er hastighedskonstanter.  $Q_3$  er den udskilte mængde. 2-16
- Figur 2-3: Kompartmentmodel af pertechnetat-optagelse i glandula thyreoidea. 2-19
- Figur 2-4: Kompartmentmodel af pertechnetat-optagelse i thyreoidea. Beskrevet i JSIMs format. 2-21
- Figur 2-5: Øverst: Fit af kompartmentmodellen til data. Counts i thyreoidea fittes til  $\text{thyr}(t)=C(f(t)+k(t))$ . Nederst graf over counts i de tre kompartments. 2-23
- Figur 2-6: Non-kompartmental (”black box”) model med central pool, indløb, udløb og recirkulation i og fra ikke-centrale pools. 2-24
- Figur 2-7: Adolf Fick (1829 – 1901), tysk læge og fysiolog, der i 1865 beskrev de to diffusionslove og i 1870 redegjorde for det såkaldte Fick-princip, hvor konvektiv og diffusiv transport samles i massebevarelse og flow kan bestemmes. 2-27
- Figur 3-1: Ernest Henry Starling (1866 – 1927), engelsk læge og fysiolog, beskrev den transkapillære filtrationskinetik, hormonal regulation og minutvolumen/slagvolumens kinetiske afhængighed af pre- og afterload. 3-28
- Figur 3-2: August Krogh (1874 – 1949), dansk fysiolog, beskrev kapillærernes rekruttering og grundlaget for den dynamiske iltoptagelse i lunger og væv, og fastlagde vigtige arbejdsfysiologiske relationer (Nobelpris i fysiologi/medicin i 1920). 3-28
- Figur 3-3: Valdemar Henriques (1864 – 1936), dansk læge og fysiolog, beskrev i 1913 flowmåling ved indikatorfortynding som en videreførelse af Stewarts princip. 3-29
- Figur 3-4: Poul Brandt Rehberg (1895 – 1989), dansk fysiolog, der sammen med Eggart Møller og Donald van Slyke indførte clearancekonceptet i 1926 til måling af nyrefunktion. 3-29
- Figur 3-5: Poul W. Kruhøffer (1914 – 2006), dansk læge og fysiolog, udførte kinetiske målinger i nyrer, lunger og organismens rum. Beskrev kinetikken for alkohols optagelse over alveolemembranen og forholdet mellem diffusion og parakapillært kredsløb i interstitset. 3-29
- Figur 3-6: Måling af tidsaktivitetskurver på multikateteriseret gris med automatisk blodopsamling (”karussel”) omkring 1990. 3-31
- Figur 3-7: Fick’s princip, hvor konvektiv flow og ikke-konvektiv fluks kombineres i massebevaringsprincippet. De to prøvetagningssteder illustrerer velblandede indløb og

- velblandede udløb, hvor henholdsvis indløbskoncentrationen ( $C_i$ ) og udløbskoncentrationen ( $C_o$ ) kan måles. 3-32
- Figur β-8: Minutvolumenbestemmelse med Fick's princip. Det fremgår her, at bronkialarteriekredsløbet (BA) indvirker forstyrrende på massebevaringsprincippet. Ved ganske ringe flow har det ingen kvantitativ betydning. (HV: Højre ventrikel, VV: Venstre ventrikel, PA: Pulmonal arterie, PV: Pulmonal vene, L: Lunge). 3-32
- Figur β-9: Formen af indikatorkurver ved indløb og udløb efter injektion af intravaskulær tracer. Arealet under kurven er det samme. (Ved en bolusinjektion vil middeltransittiden af selve bolus være meget kort og i visse tilfælde kan der benyttes en standardkorrektion (eksempelvis 1,1 sekund) således at udløbskurven kan tages som en tilnærmelse af overførselsfunktionen ( $h(t)$ ). Systemets middeltransittid vil være  $\bar{t} = \bar{t}_{out} - \bar{t}_{in}$ , se senere). 3-34
- Figur β-10: Indikatorkurver: Målte værdier, hhv. gamma variate-kurve, fittet til de målte værdier og med recirkulationskorrektion (fra Henriksen et. al. 2005<sup>118</sup>). 3-34
- Figur β-11: Konstant infusion. 3-36
- Figur β-12: Stewarts princip: Kontinuerlig infusion i vena cava gennem kateter, prøvetagning i perifer arterie. 3-37
- Figur β-13: Efter opblanding er koncentrationerne i hver gren ens. Summen af flux i alle grene er  $J_{in}$  3-38
