

Volymkinetik – ny metod styra intravenös vätsketillförsel

Volymkinetik kan användas för att mer vetenskapligt analysera och simulera infusionsvätskors fördelning och utsöndring, något som man tidigare bara hade sin kliniska erfarenhet och grova schabloner till hjälp för att göra. Ett tiotal genomförda studier på försökspersoner och patienter ger stöd för metodens användbarhet bl a för att optimera vätsketerapi.

Farmakokinetik är den gren av farmakologin som beskriver läkemedels omsättning med hjälp av matematiska metoder. Upprepade mätningar av ett läkemedels koncentration i blod eller urin används för att välja en matematisk modell som så enkelt som möjligt beskriver kroppens hantering av läkemedlet ifråga. Med hjälp av beräknade värden för modellens parametrar, såsom absorptionskonstant, clearance och distributionsvolym, kan man göra förutsägelser om läkemedlets koncentration i blod och urin vid olika tidpunkter efter läkemedelsintag. Är dessutom sambandet mellan koncentration och effekt fastställt kan man simulera kon-

centration och effekt vid olika tillförselhastigheter och vid olika sekvenser av tillförselhastigheter. Farmakokinetisk analys och simulering är numera så viktiga för förståelsen av läkemedels beteende och effekter i kroppen att varje registrerat läkemedel som försäljs på apotek måste vara studerat enligt sådana principer.

Kinetisk modell för infusionsvätskor

Infusionsvätskor brukar vanligen inte uppfattas som läkemedel utan som tekniska hjälpmedel. Inom anestesioch intensivvården och inom traumatologin används emellertid infusionsvätskor i högsta grad som läkemedel. Den livräddande effekten av vätskesubstitution vid hypovolemisk chock är väl känd. Infusionsvätskor används i stor utsträckning vid varje längre kirurgiskt ingrepp för att ersätta förluster orsakade av urinutsöndring, avdunstning och blödning. Hur stora volymer infusionsvätska som skall ges i olika situationer styrs främst av klinisk praxis. Isotopstudier av infusionsvätskors blodvolymsökande effekt har visserligen genomförts, men de lider vanligen av att förändringar över tiden är dåligt belysta.

Vår tvärvetenskapliga forskargrupp i Stockholm har de senaste åren arbetat med den första kinetiska modell som är lämplig att applicera på infusionsvätskor. Arbetet har rönt internationellt intresse. Ett tiotal arbeten där modellen används har skrivits. De flesta har tryckts i anestesitidskrifter under de senaste två åren [2-11]. Hälften av dem ingår i en nyligen framlagd doktorsavhandling [12].

Elastiska väggar

I början av 1990-talet inledde vår forskargrupp ett arbete med att beskriva Ringerlösningens fördelning och omsättning med hjälp av traditionell farmakokinetik [1]. Vattenkoncentrationen i blod användes som mått på vätskans koncentration vid beräkningarna. Efter en tid insåg vi att flera grundläggande förutsättningar för vanlig farmakokinetik inte är uppfyllda vid infusion av en vätska. Kinetiken fick skrivas om

för att passa den speciella situation som uppstår när man ger en vätskevolym.

Läkemedel fördelas i en fiktiv kroppsvolym kallad distributionsvolym, som är unik för varje substans. Denna kroppsvolym antas vara oförändrad under olika faser av läkemedlets omsättning och är dessutom lika stor när en annan dos ges. Sådana antaganden kan inte göras för en infusionsvätska. För en infusion utgör vätskans volym tvärtom en ansevärd del av kroppsvolymen som den fördelas i. En infusionsvätska måste därför anses kunna expandera vätskerummet som den tillförs till. Detta är också fullt möjligt om dess väggar, liksom blodbanan, är elastiska. Då distributionsvolymen gradvis ökar under infusionen är denna parameter olämplig att använda i en vätskekinetisk modell. Därmed blir även clearance mindre intressant eftersom den också kontinuerligt ändras.

