

La sorveglianza clinica e strumentale della fistola arterovenosa

F. Quarello, G. Forneris, M. Pozzato

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

The clinical and instrumental surveillance of the arteriovenous fistula

Stenosis and thrombosis are the most important complications leading to vascular access failure in hemodialysis (HD). Aiming for an early access dysfunction diagnosis and elective repair of the failing access, the DOQI guidelines recommend that all HD patients undergo a program of regular monitoring and surveillance. The K/DOQI 2000 update identifies specific types of evaluation for dialysis accesses. First nephrologists should examine patients by inspecting, auscultating and palpating the access at least every 4-6 weeks when patients are not being dialyzed. In addition, access surveillance should be regularly performed by various techniques, i.e. urea recirculation test, dialysis venous pressure measurement and access blood flow assessment. Recently many methods have been proposed and implemented. Ultrasound dilution is the most commonly used. This technique relies on the change in ultrasound velocity when blood is diluted with a normal saline bolus at a known dialyzer blood flow rate, after the lines have been reversed. Following the use of blood ultrasound dilution, multiple technologies have been implemented for access flow measurement with line reversal, i.e. hematocrit (Hct) dilution, thermodilution, conductivity variation assessment. There are three other methods that do not require line reversal: i.e. transcutaneous access flow (TQA) assessment, glucose pump test (GPT) and the variable flow Doppler. Finally, duplex scanning can provide both the anatomy and blood flow of the access. With a $Q_a < 600$ mL/min or < 1000 mL/min, but reduced by 25% in 4 months, K/DOQI suggest performing angiography and eventual elective repair. (G Ital Nefrol 2004; 21: 317-30)

KEY WORDS: Vascular access for hemodialysis, Arteriovenous fistula, Vascular access blood flow, Blood flow monitoring, Thrombosis, EchoDoppler

PAROLE CHIAVE: Accesso vascolare per emodialisi, Fistola arterovenosa, Flusso ematico della fistola, Monitoraggio del flusso ematico, Trombosi, EcoDoppler

Commento dell'Editore

Un accesso vascolare ben funzionante è cruciale nel management clinico del paziente in dialisi. Qui vengono ricordati con efficacia i metodi più recenti e rivisitati quelli più datati, per il controllo della funzionalità dell'accesso vascolare sia esso una fistola nativa o una protesì.

Importanza dell'accesso vascolare

Uno dei presupposti per un buon esito del trattamento dialitico è un accesso vascolare ben funzionante, che consenta un agevole accesso alla circolazione, abbia una

lunga durata con il minor numero di complicanze e permetta una dialisi adeguata (1). La mancanza di questo requisito è una delle principali cause di morbilità e mortalità dei pazienti in emodialisi (2). Il Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) ha dimostrato che la fistola arterovenosa (FAV) con vasi nativi è il tipo di accesso vascolare privilegiato (3, 4) e che per questo dovrebbe essere l'opzione di prima scelta per tutti i pazienti che necessitano dell'emodialisi.

La FAV con vasi nativi consente flussi ematici più elevati, riduce al minimo il rischio infettivo e ha la sopravvivenza maggiore. Se non è possibile eseguire una FAV distale, per grave compromissione delle vene dell'avambraccio, un accesso vascolare efficiente può essere ottenuto in sede

prossimale, alla piega del gomito. L'alternativa successiva è quella della protesi in politetrafluoroetilene (PTFE), o altro materiale biologico o sintetico, che è diventata la forma di accesso prevalente in alcuni paesi, come gli Stati Uniti (57% PTFE vs 25% FAV) (3), per la facilità della tecnica di impianto, la possibilità di un impiego più precoce, la necessità di flussi ematici elevati per dialisi e il maggior incentivo economico rispetto alla FAV (5). In Europa l'impiego delle protesi in PTFE è più limitato (non superiore al 10-15%), mentre sono riportate prevalenze di FAV native comprese tra il 65% e il 90%.

La sopravvivenza delle FAV in Europa è più alta che negli Stati Uniti (88% vs 65% a un anno) ed è quasi doppia rispetto a quella delle protesi in PTFE negli Stati Uniti (43% a un anno) (3).

