

## Bezopen wiskunde

In het artikel “Doorzakken in Modelomgeving” uit Signaal 17 (1997, pp. 21-22)<sup>i</sup> is te lezen hoe de modelomgeving van IP-Coach 4 gebruikt kon worden om alcoholafbraak in het menselijk lichaam te modelleren. Aan het nevenstaande model vallen twee zaken op:

- (i) Het computermodel is tekst-gebaseerd, d.w.z. de maker van het model moet zelf een computerprogramma in de Coach taal schrijven.
- (ii) Zowel de opname als afbraak van alcohol in het lichaam wordt met een eerste-orde kinetisch proces beschreven, d.w.z. de absorptie van alcohol kent een exponentieel verloop in de tijd en de afbraaksnelheid van alcohol is evenredig met de alcoholconcentratie.

Om met het laatste punt te beginnen: het gegeven model is geen redelijke beschrijving van het metabolisme van alcohol. De opname van alcohol in het menselijk lichaam vanuit de maag kan inderdaad met een exponentieel model beschreven worden, maar de afbraak zeker niet. Bekend is dat alcohol bij voldoende hoge concentraties met constante snelheid uit het lichaam geëlimineerd wordt. We zullen het IP-Coach 4 model verbeteren. Wat het eerste punt betreft: de tijd staat niet stil en versie 6 van Coach heeft een fraaie, grafische modelomgeving.

Voldoende redenen om in dit artikel een paar modellen voor het verloop van het bloed-alcoholgehalte (BAG) in de grafische modelomgeving van Coach onder de loep te nemen. Tussen twee haakjes, onder BAG verstaan we de totale hoeveelheid alcohol (in gram) in het lichaam gedeeld door de totale hoeveelheid bloed en weefselvocht (in liter). Met deze modellen kunnen leerlingen diverse scenario's van alcoholconsumptie onderzoeken.

### Enkele wiskundige modellen

Eerst bekijken we enkele modellen die beschrijven wat er gebeurt bij consumptie van alcohol. Ze geven een aardig beeld van de problemen waarmee onderzoekers geconfronteerd worden bij modellering van alcoholafbraak in het menselijk lichaam.<sup>ii</sup>

#### Widmark model

Het eerste model dat het bloedalcoholgehalte voorspelt is afkomstig van Widmark<sup>iii</sup> en wordt nog steeds veel gebruikt in forensisch onderzoek. Dit model is een open 1-compartiment model met een 0-de orde eliminatieproces: verondersteld wordt dat alcohol bij consumptie snel in het lichaam opgenomen wordt en zich verdeelt over de weefselvloeistoffen, d.w.z. terecht komt in het bloed en in de waterachtige vloeistoffen in en om de lichaamscellen. Alcohol lost niet op in het lichaamsvet. Hierna wordt alcohol in het lichaam verondersteld met een constante snelheid geëlimineerd te worden. In nevenstaand plaatje is dit schematisch weergegeven. Na alcoholabsorptie wordt het bloed-alcoholgehalte dus gegeven door

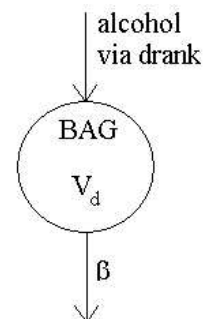
$$BAG = \frac{D}{r \cdot G} - \beta \cdot t,$$

```

A = A - k1 * A * dt
opname = k1 * A * dt/vol
uitscheiding = k2 * B * dt
B := B + opname - uitscheiding
t := t + dt
p := p + dt

Als
  p > w Dan A = A + D
  p = 0
EindAls
Als
  t > Borrels * (w+1) Dan D = 0
EindAls
  
```

*IP-Coach 4 model*



waarbij  $D$  de hoeveelheid geconsumeerde alcohol is (in gram),  $r$  de Widmark factor genoemd wordt,  $G$  het lichaamsgewicht (in kg) voorstelt,  $\beta$  de afbraaksnelheid (in g/l/h) is en  $t$  de tijd (in uren) is die verstreken is nadat gedronken is. De afbraaksnelheid is persoonsgebonden (bijvoorbeeld verschillend voor gelegenhedsdrinkers en alcoholisten, mannen en vrouwen, en leeftijdsgebonden), hangt af van omstandigheden (bijvoorbeeld wel of niet gegeten) en varieert van 0.10 tot 0.20 g/l/h. De Widmark factor is ook persoonsgebonden en hangt voornamelijk van de lichaamssamenstelling af. Gemiddelde waarden zijn voor mannen 0.68 met standaarddeviatie 0.085 en voor vrouwen 0.55 met standaarddeviatie 0.055 (de lagere waarde voor vrouwen is te verklaren omdat zij in het algemeen een hoger percentage lichaamsvet hebben dan mannen en dus minder lichaamsvocht). Het product  $r \cdot G$  is gelijk aan het verdelingsvolume  $V_d$ , d.w.z. het theoretische volume waarover de alcohol zich in het lichaam kan verspreiden. Verschillende methoden zijn in de literatuur beschreven om de Widmark factor of het verdelingsvolume in grootheden als lichaamslengte, lichaamsgewicht en leeftijd uit te drukken. Seidl, Jensen en Alt<sup>iv</sup> geven bijvoorbeeld de volgende formules:

