

신부전증 환자의 요소 및 비타민 B₁₂의 체내농도 추정

—Hemodialysis와 Hemodiafiltration에서의 비교연구—

張 虎 男 · 朴 漢 喆*

=Abstract=

Estimation of Urea and Vitamin B₁₂ Concentrations in the Body using Two Compartment Model

—Comparative Studies in the Case of Hemodialysis and Hemodiafiltration—

Ho-Nam Chang, Han-Chul Park*

Removal of urea and vitamin B₁₂ was simulated using two pool models with closed loop dialysis, open loop dialysis, and hemodiafiltrations with predilution and postdilution. It was found that urea removal was limited by dialyzer clearance, however B₁₂ removal was limited both by the resistance between ECF and ICF and by dialyzer clearance. Open loop dialysis was better than closed loop dialysis in terms of dialysate requirement and removal efficiency. Residual renal function plays an important role in removing vitamin B₁₂. Dialysis frequency more than twice/wide does not have great effect on removal efficiency, but has the effect of reducing the difference between maximum and minimum concentrations during dialysis period.

1. 서 론

인공신장이 Kolf 등¹⁾에 의해 실용화된 후 최근에는 신부전증환자를 치료하는 기법이 hemodialysis, hemodiafiltration, hemoperfusion, CAPD(continuous ambulatory peritoneal dialysis) 등으로 다양해졌다. 특히 hemodiafiltration technique은 요독증의 원인이 된다고 믿어지는 "middle molecule"의 제거에 효과가 입증되어 이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다²⁻⁴⁾.

한편 dialysis를 효과있게 각 환자의 특성에 따라 하

자는 연구가 one-pool model⁵⁾, two-pool model⁶⁾ 혹은 multipool model^{7,8)}을 이용하여 행하여지고 있으며 body의 intracellular compartment와 extracellular compartment의 물질전달 계수가 큰 요소의 경우는 one-pool model로도 설명이 가능하나 물질전달계수가 작은 middle molecule의 경우는 최소한 두 개의 compartment model은 사용하여야 한다⁹⁾.

Middle molecule의 대표적인 것으로는 분자량이 1355인 비타민 B₁₂가 흔히 쓰이며 dialyzer의 성능을 평가하는 대표적인 물질로 사용되고 있다. 따라서 본 연구에서는 low molecular weight의 대표적인 물질인 urea와 middle molecule의 대표적인 물질인 비타민 B₁₂의 몸 속에서의 concentration과 dialysis와 hemodiafiltration을 했을 때의 각각의 농도 변화를 다음의 네 가지 dialysis mode에 대하여 검토하여 보았다. 즉 I) Dialysis with closed loop-dialysate를 버리지 않고 전부 recycle하는 방법, II) Dialysis with open

(1982. 2. 26. 접수)

한국과학기술원 화학공학과
Dept. of Chemical Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology

*한양대학교 의과대학 내과

*Dept. of Internal Medicine, School of Medicine, Han Yang University

여기서 K_d^* 는 ultrafiltration이 있을 경우의 Clearance이므로 계산이 용이하지 않다. 따라서 실험치를 이용하던지 아니면 Weryński의 근사식을 이용하여 계산한다¹¹⁾. 즉

$$K_d^* = \frac{t_0(K_d + Q_F \left(1 - \frac{K_d}{Q_b}\right))}{V_t} \quad (9)$$

IV) Diafiltration with Postdilution

$$(R=0, Q_{i0}=Q_F, Q_{if}=0)$$

이 경우는 K_d^* 만 (9)식에 의해서 결정될 뿐 Mode II와 동일하다.

Mode I—IV의 네 가지 dialysis mode에서 off-dialysis period에서는 K_d^* 가 영이 된다.

3. 결과 및 고찰

Computer simulation에 사용한 parameter들을

Table 1에 열거하였다.

