

Przemysław Korohoda*

Uproszczony przepływowy model hemodializy – porównanie z klasycznym modelem dwuprzędziałowym**

1. Wprowadzenie

Matematyczne modelowanie zabiegu hemodializy od lat stanowi istotny element planowania i kontrolowania procesu leczenia tą metodą. Dlatego też poszukiwanie modeli, które jednocześnie umożliwiają odtworzenie obserwowanych przebiegów toksyny markerowej (np. mocznika) oraz nie stwarzają bariery w postaci niedostępnych pomiarowo parametrów, wciąż stanowi poważne wyzwanie [2, 7–10, 17]. Praktyka wykazała, że najprostszy model tzw. jednoprzędziałowy [1, 2], zakładający, iż pacjent stanowi jednorodny zbiornik o określonej objętości dystrybucji mocznika, okazał się, pomimo licznych niedoskonałości, wynikających z przyjęcia znacznych uproszczeń, najbardziej rozpowszechniony i wciąż używany w praktyce klinicznej [17]. Model dwuprzędziałowy, opisany obszernie w [2], jest wprawdzie uważany za znacznie lepszy, jednak niedostępny pomiarowo parametr klirensu komórkowego, K_c (*cellular clearance*), spowodował poważne problemy w praktycznym stosowaniu tego modelu. Różne próby jego oszacowania metodą modelu strojonego opisywane przez różne zespoły badawcze dawały niejednoznaczne i niekiedy trudne do pogodzenia wyniki [7, 14]. W praktyce stosowane są uśrednione wzory wyznaczone na próbach eksperymentalnych, pozwalające przeliczać wyniki uzyskane dla modelu jednoprzędziałowego tak, by uwzględniały efekty występujące w modelu dwuprzędziałowym [5]. W pierwszej połowie lat 90. ubiegłego wieku zaproponowano model bazujący na przepływie strumieni krwi, tzw. model przepływowy [12–14], znacznie wyraźniej odwołujący się do fizjologii procesu dializy niż model dwuprzędziałowy. Szereg publikacji potwierdza potencjalną przydatność modelu przepływowego [4, 6, 15, 16]. Model ten wymaga jednak jeszcze większej liczby parametrów liczbowych niż model dwuprzędziałowy [8], a ponadto jego struktura sugeruje istotne różnice interpretacyjne w odniesieniu do modelu tradycyjnego. Najistotniejszym parametrem modelu przepływowego, dostosowującym go do danego pacjenta, jest przyjmowany jako stały dla danego osobnika strumień krwi wy-

* Katedra Elektroniki, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie

** Praca wykonana w ramach prac statutowych AGH, nr 11.11.120.766

plywający z serca (*cardiac output*) Qc . Wartość tego strumienia może być łatwo szacowana na podstawie danych antropometrycznych, czyli wzrostu i masy ciała [14]. Porównanie tradycyjnego modelu dwuprzędziałowego i modelu przepływowego skłoniło do opracowania modelu łączącego zalety obu modeli. Bazując na powyższych obserwacjach, opracowano modyfikację modelu dwuprzędziałowego, w którym najważniejsze procesy odbywają się dzięki przepływającym strumieniom krwi, w szczególności zależnym od strumienia wylotowego serca (Qc). Zaproponowany model stanowi istotnie uproszczoną wersję modelu [8, 13], podobną do modelu tradycyjnego, umożliwiającą stopniowe przenoszenie doświadczeń zgromadzonych dla klasycznego modelu dwuprzędziałowego na pełny model przepływowy.

