

Przemysław Korohoda*

Model kompartmentowy w wyznaczaniu przesączania kłębuszkowego nerek za pomocą wstrzykniętej dawki markera**

1. Wprowadzenie

Współczynnik przesączania kłębuszkowego nerek, określanany powszechnie jako GFR (*Glomerular Filtration Rate*), jest od wielu lat podstawowym parametrem liczbowym stosowanym w praktyce medycznej do oceny stanu nerek [7, 10]. Problem przewlekłej choroby nerek, do której wykrycia i monitorowania wykorzystuje się wskaźnik GFR, dotyczy 6–15% populacji – w różnych krajach. Na świecie jest to 600 mln osób, a w Polsce ponad 4 mln [10]. Powszechnie stosowanym sposobem pomiaru GFR jest pobranie próbki krwi i analityczne wyznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy. Metoda ta, z kolejnymi udoskonaleniami, jest stosowana od 1938 r. Po odkryciu w organizmie ludzkim cystatyny C i zbadaniu cech tego białka – co trwało stopniowo od roku 1961 do 1984 – od roku 1985 trwają prace nad wdrożeniem tej substancji w roli nowego markera umożliwiającego wyznaczanie GFR [7, 10, 13]. W praktyce jednak tę technikę stosuje się jedynie w szpitalach, będących jednocześnie ośrodkami naukowymi. Obie substancje, kreatynina i cystatyna C są wytwarzane w sposób naturalny w organizmie ludzkim, a dzięki pracy nerek organizm trwa w stanie równowagi, zależnym od skuteczności pracy tego organu. Metody referencyjne polegają na wprowadzeniu do organizmu różnych substancji, nieobecnych w naturalnym stanie, i pomiarze tempa ich eliminacji [4, 8, 10]. Są to substancje radioizotopowe lub inne [10, 11, 12], jak np. iohexol, który skupia na sobie ostatnio coraz większą uwagę badaczy [3, 9, 13], ze względu na niską inwazyjność pomiaru. Badanie GFR za pomocą wstrzykniętej dawki iohexolu może być wykonywane albo w celach uzyskania wartości referencyjnych – wtedy konieczne jest przeprowadzenie odpowiednio licznej serii pomiarów, albo w celu wyznaczenia wartości GFR w realnych warunkach klinicznych – wówczas proponuje się

* Katedra Elektroniki, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie

** Praca wykonana w ramach prac statutowych nr 11.11.120.766

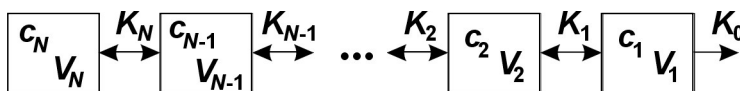
pojedynczy pomiar i odpowiednio przeliczenie bazujące na licznych założeniach upraszczających [6], które w niektórych przypadkach mogą się okazać nieadekwatne. Przeprowadzone studia literaturowe wykazały, iż modelowe zależności matematyczne, stosowane i przytaczane do dziś, zostały wyprowadzone stosunkowo dawno [1, 4, 11], gdy możliwości wspomagających narzędzi obliczeniowych uniemożliwiały przeprowadzenie wieloaspektowych badań symulacyjnych. Prowadzone prace wstępne wykonane dla rzeczywistych danych klinicznych [13] wykazały, iż w niektórych specyficznych przypadkach konieczne jest dysponowanie bardziej rozbudowanym modelem niż ten, z którego wywodzą się proponowane wzory [4]. Niniejsza praca stanowi wstępne studium formułujące na nowo, w sposób dostosowany do możliwości nowoczesnych narzędzi obliczeniowych (pakiet MATLAB [14]), problem modelowania wielokompartментowego procesu, zachodzącego podczas pomiaru z wykorzystaniem dawki substancji wstrzykniętej – np. iohexolu [9, 10, 13].