$$r(\text{mannen}) = 0.3161 - 0.004821 \cdot G + 0.004632 \cdot L$$

$$r(\text{vrouwen}) = 0.3122 - 0.006446 \cdot G + 0.004466 \cdot L'$$

waarbij  $L$  de lichaamslengte (in cm) is. Uitgaande van een proportie van 80% water in bloed, hebben Watson, Watson en Batt<sup>v</sup> allerlei lineaire regressieformules bepaald. Een van de formules, waarin  $LFT$  staat voor leeftijd in jaren, is:

$$0.8 \cdot V_d(\text{mannen}) = 0.3626 \cdot G - 0.1183 \cdot LFT + 20.03$$

$$0.8 \cdot V_d(\text{vrouwen}) = 0.2549 \cdot G + 14.46$$

## Hybride, open 1-compartiment model met 0-de orde eliminatie

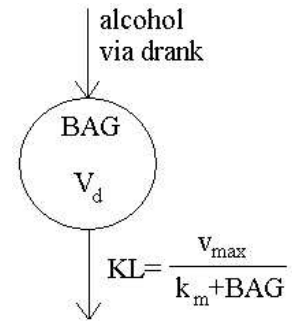
In praktijk duurt het even voordat genuttigde alcohol zich verdeelt over het lichaamsvocht. Je kunt dit expliciet in de formule van het Widmark model stoppen: bijvoorbeeld  $BAG = D/(r \cdot G) - \beta \cdot (t - 0.5)$  gaat uit van een tijdsverschil van een half uur tussen drinken en absorptie. Een solidere methode is de volgende:<sup>vi</sup> Stel dat de opname een 1-ste orde absorptieproces is en dat de afname net als in het Widmark model lineair in de tijd is, dan geldt voor het bloedalcoholgehalte:  $C_0 + \alpha \cdot (1 - H(t - t_0) \cdot e^{-k_a(t - t_0)}) - \beta \cdot t$ , waarbij  $C_0$  de BAG op tijdstip  $t = 0$ ,  $\alpha$  een constante proportioneel met de hoeveelheid geconsumeerde alcohol op tijdstip  $t = 0$ ,  $k_a$  de absorptiecoëfficiënt,  $t_0$  de vertragingstijd voor absorptie en  $H$  de Heaviside functie zijn. Deze formule kan herschreven worden als:  $BAG = Ae^{-k_a t} + B - \beta \cdot t$ , waarbij  $k_a$  wordt geschat<sup>vii</sup> op  $0.08 \text{ min}^{-1}$  met standaarddeviatie 0.03, hetgeen overeenkomt met een halfwaardetijd van 8.7 min, bij drinken op een nuchtere maag.  $t_0$  wordt geschat op 1.6 minuten met standaarddeviatie 0.5. Een derde manier om met de vertraagde absorptie van genuttigde alcohol in het lichaam modelmatig om te gaan is te veronderstellen dat de absorptie van een dosis  $D$  zich uitstrekt over een zeker periode  $T_0$  (zeg 30 minuten) en er tijdens dit tijdsinterval een opname in het lichaamsvocht is met constante snelheid  $D/T_0$ .

## Wagner model

Het derde model dat het bloedalcoholgehalte voorspelt is afkomstig van Wagner.<sup>viii</sup> Net als het Widmark model is dit een open 1-compartiment, met dit verschil dat de afbraak van alcohol beschreven wordt met Michaelis-Menten kinetiek. Dit betekent dat na alcoholabsorptie, de verandering in het bloed-alcoholgehalte gegeven wordt door de formule

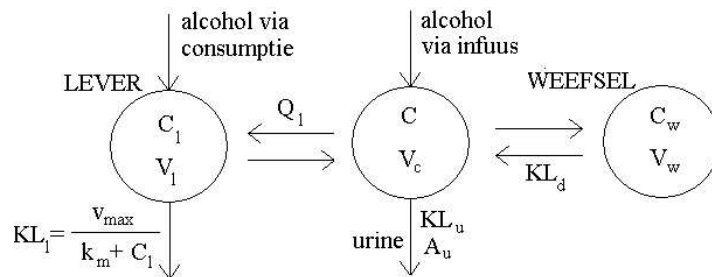
$$V_d \cdot \frac{dBAG}{dt} = -\frac{v_{max} \cdot BAG}{k_m + BAG},$$