2. Klasyczny model dwuprzędziałowy

W tradycyjnym modelu dwuprzędziałowym stosowane są następujące parametry [2, 7, 9, 10]: V_e – objętość zewnątrzkomórkowa (w litrach), V_i – objętość wewnątrzkomórkowa (w litrach), G – tempo generacji toksyny markerowej, np. mocznika (w mg/min), V_u – objętość ultrafiltracji, czyli wody usuniętej z organizmu w trakcie zabiegu hemodializy w celu przywrócenia równowagi homeostazy (w litrach), td – czas dializy (w min), Kd – uogólniony klirens dializatora (w litrach/min), uwzględniający wszelkie zjawiska ograniczające skuteczność zabiegu (np. recyrkulację), Kc – klirens komórkowy, czyli międzyprzędziałowy (w litrach/min), Qb – efektywny (po uwzględnieniu wskaźnika hematokrytu) strumień krwi płynący przez filtr dializatora (w litrach/min). Przyjmuje się, że wymienione parametry są stałe w czasie. Ponadto przyjmuje się następujące założenia:

- 1) strumień ultrafiltracji Qu , jest także stały czasie,
- 2) ultrafiltracja ma wpływ jedynie na objętość V_e :

$$V_e(t) = V_e(0) - Qu \cdot t$$

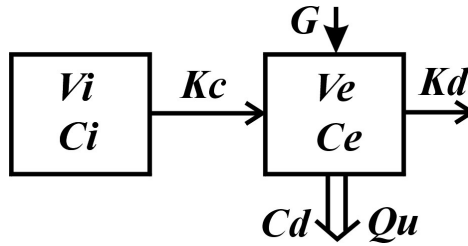
$$Qu = \frac{Vu}{td} \tag{1}$$

- 3) strumień ultrafiltracji unosi ze sobą toksynę o stężeniu (zmiennym w czasie) występującym na wyjściu filtru dializacyjnego,
- 4) generacja odbywa się wyłącznie do V_e .

Podstawowymi równaniami opisującymi model dwuprzędziałowy, przedstawiony na rysunku 1, są równania przepływu masy toksyny w obu przedziałach objętościowych (V_e i V_i) [2, 7]:

$$\frac{d(Ce(t) \cdot Ve(t))}{dt} = -Kc \cdot (Ce(t) - Ci(t)) - Kd \cdot Ce(t) - Qu \cdot \frac{Qb - Kd}{Qb} \cdot Ce(t) + G$$

$$\frac{d(Ci(t) \cdot Vi)}{dt} = -Kc \cdot (Ci(t) - Ce(t)) \tag{2}$$



Rys. 1. Tradycyjny model dwuprzeciałowy zabiegu hemodializy opisany równaniami (2) i (3)

W równaniach (2) uwzględniono, że stężenie unoszone przez strumień ultrafiltracji wynika z zależności [2, 7]:

$$Cd(t) = \frac{Qb - Kd}{Qb} \cdot Ce(t) \quad (3)$$

Celem modelowania jest wyznaczenie przebiegów czasowych stężeń toksyny w obu kompartmentach objętościowych: Ce oraz Ci (w mg/litr), a w szczególności stężenia wyrównanego Ceq (*equilibrated*), czyli uśrednionego po objętościach [2, 7]:

$$Ceq(t) = \frac{Ce(t) \cdot Ve(t) + Ci(t) \cdot Vi}{Ve(t) + Vi} \quad (4)$$

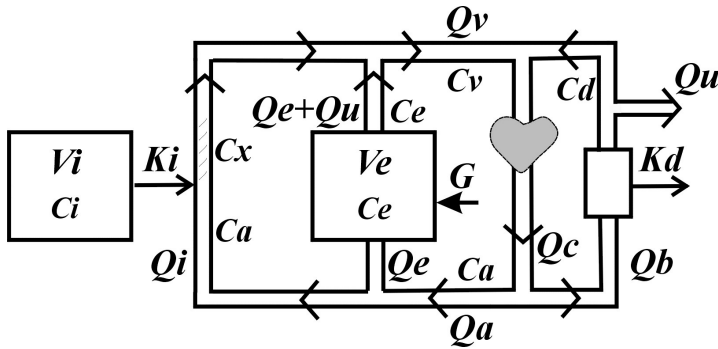
Model po dostosowaniu wartości parametrów do danego pacjenta w aktualnym jego stanie może być wykorzystany do planowania kolejnych zabiegów i antycypowania stanu pacjenta w niedalekiej przyszłości [2, 5, 9, 10, 17].