Tvåvolymmodellen

I volymkinetiken antar man att infunderad vätska expanderar ett centralt och ett perifert vätskerum i kroppen, kallade V_1 och V_2 . Dessa är vätskans egentliga distributionsvolym. Kroppen strävar efter att dessa funktionella vätskerum skall återfå sina grundvolym V_1 och V_2 (Figur 1). Eliminering av vätska sker från V_1 genom två mekanismer. Den ena består i basaldiures och avdunstning (k_b), och den andra är en dilutionsberoende mekanism styrd av en konstant, k_r («renal»). V_1 kommunicerar med V_2 , och nettohastigheten för volymutjämnningen mellan dessa är proportionell till volymernas relativa avvikelse från V_1 och V_2 med en konstant, k_t («transport»).

Plasman antas vara en del av V_1 , och utspädningen av dess albuminhalt kan därför användas som direkt mått på dilutionen av det centrala vätskerummet, $(v_t - V_1)/V_1$. Även blodets koncentration av hemoglobin korregerat för hematokrit kan användas i samma syfte. De flöden av vätska som visas i Figur 1 modelleras med differentialekvationer för vilka både analytiska [2] och numeriska [3] lösningsmetoder använts. Värdena på de fyra parametrarna V_1 , V_2 , k_r och k_t estimeras genom att ett datorprogram

Författare

CHRISTER SVENSÉN

med dr, bitr överläkare, anestesikliniken, Södersjukhuset

DAN DROBIN

avdelningsläkare, anestesikliniken, Södersjukhuset

LENNART EDSBERG

tekn dr, universitetslektor, institutionen för numerisk analys och data-logi, Kungliga Tekniska Högskolan, Stockholm

LARS STÅHLE

docent, överläkare, kliniskt farmakologiska laboratoriet, Huddinge sjukhus

ROBERT HAHN

professor, anestesikliniken, Södersjukhuset, Stockholm.

gör upprepade jämförelser mellan mätta värden på dilutionen av V_1 och teoretiska värden som genererats av modellen med hjälp av differentialekvationernas lösning [2]. Ett empiriskt funnet värde på k_b används vanligen som fixerad parameter i analysen. Datorm söker de värden på de övriga modellparametrarna som resulterar i den minsta totala kvadratavikelsen mellan uppmätta mätvärden och modellens genererade mätvärden (Figur 2). Detta matematiska förfarande kallas icke-linjär regression enligt minstakvadratmetoden och används på samma sätt inom farmakokinetiken. Den numeriska metoden är baserad på ett Gauss-Newton-liknande förfaringsätt, där den minsta avvikelsen erhålls genom seriell expansion av den icke-linjära ekvationen.

Envolymsmodellen

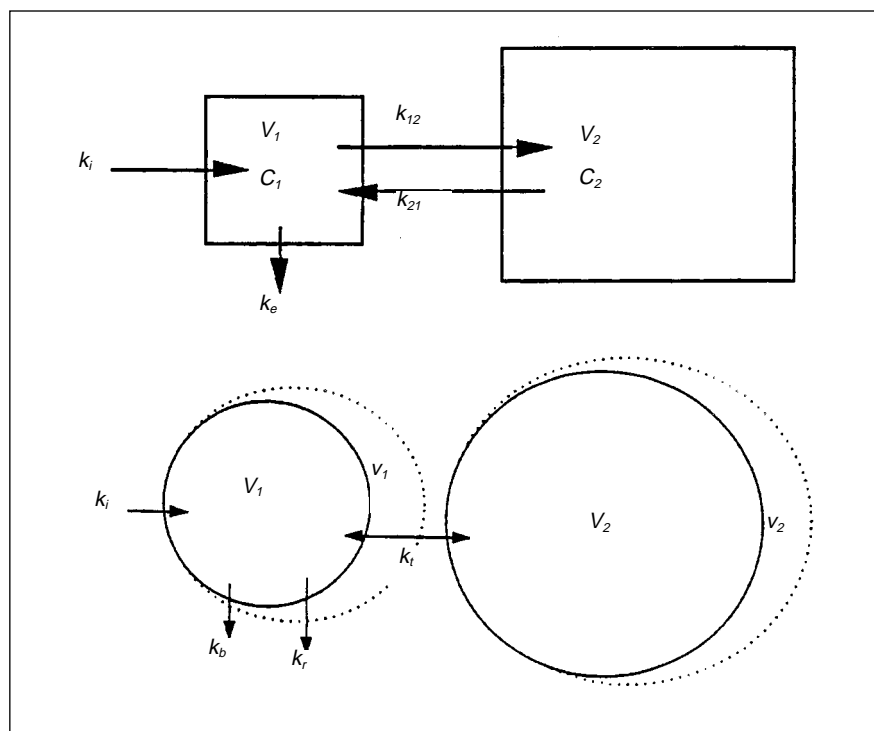
Ibland finner man att mätvärdena och den matematiska modellens värden stämmer väl överens utan att man behöver anta att det finns något perifert vätskerum. Med hjälp av ett statistiskt test baserat på avvikelserna mellan mätvärdena och datorgenererade värden kan man avgöra om det är statistiskt motiverat att anta existensen av ett perifert vätskerum [3, 4]. Om så inte är fallet godtas att vätskan, ur kinetisk synvinkel, fördelas i endast ett expanderbart kroppsrum. Denna modell kallas envolymsmodellen, i motsats till den tidigare beskrivna tvåvolymsmodellen.