waarbij  $V_d$  het verdelingsvolume (de totale hoeveelheid lichaamsvocht),  $k_m$  de Michaelis-Menten constante en  $v_{max}$  de maximale afnamesnelheid zijn. In nevenstaande figuur is in het 1-compartiment model de eliminatiefactor  $KL$  (van 'klaring', d.w.z. verwijdering uit het lichaam) gebruikt die past bij Michaelis-Menten kinetiek. Als de BAG een hoge waarde heeft, dan is de afnamesnelheid in waarde nagenoeg gelijk aan de maximale afnamesnelheid ( $\approx 140\text{mg/min}$ ) en is de grafiek van BAG tegen tijd bijna een rechte lijn. De kromming in de grafiek is duidelijk merkbaar wanneer de BAG de helft van de maximale afnamesnelheid bereikt. Op dat moment is de BAG gelijk aan  $k_m$  en deze waarde wordt meestal tussen 5 en 50 mg/l gekozen.



### Norberg 3-compartimenten model

Norberg<sup>ix</sup> heeft een semi-fysiologisch 3-compartimenten model ontwikkeld dat bestaat uit het centrale compartiment, waaruit alcohol verwijderd wordt via urine, het weefselcompartiment en de lever, waar alcohol afgebroken wordt via Michaelis-Menten kinetiek. Zie onderstaand schema. Dit model houdt rekening met het feit dat alcohol direct via een poortader van het darmkanaal naar de lever kan stromen zodat het ineens voor een al dan niet groot deel geëlimineerd kan worden alvorens de alcohol zich verder verspreidt via de bloedsomloop over het gehele lichaam en mengt met de weefselvloeistoffen. Dit zgn. 'eerste-doorgang metabolisme' is overigens niet onomstreden. In alle onderzoeken wordt geconcludeerd dat bij normaal consumptiegedrag 'eerste-doorgang metabolisme' slechts een beperkte bijdrage aan de totale alcoholafbraak levert.



Uit het centrale compartiment wordt alcohol parallel geëlimineerd in urine volgens een 1-ste orde kinetisch proces. Tussen twee haakjes, slechts een fractie van de geconsumeerde alcohol (2-5%) ontsnapt onveranderd het lichaam via ademhaling, zweet en urine. Via de lever wordt alcohol afgebroken volgens Michaelis-Menten kinetiek. De relatie  $KL = v_{max} / (k_m + C)$  past hierbij. We noteren de alcoholconcentratie en het verdelingsvolume in het centrale compartiment, de lever en het weefselcompartiment respectievelijk met  $C, V_c, C_l, V_l$  en  $C_w, V_w$ . De toename van de hoeveelheid  $A_u$  niet-afgebroken alcohol in de urine wordt bepaald door de eliminatiefactor  $KL_u$ . De verdeling van de alcohol over het centrale en weefselcompartiment wordt bepaald door de distributiefactor  $KL_d$ . Voor de distributie van alcohol over het centrale compartiment en de lever gebruiken we de constante  $Q_1$ . Dit alles geeft de volgende vergelijkingen voor toediening van alcohol enkel via een infuus:

$$V_c \cdot \frac{dC}{dt} = \frac{D_{infuus}}{T_{infuus}} - Q_1 \cdot C + Q_1 \cdot C_l - KL_d \cdot C + KL_d \cdot C_w - KL_u \cdot C$$

$$V_l \cdot \frac{dC_l}{dt} = Q_1 \cdot C - Q_1 \cdot C_l - KL_l \cdot C_l, \quad V_w \cdot \frac{dC_w}{dt} = KL_d \cdot C - KL_d \cdot C_w, \quad \frac{dA_u}{dt} = KL_u \cdot C.$$

Hierbij is  $D_{\text{infuus}}$  de hoeveelheid alcohol toegediend via een infuus in  $T_{\text{infuus}}$  tijdseenheden; de term  $D_{\text{infuus}}/T_{\text{infuus}}$  in de eerste vergelijking wordt gelijkgesteld aan 0 als  $t > T_{\text{infuus}}$ . De volgende parameterwaarden kunnen gehanteerd worden:<sup>x</sup>

$$v_{\text{max}} = 89 \pm 18 \text{ (mg/min)}, \quad k_m = 2.9 \pm 5.1 \text{ (mg/l)}, \quad KL_d = 809 \pm 232 \text{ (ml/min)}, \quad Q_l = 1100 \text{ (ml/min)}, \\ KL_u = 3.65 \pm 2.04 \text{ (ml/min)}, \quad V_l = 1.1 \text{ (l)}, \quad V_c = 14.5 \pm 4.3 \text{ (l)}, \quad V_w = 21.2 \pm 4.4 \text{ (l)}$$

