

es caractéristiques des membranes de dialyse actuelles

Elisabeth FRIES et Lars-Göran NILSSON - Laboratoire Gambro

I - INTRODUCTION

Les membranes constituent un élément fondamental du traitement de dialyse. Grâce à la technologie moderne, il est possible de nos jours, de concevoir une membrane de dialyse en décidant des caractéristiques qu'elle doit avoir pour permettre une fabrication de bonne qualité et fournir un traitement adéquat.

II - LA MEMBRANE DE DIALYSE IDÉALE

1 - La membrane idéale doit imiter les propriétés de la membrane naturelle du rein

Lors d'une insuffisance rénale, la filtration glomérulaire est réduite au point que l'élimination des déchets et des liquides en excès est loin d'être suffisante. Il en résulte une accumulation des métabolites toxiques et une hyperhydratation. Les régulations des équilibres acido-basique et électrolytique sont perturbées augmentant plus encore la toxicité urémique. Lorsque grâce à la dialyse ces fonctions sont retrouvées, la perméabilité de la membrane va déterminer en grande partie ce qui sera éliminé et par là même le succès du traitement. Ainsi, la membrane idéale doit imiter le plus possible les propriétés de la membrane naturelle du rein.

La diffusion est le mécanisme de transfert majeur en dialyse. C'est la différence de concentrations en solutés entre les compartiments sang et dialysat qui crée le phénomène de diffusion. Une membrane semi-perméable et fine n'empêche en aucune manière le phénomène de diffusion à condition que les solutés soient de petite taille. Les petits solutés passent rapidement à travers la membrane. C'est pourquoi la quantité de soluté fournie à la membrane (débit sang) et la quantité éliminée par la membrane (débit dialysat) vont déterminer la clairance globale. Pour les petits solutés, l'élévation du débit sanguin est le meilleur moyen pour obtenir l'augmentation de la clairance du dialyseur (Figure 1).

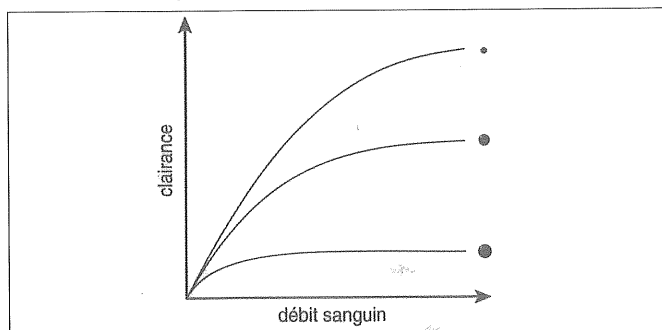


Fig 1 : La corrélation entre la clairance d'un dialyseur et le débit sanguin dépend de la taille du soluté.

Les solutés plus importants diffusent beaucoup plus lentement. La perméabilité de la membrane constitue alors le facteur limitant de l'épuration pendant la dialyse. Des modifications de débits n'ont que peu d'influence sur le processus de diffusion. Pour des solutés encore plus importants, le phénomène de diffusion reste insuffisant pour permettre un transfert significatif des solutés. Des thérapies telles que l'hémodiafiltration et l'hémofiltration, utilisant le mécanisme de convection, sont alors nécessaires. Pour le transfert par convection, le profil de tamisage constitue la propriété la plus importante de la membrane.

Le tamisage est un processus naturel ayant lieu dans les glomérules intacts du rein. Les petits solutés sont complètement filtrés et ont donc un coefficient de tamisage égal à 1. En revanche, les protéines avec par exemple l'albumine sont retenues et ont alors un coefficient de tamisage proche de zéro. Toute membrane peut être ainsi décrite à l'aide d'une courbe de tamisage où les coefficients de tamisage s'échelonnent entre 1 et 0 en fonction de la taille du soluté (Figure 2).

La zone de coupure d'une membrane est définie par le poids moléculaire pour lequel un coefficient de tamisage de 0,1 est obtenu (i.e. lorsque seulement 10 % d'un soluté passe la membrane pendant l'ultrafiltration). Plus le coefficient de tamisage est élevé et l'ultrafiltration importante, plus l'élimination du soluté par convection sera efficace.