- Figur β-14: Måling af koncentrationer på injiceret og modstående ("noninj") side. 3-39
- Figur β-15: Fire systemer med krydsstrømning og blanding på de steder, hvor der foretages prøvetagning. Det ses, at indløbskoncentrationen også i visse tilfælde kan måles opstrøms for krydsstrømningen, såfremt der ikke er sket nogen udveksling. Dette vil være tilfældet mange steder i arteriesystemet. 3-39
- Figur β-16: Bolusinjektion og prøvetagning. 3-40
- Figur β-17: Korrektion for recirkulation ved eksponentielt fit. 3-41
- Figur β-18: Illustration af reglen om de ækvivalente arealer på forskellige prøvetagningssteder. Formen og middeltransittiden af de forskellige kurver vil kunne være forskellig, men arealerne vil være identiske. Dette anvendes blandt andet ved prøvetagning forskellige steder i arteriesystemet ved minutvolumenbestemmelse efter indikatorinjektion. 3-43
- Figur β-19: Ficks princip.  $F$  er den konvektive flow,  $J$  den ikke-konvektive flux. 3-43
- Figur β-20: Ficks princip anvendt til måling af minutvolumen. 3-44
- Figur β-21: Vævsperfusion. 3-45
- Figur β-22: Illustration af Kety-Schmidts metode under ideelle forhold:  $f/\lambda = \text{højde/areal}$ . 3-46
- Figur β-23. Flow gennem vævsområde med retentionsflux  $J_{ret}$  3-47
- Figur β-24. 65-årig mandlig patient, der får udført GFR-bestemmelse med kontinuerlig infusion af  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ . Der bestemmes både en renal plasma-clearance på basis af infusionshastigheden, ændringen i plasmakoncentrationen af  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  ( $C_p$ ) og på basis af urinopsamling. Den i urinen udskilte mængde af indikator ( $C_u \cdot V_u$ ) er vist i 3 opsamlingsperioder af henholdsvis 28, 44 og 42 minutters varighed. Ved markeringen (pil) er udført blodtryksmanipulerende behandling. Det ses, at der er god overensstemmelse mellem clearance bestemt ved urinopsamling (67ml/min) og infusion (71 ml/min). 3-49
- Figur β-25. Clearance som indikatormængde i forhold til areal under plasmakoncentrationskurven. 3-51
- Figur β-26. Plasma-koncentrationen af  $^{125}\text{I}$ -serum-albumin (udtrykt som specifik aktivitet i procent af den initiale værdi ud af Y-aksen) som funktion af tiden. Her er taget plasmaprøver mellem 3 og 4 måneder. Det lineære forløb i semilogaritmisk afbildning viser, at der er tale om et ægte monoeksperimentelt forløb. Fra Rossing N<sup>90</sup>. 3-52



- Figur 3-27: Plasmatidsaktivitetskurve for  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi efter intravenøs bolusinjektion. Logaritmisk y-akse, lineær x-akse. 3-54
- Figur 3-28: Illustration af transittid og middeltransittid ved residualmåling. Her er analogien et antal heste, der løber på en væddeløbsbane. Grafen viser antallet af heste, hver blok ender, når en eller flere kommer i mål, således at øverste blok svarer til de hurtigste heste, den nederste til de langsomste. 3-55
- Figur 3-29: Tidsaktivitetskurve med angivelse af middeltransittid (stiplet linje  $\bar{t}$ ). Den stiplede linje er tyngdepunktsaksen for de to arealer. Inddeler man arealet i lodrette strimler og vægter hver arealstrimmel med dets tidspunkt, findes tyngdepunktsaksen som det sted hvor summen af de vægtede arealer er lige store på hver side af linjen\*. De sene transitter bidrager mere end de tidlige, hvorfor tyngdepunktsaksen er forskudt mod højre for kurvens maksimum. 3-58