## De grafische modelomgeving van Coach 6

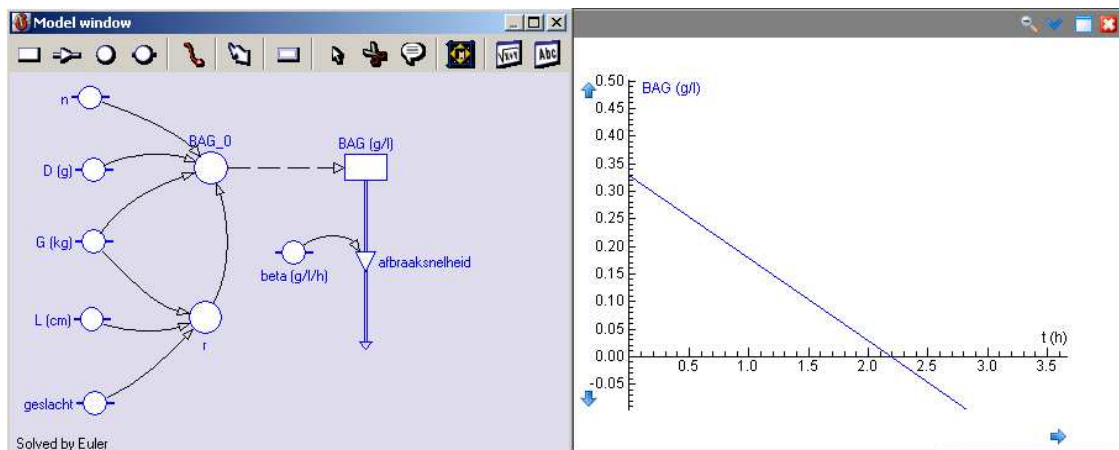
Alle eerder beschreven wiskundige modellen kunnen omgezet worden in computermodellen. De implementatie van een wiskundig model kent twee fasen: het specificeren van het wiskundige model en het onderzoeken van het model. Om met het eerste te beginnen: Coach 6 heeft een mooi grafisch interface om een model kwalitatief te beschrijven (zie de schermafdrucken in onderstaande voorbeelden). Hierin geef je op welke grootheden in het wiskundige model een rol spelen (met onderscheid tussen parameters en toestandsvariabelen), hoe ze van elkaar afhankelijk zijn, welke formules voor grootheden gebruikt worden en welke waarden parameters hebben. Het grafische model wordt automatisch vertaald naar een stel vergelijkingen die gebruikt worden in een computersimulatie, d.w.z. bij het doorrekenen van het model. We bekijken enkele voorbeelden van afbraak van alcohol in het menselijk lichaam. We gaan steeds uit van een ‘standaard’ horecaglas dat, ongeacht het type drank, 10 gram alcohol per glas bevat. Parameterwaarden worden waar mogelijk geschat op basis van eerder vermelde literatuurwaarden.

## Widmark computermodel

We beginnen met het Widmark model, waarbij we werken met de formules van Seidl, Jensen en Alt voor de Widmark factor. Er geldt dus na het ineens nuttigen van  $n$  drankjes:

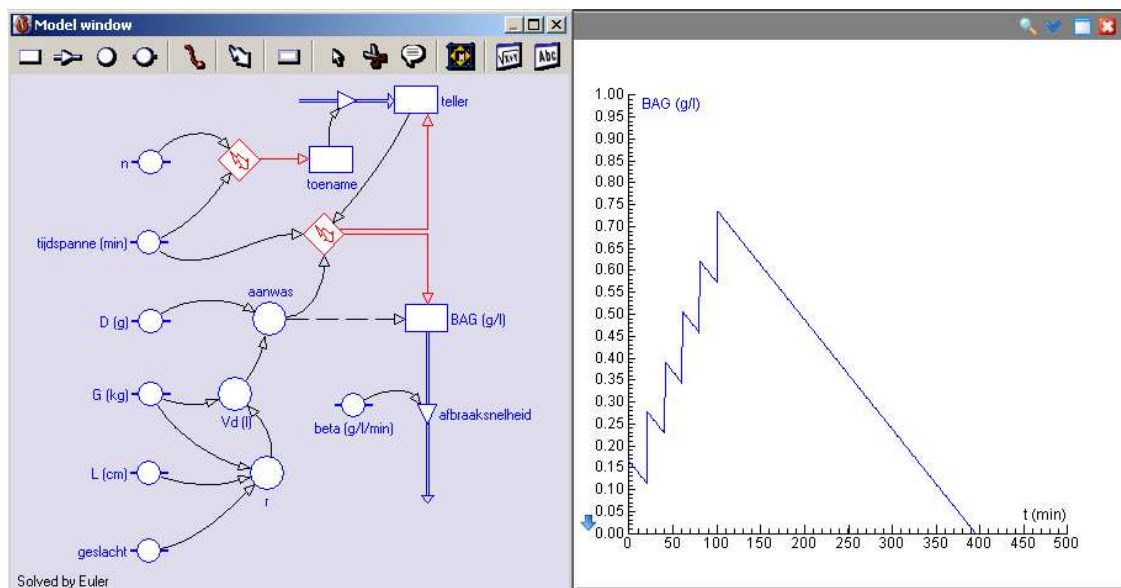
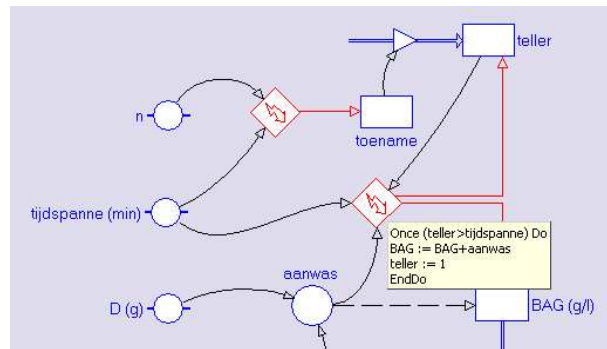
$$\frac{dBAG}{dt} = -\beta \cdot t, \quad BAG(0) = \frac{n \cdot D}{r \cdot G}, \quad r(\text{mannen}) = 0.3161 - 0.004821 \cdot G + 0.004632 \cdot L, \\ r(\text{vrouwen}) = 0.3122 - 0.006446 \cdot G + 0.004466 \cdot L$$