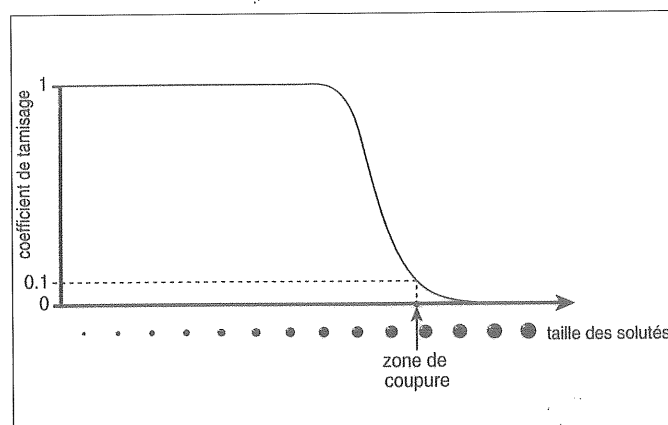


Fig 2 : Courbe de tamisage d'une membrane.

Il est par conséquent important de bien établir les caractéristiques d'une membrane afin d'obtenir une structure avec de bonnes qualités de transfert par diffusion et/ou convection.

Premièrement, une membrane fine est plus appropriée car la résistance à la diffusion est alors diminuée. Pour des membranes de composition similaire, une réduction de l'épaisseur

de la membrane conduit toujours à une diffusion plus élevée et à une augmentation de la clairance du dialyseur. Des améliorations importantes des performances des dialyseurs ont été obtenues ces dernières décennies grâce aux progrès techniques effectués dans la production de membranes plus fines.

Deuxièmement, avec des pores nombreux, larges et uniformes, on obtient un tamisage net permettant une élimination efficace de la majorité des toxines urémiques. Les pores doivent cependant être suffisamment petits pour éviter l'élimination d'albumine.

Le sang est un milieu complexe contenant des protéines qui ont tendance à se fixer sur une surface étrangère. Ainsi, toute membrane en contact avec du sang, sera peu après recouverte de protéines, même si le type de protéines et le taux d'adsorption peuvent varier considérablement d'une membrane à l'autre. Si l'adsorption des protéines est excessive, une couche dense se forme à la surface de la membrane (Figure 3). Cette couche de protéines entraîne une augmentation de l'épaisseur de la membrane efficace et une réduction du débit de diffusion. De plus, si les protéines bloquent les pores présents à la surface de la membrane, cela affecte négativement la capacité de tamisage. La courbe de tamisage est en effet déplacée vers la gauche et le transport par convection est alors faible et inconstant.

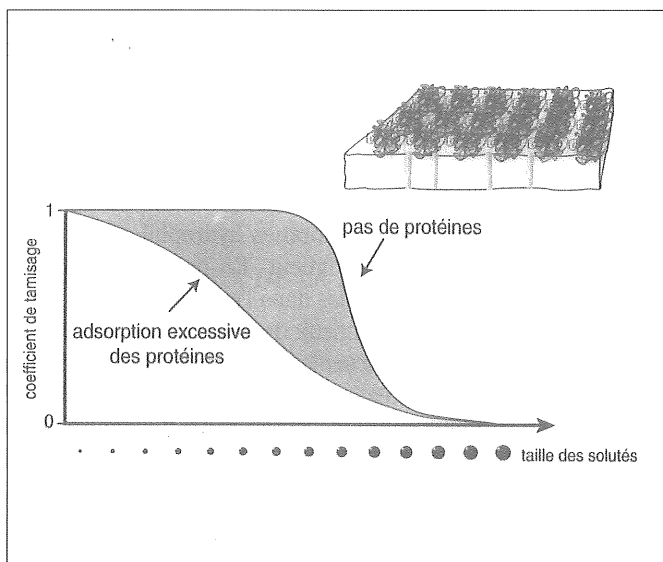


Fig. 3 : Adsorption de protéines et formation d'une couche dense de protéines à la surface de la membrane après contact de celle-ci avec le sang.

En ce qui concerne l'élimination de l'eau par ultrafiltration, un passage d'eau à travers la membrane est obtenu lorsqu'une différence de pression est appliquée sur la membrane. Le débit de filtration ou volume filtré par unité de temps dépend des caractéristiques de la membrane et bien sûr de la pression exercée. Une membrane de dialyse est en général classée en fonction de sa perméabilité à l'eau. Il existe ainsi deux catégories.

* les membranes à basse perméabilité, peu perméables à l'eau, adaptées surtout pour l'hémodialyse;

* les membranes à haute perméabilité, hautement perméables à l'eau, conçues au départ pour les thérapies avec transfert par convection mais utilisées également à l'heure actuelle pour l'hémodialyse (Figure 4).

La catégorie dans laquelle va être répertoriée une membrane dépend de sa structure et des conditions de production. De nombreux matériaux sont aujourd'hui disponibles pour la réalisation de membranes à basse et haute perméabilité.