- Figur 3-30: Eksempel på en kurve målt ved residualdetektion. Arealet under den stiplede kurve, som har højden  $Q_0$  og "bredden"  $\bar{t}$ , er det samme som arealet under residualkurven. De vandrette linjer udtrykker enkelte transittider og giver et indtryk af dispersionen af disse. 3-59
- Figur 3-31: Steady-state koncentrationen (momentan homogen opblanding) aflæses som koncentrationskurvens skæring med y-aksen efter enkeltinjektion (bolusinjektion). 3-60
- Figur 3-32: Relationerne mellem volumen, flow og middeltransittid. 3-61
- Figur 3-33: Bestemmelse af middeltransittid ved bolusinjektion og kontinuerlig infusion med konstant infusionshastighed. Fra JH Henriksen 1991<sup>13</sup>. 3-62
- Figur 3-34: Idealiseret afsnit af kapillær.  $C(x)$  er koncentrationen af indikator langs kapillæret og  $x$  går fra nul til længden af kapillæret  $L$ .  $C_{in}$  og  $C_o$  er henholdsvis indløbs- og udløbskoncentration. 3-63
- Figur 3-35: Sammenhæng mellem relativ koncentration og flow. Bemærk enhed. 3-65
- Figur 3-36: Sammenhæng mellem clearance og flow (fra eksemplet), se enheder i tabel 3-66
- Figur 3-37: Residualdetektion af  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA i perfunderet katemuskel. Ekstrationen er omkring 0.7. Fra Sejrsen<sup>155</sup> 3-67
- Figur 4-1: Plasmaclearance, til bestemmelse af GFR, forskellige prøvetagningstider (Brøchner-Mortensen et al.<sup>134</sup>) 4-69
- Figur 4-2: Plasmaclearance af  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA. Fordeling til ekstracellulærrummet er her illustreret ved aktivitet i ascitesvæske. Fra Henriksen et al.<sup>117</sup>. 4-70
- Figur 4-3: Koncentrationstidsforløbet af forskellige tracere og indikatorer i henholdsvis plasma (P) og ascitesvæske (A). Ascitesvæsken repræsenterer her en del af ekstracellulærvæsken, som det er muligt forholdsvis enkelt at udtage prøver fra. 4-71
- Figur 4-4: Eksempel på normalt renogram med  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA 4-75
- Figur 4-5: Eksempel på renogrammer og impulsfunktioner. Vaskulær kurve (inputfunktion) ikke vist. 4-75
- Figur 4-6: Infusionsrenogram (simuleret). 4-76
- Figur 4-7: Infusionsrenogrammer (simulerede data). 4-76
- Figur 4-8: Renogram med vaskulær kurve (venstre) og Patlak-Rutland-plot (højre). Både tidsaksen og y-aksen er modificeret, således at den vaskulære kurve bliver konstant, og starten af "renogrammet" bliver lineær. Figureerne er fra Jødal<sup>143</sup> 4-76
- Figur 5-1: Illustration af Kety-Schmidts metode under realistiske forhold, hvor der ikke er fuldstændig ligevægt mellem tilførsel og væv. Her vil såvel areal, som højde bestemmes for små, men ratioen mellem areal og højde vil ofte være således, at flowet (perfusionskoefficienten) overvurderes. 5-78
- Figur 5-2: Gated myocardieskintigrafi med  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, i hvile og ved farmakologisk stress. Der ses nedsat perfusion ved stress (inferiort). 5-80
- Figur 6-1: Øverst: Relationen mellem substratkoncentration ( $C$ ) og omsætningshastigheden ( $V$ ) ved enzymatiske reaktioner af Michaelis-Menten-type ( $K_m$  er den

- substratkoncentration, der svarer til den halve maksimale omsætningshastighed ( $V_{max}$ ). Ved receptorkinetik fås en lignende kurve og der anvendes et lignende formelapparat. Her er den frie ligandkoncentration ( $F$ ) den uafhængige variabel og den receptorbundne ligandkoncentration ( $B$ ) den uafhængige.  $K_D$  svarer til den ligandkoncentration, hvor der ses binding til halvdelen af receptorerne. 6-82