Onderstaande schermafdruk toont het grafisch model en een run voor een gemiddelde Duitse man die twee drankjes gedronken heeft. De grafiek laat zien dat er aan het computermodel iets schort: na ruim 2 uur wordt de berekende alcoholpromillage negatief. In werkelijkheid kan dit natuurlijk niet. Maar kritisch kijken naar de kwaliteit van een (computer)model is juist iets dat leerlingen moeten leren.



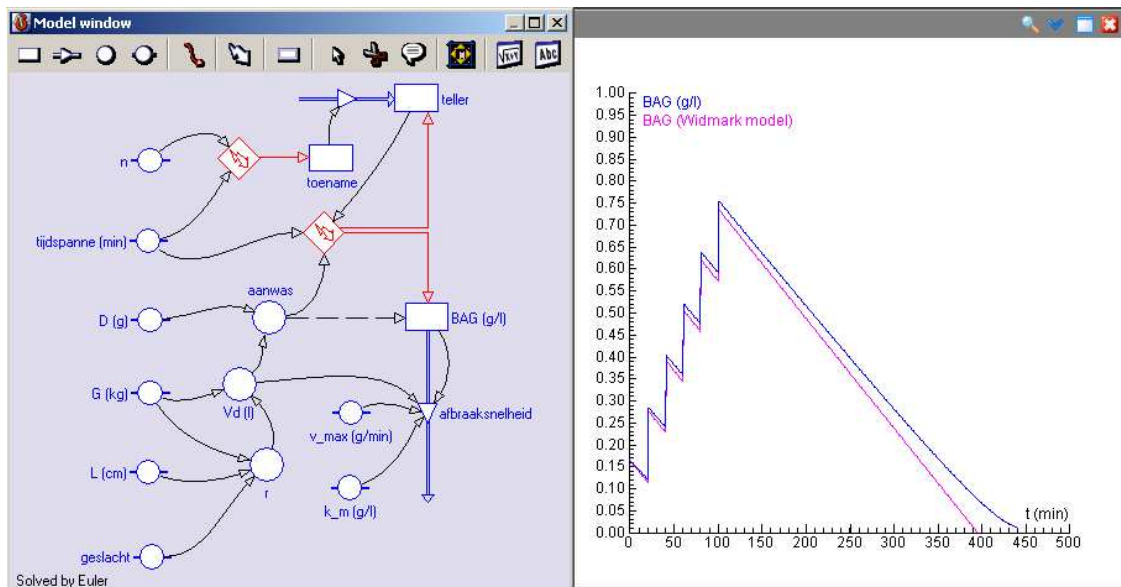
We kunnen het Widmark computermodel al iets realistisch maken door als tijdseenheid minuten te kiezen i.p.v. uren en  $BAG < 0$  als stop-conditie te kiezen. Verder nemen we aan dat niet alle drankjes in één keer genuttigd worden maar met vaste tussenpozen, zeg van 20 minuten. Dit wil zeggen dat elke 20 minuten de waarde van BAG instantaan toeneemt met  $D/(r \cdot G)$ . In onderstaande schermafdruck staat het grafisch model en de grafiek van bloed-alcoholgehalte uitgezet tegen de tijd voor consumptie van 6 glazen. Het grafisch model maakt gebruik van 'events' (de iconen met bliksemschicht als aanduiding).