2. Model wielokompartментowy

2.1. Założenia i opis modelu

Zdecydowanie najczęściej stosowanym modelem procesu usuwania substancji markerowej jest w tym przypadku model kompartментowy bazujący na pojęciu klirensu. Kompartмент jest zbiornikiem wody o określonej objętości V zawierającym substancję markera w zależnym od czasie stężeniu $c = c(t)$, jednakowym w całej objętości. Klirens, wyrażany w tej dziedzinie zwyczajowo w mililitrach/minutę, oznacza objętość całkowicie oczyszczaną z markera w jednostce czasu w wyniku stężenia występującego w danym zbiorniku lub stężenia między zbiornikami, między którymi zachodzi wymiana markera. Schemat modelu N -kompartментowego przedstawiono na rysunku 1. W wyniku jednorazowego wstrzyknięcia określonej dawki D markera w zbiorniku V_1 powstaje stężenie początkowe $c_1(0)$. W pozostałych kompartmentach stężenie to jest w tym momencie zerowe [4, 9]

$$c_1(0) = \frac{D}{V_1} \wedge c_i(0) = 0 \quad \text{dla } i = 2, 3, \dots, N \quad (1)$$



Rys. 1. Wielokompartментowy model opisujący dynamikę procesu eliminacji wstrzykniętej dawki markera

Dalszy proces jest modelowany przez układ równań różniczkowych opisujących przepływ masy między kompartmentami:

$$\begin{aligned}
 \frac{d}{dt}(c_1(t) \cdot V_1) &= -K_0 \cdot c_1(t) - K_1 \cdot (c_1(t) - c_2(t)) \\
 \frac{d}{dt}(c_2(t) \cdot V_2) &= K_1 \cdot (c_1(t) - c_2(t)) - K_2 \cdot (c_2(t) - c_3(t)) \\
 &\vdots \\
 \frac{d}{dt}(c_{N-1}(t) \cdot V_{N-1}) &= K_{N-1} \cdot (c_{N-2}(t) - c_{N-1}(t)) - K_N \cdot (c_{N-1}(t) - c_N(t)) \\
 \frac{d}{dt}(c_N(t) \cdot V_N) &= K_N \cdot (c_{N-1}(t) - c_N(t))
 \end{aligned} \tag{2}$$

Model kompartmentowy stanowi opis złożonego procesu rozprowadzania substancji markerowej w organizmie, z wykorzystaniem elementów skupionych. W przypadku wyznaczania GFR przyjmuje się założenie, odmiennie niż na przykład w modelowaniu typowego zabiegu hemodializy, iż objętości kompartmentów nie ulegają zmianie [4, 9]

$$V_i = \text{const} \tag{3}$$

Ponieważ w przypadku iohexolu kłębuszki nerkowe filtrują tę substancję z intensywnością niezależną od stężenia w objętości zewnętrznej, wskaźnik GFR jest zwykle utożsamiany z klirensiem K_0 , dla którego zakłada się, iż kompartment zewnętrzny posiada nieskończoną objętość, czyli zerowe stężenie [4, 10].

2.2. Rozwiązanie równań modelu

Proponowane w szeroko dostępnej literaturze rozwiązania modelu (2) sprowadzają się do podania wybranych zależności między parametrami [4, 8, 11] lub podaniu wzorów końcowych zwykle co najwyżej dla modelu dwukompartmentowego [4, 10]. Bazując na tym, kolejni autorzy prowadzili badania na danych klinicznych, koncentrując się na ustaleniu zależności wynikających z zastosowania analizy statystycznej [3, 9, 12]. Poniżej zostanie przedstawiony opis rozwiązania umożliwiający prowadzenie obliczeń dla modelu wielokompartmentowego z wykorzystaniem specyficznych możliwości pakietu MATLAB [14].

W celu uproszczenia zapisu wprowadźmy oznaczenia (4), zapisując zależne od czasu stężenia kolejnych kompartmentów w postaci wektora (wektory i macierze wyróżniono prostą, pogrubioną czcionką).

$$p_i = \frac{K_{i-1}}{V_i}; \quad q_i = \frac{K_i}{V_i}; \quad \mathbf{c}(t) = \begin{bmatrix} c_1(t) \\ c_2(t) \\ \vdots \\ c_{N-1}(t) \\ c_N(t) \end{bmatrix} \quad (4)$$