Il motivo di queste differenze risiede probabilmente nella diversa gestione degli accessi vascolari, affidata nella quasi totalità dei centri degli Stati Uniti al chirurgo vascolare e al radiologo interventista, mentre una funzione di primo piano in Europa, e soprattutto in Italia (6), è svolta dal nefrologo.

Emblematica è l'esperienza del centro di Cremona (7) dove, a fronte del posizionamento di un catetere venoso centrale come primo accesso nel 59.7% dei casi, una fistola arterovenosa con vasi nativi è stata tentata in tutti i 197 pazienti consecutivamente immessi in dialisi tra il 1995 e il 2001, con sopravvivenze cumulative a 3 anni del 73% per le prossimali e del 60% per le distali, nettamente superiori a quelle di Dixon (8), che erano rispettivamente del 53% e 34%. Risultati ugualmente soddisfacenti sono stati riportati da Basile (9) in uno studio prospettico di 4 anni su 52 pazienti portatori di FAV radiali, con un'incidenza di trombosi di 0.043 paziente/anno.

La qualità dei risultati dipende, oltre che da un'adeguata programmazione dell'accesso nei pazienti in uremia terminale, anche e soprattutto da un'attenta prevenzione delle complicanze. Le linee guida DOQI (Dialysis Outcomes Quality Initiative) (10) del 1997 e le successive K/DOQI del 2001 (11) raccomandano che tutti i pazienti in emodialisi siano sottoposti a un regolare programma di monitoraggio e sorveglianza dell'accesso vascolare. La linea guida 10 identifica la necessità di un esame clinico, con ispezione, palpazione e auscultazione dell'accesso prima di ogni dialisi.

Tra le tecniche di sorveglianza sono raccomandate la misurazione mensile del flusso ematico e la valutazione quindicinale delle pressioni venose statiche. La diagnostica per immagini è consigliata dopo la comparsa di anomalie alle indagini precedenti.

In questa revisione saranno presi in esame i pro e i contro di un programma di sorveglianza clinica e strumentale della fistola arterovenosa dei pazienti in dialisi, con un'analisi dei risultati ottenuti, allo scopo di verificare, a tre anni di distanza, la validità e l'utilità delle linee guida attualmente disponibili.

Esame clinico dell'accesso vascolare

Nonostante i notevoli progressi tecnologici nello studio e nella gestione dell'accesso vascolare, resta fondamentale l'esame clinico (12), che dovrebbe cominciare ancora prima del suo confezionamento (13). I polsi brachiale, radiale e ulnare devono essere validi e idonei a fornire un flusso di sangue adeguato, senza compromettere il rifornimento dei vasi della mano. Di solito, per il primo accesso si preferisce il braccio non dominante, per facilitare lo svolgimento delle attività abituali, ma deve essere privilegiata la scelta dei vasi più idonei. Una volta che l'arto è stato scelto, il paziente deve impegnarsi attivamente a mantenerne l'integrità. Ma il risparmio delle vene periferiche dovrebbe essere avviato il più precocemente possibile, non appena è scoperta la malattia renale o il diabete, e devono essere protetti ambedue gli arti superiori. I campioni di sangue devono essere prelevati dalle vene del dorso della mano. La politica di risparmio dei vasi dovrebbe essere attuata anche nei pazienti in dialisi peritoneale o nei trapiantati (14). Dopo creazione della fistola, vanno ricercati eventuali segni di ischemia alla mano o all'arto, causati da inadeguato afflusso di sangue o da una sindrome da furto. Il tempo normale di maturazione della fistola è di circa 2-4 mesi (le DOQI prevedono un tempo minimo di 4 settimane) (11). Vista la frequenza di insuccessi e la difficoltà di prevedere con certezza la data di inizio della dialisi, le fistole dovrebbero essere confezionate con un anticipo di almeno 6-12 mesi. Un esame obiettivo accurato, con ispezione, auscultazione e palpazione della fistola, dovrebbe essere eseguito almeno ogni 4-6 settimane, per evidenziare la comparsa di stenosi e prevenirne l'eventuale trombosi (5). L'accesso deve essere esaminato al di fuori della seduta dialitica, perché la presenza di aghi e cerotti e la parziale immobilizzazione dell'arto impediscono una corretta esplorazione dei vasi in corso di dialisi.