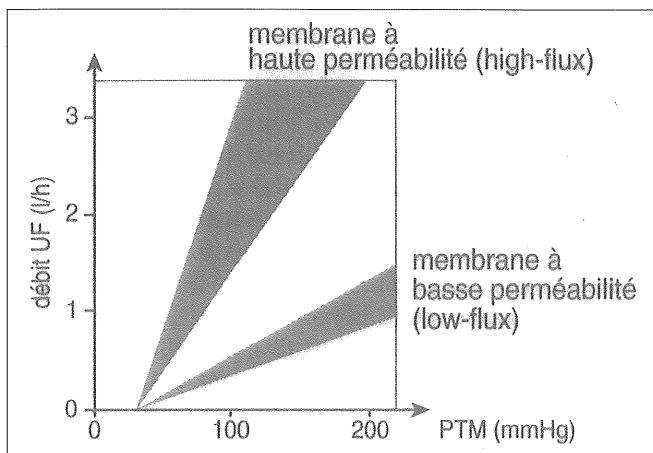


Fig. 4 : Classification des membranes à basse et haute perméabilité.

2 - La membrane doit être compatible avec le sang

Être compatible avec le sang veut dire que les différents composants du sang ne doivent pas être activés, ni détruits. Ils doivent conserver leurs fonctions d'origine après avoir été en contact avec une surface membranaire. Cela est vrai pour les globules rouges, les globules blancs, les plaquettes et les protéines plasmatiques. L'activation des cellules du sang ou des protéines peut provoquer la production d'éléments intervenant ensuite à différents niveaux. Ceci constitue un processus naturel de réponse de notre système de défense immunitaire, la membrane constituant globalement un matériau étranger. Cependant, ces réactions peuvent avoir en dialyse des conséquences néfastes pour le patient et doivent donc être, autant que possible, évitées.

L'activation du complément est l'une des premières interactions avec la membrane qui a été étudiée et décrite au cours d'une séance de dialyse. Le système du complément constitue une défense naturelle contre des envahisseurs étrangers tels que les bactéries. Lorsqu'il y a contact avec une surface étrangère telle que la paroi bactérienne ou une membrane de dialyse, les protéines du complément peuvent être activées, selon un processus en cascade. Il en résulte une production de composants hautement réactifs tels que les facteurs C3a et C5a appelés aussi anaphylatoxines, et le TCC (Complexe Terminal du Complément), qui agissent en stimulant les globules blancs et en causant diverses réactions inflammatoires (Figure 5).

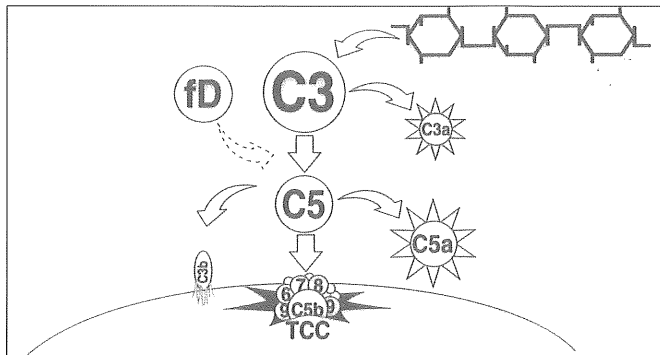


Fig. 5 : Processus d'activation du complément au cours d'une séance de dialyse.

Lorsque le complément est activé pendant la dialyse, un phénomène bien connu se produit : une chute rapide mais transitoire du nombre de polynucléaires neutrophiles dans le sang. Bien que les effets cliniques à long terme d'une activation du complément, répétée 3 fois par semaine, restent à l'heure actuelle sujet de controverse, tout le monde est cependant d'accord sur le fait que ce processus ne devrait pas arriver.

Les globules blancs ne constituent pas une population homogène mais un groupe de cellules spécialisées ayant différentes fonctions qui peuvent être activées pendant la dialyse, directement ou indirectement après un contact avec la membrane. Ainsi, la stimulation, par exemple, des monocytes et des lymphocytes induit la production et la libération de cytokines. Ces composants font partie intégrante de notre système de défense mais libérées fréquemment et en grande quantité, les cytokines peuvent causer des réactions cataboliques et inflammatoires dans l'organisme. La libération de cytokines peut-être stimulée par la membrane elle-même et par les endotoxines provenant d'un liquide de dialyse contaminé.