- Figur 6-2: Øverst: Relationen mellem substratkoncentration ( $C$ ) og omsætningshastigheden ( $V$ ) ved enzymatiske reaktioner af Michaelis-Menten-type ( $K_m$  er den substratkoncentration, der svarer til den halve maksimale omsætningshastighed ( $V_{max}$ )). Ved receptorkinetik fås en lignende kurve og der anvendes et lignende formelapparat. Her den frie ligandkoncentration ( $F$ ) den uafhængige variabel og den receptorbundne ligandkoncentration ( $B$ ) den uafhængige.  $K_D$  svarer til den ligandkoncentration, hvor der ses binding til halvdelen af receptorerne. 6-86
- Figur 6-3: Øverst: Rosenthal-Scatchart-plot, hvor forholdet mellem bunden og fri ligandkoncentration er afsat ud af Y-aksen og den bundne ud af X-aksen. Dette lineariserer mætningsudtrykket, og kurvens hældning er  $-1/K_D$ . Skæringen med X-aksen er  $B_{max}$  og skæring med Y-aksen er  $B_{max}/K_D$ . 6-88
- Figur 6-4: Dissociation fra receptor som funktion af tiden. Der ses den karakteristiske lineære kurve i enkeltlogaritmisk fremstilling, hvor hældningen af kurven svarer til hastighedskonstanten  $k_{off}$ . 6-90
- Figur 7-1: Generel model af hjernens kinetik. 7-92
- Figur 7-2: Forskellige stoffers PS-produkter som funktion af partitionskoefficient for octanol. 7-93
- Figur 7-3: Genereiseret kompartmentmodel af hjernen. 7-98
- Figur 7-4: Metabolisme af glucose og FDG. 7-99
- Figur 8-1: Udvasningskurve for Xe-133 i hud. Fra Sejrsen P, 1971<sup>135</sup> 8-102
- Figur 8-2: Udvasningskurve for Xe-133 ved måling over crus' overflade. Fra Sejrsen P, 1971<sup>135</sup> 8-103
- Figur 9-1: ALveolær clearance af <sup>99m</sup>Tc-DTPA. Lungeclearance er her egentlig en hastighedskonstant (procent eller fraktion pr. min), der kan omsættes til clearance (ml pr. min) ved at multiplicere med volumen af en referencevæske. 9-109
- Figur 10-1: Indirekte Fick-metode til bestemmelse af levergennemblødning. 10-111
- Figur 10-2: Kjeld Winkler (1925 – 1998), dansk læge og klinisk fysiolog, indførte farvefortyndingsmetode til bestemmelse af den splachniske gennemblødning og beskrev galactosekinetik samt kinetik i det retikuloendotheliale system. 10-111
- Figur 10-3: Bradleys originalfigur. Se tekst. 10-112
- Figur 12-1: Eksempler på ventrikeltømningskurver på raske forsøgspersoner, <sup>99m</sup>Tc-tinkolloid i omelet. Tallene er henfaldskorrigeret, geometrisk middel beregnet og korrigeret for spillover fra <sup>111</sup>In og normeret til t=0. 12-116
- Figur 12-2: Til venstre: Skintigrafi af ventrikel (5 min), med angivelse af areal. Til højre: Pixelkolonnerne summeres lodret indenfor arealet og tyngdepunktet beregnes. Dette gøres for hvert af de 300 frames 12-118
- Figur 12-3: Tidsaktivitetskurve for markørens tyngdepunkt i det rektangulære areal (udsvinget måles i pixels, med 0 = midt i arealet). 12-118
- Figur 12-4: Fouriertransformation af tidsaktivitetskurve (amplitude). Kurven har en top svarende til 3 min<sup>-1</sup>, dvs. fødens tyngdepunkt i antrum skubbes frem og tilbage efter en sinuskurve med 3 svingninger pr. minut. Amplitudens størrelse (0,57 pixels) er ikke nødvendigvis proportional med ventrikelkontraktionernes størrelse, mens fødens svingningfrekvens må være den samme som ventriklens frekvens. 12-119
- Figur 12-5: Skintigrammerne viser fordeling af <sup>111</sup>In-DTPA 24, 48 og 72 timer efter oral indgift. Anterior og posterior projektioner er vist. Arealerne benyttes til beregning af positionen af indikatorens tyngdepunkt, det geometriske centrum. I dette tilfælde ligger det geometriske

- centrum indenfor normalområdet, hvorfor der ikke er tegn på coloninerti eller defækationsblokada. 12-120