여기서 정상인의 urea의 농도는 편의상 15mg% 정도로 잡고 uremic patient의 것을 90mg으로 잡았다. 비타민 B₁₂의 혈액내의 농도는 data가 많지 않았고 Kamata등¹²⁾이 보고한 것을 인용하였다. Production rate G에 대한 data는 구할 수 없어서 Kiley의 실험¹³⁾에 의하면 B₁₂의 경우 일주일에 60 l/week 정도의 clearance가 필요하다고 했으므로 $684 \text{ pg}/100\text{ml} \times 60\text{l}/7\text{days} = 5.86 \times 10^4 \text{ pg}/\text{day}$ 정도로 추정하였다.

3-1. Urea and B₁₂ conc. during on-and off-dialysis

Fig. 2에는 closed loop dialysis를 하였을 경우 intracellular, extracellular, dialysis fluid에서의 농도 변화를 보여주고 있는데 dialysis를 하는 동안 urea의 경우 농도가 6.00에서 2.51, 2.15으로 떨어지고 이때 dialysis fluid에서의 농도는 0에서 0.78까지 상승한다. 두 개의 compartment간의 mass transfer coe-

Table 1. Typical Transport Parameters for Urea and Vitamin B₁₂ in Artificial Kidney System.

General Parameters		
Body weight=67Kg, $V_1=15\text{l}$, $V_2=25\text{l}$, $V_d=200\text{l}$, $V_t=40\text{l}$		
$t_0=1 \text{ day}$, $V_1^*=0.375$, $V_2^*=0.625$, $V_d^*=5.00$		
Simulation Parameters for Urea and Vitamin B ₁₂		
Parameters	Urea	Vitamin B ₁₂
Molecular Weight	60	1355
Normal C ₁ , C ₂	15mg%	$684 \pm 242 \text{ pg}/\text{dl}^{12)}$
Uremic C ₁ , C ₂	90mg%	$1277 \pm 745 \text{ pg}/\text{dl}$
G	7.46g/day	$5.86 \times 10^4 \text{ pg}/\text{day}$
K	704.4 l/day	$43.2 \text{ l}/\text{day}^{16)}$
$K_d \cdot O_F=0$, $C_d=0$	246.8 l/day	47.95 l/day
K_r	0.0 l/day	0.00 l/day
$K_d O_F=50\text{ml}/\text{min}$	257.2 l/day	108.1 t/day
C_1^* , $C_2^*t=0$	6.00	2.00
G^*	0.62	0.21
K^*	17.61	1.08
K_d^*	6.17	1.19
K_r^*	0.075	0.072
$K_d^* O_F=50\text{ml}/\text{min}$	6.43	2.70

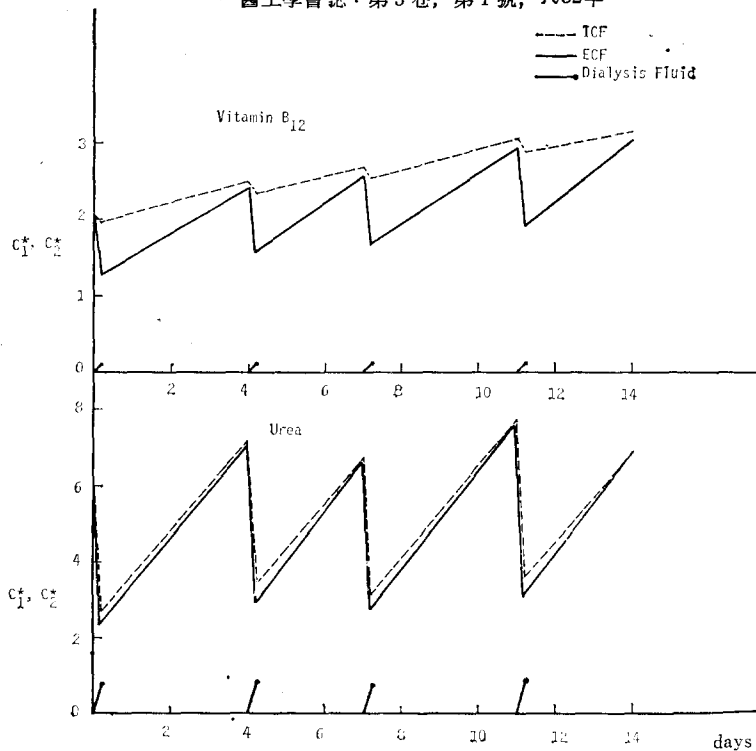


Fig 2. Urea and vitamin B₁₂ concentrations during on- and off-dialysis
Dialysis time; 5. hrs×2=10.0hrs/week