3. Proponowany model przepływowy

W opracowanym modelu przepływowym, oprócz parametrów i założeń analogicznych do występujących w tradycyjnym modelu dwuprzeciałowym [2,7], wprowadzono niżej wymienione wielkości nawiązujące do pełnego modelu przepływowego [8, 13]: Ca – stężenie tętnicze (*arterial*), Cd – stężenie na wyjściu filtra dializacyjnego, Qa – strumień tętniczy (w litrach/min), Qv – strumień żylny (*venous*), Qe – strumień płynący przez Ve (część Qa), Qi – strumień płynący przez Vi (część Qa), Ki – klirens pomiędzy Vi oraz strumieniem Qi , Cx – stężenie w strumieniu Qi po przepłynięciu przez Vi . Dodatkowe założenia upraszczające to:

- 1) wymiana toksyny z przedziałem Ve odbywa się jedynie w procesie unoszenia,
- 2) wymiana toksyny z Vi odbywa się wyłącznie w procesie dyfuzji przez błonę komórkową (modelowanej przez klirens Ki).

Model ten przedstawiono na rysunku 2.



Rys. 2. Proponowany model przepływowy opisany równaniami (5), (6) i (7)

Główne równania, opisujące przepływu masy w modelu z rysunku 2 są następujące:

$$\begin{aligned}
 Ve(t) \cdot \frac{dCe(t)}{dt} &= Qe \cdot (Ca(t) - Ce(t)) + G \\
 Vi \cdot \frac{dCi(t)}{dt} &= Ki \cdot (Ca(t) - Ci(t))
 \end{aligned}
 \tag{5}$$

Z kolei równania bilansujące strumienie krwi w poszczególnych węzłach schematu zawarto w równaniach:

$$Qc = Qb - Qu + Qv; \quad Qv = Qa + Qu; \quad Qa = Qe + Qi
 \tag{6}$$

Przepływy masy uwzględniające opisane wyżej założenia modelu przepływowego zawarto w następujących równaniach:

$$\begin{aligned}
 Qc \cdot Ca(t) &= (Qb - Qu) \cdot Cd + Qv \cdot Cv \\
 Qv \cdot Cv(t) &= (Qe + Qu) \cdot Ce(t) + Qi \cdot Ca(t) + Ki \cdot (Ci(t) - Ca(t)) \\
 Qb \cdot Cd(t) &= (Qb - Qd) \cdot Ca(t) \\
 \frac{d(Ce(t) \cdot Ve(t))}{dt} &= -(Qe + Qu) \cdot Ce(t) + Qe \cdot Ca(t) + G
 \end{aligned}
 \tag{7}$$

gdzie wykorzystano poniższą zależność na wymianę toksyny między przedziałem Vi oraz strumieniem Qi :

$$Qi \cdot Cx(t) = Qi \cdot Ca(t) + Ki \cdot (Ci(t) - Ca(t))
 \tag{8}$$

4. Porównania modeli – eksperymentalna symulacja komputerowa

4.1. Generowanie danych testowych

W celu zapewnienia odpowiednio licznej bazy danych testowych opracowano metodę sztucznego pseudolosowego generowania dowolnie licznej próby, bazując na danych literaturowych oraz własnym doświadczeniu w modelowaniu hemodializy z wykorzystaniem danych klinicznych.

Procedura zakłada przyjęcie przedziałów wartości wybranych parametrów, z których losowane są odpowiednie wartości przyjmujące rozkład równomierny. Pozostałe wartości parametrów wyliczane są z odpowiednich zależności, stanowiących odpowiednio przekształcone równania modelowe [2, 7, 9, 10, 17] tak, by otrzymane zestawy danych można było uznać za realistyczne. Wszystkie opisane w artykule obliczenia wykonano w pakiecie MATLAB [18], wykorzystując odpowiednie wbudowane funkcje oraz opracowując własne oprogramowanie w języku tego pakietu.

Przyjęto, iż początkowe stężenie mocznika $C(0)$ jest we wszystkich przypadkach stałe, ponieważ rozrzuty pozostałych wartości można bezpośrednio przeliczyć na zmienność tego stężenia: $C(0) = Ce(0) = Ci(0) = 1500$ mg/litr. Parametrem umożliwiającym wyznaczenie realistycznych przebiegów stężeń jest wskaźnik efektywności hemodializy wyliczany dla modelu jednoprziedziałowego [1, 2, 17], oznaczany w literaturze jako $spKt/V$ (tab. 1).