Le contact, pendant la dialyse, du sang avec différentes surfaces étrangères (membrane, tubulures, bulles d'air) peut susciter une activation des réactions de la coagulation. C'est pourquoi, il est nécessaire d'administrer un anticoagulant tel que l'héparine, pendant le traitement. Mais l'administration d'héparine conduit à un risque de saignement plus élevé et peut entraîner aussi des effets secondaires tels qu'une thrombocytopénie, une ostéoporose et une hyperlipidémie. En conséquence, les doses d'héparine doivent être maintenues à des taux minimum. De façon idéale, l'activation du système de la coagulation ne devrait pas survenir pendant la dialyse.

3 - La membrane idéale doit protéger le sang des impuretés présentes dans le liquide de dialyse

Diverses études récentes ont montré que la qualité du liquide de dialyse n'est pas toujours aussi bonne qu'on le voudrait. Les bactéries se multiplient aisément, notamment dans le bicarbonate liquide, et une désinfection efficace des systèmes de distribution, des canisters et des machines est souvent plus difficile à réaliser que ce qui est obtenu réellement. Les taux de bactéries et d'endotoxines présents dans les liquides de dialyse sont par conséquent souvent au-dessus des seuils limites recommandés. Les bactéries sont de taille trop importante pour pouvoir franchir une membrane intacte. En revanche, les fragments bactériens, les endotoxines et autres toxines d'origine bactérienne sont capables de passer les membranes de dialyse, dans certaines conditions. Il est donc souhaitable que la membrane de dialyse puisse avoir une action de protection, en empêchant le passage de telles impuretés, dans le circuit sanguin.

4 - La membrane doit posséder de bonnes qualités de fabrication

Il existe plusieurs aspects techniques importants pour la reproductibilité de la fabrication de la membrane, l'assemblage au sein d'un dialyseur et la stérilisation finale. Ces processus peuvent influencer les caractéristiques de la

membrane sur bien des points. Cependant, le but de cet article n'est pas d'entrer dans les détails des processus de production des membranes.

III - LA MEMBRANE EN TANT QUE POLYMÈRE

Parmi les qualités d'une membrane idéale citées ci-dessus, certaines telles que son épaisseur, sa surface lisse, la distribution de pores d'une taille bien définie sont principalement liées à la structure physique. Certaines autres comme la perméabilité diffusive et la force mécanique dépendent à la fois de la structure et de la nature du polymère constituant la membrane. D'autres encore, telle que l'interaction avec les cellules et les protéines dépendent principalement de la composition chimique du polymère. Ainsi, lorsqu'une membrane moderne nouvelle doit être conçue, il faut tenir compte à la fois du polymère et de la structure physique.

1 - Interaction de surface avec l'eau

Une surface peut être caractérisée par son interaction avec l'eau. Si une goutte d'eau posée à la surface s'étale, la surface est dite hydrophile c'est-à-dire "aimant l'eau". Une surface typiquement hydrophile est un tissu de coton non traité qui absorbe aussitôt l'eau. Si au contraire, la goutte d'eau ne s'étale pas mais garde sa forme sphérique, comme sur une couche d'huile, par exemple, la surface est dite hydrophobe, c'est-à-dire "craignant l'eau". On peut ainsi caractériser une surface en mesurant l'angle de contact entre la surface et l'interface entre la goutte d'eau et l'air. Le degré d'hydrophilie ou d'hydrophobie d'une surface membranaire est déterminée par la composition chimique du polymère.

2 - Hydrophile ou hydrophobe ? ou les deux ?

Au contact du sang, les membranes hydrophiles ou hydrophobes se comportent différemment. En ce qui concerne le transfert de composants solubles dans l'eau comme les toxines urémiques (Figure 6), il vaut mieux une membrane hydrophile. En effet, cette membrane présente une bonne diffusion et une faible adsorption des protéines permettant aussi un transport par convection constant. Une membrane hydrophobe ne possède pas, en général, ces propriétés. Mais elle peut avoir une action de protection si elle a une capacité d'adsorption forte des endotoxines.

En ce qui concerne les aspects de compatibilité avec le sang, la situation est complètement différente (Figure 7). Dans ce cas, la membrane hydrophobe provoque généralement moins d'activation des cellules sanguines et moins d'activation du système du complément.

En se basant sur ces observations, on peut constater qu'à l'heure actuelle, aucun polymère simple ne peut fournir à lui tout seul toutes les propriétés optimales et avantageuses d'une membrane de dialyse. Au lieu de cela, on doit choisir des polymères combinant les propriétés hydrophiles et hydrophobes, fournissant de bonnes qualités de transfert et une bonne biocompatibilité.

Des interactions avec les cellules sanguines et les protéines peuvent même être réduites grâce à une structure en microdomaines car des petites zones distinctes possédant des propriétés hydrophiles/hydrophobes sont présentes à la surface de la membrane.