efficient K^* 가 K_d^* , K_r^* 에 비해서 크기 때문에 5시간 정도 dialysis에서는 두 compartment간의 mass transfer가 rate-limiting이 되지 못함을 알 수 있다. 그러나 B₁₂의 경우에는 dialysis가 끝났을 때의 농도가 1.91, 1.23으로 ECF와 ICF간의 상당한 mass transfer resistance가 있음을 알 수 있다. 이는 곧 K^* 와 ($K_r^*+K_d^*$)의 크기를 비교해 보면 쉽게 알 수 있다.

3-2. 각 mode간의 performance 비교

Table 2에는 Table 1에 주어진 data를 이용하여 simulation한 결과를 보여주고 있다. 우선 (I)과 (II), 즉 Recirculation이 있을 때를 비교하여 본다면 dialysis fluid 총량은 (I)의 경우 200L로 가정하였고 (II)의 경우는 $Q_d \times \text{Dialysis period}$ 로 계산하면 $0.5\text{L}/\text{min} \times 0.22\text{day} \times 24 \times 60 = 158.4\text{L}$ 로 Mode (I)보다 사용량이 작은 데도 불구하고 제거 효율이 우수함을 알 수 있다. 즉 urea의 경우 1주일간 제거효율은 (I)이 95.17%, (II)가 101.3%이며, 2주제는 (I)이 98.42%인데 비해 (II)의 경우는 99.20%로 (II)가 좋으며 비타민 B₁₂의 경우 그 차이는 미세하나 역시 Mode II가 좋음을 알 수 있다. Mode(II)와 (IV), 즉 ultrafiltration이 없을 경우와 있을 경우를 비교하면 ultrafiltration이 없을 경우는 B₁₂의 제거효율이 101.3%의 urea

에 비해 57.05%로 극히 낮는데 비하여 Mode IV에서는 90.93%로 무엇보다도 middle molecule인 비타민 B₁₂의 제거가 현저하게 증가하였다. 따라서 middle molecule의 제거를 위하여서는 diafiltration방식을 채택하는 것이 당연하다고 하겠다. Mode III와 IV는 predilution과 postdilution의 차이를 보여주고 있는데 post dilution이 유리하긴 하나 그 차이가 많지 않다. 따라서 ultrafiltration이 잘 안되는 환자에게는 diafiltration 도중 pressure를 과도하게 걸어야 하는 환자에게는 이 predilution방식을 채택하는 것도 좋을 것 같다.

3-3. Residual Renal Function 이 Clearance Requirement에 미치는 영향

Ahmad등¹²⁾에 의하면 Residual Renal Function (RRF)가 uremic neuropathy를 방지하는데 중요한 역할을 한다고 Table 3에는 이에 대한 결과를 보여 준다. 즉 GFR=1ml/min일 때 Mode II로 operation했을 때는 용량이 urea의 경우는 괜찮으나, B₁₂의 경우는 부족하여 체내 B₁₂의 농도가 증가하는 추세에 있다. 반면 mode IV로 operation했을 경우에 체내 B₁₂의 농도가 감소하는 것으로 보아 Table 2에서 GFR=0.0ml/min일 때 mode IV로 operation하여도 체내 B₁₂

