

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 międzypzędziałowy (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  $V_e$ :

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

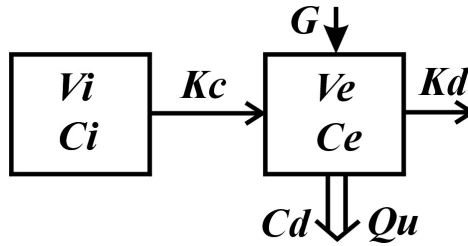
$$Qu = \frac{Vu}{td} \quad (1)$$

- 3) strumień ultrafiltracji unosi ze sobą toksynę o stężeniu (zmiennym w czasie) występującym na wyjściu filtra 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]:

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

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



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]:

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

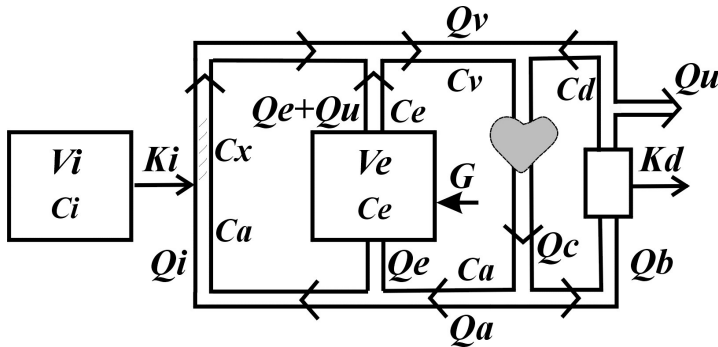
Model po dostosowaniu wartości parametrów do danego pacjenta w aktualnym jego stanie może być wykorzystany do planowania kolejnych zabiegów i antycypowania stanu pacjenta w niedalekiej przyszłości [2, 5, 9, 10, 17].

### 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:

$$Ve(t) \cdot \frac{dCe(t)}{dt} = Qe \cdot (Ca(t) - Ce(t)) + G \quad (5)$$

$$Vi \cdot \frac{dCi(t)}{dt} = Ki \cdot (Ca(t) - Ci(t))$$

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

$$Qc = Qb - Qu + Qv; \quad Qv = Qa + Qu; \quad Qa = Qe + Qi \quad (6)$$

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

$$Qc \cdot Ca(t) = (Qb - Qu) \cdot Cd + Qv \cdot Cv$$

$$Qv \cdot Cv(t) = (Qe + Qu) \cdot Ce(t) + Qi \cdot Ca(t) + Ki \cdot (Ci(t) - Ca(t))$$

$$Qb \cdot Cd(t) = (Qb - Kd) \cdot Ca(t) \quad (7)$$

$$\frac{d(Ce(t) \cdot Ve(t))}{dt} = -(Qe + Qu) \cdot Ce(t) + Qe \cdot Ca(t) + G$$

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

$$Qi \cdot Cx(t) = Qi \cdot Ca(t) + Ki \cdot (Ci(t) - Ca(t)) \quad (8)$$

## 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 jednoprzędziowego [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]:

$$Vtbw(td) = 0,58 \cdot W; \quad Ve(td) = 0,42 \cdot Vtbw(td); \quad Vi = Vtbw - Ve(td) \quad (10)$$

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

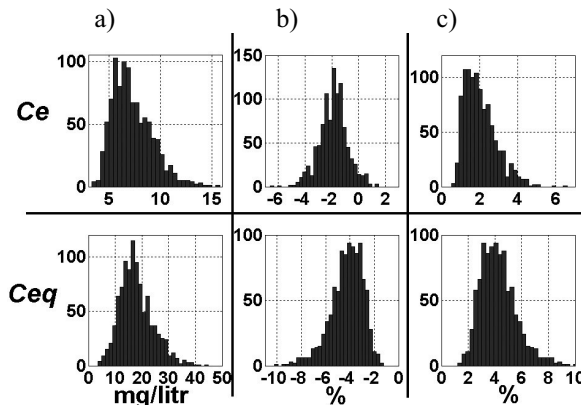
porównań przyjęto, iż wartości stężeń dla wszystkich przebiegów wyznaczane są co jedna setną danego czasu dializy ( $td$ ). Dobór  $Kc$  realizowany był na drodze optymalizacyjnego minimalizowania wskaźnika średniokwadratowego [11], porównującego stężenia  $C_e$ , za pomocą zaimplementowanej w MATLAB-ie 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:

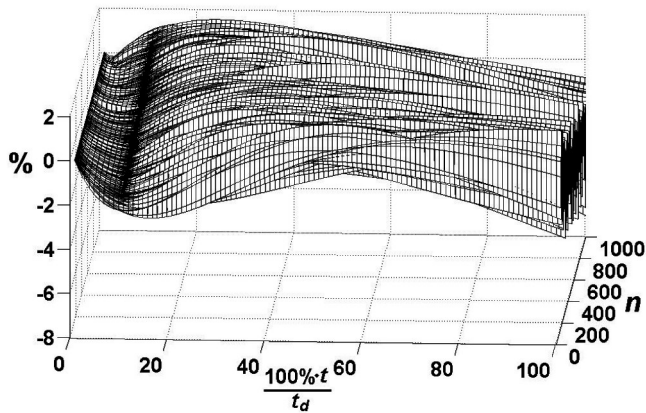
- błąd średniokwadratowy [11] stężenia, liczony dla 101 punktów na osi czasu, wyrażony w jednostkach stężenia (mg/litr);
- względny błąd (w procentach) różnicy stężeń w chwili zakończenia dializy ( $t = td$ );
- maksymalną wartość modułu względnego błędu (w procentach) liczonego po wszystkich 101 wartościach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

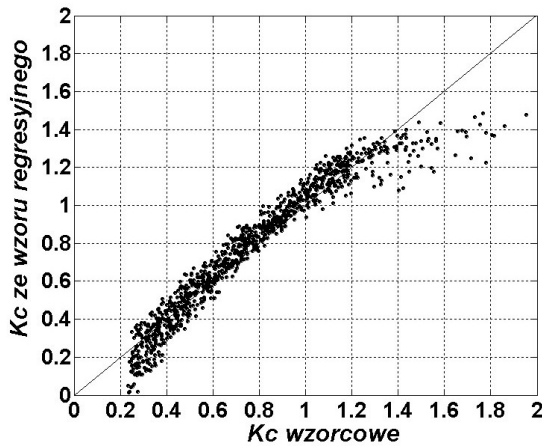
$$K_c = a_0 + a_1 \cdot \frac{K_i}{m(K_i)} + a_2 \cdot \frac{Q_c}{m(Q_c)} \quad (15)$$



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



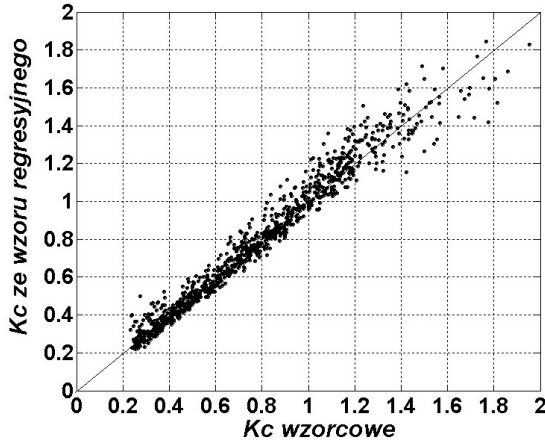
**Rys. 5.** Porównanie wartości klirensu  $Kc$  wyliczonych za pomocą wyznaczonego równania regresyjnego (15) w odniesieniu do wartości otrzymanych w wyniku optymalizacji przebiegu  $Ce$

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-

nownego zbadania problematyki wyznaczania klirensu  $K_c$  i skuteczniejszego stosowania klasycznego modelu dwuprzędziałowego, 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 dwuprzędziałowego 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 dwuprzędziałowy*. 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 dwuprzędziałowego*. 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>.