Tabela 1

Przyjęte przedziały wartości podczas generowania danych testowych

Parametr	Min.	Maks.	Jednostki
G	3	17	mg/min
Ki	0,2	0,8	litry/min
Kd	0,1	0,3	litry/min
$spKt/V$	1	1,5	bezwymiarowe

Generowanie danych rozpoczyna się od wylosowania wartości antropometrycznych: masy ciała W (w kg) oraz wzrostu H (w cm), z wykorzystaniem następujących ograniczeń:

$$W \in [20, 120]; \quad H \in [100, 200] \quad \wedge \quad (W + 60) \leq H \leq (W + 120) \quad (9)$$

W kolejnym kroku wyliczane są wartości objętości w chwili zakończenia zabiegu ($t = td$) według wzorów odpowiednich dla osób zdrowych, co wynika z założenia, iż przy prawidłowym leczeniu w chwili zakończenia dializy pacjent powinien mieć stan płynów wyrównany do wzorcowego [2, 10]:

$$V_{tbw}(td) = 0,58 \cdot W; \quad V_e(td) = 0,42 \cdot V_{tbw}(td); \quad V_i = V_{tbw} - V_e(td) \quad (10)$$

Początkowe wartości objętości ($t = 0$) wyliczane są z wykorzystaniem wylosowanej wartości Vu , spełniającej jednocześnie ograniczenie ze względu na wyliczoną wartość $Ve(td)$:

$$Vu \in [0, 5] \quad \wedge \quad Vu \leq 0,33 \cdot Ve(td) \quad (11)$$

Na podstawie wcześniej wyznaczonych wartości oraz wylosowanej wartości $spKt/V$, wyliczane są pozostałe parametry konieczne do symulacji: stężenie dostępne pomiarowo w chwili zakończenia zabiegu:

$$Ce(td) = \frac{Ce(0)}{e^{spKt/V}} \quad (12)$$

oraz czas zabiegu:

$$td = spKt/V \cdot \frac{Vtbw}{Kd} \quad \wedge \quad 120 \leq td \leq 300 \quad (13)$$

Warto zwrócić uwagę na prosty sposób wyznaczania strumienia wylotowego serca [13]:

$$Qc = 3,6 \cdot S(H, W) \quad (14)$$

gdzie S oznacza pole powierzchni ciała (w m^2) określone na podstawie powszechnie stosowanego wzoru Du Bois–Du Bois [3].

W przypadku gdy wylosowane konfiguracje wartości nie spełniają któregoś z dodatkowych ograniczeń, wylosowany zestaw jest odrzucany i rozpoczyna się kolejne losowanie, aż do uzyskania założonej liczby elementów próby. W opisywanym eksperymencie przyjęto liczebność próby $N = 1000$.

Powyższy opis stanowi kompletny instruktaż umożliwiający wykorzystanie opracowanej metodyki.

4.2. Opis eksperymentu

W opisach literaturowych przyjmuje się, iż model przepływowy jest dokładniejszy i lepiej przedstawia procesy zachodzące w trakcie dializy. Dlatego też w celu przeprowadzenia odpowiednich badań porównawczych przyjęto hipotezę, iż wyniki otrzymane za pomocą modelu przepływowego dostarczają danych wzorcowych, które są następnie przybliżane za pomocą klasycznego modelu dwuprzędziowego. W przypadku otrzymania zadowalających wyników, można przyjąć, że nie ma podstaw do odrzucenia powyższej hipotezy.