Table 2. Urea and Vitamin B₁₂ Concentrations in Various Modes

Mode Time	I				II				III				IV			
	Urea		B ₁₂		Urea		B ₁₂		Urea		B ₁₂		Urea		B ₁₂	
	ICF	ECF	ICF	ECF	ICF	ECF	ICF	ECF	ICF	ECF	ICF	ECF	ICF	ECF	ICF	ECF
0.00	6.00	6.00	2.00	2.00	6.00	6.00	2.00	2.00	6.00	6.00	2.00	2.00	6.00	6.00	2.00	2.00
0.22	2.51	2.15	1.91	1.23	2.15	1.72	1.91	1.21	2.52	2.09	1.82	0.84	2.07	1.64	1.78	0.70
	23.4g ¹⁾		107ng		25.7g		110ng		23.5g		163ng		26.1g		185ng	
4.02	7.11	7.08	2.50	2.42	6.72	6.70	2.49	2.41	7.09	7.06	2.29	2.22	6.65	6.62	2.21	2.14
4.22	3.13	2.68	2.37	1.56	2.62	2.10	2.36	1.53	3.18	2.65	2.09	0.99	2.51	1.99	1.99	0.80
	26.3g		121ng		27.2g		124ng		26.1g		171ng		27.4g		188ng	
	(95.17%) ²⁾		(55.58%)		(101.3%)		(57.05%)		(94.98%)		(81.42%)		(102.57%)		(90.93%)	
7.02	6.45	6.42	2.70	2.62	5.92	5.89	2.68	2.60	6.47	6.45	2.31	2.23	5.81	5.78	2.17	2.10
7.22	2.86	2.44	2.56	1.68	2.33	1.87	2.54	1.64	2.92	2.43	2.11	1.00	2.21	1.76	1.95	0.79
	23.9g		131ng		24.0g		133ng		23.8g		172ng		24.0g		181ng	
11.02	7.44	7.41	3.07	3.00	6.89	6.86	3.05	2.97	7.47	7.45	2.54	2.46	6.78	6.75	2.35	2.28
11.22	3.27	2.79	2.91	1.92	2.68	2.15	2.88	1.87	3.35	2.78	2.31	1.10	2.56	2.03	2.11	0.85
	27.5g		150ng		27.8g		152ng		27.5g		190ng		27.9g		200ng	
	(98.42%)		(68.50%)		(99.20%)		(69.97%)		(98.24%)		(88.25%)		(99.39%)		(93.61%)	
14.02	6.58	6.55	3.17	3.09	5.98	5.95	3.13	3.06	6.63	6.60	2.48	2.41	5.85	5.82	2.27	2.19

1) Solute removal through dialyzer during dialysis

2) $\frac{\text{Total solute removal during two dialysis periods}}{(\text{solute generation rate} \times 7 \text{ days})} \times 100$

Table 3. Dependency of Vitamin B₁₂ and Urea Removal on Residual Renal Function

Mode Time	GFR=1.00 ¹⁾								GFR=5.00				GFR=10.00			
	II				IV				(K _d *=0) ²⁾				(K _d *=0)			
	Urea		B ₁₂		Urea		B ₁₂		Urea		B ₁₂		Urea		B ₁₂	
	ICF	ECF	ICF	ECF	ICF	ECF	ICF	ECF	ICF	ECF	ICF	ECF	ICF	ECF	ICF	ECF
0.00	6.00	6.00	2.00	2.00	6.00	6.00	2.00	2.00	6.00	6.00	2.00	2.00	6.00	6.00	2.00	2.00
0.22	2.14	1.71	1.90	1.19	2.06	1.63	1.78	0.69	6.06	6.10	2.04	1.86	5.85	5.75	2.01	1.72
	25.6g		109ng		26.1g		184ng									
4.02	6.16	6.12	2.24	2.13	6.09	6.05	2.01	1.90	6.51	6.45	1.75	1.51	4.12	4.04	1.17	0.91
4.22	2.40	1.92	2.13	1.34	2.30	1.83	1.80	0.71	6.53	6.46	1.73	1.49	4.08	4.00	1.15	0.89
	24.8g		108ng		25.1g		166ng									
	(96.51)		(52.90)		(98.05)		(85.32)									
7.02	5.34	5.30	2.28	2.16	5.25	5.21	1.88	1.77	6.71	6.64	1.60	1.38	3.74	3.66	0.94	0.72
7.22	2.11	1.68	2.16	1.37	2.01	1.59	1.69	0.67	6.72	6.65	1.60	1.38	3.72	3.64	0.84	0.63
	21.6g		111ng		21.7g		156ng									
11.02	6.13	6.10	2.44	2.32	6.05	6.01	1.95	1.84	6.85	6.78	1.50	1.29	3.57	3.50	0.84	0.63
11.22	2.40	1.92	2.31	1.46	2.29	1.81	1.75	0.69	6.85	6.78	1.49	1.29	3.57	3.50	0.83	0.63
	24.7g		119ng		24.9g		162ng									
	(88.66)		(56.07)		(89.24)		(77.52)									
14.02	5.33	5.30	2.43	2.31	5.23	5.20	1.85	1.74	6.90	6.83	1.45	1.25	3.54	3.47	0.81	0.61