Model (2) może być takim przypadkiem przepisany do postaci macierzowej

$$\frac{d}{dt} \mathbf{c}(t) = \begin{bmatrix} -p_1 - q_1 & q_1 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ p_2 & -p_2 - q_2 & q_2 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & p_3 & -p_3 - q_3 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & -p_{N-2} - q_{N-2} & q_{N-2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & p_{N-1} & -p_{N-1} - q_{N-1} & q_{N-1} \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & p_N & -p_N \end{bmatrix} \cdot \mathbf{c}(t) \quad (5)$$

Na podstawie teorii macierzowych jednorodnych liniowych równań różniczkowych [2] można stwierdzić, iż ogólne rozwiązanie równania (5) może być zapisane w następującej postaci

$$c_i(t) = \sum_{k=1}^N a_{ik} \cdot e^{-\frac{t}{\tau_k}} \quad (6)$$

gdzie do wyznaczenia pozostają stałe czasowe, τ_k , oraz współczynniki a_{ik} . Stałe czasowe można prosto wyznaczyć, korzystając z możliwości wyliczenia wartości własnych macierzy występującej w równaniu (5)

$$\tau_i = \frac{1}{\lambda_i} \quad (7)$$

Inna postać zapisu równania (5) oraz rozwiązania (6) to

$$\mathbf{c}' = \mathbf{A} \cdot \mathbf{c} \Rightarrow \mathbf{c}(t) = e^{\mathbf{A} \cdot t} \cdot \mathbf{c}(0) \quad (8)$$

gdzie warunki początkowe, $\mathbf{c}(0)$, wynikają z założenia (1). Korzystając z (8) oraz wprowadzając oznaczenie $\mathbf{B} = \mathbf{B}(t)$ dla macierzy wynikającej z podniesienia e do potęgi macierzowej i przedstawiając tę macierz w postaci układu wektorów kolumnowych \mathbf{b} , rozwiązanie (6) modelu (2)(5) można również przedstawić następująco

$$\mathbf{B} = e^{\mathbf{A} \cdot t} \wedge \mathbf{B} = [\mathbf{b}_1 \ \mathbf{b}_2 \ \mathbf{b}_3 \ \cdots \ \mathbf{b}_{N-1} \ \mathbf{b}_N] \Rightarrow \mathbf{c}(t) = c_1(0) \cdot \mathbf{b}_1 \quad (9)$$

Postać (9) jest bardzo wygodna w implementacji programistycznej, co znacznie ułatwia opracowywanie złożonych wieloaspektowych badań symulacyjnych z wykorzystaniem macierzowego aparatu pakietu MATLAB.

3. Przykład pierwszy: bezpośredni wzór na klirens

3.1. Przykład dla modelu dwukompartmentowego

Praktycznie jedynym, w kontekście wyznaczania GFR np. z iohexolu, stosowanym w literaturze modelem jest model dwukompartmentowy. Przy czym stosowanie to polega zazwyczaj na eksperymentalnym wyznaczeniu dwóch stałych czasowych i na tej podstawie szacowaniu wartości GFR [4, 9]. Wartość GFR utożsamia się z klirensem K_0 . Rozpocznijmy zatem od odtworzenia znanych z literatury wyników, dostosowując się do wprowadzonych oznaczeń i nowego – dla tej dziedziny – sposobu opisu. Dla przypadku dwuwymiarowego ($N = 2$) macierz \mathbf{A} (5)(8) przyjmuje następującą postać

$$\mathbf{A} = \mathbf{A}_{2 \times 2} = \begin{bmatrix} -p_1 - q_1 & q_1 \\ p_2 & -p_2 \end{bmatrix} \quad (10)$$

Macierz ta posiada następujący wielomian charakterystyczny [2]

$$|\mathbf{E} \cdot \lambda - \mathbf{A}| = \begin{vmatrix} \lambda + p_1 + q_1 & -q_1 \\ -p_2 & \lambda + p_2 \end{vmatrix} \Rightarrow W_2(\lambda) = \lambda^2 + \lambda \cdot (p_1 + p_2 + q_1) + p_1 \cdot p_2 \quad (11)$$

W przypadku współczynnika GFR jest to jednocześnie wielomian minimalny, ponieważ obie wartości własne muszą się wyraźnie różnić [4].