Om man studerar dilutionen i venöst blod under vätskeinfusioner hos en serie försökspersoner finner man att envolyms- och tvåvolymsmodellen nästan lika ofta blir tillämpliga. Formen på dilution-tid-kurvorna skiljer sig så tydligt åt att man ofta kan se med blotta ögat vilken modell som passar bäst [9]. Typiskt är att envolymsmodellen räcker för att beskriva kinetiken när vätskan snabbt elimineras och k , således är högt. Tvåvolymsmodellen blir statistiskt försvarbar att använda när infunderad vätska elimineras långsammare och är särskilt tillämplig vid hypovolemi (Figur 2).

Fysiologiska korrelat

Även om V_1 och V_2 är funktionella vätskerum utan direkta samband med fysiologiska kroppsrum känns det ändå frestande att söka sådana korrelat. De drygt 100 infusioner av Ringer-acetat som studerats med volymkinetik visar att storleken på V_1 stämmer väl överens med den förväntade plasmavolymen (cirka 3,5 liter). Denna volym sjunker också proportionerligt när infusionen föregås av blodtappning [9].

Den perifera volymen V_2 brukar bli mellan 5 och 8 liter. Det är mindre än storleken på det interstitiella vätske-

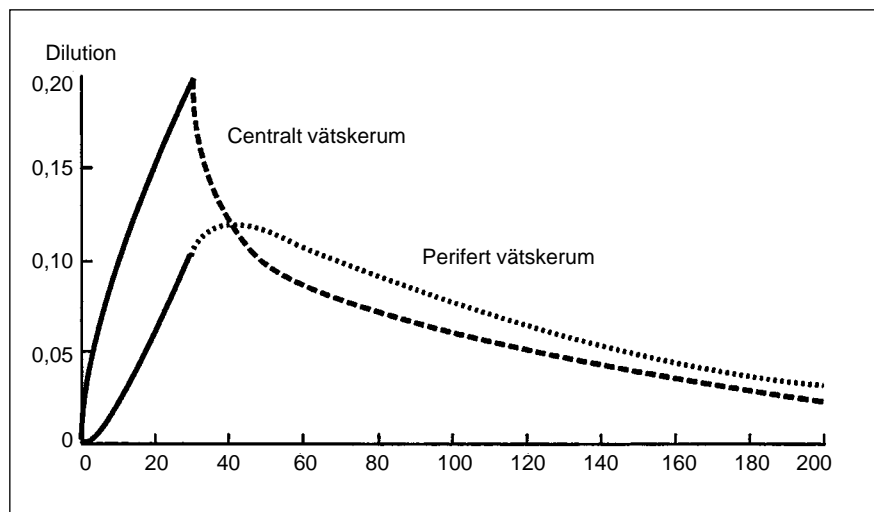


Figur 1. Farmakokinetisk tvåkompartimentmodell med fasta väggar (övre) och volymkinetikens motsvarighet med elastiska väggar (nedre). Omsättningen av läkemedel infunderat med hastigheten k_i i den övre modellen beskrivs av koncentrationerna C_1 och C_2 medan motsvarande mått i den undre modellen är dilutionerna $(v_1 - V_1)/V_1$ respektive $(v_2 - V_2)/V_2$, där V_1 och V_2 är de volymer som de under infusionen expanderade centrala och perifera kroppsvolymerna v_1 och v_2 strävar efter att återta.