- Figur 12-6: Gastrointestinal proteintabsbestemmelse som clearance. 12-122
- Figur 13-1: Sammenhæng mellem thorax blodvolumen og det centrale arterielle blodvolumen. 13-123
- Figur 13-2: Bestemmelse af det centrale og arterielle blodvolumen (CBV) med indikator injektionsteknik. 13-125
- Figur 13-3: Den totale målte middeltransittid ( $\bar{t}_0$ ) kan bestå af en række serieforbundne transittider, herunder katetertransittider, som bør måles separat, for at den biologiske transittid kan vurderes. Bestemmelsen af middeltransittid i opsamlingskateteret foregår ved udvejning af kateteret med og uden væskefyldt volumen, måling af pumpeflow gennem kateteret med efterfølgende beregning af middeltransittiden som rationen mellem katetervæskevolumen og flowet gennem kateteret. Der bør udføres en række kontroller for at vurdere, hvorvidt ændret hæmatokrit, ændret plasma-proteinkoncentration etc. har indflydelse på flow gennem kateteret i den aktuelle forsøgsopstilling. 13-125
- Figur 13-4: Bestemmelse af middeltransittid (middelvarighed) af bolusinjektion gennem kateter. Injektionen er her afsluttet inden for 1,1 sekund og middelvarigheden er 0,57 sekund. Dette vil i mange tilfælde kunne betragtes som en sand bolus, hvor det ikke er nødvendigt at korrigere for injektionstiden. I andre tilfælde, eksempelvis hvor den biologiske middeltransittid er mindre end 10 sekunder, vil det være nødvendigt at foretage en korrektion. Dette kan eventuelt gøres som en standardkorrektion af størrelsen 0,6 sekund. 13-126
- Figur 13-5: Ændring i det centrale blodvolumen ved sug på underkroppen (LBNP, lower body negative pressure), hos 12 normale forsøgspersoner. Evnen til at modstå LBNP er meget forskellig hos forskellige individer, et forhold der har stor betydning for evnen til at modstå ortostatisk forandringer. 13-126
- Figur 13-6: Osmotisk volumenekspansion (farvede søjler) på kontrolpersoner og cirrosepatienter med stigende sygdomsgrad (A let, B middel, C svær leverinsufficiens). Det centrale og arterielle blodvolumen (CBV) er målt dynamisk med indikatorfortyndningsteknik. Det ikke-centrale blodvolumen (Non-CBV) er målt som det totale blodvolumen minus CBV. Undersøgelser viser, at patienter med lettere sygdom ekspanderer såvel deres CBV som Non-CBV på samme måde som kontrolpersoner. Ved svær leverinsufficiens (klasse C patienter) resulterer volumenterapi ikke i øget og normaliseret CBV. Dette er et kardinalpunkt ved kredsløbsinsufficiens og cirrotisk cardiomyopati hos svært leversyge. Fra Møller, Bendtsen, Henriksen<sup>109</sup>. 13-127
- Figur 13-7: Dobbeltbestemmelse af det centrale og arterielle blodvolumen (CBV) med henholdsvis 30 og 90 minutters mellemrum. Det ses, at spredningen på dobbeltbestemmelserne er stort set identiske (1.2 – 1.3 ml/kg). Endvidere er variationskoefficienten af den forventede størrelse (5-7%). Endelig ses effekten af injektionssted (henholdsvis højre atrium og arteria pulmonalis), illustrerende at det volumen, der bestemmes, er fra "kateterspids til kateterspids". Henriksen JH. 13-128
- Figur 13-8: Illustration af komponenterne i det centrale og arterielle blodvolumen (CBV, blodet i de kardiale kaviteter, lungekarrene og det centrale arteriesystem). Selv ved tilstedeværelse af pulmonale shunter vil det centrale blodvolumen bestemmes korrekt, idet der er indikatoropblanding på såvel den ene side, som den anden side af shunten. Den samlede middeltransittid er summen af middeltransittiderne i de serieforbundne systemer. Ved parallelforbundne systemer (lunger/shunt) bestemmes middeltransittiden her analogt med parallelt forbundne (elektriske) modstande. Fra Henriksen et al<sup>107</sup>. 13-129