Po wyznaczeniu jego miejsc zerowych i wyznaczeniu stałych czasowych (7) można wyznaczyć współczynniki a_{ik} (6), rozwiązując odpowiedni układ równań liniowych [2], i w wyniku otrzymuje się:

$$c_1(t) = c_1(0) \cdot \frac{\tau_1 \cdot \tau_2}{\tau_1 - \tau_2} \cdot \left[\left(p_2 - \frac{1}{\tau_1} \right) \cdot e^{-\frac{t}{\tau_1}} - \left(p_2 - \frac{1}{\tau_2} \right) \cdot e^{-\frac{t}{\tau_2}} \right] \quad (12)$$

$$c_2(t) = c_1(0) \cdot \frac{p_2 \cdot \tau_1 \cdot \tau_2}{\tau_1 - \tau_2} \left(e^{-\frac{t}{\tau_1}} - e^{-\frac{t}{\tau_2}} \right)$$

Sprawdzono, iż rozwiązanie (12), po uwzględnieniu różnic w założeniach i dostosowaniu oznaczeń, jest zgodne z rozwiązaniami zamieszczonymi w [5] oraz [11]. Rozwiąza-

nie [11] dotyczy zależnego od czasu ułamka masy markera w każdym kompartmentcie (jednak przy założeniu, iż na zewnątrz stężenie nie jest zerowe), natomiast w [5] podano rozwiązanie dla procesu hemodializy ze stałą w czasie generacją naturalnego markera.

Podczas wyznaczania GFR kluczowym parametrem jest pole powierzchni pod krzywą stężenia S [4, 8, 9]. Korzystając z wyprowadzonych wzorów, poprzez analityczne wyliczenie wartości całki oznaczonej, można zaproponować nowe równanie ukazujące bezpośredni związek między parametrami modelu i wartością S

$$S = \int_0^{\infty} c_1(t) dt = c_1(0) \cdot p_2 \cdot \tau_1 \cdot \tau_2 \quad (13)$$

Z badań komputerowych wynikało, co następnie potwierdzono analitycznie, iż pole powierzchni jest takie samo dla stężeń w obu rozważanych kompartmentach

$$\int_0^{\infty} c_2(t) dt = c_1(0) \cdot p_2 \cdot \tau_1 \cdot \tau_2 = \int_0^{\infty} c_1(t) dt \quad (14)$$

Równość (14) wskazała na możliwość prostego bezpośredniego wyrażenia poszukiwanego klirensu K_0 (czyli GFR) za pomocą wybranych parametrów modelu i wartości stałych czasowych, wynikających z jego rozwiązania (1)(4)(14)

$$K_0 = \frac{D}{S} = \frac{V_1 \cdot V_2}{K_1 \cdot \tau_1 \cdot \tau_2} \quad (15)$$

Zależność (15) stanowi podstawę do studiowania możliwych zależności między obserwowanymi w praktyce przebiegami stężeń $c_1(t)$ oraz parametrami modelu. Parametry modelu, chociaż stanowią jedynie krańcowo uproszczoną reprezentację fizjologiczno-morfologiczną pacjenta i badanego procesu, mogą stać się nowymi parametrami związanymi ze stanem zdrowia pacjenta – podobnie jak to ma miejsce w przypadku hemodializy [5].

3.2. Uogólnienie dla przypadku wielokompartamentowego

Powtórzenie procedury opisanej w punkcie 3.1 dla modelu o trzech kompartmentach doprowadziło do kolejnego równania wiążącego parametry modelu, stałe czasowe oraz klirens reprezentujący GFR

$$K_0 = \frac{D}{S} = \frac{V_1 \cdot V_2 \cdot V_3}{K_1 \cdot K_2 \cdot \tau_1 \cdot \tau_2 \cdot \tau_3} \quad (16)$$

Również i w tym przypadku całki stężeń okazały się identyczne dla wszystkich kompartmentów.