Hiermee kun je actie ondernemen zodra aan een bepaalde conditie voldaan wordt. In nevenstaande figuur geeft het kader aan dat BAG in waarde stijgt zodra de 'teller' groter wordt dan de tijdspanne tussen twee drankjes. De 'teller' wordt dan ook weer op 1 gezet, zodat opnieuw de verstreken minuten geteld kunnen worden. Het tweede 'event' wordt gebruikt om na te gaan wanneer alle consumpties genuttigd zijn: de toename wordt dan gelijkgesteld aan 0. De grafiek hieronder geeft aan dat na 2 glazen het promillage boven de voor jongeren onder 24 jaar in het verkeer wettelijk toegestane waarde van 0.2 promille komt en dat de persoon in kwestie bijna drie en een half uur moet wachten na de laatste consumptie voordat het bloed-alcoholgehalte weer gezakt is onder 0.2 promille.



### Wagner computermodel

In onderstaande schermafdruck zijn we in het computermodel weer uitgegaan van een regelmatig consumptiegedrag van 1 glas 'ad fundum' per 20 minuten en instantane opname van alcohol in het lichaam. Het grootste deel van het vorige computermodel kan overgenomen worden, behalve dat de alcoholafbraak in het Wagner model een Michaelis-Menten kinetiek volgt. We hebben de parameters  $v_{max} = 150$  (mg/min) en  $k_m = 25$  (mg/l) zodanig gekozen dat dit model past bij het eerdere Widmark model. Nu zijn er geen problemen met negatieve concentraties.



### Norberg 3-compartmenten model

Het vergelijken van uitkomsten van een model met meetgegevens is essentieel voor de beoordeling van de kwaliteit van een model. In ons laatste computermodel gebruiken we de onderstaande gegevens van proefpersonen nr. 19 en nr. 22 in het SWOV-rapport R-2001-19.<sup>xi</sup> Proefpersoon 22 (vrouw, 54 kg, 40 jaar, dagelijkse drinkgewoonte) heeft net als de meeste andere proefpersonen op twee verschillende dagen 72 gram pure alcohol geconsumeerd, in drie gelijke porties van 24 gram. Voor het consumeren van elke portie is een periode van 25 minuten beschikbaar. Een kwartier later wordt begonnen met metingen via ademanalyse apparatuur en gemeten adem-alcoholgehalten worden omgerekend naar bloed-alcoholgehalten. Proefpersoon nr. 19 (vrouw, 66 kg, 20, wekelijkse drinkgewoonte) heeft maar één portie van 24 gram alcohol geconsumeerd en wordt dan langere tijd gevolgd. Met de hybride Widmark formule, waarbij het verdelingsvolume met behulp van de formules van Watson is vastgelegd, kan het bloed-alcoholgehalte voorspeld worden:

$$BAG = \frac{D}{18.075 + 0.3186 \cdot G} - \beta \cdot (t - 0.5),$$

waarbij  $D$  de hoeveelheid geconsumeerde alcohol is (in gram),  $\beta$  de afbraaksnelheid (in g/l/h) is en  $t$  de verstreken tijd (in uren) sinds de alcoholconsumptie. De meetresultaten en de met de hybride formule voorspelde waarden bij de proefpersonen zijn als volgt:

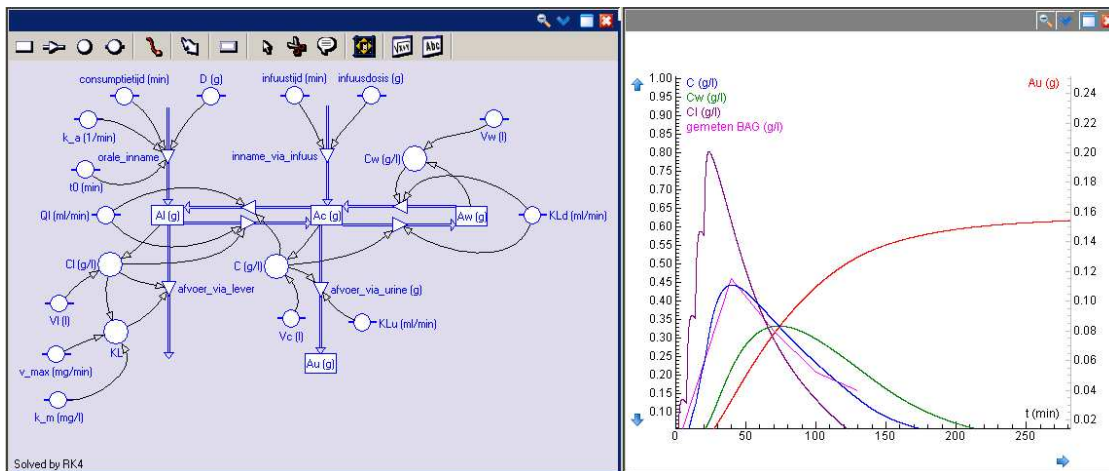
Ontwikkeling van BAG bij consumptie van 72 g pure alcohol door proefpersoon nr. 22						
Tijdstip meting (minuten na start van drinken)	40	80	120	150	180	210
Geconsumeerde alcohol	24	48	72	72	72	72
BAG meting 1	0.55	0.97	1.45	1.38	1.27	1.10
BAG meting 2	0.55	1.15	1.47	1.47	1.31	1.22
Voorspelde waarde met hybride model ( $\beta=0.175$ )	0.52	1.09	1.65	1.56	1.48	1.39