1) GFR : given in ml/min. can be converted to 1/day by multiplication of 1.44

2) No dialysis

의 농도가 증가하는 것에 비하면 RRF의 중요성을 알 수 있다. 한편 dialysis를 하지 않았을 경우 GFR=5.0ml/min이면 urea의 농도는 증가하지만, B₁₂의 농도는 감소하며 GFR=10.0ml/min일 때는 Urea, B₁₂의 농도가 같이 감소하므로 이런 경우는 dialysis가 전혀 필요없게 된다. 여기서 중요한 因子는 residual renal function이 특히 middle molecule의 제거에 많은 도움을 준다는 것이다.

3-4. Solute Generation Rate과 Dialysis Requirement

(1), (2), (3)식을 자세히 보면 source로 작용하는 것은 G term이고 sink로 작용하는 것은 (K_r+K_d)이다. 따라서 두 식을 합하면 one-pool model이 되며 이 경우에 체내의 평행농도는 $\frac{dc_1}{dt} = \frac{dc_2}{dt} = 0$ 가 되며 즉

$$C_1 = C_2 = \frac{G}{(K_r + K_d)} \quad (10)$$

따라서 체내 농도를 낮출려면 RRF가 크던지 아니던 모자라는 부분을 dialysis나 diafiltration으로 보충하여 주어야 한다. 그러나 intermittent dialysis를 일주일에 2~3회씩 실시하기 때문에 mass transfer 때문에 오는 nonequilibrium operation 때문에 (10)식에서 계산하는 것보다는 실제 많은 dialysis time이 필요하게 된다. Urea의 경우는 one-pool model이 어느 정도 잘 적용되기 때문에 이론적인 것보다는 얼마 더 필요하지 않겠지만 Vitamin B₁₂의 경우는 ICF와 ECF간의 mass transfer간의 limitation이 상당히 심하므로 더욱더 많은 dialysis time이 필요하게 된다.

3-5. Dialysis Frequency와 Dialysis Time간의 관계

어떤 환자의 경우 필요한 dialysis time이 15hrs/week라고 할 때 이를 mode II의 방법으로 한번에 15시간을 하는 경우, 2회에 걸쳐 하는 경우, 3회에 걸쳐