Przeprowadzony eksperyment symulacyjny polegał zatem na przyjęciu założenia, iż model przepływowy dostarcza danych wzorcowych w postaci dostępnych pomiarowo w praktyce przebiegów $Ce = Ce(t)$, natomiast model dwuprzędziowy ma za zadanie, przez dobór wartości klirensu Kc , jak najlepiej zamodelować zadany przebieg. Dla ułatwienia

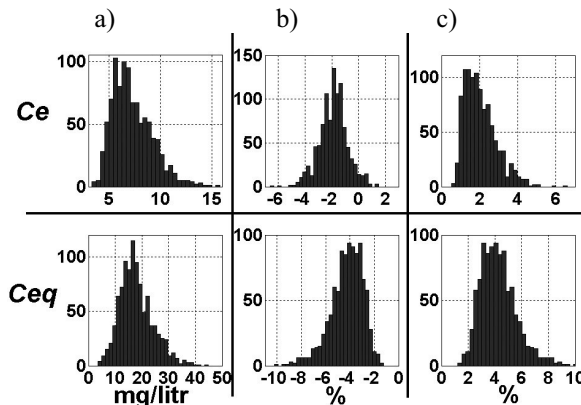
porównań przyjęto, iż wartości stężeń dla wszystkich przebiegów wyznaczone są co jedna setną danego czasu dializy (td). Dobór Kc realizowany był na drodze optymalizacyjnego minimalizowania wskaźnika średniokwadratowego [11], porównującego stężenia C_e , za pomocą zaimplementowanej w MATLAB-ie metody Neldera-Meada [18]. Numeryczne rozwiązania modelowych układów równań różniczkowych zrealizowano za pomocą zmodyfikowanej metody Rungego-Kutty 4. i 5. rzędu o zmiennym kroku [11, 18].

5. Wyniki

W celu porównania skuteczności modelowania zadanych przebiegów zastosowano następujące parametry liczbowe:

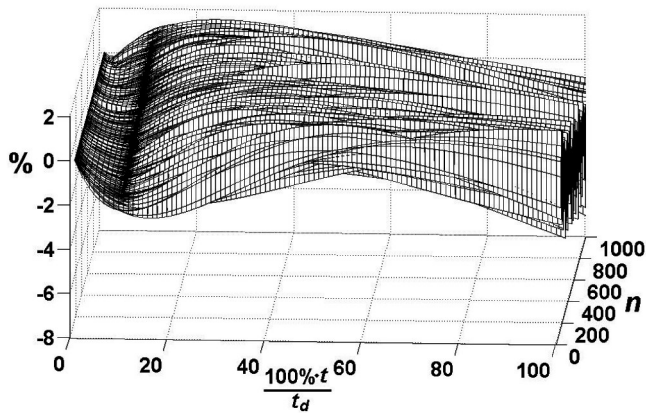
- błąd średniokwadratowy [11] stężenia, liczony dla 101 punktów na osi czasu, wyrażony w jednostkach stężenia (mg/litr);
- względny błąd (w procentach) różnicy stężeń w chwili zakończenia dializy ($t = td$);
- maksymalną wartość modułu względnego błędu (w procentach) liczonego po wszystkich 101 wartościach stężenia w ramach przebiegu.

Powyższe kryterium zastosowano do stężenia C_e , w praktyce dostępnego pomiarowo, a także do stężenia uśrednionego C_{eq} (4), reprezentującego faktyczny stan wydializowania pacjenta. Wyniki liczbowe opisanych kryteriów przedstawiono w postaci histogramów na rysunku 3. Warto przypomnieć, iż w typowej dializie stężenie maleje od wartości rzędu tysięcy lub więcej mg/litr do kilkuset mg/litr. Oznacza to, że otrzymane wyniki wskazują na bardzo dobrą zgodność przebiegów otrzymanych z obu modeli. Różnice względne rzędu kilku procent są w praktyce również mało istotne i traktowane jako pomijalnie małe.