- Figur 15-1: Forskellige receptorer for atrialt natriuretisk peptid (ANP), brain-type natriuretisk peptid (BNP) og C-type natriuretisk peptid (CNP). De forskellige natriuretiske peptider hæfter sig til samme receptorer, hvoraf C-receptoren ikke har nogen sekundær messenger og alene fungerer som en clearancereceptor. Der er tale om receptorer i mange forskellige væv samt i karbanen, hvorfor den metaboliske clearance af disse peptider er meget betragtelig (op til 0,5 liter per minut). 15-131
- Figur 15-2: Den samlede indikatorfortyndingskurve ved bolusinjektion af <sup>125</sup>I-humant serumalbumin. Inden for de første 30 sekunder ses den klassiske indikatorfortyndingskurve til minutvolumenbestemmelse. Herefter intravaskulær opblanding. Fra 5-10 minutter efter bolusinjektionen og den efterfølgende time præges af ekstravasation til interstitialrummet og fortynding af plasmavoluminet med "koldt" albumin fra lymfesystemet. De efterfølgende timer og dage fordeles det mærkede albumin mellem plasmavoluminet og interstitialrummet. Herefter er plamakurven de efterfølgende uger præget af albuminets omsætning (en katabolisme der foregår ubikvitært i kredsløbets afsnit). Fra Henriksen JH<sup>13</sup> 15-135
- Figur 15-3: Helkropskinetik, neurotensin. Fra Henriksen JH<sup>13</sup>. 15-140
- Figur 15-4: Plasmakoncentration af insulin. 15-142
- Figur 15-5: Ekstraktion af bioaktive substanser i nyren. Pilene markerer filtrationsfraktion (insulin) og ekstraktion af flowindikator (hippuran)<sup>141</sup>. Forkortelser: SP=Substans P, Gast=gastrin, Col1=fragment af procollagen III propeptid, PP=pankreatisk polypeptid, BNP=Brain natriuretic peptide, HA=hyaluronsyre, NA=noradrenalin, VIP=Vasoaktiv intestinal polypeptid, ANP=Atrial natriuretic peptide, E=ekstraktionsratio. Den lille pil viser nyrenes filtrationsfraktion, den store pil viser hippurats ekstraktionsratio. 15-145
- Figur 15-6: Ekstraktion (E) af bioaktive substanser i det splanchniske system. PIII NP = propetid af kollagen 3, ANP = atrialt natriuretisk peptid, VIP = vasoaktivt intestinally polypeptid, NA = noradrenalin. 15-148
- Figur 15-7: Insulin og C-peptid. Fra Henriksen, Tronier, Bülow<sup>48</sup>. 15-148
- Figur 15-8: Splachnisk ANF før og efter fødeindtagelse. Fra Henriksen, Bendtsen, Gerbes<sup>74</sup>. 15-149
- Figur 15-9: Christian Crone (1926 – 1990), dansk læge og fysiolog, videreudviklede den transkapillære indikatorekstraktion (Crone-Goresky-Chinard teknikken). 15-153
- Figur 15-10: Carl Goresky (1932 – 1996), canadisk læge og fysiolog, introducerede multiindikator teknikken og gav en matematisk beskrivelse af transkapillær transport i tid og rum. 15-153
- Figur 15-11: Illustration af intravaskulær opholdstid og ekstravaskulær opholdstid. Den samlede transittid for den indikator, der udtræder ekstravaskulært, vil bestå af én eller flere intravaskulære transitter i serie med den ekstravaskulære transit. 15-154