Table 4. Dialysis Frequency vs. Removal Efficiency¹⁾

Mode Time	1 dialysis/week		2 dialysis/week		3 dialysis/week	
	Urea ICF ECF	B ₁₂ ICF ECF	Urea ICF ECF	B ₁₂ ICF ECF	Urea ICF ECF	B ₁₂ ICF ECF
0.00	6.00 6.00	2.00 2.00	6.00 6.00	2.00 2.00	6.00 6.00	2.00 2.00
0.22					2.14 1.71	1.90 1.19
0.32			1.36 1.08	1.81 1.04		
0.62	0.49 0.37	1.52 0.80				
2.02					4.03 4.00	1.96 1.84
2.22					1.64 1.30	1.96 1.17
3.92			5.31 5.28	2.11 2.00		
4.02					3.60 3.57	1.92 1.81
4.22			1.34 1.06	1.90 1.10	1.48 1.18	1.83 1.15
7.02	7.48 7.44	2.28 2.16	4.44 4.41	2.07 1.96	4.56 4.53	2.04 1.99
	37.7g (72.19%)	235ng (57.09%)	57.2g (109.53%)	287ng (69.72%)	56.8g (108.77%)	297ng (72.15%)
7.22					1.83 1.46	1.94 1.22
7.32			1.15 0.91	1.87 1.08		
7.62	0.57 0.44	0.71 0.91				
9.02					3.76 3.73	1.99 1.88
9.22					1.54 1.22	1.89 1.19
10.92			5.15 5.11	2.16 2.04		
11.02					3.51 3.48	1.95 1.84
11.22			1.30 1.03	1.95 1.13	1.45 1.15	1.85 1.15
14.02	7.54 7.50	2.41 2.28	4.41 4.38	2.10 1.99	4.53 4.50	2.06 1.95
	45.8g (87.70%)	253ng (61.46%)	48.0g (91.91%)	283ng (68.75%)	48.3g (92.49%)	292ng (70.94%)
TDT	0.62day		0.62day		0.62day	
GFR=1.0ml/min						

하는 경우를 Table 4에 비교하고 있다. Urea의 경우는 case I에서 ICF, ECF에서 $\frac{\text{MAX}}{\text{MIN}}$ -ratio가 15배, 20배 정도의 fluctuation이 있으며 B₁₂의 경우는 ICF, ECF에서 MAX/MIN ratio가 1.5배, 2.7배로 urea보다 1/10 정도의 fluctuation 밖에 없다. Case II에서 urea의 경우, ICF, ECF에서 MAX/MIN ratio가 3.9, 5.0배이며, B₁₂의 경우는 1.17, 1.92배, Case III의 경우는 urea의 경우가 2.78, 3.83 B₁₂의 경우 1.06, 1.68로 주 2회 dialysis로 큰 차이가 없음을 알 수 있다. 제거효율을 보더라도 주 2회와 주 3회는 크게 차이가 나지 않는다. 다만 횟수를 늘일수록 ICF, ECF에서 MAX/MIN의 ratio가 낮아질 것을 기대할 수 있다.

위의 여러 가지 mode의 operation을 검토하여 실제 환자의 특성에 맞는 치료 model을 만들 수가 있다. 이렇게 하면 환자가 필요 이상으로 치료를 받을 필요가 없게 된다¹⁵⁾.

4. 결 론

- 1) Open Loop Dialysis와 Diafiltration with Post-dilution이 Closed Loop Dialysis나 Predilution hemodiafiltration보다 유리하다.
- 2) Residual Renal Function은 Vitamin B₁₂의 효과적인 제거에 큰 영향을 미친다. GFR에 의한 clearance가 2.0ml/min 이상일 때는 본 수치모사의 경우 dialysis(Mode II)만으로도 B₁₂제거가 가능하다.
- 3) 주 2회 이상 dialysis를 하는 경우에는 주당 총 dialysis time이 정해져 있는 경우에는 removal efficiency에는 크게 차이가 없으나 ECF와 ICF에서 최고, 최저 농도의 비가 횟수를 늘이면 줄어짐을 알 수 있다.