Rys. 3. Histogramy ($N = 1000$) ilustrujące nieznaczne różnice między przebiegami wyznaczonymi za pomocą obu porównywanych modeli: a) błąd średniokwadratowy dla całego przebiegu; b) względny błąd w chwili zakończenia dializy, c) maksymalna wartość z modułu błędu względnego wyznaczona dla całego przebiegu. Porównaniu poddano osobno przebiegi C_e i C_{eq}

W nielicznych przypadkach bardzo precyzyjnych badań symulacyjnych możliwość wyboru między dwoma podobnymi modelami może przyczynić się do poprawy końcowych wyników. Dlatego też, by sformułować odpowiednią ogólniejszą ocenę, zbadano szczegółowo obserwowane różnice w przebiegach. Na rysunku 4 pokazano przebiegi błędów względnego C_e wyrażone w procentach, po przeprowadzeniu sortowania wszystkich ($N = 1000$) przebiegów ze względu na wartość błędów względnego C_e w chwili czasu odpowiadającej 10% czasu dializy. Na wykresie wyraźnie uwidacznia się fakt, iż w początkowej fazie dializy model przepływowy wyznacza wartość C_e nieznacznie wyższą niż model tradycyjny. Podobna relacja występuje także w chwili zakończenia dializy, co potwierdzają także histogramy na rysunku 3b.



Rys. 4. Przebiegi błędów względnych dla stężeń C_e wynikających z konfrontacji obu modeli, po posortowaniu elementów próby ($N = 1000$) według wartości błędów w chwili odpowiadającej 10% czasu dializy

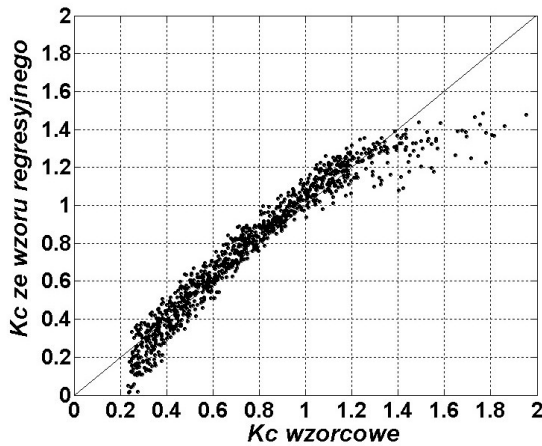
Konfrontacja możliwości wyznaczenia parametru K_i na podstawie odpowiedniego modelu fizjologicznego [13] przy niejasnej interpretacji parametru K_c zachęciła do próby wyznaczenia zależności między oboma parametrami. Ponieważ kluczowym parametrem modelu przepływowego jest strumień Q_c , więc uznano, iż do najbardziej celowe byłoby wykorzystanie do wyznaczenia nieznanej wartości K_c znanych wartości K_i oraz Q_c . W przeprowadzonej analizie regresyjnej w roli wartości referencyjnych K_c wykorzystano wartości otrzymane w toku optymalizacyjnego dopasowywania modeli opisanego w punkcie 4.2. W celu ułatwienia oceny wpływu poszczególnych parametrów na końcowy wynik, wartości parametrów były normalizowane od odpowiedniej wartości średniej – oznaczonej jako $m(x)$. Pierwszy z badanych modeli określony został równaniem

$$K_c = a_0 + a_1 \cdot \frac{K_i}{m(K_i)} + a_2 \cdot \frac{Q_c}{m(Q_c)} \quad (15)$$

Wyznaczone współczynniki równania zawarto w tabeli 2, natomiast wynik zastosowania równania (15) do danych testowych przedstawiono na rysunku 5.

Tabela 2
Współczynniki równań regresyjnych (15) oraz (16)

k	0	1	2	3	4	5
a_k	0,2434	0,9605	-0,4261	X	X	X
b_k	0,3043	1,2541	0,2989	-0,9766	0,6936	-0,8723



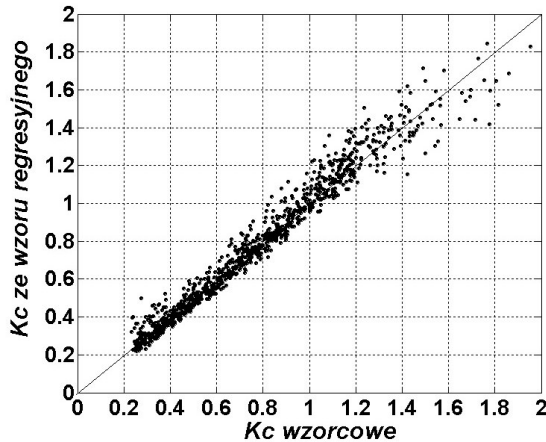
Rys. 5. Porównanie wartości klirensu Kc wyliczonych za pomocą wyznaczonego równania regresyjnego (15) w odniesieniu do wartości otrzymanych w wyniku optymalizacji przebiegu Ce