- Figur 15-12: Indikatorfortyndingskurver af albumin (intravaskulær referencesubstans) og forskellige mere lavmolekylære stoffer, der passerer gennem kapillærene til interstitialrummet. Inulin er polymer hexose med molekylvægt på 3.000 – 6.000. Sukrose er disakarid med molekylvægt på 324. Fruktose er monosakarid med molekylvægt på 180, og urinstof har som den mest lavmolekylære substans en molekylvægt på 60. Svarende hertil vil der alene som følge af den forskellige diffusion foregå passage til interstitialrummet med meget forskellig hastighed. I praksis vil kapillærealerne som oftest være forskellige for de forskellige stoffer, hvorfor tid til maksimum vil være endnu mere forskellige end kurverne viser. Såfremt der ikke foregår nogen omdannelse eller tab af indikator i interstitialrummet vil arealerne for de forskellige kurver være identisk (et forhold der kan være vanskeligt at se med mindre prøvetagningstiden strækkes meget langt). 15-154
- Figur 15-13: Illustration af Crone-Goresky-Chinard princippet til at bestemme kapillær ekstraktion. Indikatorfortyndingskurverne afbilledes normaliseret op ad Y-aksen (dvs. koncentrationen divideret med den indgivne indikormængde). Herefter vil arealet af

referencesubstansen i forhold til arealet af den ekstravaserede tracer (testsubstansen) være udtryk for den kapillære ekstraktion. Udviklingen af ekstraktionen som funktion af tiden er illustreret i Figur ¶15-14.	15-155
Figur ¶15-14: Her ses ekstraktionen ( $E(t)$ ) som funktion af tiden. Ideelt burde det være en vandret linie indtil maksimum for den intravaskulære indikator. Taylor-diffusion, adhærence af indikator til karvæg, manglende opblanding etc. bidrager til at ekstraktionskurven kan afvige mere eller mindre fra det ideelle teoretiske forløb.	15-155
Figur ¶15-15: Outflow-kurver i <i>sinus coronaris</i> for albumin, sucrose og noradrenalin (NE). Fra Goresky et al <sup>80</sup> .	15-156
Figur ¶15-16: P III NP kinetik. Fra Henriksen JH <sup>13</sup> .	15-158
Figur ¶16-1: Prøveskifter	16-160
Figur ¶16-2: Kromatografisøjle med tre stoffragmenter	16-161
Figur ¶16-3: Kurve fra HPLC	16-162
Figur ¶16-4: Principdiagram for et massespektrometer.	16-163
Figur ¶16-5: Gammatæller med automatisk prøveskifter.	16-165
Figur ¶16-6: Principskitse med to detektorer (grønne) og et snit gennem abdomen (rød). Se teksten for detaljer.	16-168
Figur ¶16-7: Simulering af spredt stråling (scatter), total og primær spredning, samt spredning af højere orden.	16-169
Figur ¶18-1: Blå kurve: cosinus. Rød kurve: sinus	18-176
Figur ¶18-2: Tangens	18-177
Figur ¶18-3: Eksponentialfunktion med negativ eksponent. Halveringstid $T_{1/2}$ og tidskonstant $\tau$	18-179
Figur ¶18-4: Graf over hastigheden af et faldende legeme (uden luftmodstand).	18-181
Figur ¶18-5: $f(t) = t^2 e^{-0,4t}$ , $t \in [0;30]$ (blå, fuldt optrukket graf) tilnærmet for to værdier af $t_0$ , $t_0 = 2$ (den røde, stiplede kurve) og $t_0 = 10$ (den grønne, prikkede kurve).	18-182
Figur ¶18-6: Den komplekse talplan.	18-186
Figur ¶19-1: System med impulsrespons $h(t)$ , input $x(t)$ og output $y(t)$ .	19-190
Figur ¶19-2: Impuls og impulsrespons.	19-193
Figur ¶19-3: Sinuskurve med overlejret støj.	19-196
Figur ¶19-4: Fouriertransformation (amplitude) af sinuskurve med støj.	19-196
Figur ¶19-5: Fra venstre henholdsvis modstand, kondensator og spole, med tilhørende sammenhænge mellem $i$ =strøm og $v$ =spændingsforskel (i fysiologi vil disse ofte beskrive hhv. flow og trykforskel). Øverst de reelle komponenter, nederst de Laplacetransformerede.	19-198
Figur ¶19-6: Input inddelt i tilnærmede impulser.	19-199
Figur ¶19-7: Øverste figur viser inputtet, samt en tilnærmet impuls til tiden $t=0$ . Midterste figur er impulsresponsen og nederste figur er outputtet svarende til impulsen i øverste figur.	19-200
Figur ¶19-8	19-201
Figur ¶19-9: Øverste figurer: Første trin i foldningen. Nederste figurer: Resultatet efter summering af mange impulsresponsen.	19-201

978-87-92824-12-7



9 788792 824165