rummet, men skillnaden är inte överraskande. Volymkinetik mäter ju storleken på det vätskerum som kan expanderas av infunderad vätska, och stora delar av det interstitiella rummet kan inte expanderas (såsom centrala nervsystemet och benvävnad). På makroskopisk nivå kan det expanderbara vätskerummet idag mätas endast med volymkinetik. Isotoper däremot indikerar både expanderbara och icke expanderbara delar av det interstitiella rummet.

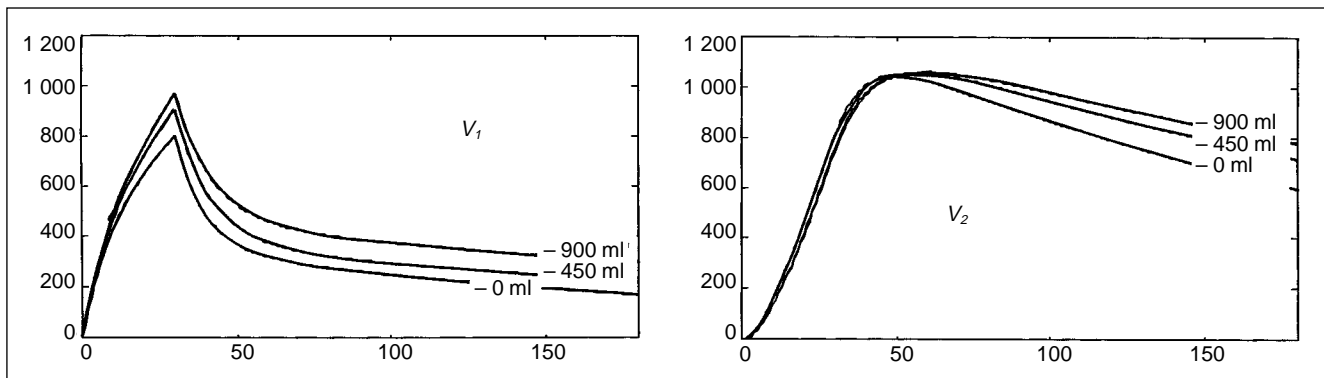
När envolymsmodellen räcker som förklaring till kinetiken blir V ungefär lika stor som dubbla plasmavolymen [3-5]. Man kan gissa att det anatomiska korrelatet är plasmavolymen och perivaskulära områden i välperfunderade kroppsregioner. Compliance för volymökning skiljer sig dessutom mellan olika vävnader, och de med låg compli-

Figur 2. Dilutionen av det centrala vätskerummet (V_1) och det perifera vätskerummet (V_2) vid en 30-min infusion av Ringer-acetat 25 ml/kg. Kurvorna är erhållna genom datorsimulering grundad på experimentellt erhållna parametervärden för tvåvolymsmodellen.



ANNONS

ANNONS



Figur 3. Volymkinetisk analys av 10 manliga försökspersoner som erhållit Ringer-acetat 25 ml/kg på 30 minuter under normovolemi samt efter blodtappning på 450 ml respektive 900 ml blod. Dilutionskurvorna för v_1 och v_2 har konverterats till volymkurvorna ($v_1 - V_1$) och ($v_2 - V_2$), varför de visar vätskedistributionen (ml) över tiden (min). Från Anesthesiology [9].

ance kanske inte expanderas alls av vätskeinfusionen.