Ontwikkeling van BAG bij consumptie van 24 g pure alcohol door proefpersoon nr. 19						
Tijdstip meting (minuten na start van drinken)	40	70	100	130		
Geconsumeerde alcohol	24	24	24	24		
BAG meting	0.46	0.32	0.21	0.16		
Voorspelde waarde met hybride model ( $\beta=0.2$ )	0.44	0.34	0.24	0.14		

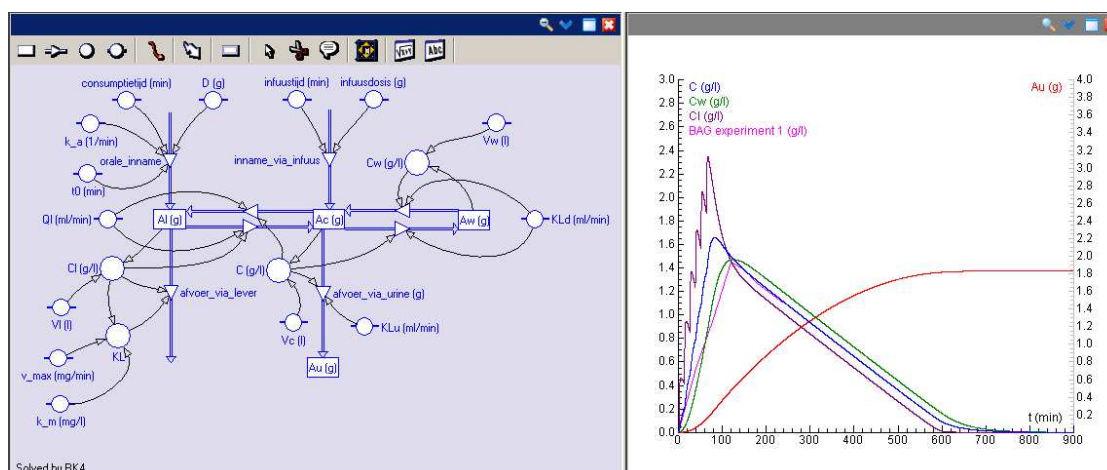
Met het Norberg 3-compartimenten model hebben we niet onmiddellijk een geweldige overeenstemming tussen meting en model voor proefpersoon 19 als we uitgegaan van een opnamesnelheid van alcohol die gelijk is aan  $24/25 = 0.96 \text{ g/l/min}$  op tijdstippen tussen 0 en 25 minuten, en 0 anders. Zo'n functie kunnen we trouwens in Coach 6 maken met de *Pulse* functie:  $Pulse(t, 0, 25, 24/25)$ . Om een betere overeenstemming tussen meting en model te krijgen moet de inname van alcohol beter gemodelleerd worden. Een oplossing is om een kleinere dosis in de berekening te gebruiken, alsof maar een deel van de alcoholconsumptie er echt toe doet. Met een geschikte keuze van de 'effectieve orale dosis' kan de overeenstemming sterk verbeterd worden. Een andere beschrijving van de orale inname van alcohol zorgt voor een nog betere overeenstemming tussen computermodel en metingen: een vertraagde absorptie volgens 1-ste orde kinetiek, zoals eerder beschreven bij het hybride model. Dit betekent dat we veronderstellen:

$$\text{opnamesnelheid} = \begin{cases} 0 & \text{als } t < t_0 \\ D \cdot k_a \cdot e^{-k_a \cdot (t-t_0)} & \text{als } t \geq t_0 \end{cases},$$

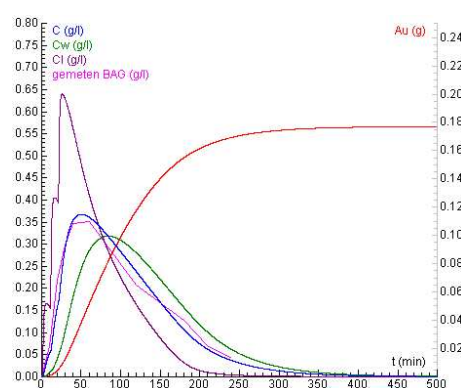
waarbij  $D$  de alcohol dosis is,  $k_a$  de absorptiecoëfficiënt en  $t_0$  de vertragingstijd. Onderstaande schermafdruck laat zien dat bij geschikte keuzes van parameters een prima resultaat behaald kan worden. We hebben hierin de inname van alcohol over de consumptietijd opgedeeld in 4 gelijke porties om tot een meer realistisch consumptiepatroon te komen (hier komt de *Step*-functie goed van pas). We gebruiken overigens in onderstaande computermodellen de notatie  $A_c$ ,  $A_w$ ,  $A_l$  resp.  $A_u$  voor de hoeveelheden alcohol in het centrale compartiment, het weefselcompartiment, de lever resp. de urine.