Porównanie równań (15) oraz (16), połączone z analizą heurystyczną, doprowadziło do sformułowania następującego uogólnienia wymienionych zależności dla przypadku N -kompartmentowego

$$K_0 = \frac{D}{S} = \frac{\prod_{i=1}^N V_i}{\prod_{i=1}^{N-1} K_i \cdot \prod_{i=1}^N \tau_i} \quad (17)$$

oraz postawienie hipotezy, że pola pod wykresami stężeń również dla większej liczby kompartmentów powinny być takie same

$$S = \int_0^{\infty} c_i(t) dt \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (18)$$

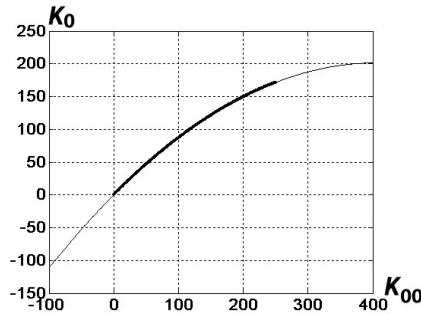
Przeprowadzone badania symulacyjne dla układów cztero-, pięcio- oraz dziesiętkompartmentowych potwierdziły poprawność wzorów (17) i (18), przy czym wzór (17) można było wyznaczyć precyzyjnie, natomiast wartość całki (18) przybliżano numerycznie wydłużając przedział całkowania i obserwując zbieżność otrzymywanych wyników liczbowych. Szczegółowy opis opisanego eksperymentu powinien stanowić przedmiot odrębnej publikacji.

4. Przykład drugi: równanie Bröchnera–Mortensena

W pracach z zakresu wyznaczania GFR za pomocą wstrzykniętej dawki substancji typu iohexol, stosuje się zależność wyznaczoną doświadczalnie przez Bröchnera–Mortensena [4]. Zależność ta stanowi równanie wiążące klirens wyznaczony przy założeniu modelu o pojedynczej stałej czasowej K_{00} z klirensem wynikającym z modelu dwukompartmentowego K_0 . Postać tego równania przy założeniu, że oba klirensy wyrażone są w mililitrach na minutę, jest następująca [4]

$$K_0 = 0,990778 \cdot K_{00} - 0,001218 \cdot K_{00}^2 \quad (19)$$

Na rysunku 2 pokazano wykres równania (19), który stanowi pewien matematyczny model obserwowanych zależności, z zaznaczeniem przedziału realistycznych wartości klirensów, dla których wzór ten może mieć zastosowanie.



Rys. 2. Model Bröchnera–Mortensena [4] z pogrubionym zakresem typowego stosowania, klirensy wyrażono w mililitrach na minutę

Zapisanie zależności podanych w [4, 8] za pomocą wprowadzonej notacji daje następujące równania. Przebieg stężenia wynikający z uwzględnienia jedynie większej stałej czasowej, τ_2

$$c_0(t) = c_0(0) \cdot e^{-\frac{t}{\tau_2}} \quad (20)$$

gdzie początkowa wartość stężenia dana jest wzorem

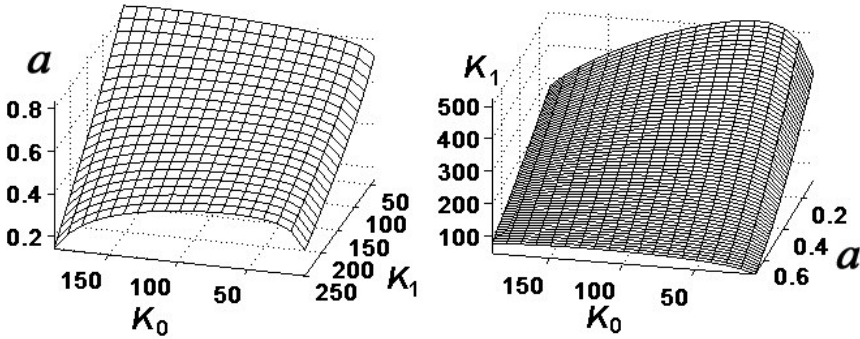
$$c_0(0) = c_1(0) \cdot \frac{\tau_1}{\tau_1 - \tau_2} \cdot (1 - p_2 \cdot \tau_2) \quad (21)$$