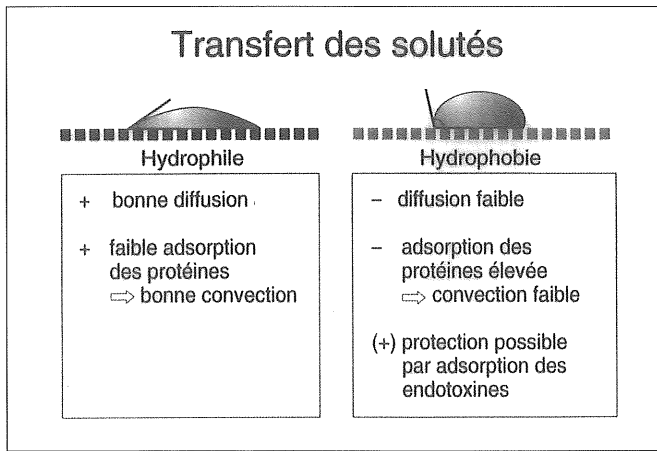


Fig. 6 : Comparaison des membranes hydrophile et hydrophobe en ce qui concerne le transfert des solutés.

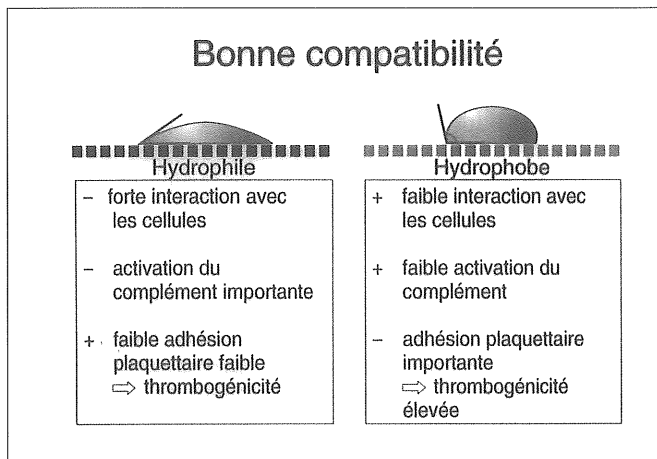


Fig. 7 : Comparaison des membranes hydrophile et hydrophobe en ce qui concerne la biocompatibilité.

IV - LA STRUCTURE DE LA MEMBRANE

La structure physique de la membrane détermine ses qualités de transport. Son apparition sous forme d'un hydrogel ou d'une structure poreuse dépend beaucoup du polymère de base (Figure 8). La porosité et la taille des pores sont également définies par les conditions de fabrication.

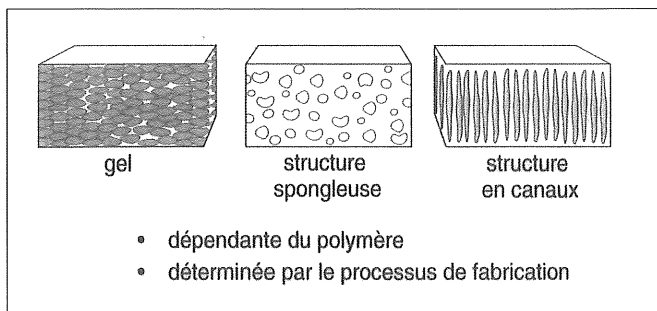


Fig. 8 : La structure de la membrane dépend beaucoup du polymère de base et des conditions de production.

Les membranes traditionnelles à basse perméabilité, comportent une structure dense ne permettant pas l'élimination de larges molécules. En revanche, les membranes à haute perméabilité sont souvent asymétriques avec une couche fine interne et une structure poreuse. Leur perméabilité pour des molécules de taille importante est ainsi considérablement améliorée. Lorsque ces membranes sont

utilisées à des hauts débits d'ultrafiltration (UF), comme c'est le cas en hémofiltration et en hémofiltration, leurs coefficients de tamisage élevés conduisent à une épuration significative. Lorsqu'elles sont utilisées en hémodialyse, elles peuvent également éliminer des larges solutés grâce à leur assez bonne perméabilité diffusive.

Cependant, dans ce cas, à des débits d'UF applicables en clinique, ces membranes seront souvent associées à un phénomène de rétrofiltration. Sachant que le liquide de dialyse est ordinairement non stérile, la rétrofiltration constitue un problème non négligeable. Avec les membranes modernes, il est possible de combiner les propriétés de basse perméabilité avec également une perméabilité diffusive pour des solutés tels que la B2-microglobuline (B2m). Leur utilisation en hémodialyse conduit à une élimination de B2m sans avoir les désavantages éventuels d'une rétrofiltration.