사 용 부 호

C₁, C₂, C_d: solute conc. in intracellular, extracellular, dialysis fluids(mg% or $\mu\text{g/dl}$)
 G: solute generate rate(g/day or ng/day)
 GFR: glomerular filtration rate(ml/min, l/day)
 ICF, ECF: intracellular fluid, extracellular fluid.
 K, K_r, K_d: mass transfer coeff., renal clearance, clearance by dialysis(ml/min, l/day)
 max, min: maximum, minimum concentrations of solute during one week
 Q_{if}, Q_{io}: predilution, postdilution rate(ml/min)
 Q_b, Q_d, Q_c, Q_F: blood flow rate, dialysate flow

rate, dialyzer clearance(Q_F=0),
 ultrafiltration rate(ml/min)

R: recycle ratio

RRF: residual renal function

t₀: time, day

TDT: total dialysis time, day

V₁, V₂, V_a, V_r: intracellular, extracellular, dialysis, total volume(l)

*: dimensionless variables

참 고 문 헌

- 1) Kolff, W.J. and Berk, H.T., "The Artificial Kidney, a Dialyzer with Great Area", *Acta. Med. Scand.* 117: 121, 1944.
- 2) Henderson, L.W., "Rationale and Evidence for the Middle Molecule in Uremic Man," *Workshop on Dialysis and Transplantation, ASAIO* p68, 1972.
- 3) Funck-Brentano, J.L., Man, N.K., Sausse, A., Zingraff, J., Boudat, J., Becker, A. and Cueille, G.F., "Characterization of a 1100~1300 M.W. Uremic Neurotoxin", *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs*, 22: 163, 1976.
- 4) Kjellstrand, C.M., "Questions about Hemofiltration," *Proc. Dialysis Transplant Forum*, 9: 59, 1979.
- 5) Gotch, F.A., Sargent, J.A., Keen, M.L., and Lee, M., "Individualized, Quantified Dialysis Therapy," *Proc. Clin. Dialysis Transplant Forum*, 4: 27, 1974.
- 6) Bell, R.L., Curtis, F.K. and Babb, A.L., "Analog Simulation of the Patient-artificial Kidney System," *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs*, 11: 183, 1965.
- 7) Popovich, R.P., Hlavinka, D.J., Bomar, J.B., Moncrief, J.W. and Decherd, J.F., "The Consequences of Physiological Resistances on Metabolite Removal from the Patient-artificial Kidney system," *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs*, 21: 108, 1975.
- 8) Dedrick, R.L., and Bischoff, K.B., "Pharmacokinetics in Applications of the Artificial Kidney," *Chem. Eng. Prog. Symp. Ser. No. 84*, 64: 32, 1968.

- 9) Babb, A.L., and Scribner, B.H., "Dynamics of Hemodialysis Systems" in *Advances in Biomedical Engineering, part I, Biomedical Engineering and Instrumentation*, Cooney, D. O., ed., vol. 6, 1980, p. 93.
- 10) Chang, H.N., Kim, J.K. and Park, H.C., "Effect of ultrafiltration on the Clearance of Artificial Kidney Dialyzers," 대한의 공학회지 제출중
- 11) Weryn'ski, A., "Evaluation of the Impact of Ultrafiltration on Dialyzer Clearance," *Artificial Organs*, 3 : 140, 1980.
- 12) Kamata, K., Okubo, M. and Maruno, F., "Water Soluble Vitamins in Patients with Chronic Renal and Effect of B₅ administration on Immunological Activity," *Proc. Dialysis Transplant Forum*, 9 : 194, 1979.
- 13) Kiley, J., "Residual Renal and Dialyzer B₁₂ Clearance, EEG Showing and Nerve Conduction Velocity," *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs*, 24 : 122, 1978.
- 14) Ahmad, S., Babb, A.L., Milutinovic, J. and Scribner, B.H., "Effect of Residual Renal Function on Minimum Dialysis Requirements," *Proc. of Euro. Dial. Transpl. Assoc.*, 16 : 107, 1979.
- 15) Farrell, P.C., "Hemodialysis" in *Chronic Replacement of Kiney Function*, Villaroel, F. and Dedrick, R.L. (eds) *AIChE Symp. Ser. No. 187*, 75 : 10, 1979.
- 16) Schindhelm, K. and Farrell, P.C., "Patient-Hemodialyzer Interaction", *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 24 : 357, 1978.