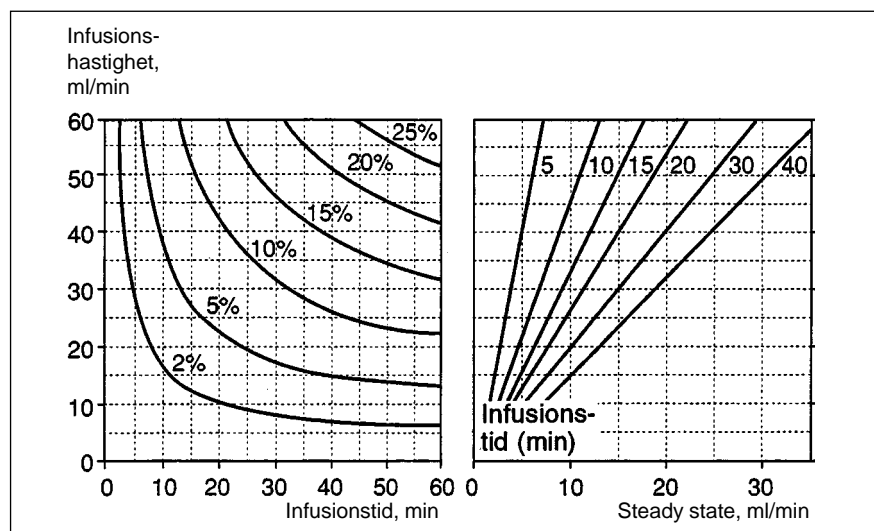
Urinvolymen som parameter

Tvåvolymmodellen är associerad med en långsam eliminering av vätska. Därför kan modellen få svårt att skilja mellan V_2 och k_r . Korrelationsmatrisen indikerar då ett starkt samband mellan dessa parametrar. Vi har funnit att man i dessa fall kan ge modellen »stöd» genom att beräkna k_r från den uppmätta urinvolymen under experimentet. Det finns nämligen ett starkt samband mellan uppmätt urinvolym och den elimination av vätska som indikeras av k_r [4, 8]. Denna möjlighet är praktisk att ha då given vätska hanterad enligt envolymmodellen vanligen är utsöndrad efter 1 timme, medan 3 timmar inte alltid räcker för att analysera kinetiken om tvåvolymmodellen skulle visa sig vara tillämplig [3, 11].

Kliniska studier

De volymkinetiska parametrarna för Ringer-acetat är förvånansvärt stabila vid upprepad infusion, medan k_r vanligen är något lägre tidigt på morgonen, vilket torde bero på nattens vätskekarrens [11]. En studie visar att trauma följt av kirurgi minskar k_r för Ringer-acetat till hälften jämfört med förhållandet i en matchad kontrollgrupp [10]. När dessa data används för simulering med dator kan resultatet av olika infusionshastigheter och infusionsvolymers förutsägas. Eftersom en dilution-tid-plot ($v - V$)/ V kan transformeras till en volym-tid-plot ($v - V$) genom att man multiplicerar funktionen med V kan också mängden överskottsvätska i kroppen beräknas som en funktion av tiden (Figur 3).

Hypovolemi minskar också k_r [9] medan, som förväntat, högre värden er-



Figur 4. Kombinationer av infusionshastighet och infusionstid som krävs för att uppnå specificerade dilutioner av blodplasma hos män (t v). När en viss dilution uppnåtts, erhålls den infusionshastighet som ger oförändrad (steady state) dilution så här: gå vågrätt över till den högra figuren för att vid linjen som motsvarar infusionstiden svänga 90° ned till x-axeln. Från British Journal of Anaesthesia [5].

hålls för vätskor som ger en osmotisk diures än för Ringer-acetat [8]. Även dextraninfusioner kan med fördel studeras med volymkinetik [3]. Glukosinfusioner däremot kräver intermediära beräkningar, eftersom nettoupptaget av glukos till cellerna av osmolära orsaker styr ett vätskeflöde från extra- till intracellularrum.

En modifikation av volymkinetiken har utformats för att spegla hur kroppens vätskehantering påverkas av en plötslig fysiologisk förändring. Induktion av spinalanestesi för kejsarsnitt medförde att Ringer-acetat kinetiskt kom att expandera endast den centrala delen av plasmavolymen [7], vilket är ett fynd vi senare konfirmerat hos icke-gravida. Typiskt för den preoperativa situationen är att k_r är endast en bråkdel av normalvärdet.