Les impuretés présentes dans le liquide de dialyse doivent passer la membrane toute entière pour atteindre le circuit sanguin. Une membrane plus épaisse constitue ainsi une meilleure protection qu'une membrane fine. Mais, si le polymère fournit la capacité d'adsorption des contaminants tels que les endotoxines, la partie intérieure de la membrane joue alors aussi un rôle très important. Cette partie a une superficie considérablement plus grande que la surface en contact direct avec le sang. Et plus cette superficie est importante, plus le phénomène d'adsorption peut se faire et plus la membrane peut assurer son rôle de protection.

Pour l'utilisation de membranes lors de traitements tels que l'hémofiltration et l'hémofiltration, la structure nécessite d'être encore plus robuste pour supporter des débits élevés.

V - LES MEMBRANES TRADITIONNELLES ET MODERNES

Depuis les débuts de la dialyse, la cellulose, issue du coton, a été utilisée traditionnellement pour fabriquer des membranes de dialyse. Ces membranes sont hydrophiles et lorsqu'elles sont suffisamment fines, elles procurent une excellente élimination des petites molécules combinée à une élimination d'eau modérée. Leur inconvénient, c'est la forte interaction avec les mécanismes de défense du sang et notamment l'activation du complément. En modifiant la structure chimique pour obtenir de l'acétate de cellulose ou de l'hémophane, on a réduit la capacité d'activation de la cellulose, mais souvent au prix d'une performance moins bonne.

Depuis les vingt dernières années, certaines membranes ont été conçues et développées à partir de polymères synthétiques. Compte tenu de la diversité des polymères pouvant être employés, les propriétés de ces membranes varient considérablement.

1 - Les membranes synthétiques avec structure en microdomaines

L'origine de la Gambrane, membrane en feuillet utilisée aujourd'hui dans des dialyseurs à plaques appelés LunDia Pro, date des années 70.

Une membrane d'hémodialyse présentant une meilleure perméabilité pour les toxines urémiques de taille moyenne, tout en ayant une faible perméabilité à l'eau, était alors recherchée. Le polymère polycarbonate s'avéra alors prometteur. Tout en étant une membrane à basse perméabilité, le développement de la membrane au cours des années qui suivirent, fut basé sur le concept d'une structure permettant l'élimination des moyennes molécules et d'une surface en microdomaines. La Gambrane est aujourd'hui constituée d'un copolymère formé d'un polymère aromatique hydrophobe en polycarbonate et d'un polyéther hydrophile.

La structure en microdomaines a pu être visualisée par microscopie électronique et RNM (Résonance Nucléaire Magnétique). D'autre part, la faible interaction de surface de ce type de membrane a pu être vérifiée grâce à des expérimentations déterminant l'adsorption des protéines et des cellules sanguines.

La membrane Polyamide, utilisée sous forme de capillaires, a été conçue à l'origine pour l'hémofiltration et a été ensuite développée pour l'hémodialyse à haute perméabilité. Cette membrane est aujourd'hui constituée d'un mélange de deux polymères ayant différentes propriétés : la Polyamide aromatique et la polyvinylpyrrolidone (PVP) hydrophile (1).

Le PVP agit en modifiant chimiquement la Polyamide en apportant à la structure hydrophobe de base les qualités hydrophiles. La structure en microdomaines de la surface de la membrane Polyamide a pu être également vérifiée par microscopie électronique et RNM (Figure 9) (1, 2).

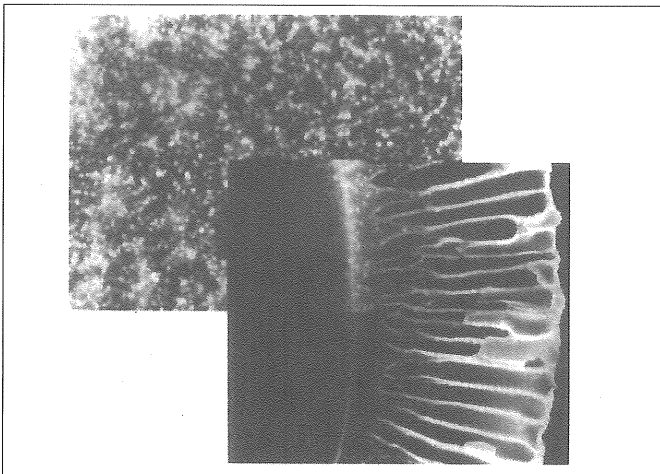


Fig. 9 : Structure en microdomaines de la Polyamide (1, 2)

2 - Expérience clinique

Les capacités d'élimination de petits solutés tels que l'urée, la créatinine et les phosphates, sont excellentes pour ces membranes. Elles se rapprochent beaucoup de celles des membranes traditionnelles à basse perméabilité. Mais elles présentent également une bonne perméabilité à des solutés de taille plus importante. La B2-microglobuline constitue l'une des molécules urémiques les plus intéressantes à cause de sa toxicité présumée et son implication dans le développement de l'amylose.