Pole powierzchni pod krzywą stężenia (20) określa następująca zależność, z której wynika wartość klirensu K_{00}

$$S_0 = c_0(0) \cdot \tau_2 \Rightarrow K_{00} = \frac{D}{S_0} \quad (22)$$

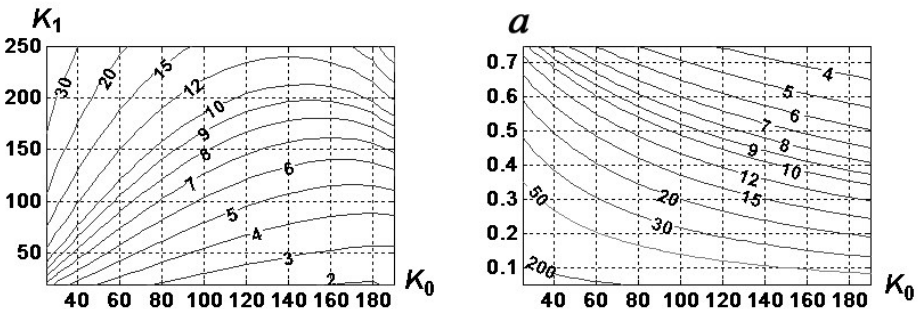
Dysponując powyższym opisem, można postawić tezę, iż równanie (19) umożliwia określenie zależności pomiędzy parametrami modelu, które mogą być określone jako fizjologiczne, czyli takie, które mogą – oczywiście w sposób znacznie uproszczony – reprezentować rzeczywisty proces zachodzący w badanym pacjencie. Przeprowadzenie serii symulacji, w której modyfikowano wybrane parametry, potwierdziło postawioną tezę. Po wstępnych testach stwierdzono, iż w przypadku modelu dwukompartamentowego celowe jest badanie zależności między następującymi parametrami: a) K_0 ; b) K_1 ; c) $a = V_1/V_2$. Przyjęto, że całkowita objętość dystrybucji $V = V_1 + V_2 = 10$ litrów. Wyniki nie zależały od wartości dawki D . Przeprowadzono zatem dwa analogiczne eksperymenty, w których dla dwóch parametrów zmieniano wartości w założonym przedziale, natomiast trzeci wyznaczany był na drodze optymalizacji, tak by spełnione było równanie (19). Na rysunku 3 pokazano otrzymane wyniki. Założone zakresy zmienności parametrów ograniczono na podstawie wystę-

pujących poza nimi problemów w zbieżności procedury optymalizacyjnej, co oznacza, że dana konfiguracja parametrów powinna zostać odrzucona jako „niefizjologiczna”. Porównanie wyników obu eksperymentów wykazało ich wzajemną zgodność.



Rys. 3. Wyznaczone wzajemne zależności między wybranymi parametrami modelu dwukompartmentowego, przy założeniu spełnienia równania Bröchnera–Mortensena, na osi pionowej wyznaczany optymalizacyjnie parametr, klirensy w mililitrach na minutę, współczynnik a bezwymiarowy

Opisane w literaturze wyniki, bazujące na założonym modelu dwukompartmentowym, wskazują na określone proporcje między stałymi czasowymi, które można uznać za „fizjologiczne”. Wykorzystanie tej informacji może w przyszłości ułatwić ocenę, czy zastosowanie procedury oddzielnego wyznaczania stałych czasowych [4, 9, 13] w danej sytuacji nie prowadzi do błędów, które po przeliczeniu na GFR dają ostateczny błąd niemożliwy do zaakceptowania. Na rysunku 4 pokazano wyznaczone przez autora przykładowe nomogramy proporcji stałych czasowych – dla modelu dwukompartmentowego – w zależności od wartości parametrów tego modelu.



Rys. 4. Proporcja stałych czasowych otrzymanych dla modelu dwukompartmentowego, przy zastosowaniu zmienności wybranych parametrów i wymuszeniu spełnienia równania Bröchnera–Mortensena, klirensy wyrażone w mililitrach na minutę, współczynnik a bezwymiarowy

5. Podsumowanie

Przedstawione przykłady zastosowania proponowanego podejścia dla modelu dwukompartmencowego ukazują możliwości wynikające z tej propozycji dla dziedziny modelowania w zastosowaniu do wyznaczania GFR. Dalsze prace powinny zmierzać w kierunku konfrontacji zaproponowanego modelowania z danymi klinicznymi, wspartej ekspertyzą lekarską. Być może zastosowanie modelu o większej niż dwa liczbie kompartmentów umożliwi wyjaśnienie wcześniej uzyskanych niezgodności dla wartości GFR mierzonych za pomocą różnych technik pomiarowych [10, 13]. Wydaje się również wskazane przeprowadzenie odpowiednich badań weryfikacyjnych dla zależności proponowanej dotychczas w celu wyznaczenia wartości GFR na podstawie pojedynczej próbki [6].