Jak wynika z rysunku 5, wynik aproksymacji klirensu Kc za pomocą równania (15) daje bardzo dobre wyniki dla typowego przedziału wartości Kc [2, 7, 9, 10] – tj. między 0,4 i 1. Wzór (15) zwraca uwagę swą prostotą – cecha ta ogrywa zazwyczaj istotną rolę w procesie wprowadzania do praktyki klinicznej. W wyniku szczegółowej analizy otrzymanych danych liczbowych zaproponowano także nieco bardziej rozbudowany wzór

$$Kc = b_0 + b_1 \cdot \frac{Ki}{m(Ki)} + b_2 \cdot \frac{Ki^2}{m(Ki^2)} + b_3 \cdot \frac{Qc}{m(Qc)} + b_4 \cdot \frac{Qc^2}{m(Qc^2)} + b_5 \cdot \frac{Ki \cdot Qc}{m(Ki \cdot Qc)} \quad (16)$$

Wyznaczone metodą regresji wartości współczynników zawarto w tabeli 2, natomiast na rysunku 6 pokazano wynik aproksymacji klirensu Kc za pomocą wyznaczonego wzoru. W kontekście typowych rozrzutów otrzymywanych w wyniku zastosowania analizy regre-

syjnej opisywanych w pracach medycznych otrzymany wynik należy uznać za bardzo dobry. Określenie bezpośredniej zależności między K_i oraz Q_c a K_c stwarza nowe możliwości w kierunku wyjaśnienia wcześniej uzyskanych wartości K_c .



Rys. 6. Porównanie wartości klirensu K_c wyliczonych za pomocą wyznaczonego równania regresyjnego (16) w odniesieniu do wartości otrzymanych w wyniku optymalizacji przebiegu C_e

6. Podsumowanie

Wykazano, że zaproponowany uproszczony model przepływowy umożliwia modelowanie przebiegów stężeń w trakcie zabiegu hemodializy z dokładnością nieróżniącą się w istotny sposób od wyników klasycznego modelu dwuprzędziałowego. Jednocześnie proponowany model zawiera cechy nawiązujące do procesów fizjologicznych, a przebiegi, szczególnie w początkowej fazie zabiegu charakteryzują się charakterystycznym niewielkim odchyleniem od przebiegów modelu klasycznego. Cecha ta może odgrywać istotną rolę w pracach wykorzystujących optymalizacyjne dopasowanie modelu do danych pomiarowych. Wartość kluczowego parametru klirensu K_i może być wyliczona podobnie jak w pełnym modelu przepływowym [12–15], na podstawie odpowiedniego modelu dyfuzji, dzięki czemu unika się problemu wyznaczania klirensu komórkowego K_c , którego prosta interpretacja fizjologiczna jest kłopotliwa, a wyznaczanie wartości odbywa się w praktyce wyłącznie poprzez dopasowanie przebiegów modelowanych do mierzonych [7].

Korzystając z generowanych danych wyznaczono dwie propozycje równań regresyjnych umożliwiających szacowanie z dobrą dokładnością klirensu K_c modelu dwuprzędziałowego na podstawie klirensu K_i oraz strumienia wylotowego serca Q_c – parametrów modelu przepływowego. Takie powiązanie wartości parametrów stwarza możliwość po-

nowego zbadania problematyki wyznaczania klirensu K_c i skuteczniejszego stosowania klasycznego modelu dwuprzędziowego, który jest obecnie na tyle rozpowszechniony z punktu widzenia stosowania – choćby pośredniego [5] – w praktyce klinicznej, iż wprowadzanie nowego modelu musi w istotny sposób nawiązywać do wariantu klasycznego i wskazywać podobieństwa między modelami, tak by doświadczenia środowiska medycznego zgromadzone na przestrzeni lat w odniesieniu do stosowania klasycznego modelu jedno- i dwuprzędziowego mogły być w prosty sposób przeniesione na stosowanie nowego modelu.