Sammanfattningsvis utgör volymkinetik den första kinetiska modell där kroppens hantering av en infunderad vätskevolym kan analyseras och simuleras. Modellen möjliggör en optimering av vätsketerapi på samma sätt som lämpliga doseringsintervall för läkemedel kan klargöras med hjälp av farmakokinetik (Figur 4). Kliniska frågeställningar har dock ännu bara börjat besvaras.

Referenser

1. Hahn RG, Drobin D. Volume kinetics of Ringer's acetate in human volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39 suppl 105: 155.
2. Ståhle L, Nilsson A, Hahn RG. Modelling the volume of expandable body fluid spaces during i.v. fluid therapy. *Br J Anaesth* 1997; 78: 138-43.
3. Svensén C, Hahn RG. Volume kinetics of Ringer solution, dextran 70 and hypertonic saline in male volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 204-12.
4. Hahn RG, Drobin D, Ståhle L. Volume kinetics of Ringer's solution in female volunteers. *Br J Anaesth* 1997; 78: 144-8.
5. Hahn RG, Svensén C. Plasma dilution and the rate of infusion of Ringer's solution. *Br J Anaesth* 1997; 79: 64-7.
6. Hahn RG, Drobin D. Urinary excretion as an input variable in volume kinetic analysis of Ringer's solution. *Br J Anaesth* 1998; 80: 183-8.
7. Hahn RG, Resby M. Volume kinetics of Ringer's solution and dextran 3% during induction of spinal anaesthesia for Caesarean section. *Can J Anaesth* 1998; 45: 443-51.
8. Hahn RG, Nilsson A, Ståhle L. Distribution

- and elimination of the solute and water components of urological irrigating fluids. *Scand J Urol Nephrol*. Under publ.
9. Drobin D, Hahn RG. Volume kinetics of Ringer solution in hypovolemic volunteers. *Anesthesiology* 1999; 90: 81-9.
 10. Svensén C, Ponzer S, Hahn RG. Volume kinetics of Ringer solution after surgery for hip fracture. *Can J Anaesth*. Under publ.
 11. Svensén C, Drobin D, Olsson J, Hahn RG. Stability of the interstitial matrix after crystalloid fluid loading studied by volume kinetic analysis. *Br J Anaesth*. Under publ.
 12. Svensén C. The use of volume kinetics as a method to optimise fluid therapy [dissertation, 1998]. Stockholm: Karolinska institutet, 1998.

Summary

Volume kinetics, a new guide to intravenous fluid therapy

Christer Svensén, Dan Drobin, Lennart Edsberg, Lars Ståhle, Robert Hahn

Läkartidningen 1999; 96: 1969-74.

The body's handling of fluid given by intravenous infusion can be analysed and simulated by means of volume kinetics, in which pharmacokinetic principles are applied to dilution-time profiles obtained during fluid therapy. In volume kinetics, the emphasis is on the distribution of fluid to body fluid spaces which accordingly become expanded. These spaces do not always correspond to known anatomical or physiological fluid compartments. The time course of the effect of volume fluid distribution to these spaces may be investigated by means of computer-assisted simulation, or a nomogram based on values for volume kinetic variables obtained from infusion experiments.

Correspondence: Professor Robert G Hahn, Dept of Anaesthesia, Södersjukhuset, SE-118 83 Stockholm, Sweden.
E-mail: Robert.Hahn@anest.sos.sll.se

KORTKLIPPT



Vad är vetenskapligt visat om screening för cancer?

En systematisk genomgång av screening för cancer redovisas i *Tidsskrift för Den norske lægeforening* (1999; 119: 1079, 1129-36). Slutsatsen är att massundersökningar vetenskapligt sett kan rekommenderas endast för att spåra bröstcancer och cervixcancer.

I Norge inbjuds kvinnor 50-70 år i nio fylken till mammografi vartannat år – och screeningen skall bli rikstäckande så snart resurserna räcker till det. Alla kvinnor i åldern 25-70 år inbjuds till screening för cervixcancer vart tredje år.