Les membranes standard à basse perméabilité n'épurent pas du tout la B2m. Une membrane basement perméable et plus ouverte telle que la Gambrane élimine la b2m pendant

l'hémodialyse, de façon suffisante pour réduire les taux plasmatiques de 20 % (Figure 10) (3, 4).

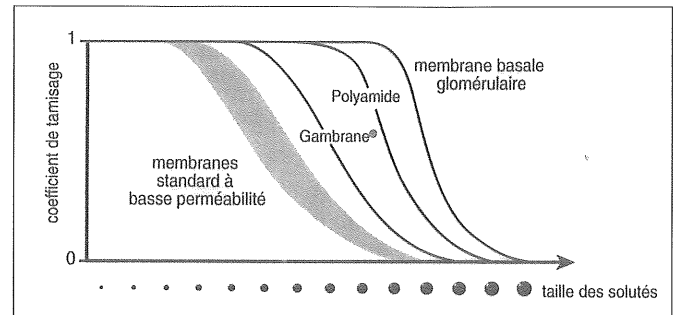


Fig. 10 : Comparaison des courbes de tamisage des membranes à basse perméabilité avec la Gambrane, la Polyamide et la membrane basale glomérulaire.

La membrane Polyamide, notamment lorsqu'elle est utilisée lors de thérapies plus convectives, peut réduire les taux plasmatiques de B2m de 50 à 70 % en fonction du traitement préconisé, grâce à une élimination élevée et constante pendant toute la durée du traitement (5). Une faible précipitation des protéines s'effectue au niveau de la membrane Polyamide ce qui permet un tamisage constant des larges molécules au cours du temps. De par la structure des pores de la Polyamide, les protéines ne peuvent pénétrer dans la membrane, ni bloquer les pores.

Un phénomène bien décrit en ce qui concerne l'effet positif des microdomaines sur la biocompatibilité, c'est la faible thrombogénicité due à une faible interaction avec les plaquettes et les protéines intervenant dans le processus de coagulation. Ceci peut être étudié à l'aide de marqueurs biochimiques de la coagulation tel que le complexe thrombine - antithrombine (TAT). D'autre part, il a été vérifié en clinique que les doses d'héparine ont pu être considérablement réduites lors de traitement avec ces membranes (6).

L'activation importante du système du complément est une caractéristique bien connue des surfaces hydrophiles des membranes celluloseuses traditionnelles. Cette activation peut être démontrée en mesurant dans le sang le taux des facteurs C3a ou TCC. Une fois le sang en contact avec des membranes celluloseuses, ces taux augmentent rapidement après le début du traitement avec la Cuprophane. En modifiant la structure celluloseuse, il est possible de réduire l'activation du complément mais pas complètement. Grâce à la combinaison des propriétés hydrophobes et hydrophiles, des membranes modernes telle que la Polyamide, induisent encore moins l'activation du complément tout en conservant d'excellentes capacités de transfert (2).

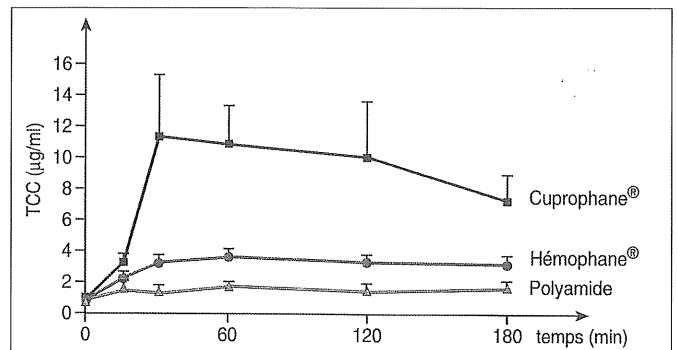


Fig. 11 : Activation du complément minimale avec la membrane Polyamide par comparaison à la Cuprophane et l'Hémophane (7).