Literatura

- [1] Daugirdas J.T., *Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V : an analysis of error*. Journal of American Society of Nephrology, 4, 1993, 1205–1213.
- [2] Depner T.A., *Prescribing Hemodialysis: A Guide to Urea Modeling*. Wyd. 6, Kluwer, Boston, 1997.
- [3] Du Bois D., Du Bois E.F., *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. Archives of Internal Medicine, Chicago, 17, 1916, 863–871.
- [4] George T.O., Priester-Coary A., Dunea G., Schneditz D., Tarif N., Daugirdas J.T., *Cardiac output and urea kinetics in dialysis patients: Evidence supporting the regional blood flow model*. Kidney International, 50, 1996, 1273–1277.
- [5] Goldstein S.L., Brem A., Warady B.A., Fivush B., Frankenfiled D., *Comparison of a single-pool and equilibrated Kt/V values for pediatric hemodialysis prescription management: analysis from the Centers for Medicare & Medicaid Services Clinical Performance Measures Projects*. Pediatric Nephrology, 21, 2006, 1161–1166.
- [6] Kanagasundaram N.S., Greene T., Larive A.B., Daugirdas J.T., Depner T.A., Paganini E.P., *Dosing intermittent haemodialysis in the intensive care unit patient with acute renal failure – estimation of urea removal and evidence for the regional blood flow model*. Nephrology Dialysis and Transplantation, 23, 2008, 2286–2298.
- [7] Korohoda P., Pietrzyk J.A., Sułowicz W., *Modelowanie hemodializoterapii. Cz. 1, Model dwuprzędziowy*. Nefrologia i Dializoterapia Polska, vol. 8(2), 2004, 45–53.
- [8] Korohoda P., Pietrzyk J.A., Sułowicz W., *Modelowanie hemodializoterapii. Cz. 2, Model przepływowy*. Nefrologia i Dializoterapia Polska, vol. 8(2), 2004, 54–59.
- [9] Korohoda P., *Modelowanie hemodializy na podstawie danych pomiarowych – procedura optymalizacyjna dla modelu dwuprzędziowego*. Automatyka (półrocznik AGH), 11(3), 2007, 179–184.
- [10] Pietrzyk J.A., *Modelowanie kinetyczne mocznika*. DWN DReAM, Kraków, 1992.
- [11] Press W.H., Teukolsky S.A., Vetterling W.T., Flannery B.P., *Numerical recipes in C. The art of scientific computing*. Wyd. 2, Cambridge Univ. Press, 1992.
- [12] Schneditz D., Van Stone J.C., Daugirdas J.T., *A regional blood circulation alternative to in-series two compartment urea kinetic modeling*. ASAIO Journal, 39, 1993, M573–M577.
- [13] Schneditz D., Daugirdas J.T., *Formal analytical solution to a regional blood flow and diffusion based urea kinetic model*. ASAIO Journal, 40, 1994, M667–M673.
- [14] Schneditz D., Fariyike B., Osheroff R., Levin N.W., *Is intercompartmental urea clearance during hemodialysis a perfusion term? A comparison of two pool urea kinetic models*. Journal of American Society of Nephrology, 6, 1995, 1360–1370.

-
- [15] Schneditz D., Platzer D., Daugirdas J.T., *A diffusion-adjusted regional blood flow model to predict solute kinetics during hemodialysis*. Nephrology Dialysis and Transplantation, 2009, DOI 10.1093/ndt/gfp023.
 - [16] Yashiro M., Watanabe H., Muso E., *Simulation of post-dialysis urea rebound using regional flow model*. Clinical and Experimental Nephrology, 8, 2004, 139–145.
 - [17] Yeun J.Y., Depner T.A., *Principles of hemodialysis*. In: Pereira B.J.G., Sayegh M.H., Blake P., Chronic Kidney Disease, Dialysis, & Transplantation, Wyd. 2, Elsevier, Australia, 2004.
 - [18] Mathworks, www page: <http://www.mathworks.com>.