Om de orale opname van alcohol in het menselijk lichaam echt goed in het model te verwerken is een model nodig met meer compartimenten, die ook de inname van alcohol modelleren. Het Pieters model<sup>xiii</sup> en het fysiologische 5-compartimenten model van Umulis et al<sup>xiii</sup> zijn voorbeelden uit de vakliteratuur, maar ze voeren te ver om hier op in te gaan en hun Coach implementatie te beschrijven. We kijken liever tot slot nog even naar het onderstaande mooie resultaat (door geschikte parameterwaarden te kiezen), waarin meting 1 van proefpersoon 22 vergeleken wordt met het berekende resultaat van het Norberg 3-compartimenten model. We zijn dan weer terug bij ons uitgangspunt, geïmplementeerd in een gebruikersvriendelijke grafische modelomgeving.



Voor wie nog twijfelt aan de bruikbaarheid van het 3-compartmenten model geven we in nevenstaande scherm-afdruk de grafieken van de alcoholconcentratie in de lever, het centrale compartiment en het weefselcompartiment voor een nuchter persoon van 80 kg bij opdrinken van 24 gram alcohol in 20 minuten tijd. Ook de grafiek van de hoeveelheid alcohol die via urine verdwijnt is te zien in het diagram. De achtergrondgrafiek hoort bij gemeten data.<sup>xiv</sup> Als drinkgedrag veronderstellen we dat de proefpersoon aan het begin, halverwege en aan het einde van de consumptieperiode eenderde deel van het glas opdrinkt.



<sup>i</sup> [www.cma.science.uva.nl/Signaal/Signaal\\_compleet/Signaal17.pdf](http://www.cma.science.uva.nl/Signaal/Signaal_compleet/Signaal17.pdf)

<sup>ii</sup> Lands, W.E.M. (1998). A Review of Alcohol Clearance in Humans. *Alcohol* **15**, 147-160.

<sup>iii</sup> Widmark, E.M.P (1932) Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung. Urba & Schwarzenberg: Berlin.

<sup>iv</sup> Seidl, S., Jensen, U. en Alt, A. (2000). The calculation of blood ethanol concentrations in males and females. *Int J Legal Med* **114**, 71-77.

<sup>v</sup> Watson, P.E, Watson, I.D. en Batt, R.D. (1980). Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements *Am J Clin Nutr* **33** (1) 27-39.

<sup>vi</sup> Lotsof, J. (2003). A Revised Pharmacokinetic Model for Alcohol. *Clin Pharmacokinet* **42** (6) 585-587

<sup>vii</sup> Hahn, R.G., Norberg, Å. en Jones, A.W. (1997) 'Overshoot' of ethanol in the blood after drinking on an empty stomach. *Alcohol & Alcoholism* **32** (4) 501-507.

<sup>viii</sup> Wagner, J.G. en Patel, J.A. (1972). Variations in absorption and elimination rates of ethyl alcohol in a single subject. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* **4**, 61-76.

<sup>ix</sup> Norberg, Å (2001). Clinical Pharmacokinetics of Intravenous Ethanol: Relationship Between the Ethanol Space and Total Body Water. PhD thesis. Karolinska University: Stockholm, Sweden. <http://diss.kib.ki.se/2001/91-7349-053-9/thesis.pdf>

<sup>x</sup> Norberg, Å., Jones, A.W., Hahn, R.G. en Gabrielsson, J. (2003). Role of Variability in Explaining Ethanol Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* **42** (1) 1-31.

<sup>xi</sup> Mathijssen, M.P.M en Twisk, D.A.M. (2001). *Opname en afbraak van alcohol in het menselijk lichaam*. SWOV rapport r-2001-19. [www.swov.nl/rapport/r-2001-19.pdf](http://www.swov.nl/rapport/r-2001-19.pdf)

<sup>xii</sup> Pieters, J.E., Wedel, M. en Schaafsma, G.J (1990). Parameter estimation in a three-compartment model for blood alcohol curves. *Alcohol & Alcoholism* **25** (1) 17-24.

<sup>xiii</sup> Umulis, D.M, Gürmen, N.M., Sing, P. en Fogler, H.S. (2005). A physiologically based model for ethanol and acetaldehyde metabolism in human beings. *Alcohol* **35**, 3-12

<sup>xiv</sup> Di Padova, C., Worner, T.M., Julkunen, R.J.K. en Lieber, C.S. (1987). *Gastroenterology* **92**, 1169-1173