La biocompatibilité d'un traitement ne fait pas seulement référence aux interactions entre la membrane et le sang. Si l'on permet à des endotoxines de passer la membrane, du liquide de dialyse vers le sang, des effets secondaires peuvent apparaître chez le patient. Ce risque est notamment présent lorsqu'en hémodialyse, des membranes fines et hautement perméables sont préconisées. Des études expérimentales ont ainsi comparé in vitro la capacité de protection de différentes membranes par rapport aux endotoxines. Le liquide de dialyse fut ainsi délibérément pourvu d'endotoxines et pour chaque membrane, leur transfert vers le compartiment sang étudié.

Ainsi, dans une étude récente, Lonneman et son équipe (8) ont observé que la Polyamide, grâce à ses propriétés hydrophobes n'occasionne aucun transfert significatif d'endotoxines. La structure aromatique de la Polyamide et une surface interne importante déterminent une bonne capacité d'adsorption des endotoxines et une protection du sang adéquate. Néanmoins, le moyen le plus efficace pour éviter un risque de contamination du sang est d'utiliser des liquides ultrapurs.

VI - CONCLUSION

En effectuant un choix approprié pour le polymère et en optimisant le processus de fabrication afin d'obtenir la structure désirée, une membrane de dialyse avec des qualités de transfert d'eau et une perméabilité aux solutés souhaitées peut être réalisée en réunissant les propriétés hydrophiles et hydrophobes au sein d'une structure en microdomaines, les capacités de transfert peuvent être associées à une bonne compatibilité avec le sang.

Les qualités des membranes modernes telles que la Gambrane et la Polyamide, se rapprochent des conditions nécessaires pour obtenir une membrane idéale pour l'hémodialyse et l'hémofiltration. En utilisant le concept de mélange de polymères, de nouveaux développements sont envisagés pour essayer d'élaborer des membranes encore meilleures et ayant des performances et une biocompatibilité encore supérieures. Cependant, toutes les expérimentations et les connaissances issues des membranes modernes d'aujourd'hui doivent servir de base pour des développements futurs.

Article conçu d'après la session éducative intitulée "Les caractéristiques des membranes de dialyse actuelles" présentée par Gambro à l'AFIDTN à Tours, en Mai 1995.

La version anglaise ("Modern membrane qualities") a été présentée pour la première fois à l'EDTNA à Vienne en 1994.

Références bibliographiques

1. **GÖHL H, BUCK R, STRATHMANN H.**
Basic features of the Polyamide membranes SHALDON S, KOCH KM (eds) : Polyamide - The evolution of the synthetic membrane for renal therapy.
Contrib. Nephrol., Basel, Karger, 1992, vol. 96, p. 1-25
2. **DEPPISCH R, RITZ E, HÄNSCH GM, SCHÖLS M, RAUTERBERG EW.**
Biocompatibility - Perspectives 1993
Kidney Int., 1994, vol. 45, suppl. 44, p. S77-84
3. **WARD RA, BUSCAROLI A, STEFONI S, SCHMIDT B, GURLAND HJ, KLINKMANN H.**
B2 microglobulin removal is possible with low flux membranes
JASN, 1995, vol. 6, n° 3, p. 505
4. **ZINGRAFF J, MAN NK, JEHENNE G, URENAL P, DRÜEKE T.**
B2 microglobulin interaction of blood with different hemodialysis membranes
J. Nephrol., 1989, n° 2, p. 101-105
5. **FLOEGE J, GRANOLLERAS C, DESCHODT G, HECK M, BAUDIN G, BRANGER B, TOURNIER O, REINHARD B, EISENBACH GM, SMEBY LC, KOCH KM, SHALDON S.**
High flux synthetic versus cellulosic membranes for B2 microglobulin removal during hemodialysis, hemodiafiltration and hemofiltration
Nephrol., Dial., Transplant., 1989, vol. 4, p. 653-657
6. **GONELLA M, MAZZOTA A, GALABRESE G, GUASCHINO R, VAGELLI G, PRATESI G.**
Comparison of heparin dose in hemodiafiltration with high flux synthetic membranes
The Int. J. of Artif. Organs, 1994, vol. 17, n° 1, p. 601-602
7. **HAAG-WEBER M, MAI B, DEPPISCH R, GÖHL H, HÖRL WH.**
Studies of biocompatibility of different dialyzer membranes : role of complement system, intracellular calcium and inositol triphosphate
Clin. Nephrol., 1994, vol. 41, n° 4, p. 245-251
8. **LONNEMANN G, BEHME TC, LENZNER B, FLOEGE J, SCHULZE M, COLTON CK, KOCH KM, SHALDON S.**
Permeability of dialyzer membranes to TNF α inducing substances derived from water bacteria
Kidney Int., 1992, vol. 42, p. 61-68