Jednym z podstawowych założeń w trakcie wyznaczania GFR w metodzie zaproponowanej w [4] i stosowanej np. w [9] jest możliwość odseparowania dynamiki procesu charakterystycznej dla każdej z dwóch stałych czasowych, wynikająca z odpowiednio dużej proporcji stałych czasowych. Zaproponowany opis modelu umożliwi zbadanie zakresu stosowalności takiego założenia upraszczającego w przypadku rzeczywistych danych klinicznych, dzięki czemu należy się spodziewać sformułowania wielowariantowej receptury poprawiającej w znaczący sposób dokładność oszacowania współczynnika GFR dla przypadków specyficznych, dla których – jak wykazuje praktyka – wynik tego oszacowania może decydować o kwalifikacji do przeszczepu lub podjęciu regularnego leczenia dializą.

Literatura

- [1] Andersen S.B., *Metabolism of Human Gamma Globulin (γ_{ss} -globulin)*. Blackwell Scient. Publ., Oxford, 1964.
- [2] Bierski F., *Struktury algebraiczne*. Wyd. 4. popr., UWND, Kraków, 1999.
- [3] Bird N.J., Peters C., Michell A.R., Peters A.M., *Extracellular distribution volumes of hydrophilic solutes used to measure the glomerular filtration rate: comparison between chromium-51-EDTA and iohexol*. *Physiological Measurement*, 28, 2007, 223–234.
- [4] Bröchner-Mortensen J., *A simple Method for the Determination of Glomerular Filtration Rate*. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 30, 1972, 271–274.
- [5] Depner T.A., *Prescribing Hemodialysis: A Guide to Urea Modeling*. Wyd. 6, Kluwer, Boston, 1997.
- [6] Jacobsson L., *A method for the calculation of renal clearance based on a single plasma sample*. *Clinical Physiology*, 3, 1983, 297–305.
- [7] Korohoda P., *Porównawcze studium wzorów referencyjnych do wyznaczania przesączania kłębuszkowego nerek na podstawie stężenia cystatyny C*. *Automatyka (półrocznik AGH)*, 12(3), 2008, 793–804.
- [8] Nosslin B., *Determination of clearance and distribution volume with the single injection technique*. *Acta Med. Scand.*, Suppl. 442, 1965, 97–101.
- [9] Schwartz, Furth S., Cole S.R., Warady B., Munoz A., *Glomerular filtration rate via plasma iohexol disappearance: Pilot study for chronic kidney disease in children*. *Kidney International*, 69, 2006, 2070–2077.
- [10] Sękowska R., *Przydatność oznaczania cystatyny C jako markera funkcji nerek u dzieci z chorobami nerek*. *Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, 2009 (praca doktorska)*.

-
- [11] Tauxe W.N., Maher F.T, Taylor W.F., *Effective renal plasma flow: estimation from theoretical volume of distribution of intravenously injected ^{131}I -orthoiodohippurate*. Mayo Clin. Proc., 46, 1971, 524–531.
- [12] Wisser F.W., Muntinga J.H.J., Dierckx R.A., Navis G., *Feasibility and Impact of the Measurement of Extracellular Fluid Volume Simultaneous with GFR by ^{125}I -Iothalamate*. Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 3, 2008, 1308–1315.
- [13] Zachwieja K., Korohoda P., Kwinta-Rybicka J., Miklaszewska M., Berska J., Bugajska J., Pietrzyk J.A., *Porównanie różnych metod wyznaczania przesączania kłębuszkowego (GFR) u dzieci – doświadczenie jednego ośrodka*. V Zjazd Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej, 7–9 maja 2009, Szczecin, 14.
- [14] Mathworks www page: <http://www.mathworks.com>.