Två norska studier skall klarlägga värdet av screening för att upptäcka kolorektal cancer respektive prostatacancer. Allmänt sett har man i Norge haft en restriktiv inställning till massundersökningar, bl a på grund av risken för falskt negativa och falskt positiva fynd samt oro för överbehandling av tillstånd som upptäcks vid screening men som kanske inte leder till manifest sjukdom. Detta gäller särskilt vid screening för cervixcancer, där en aktuell studie av nära 18 000 kvinnor visar att lätt och måttlig dysplasi oftare normaliseras än leder till invasiv cancer (*Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91: 252-8, refererad i *BMJ* 1999; 318: 420). Hur problematisk behandlingen av de premaligna stadierna är visas också i en ledare i *Lancet* (1999; 353: 857-9).

Samtidigt publiceras i *BMJ* (1999; 318: 904-8) en uppföljning av det brittiska screeningprogrammet, som under mer än 20 år tycktes ha föga effekt på incidensen av och dödligheten i cervixcancer; sedan föll emellertid den årliga incidensen av invasiv cervixcancer med 35 procent, och dödligheten bland kvinnor under 55 år blev lägre än förväntat.

Hur lång tid man måste vänta för att visa en effekt på dödligheten visas också av en studie av screening för kolorektal cancer i USA och en om mammografi i Nederländerna och Storbritannien.

Den förra studien gäller 18 års uppföljning av mer än 46 500 amerikaner som var 50-80 år gamla då de randomiserades till screening för kolorektal cancer varje eller vartannat år respektive ingen testning. Nu visar det sig att dödligheten i kolorektal cancer är 33 procent lägre i den årligen testade gruppen än i kontrollgruppen och 21 procent lägre bland dem som undersöktes vartannat år (*Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91: 434-37, refererad i *Lancet* 1999; 353: 905).

Enligt den nederländska studien (*Journal of Medical Screening* 1999; 6: 30-4) väntar man sig att screening med mammografi skall ge tydlig effekt på dödligheten först efter tio år. Redan åtta år efter starten fann man emellertid 5 procent lägre dödlighet i bröstcancer i åldern 55-74 år, en andel som beräknas öka till maximalt 29 procent (17 procent för alla kvinnor).

Analys av åldersgränser vid screening för cancer

Hur kan man avgöra i vilka åldrar det är motiverat att genomföra screening för att avslöja olika typer av cancer tidigt? Den frågan belyses i *Journal of Medical Screening* (1999; 6: 16-20), där tre engelska forskare analyserar hur många levnadsår som förloras fram till 80 års ålder per 10 000 personer på grund av dödsfall i cancer i olika åldrar. De utgår från antalet dödsfall per år i respektive cancerform och förväntad återstående livslängd i den aktuella åldern i England. En sådan beräkning kan göra det lättare att besluta om åldersgränser för screening och att prioritera mellan screening för olika cancerformer.

Flest levnadsår sparas om man kan förebygga dödsfall i följande femårsgrupper: 55-59 år för bröstcancer (189 levnadsår förloras per 10 000 kvinnor per år), 70-74 år för prostatacancer (114), 65-69 år för kolorektal cancer (96), 55-59 år för ovarialcancer (61), 50-54 år för cervixcancer (47) och 45-50 år för melanom.

När forskarna vägde in publicerade uppskattningar av hur olika screeningmodeller kan minska dödligheten – för mammografi antogs t ex att dödligheten i bröstcancer är 31 procent lägre bland screenade kvinnor 50 år och äldre – kom man t ex fram till att utökning av screeningen för cervixcancer från 64 till 69 år skulle spara fler levnadsår än screening av kvinnor 20-29 år.

Preciserade »vinstgränser» skulle också få stora effekter. Om man bestämde sig för att screening skulle ge en vinst på 50 levnadsår per 10 000 screenade skulle mammografi genomföras endast i åldern 50-59 år, vid gränsen 25 levnadsår skulle mammografi erbjudas kvinnor 40-69 år och screening för cervixcancer i åldern 35-59 år. Screening för kolorektal cancer skulle komma i fråga endast om gränsen sattes så låg som 10 vunna levnadsår per 10 000 screenade och då täcka åldrarna 45-74 år.

Yngve Karlsson