Esame della fistola arterovenosa con vasi nativi

Spesso è già possibile cogliere lo sviluppo di una stenosi con il solo esame obiettivo. All'auscultazione una FAV normale emette in sistole un soffio forte, che continua in diastole, anche se meno intenso. Alla palpazione il fremito (*thrill*) è continuo e il polso è morbido, facilmente comprimibile. Al contrario, l'auscultazione della fistola stenotica rileva un rumore aspro e sibilante in sistole e pressoché assente in diastole. La palpazione rivela un fremito ridotto e un vaso sotto tensione, con un battito di consistenza "dura". Non appena il dito procede a valle della stenosi, il polso si riduce drasticamente o addirittura scompare.

Esame della protesi

La protesi normale ha un *thrill* continuo e un polso di consistenza "morbida". Una stenosi sull'anastomosi venosa-

sa provoca un battito "a colpo d'acqua", con un *thrill* più intenso, limitato alla sistole. Per localizzare la sede della stenosi può essere utile la palpazione. Anche l'auscultazione può servire, in quanto il tono del soffio sale e diventa più acuto con il progredire della stenosi. Un soffio che si estende alla zona ascellare può essere associato a una portata della protesi più elevata e a una pervietà più duratura. Un segno clinico molto semplice per la diagnosi di stenosi, che vale anche per le FAV native, è il sanguinamento prolungato dopo rimozione degli aghi.

Malfunzionamento dell'accesso vascolare

Mancata maturazione della FAV

Il problema più importante delle fistole di recente creazione è l'incapacità di sviluppare un flusso sufficiente a supportare la dialisi o di dilatarsi in modo da consentire un'agevole incannulazione. Questa mancata maturazione si riferisce ai casi in cui la FAV non riesce ad essere utilizzata, o si chiude, entro 3 mesi dalla prima utilizzazione ed è causata da inadeguata pressione endoluminale, che impedisce l'arterializzazione della vena di scarico. La pressione può essere bassa a causa di una scarsa portata arteriosa o perché il sangue è deviato in vene collaterali. L'incidenza di insuccessi precoci sembra essere aumentata negli anni, da valori del 10-25% all'inizio degli anni '80 (15) sino al 20-50% di casistiche più recenti (8, 16). Nell'esperienza olandese di Tordoir (17) l'incidenza di insuccessi ha raggiunto il 40% delle nuove fistole radiocefaliche. Un ritardo di maturazione è frequente soprattutto nelle FAV al polso o all'avambraccio. In condizioni ottimali la prima incannulazione potrebbe avvenire già entro la seconda settimana dopo l'intervento, visto che la portata (Q_a) delle FAV native può rapidamente arrivare a 800 mL/min (18), ma l'impiego precoce resta sconsigliato. In ogni caso, il vaso può essere incannulato quando il flusso supera i 500 mL/min e la vena è apprezzabile alla palpazione (19). Begin et al (20) hanno dimostrato che a 6 settimane il flusso ematico dell'accesso era più elevato nel sesso maschile che in quello femminile (1263 ± 754 vs 852 ± 375 mL/min) e non era influenzato dall'età e dalla presenza di diabete. Un basso flusso preannuncia un fallimento a breve termine della FAV. Nello studio di Kim (18) gli accessi che andavano incontro a trombosi avevano una portata di 450 ± 214 mL/min, rispetto agli 814 ± 348 mL/min di quelli ben funzionanti. Risultati analoghi sono stati riportati da Tordoir (17) nelle fistole radiocefaliche a 7 giorni dall'intervento (Q_a rispettivamente di 524 vs 799 mL/min). Il diametro delle vene cefaliche era inferiore nelle FAV non funzionanti (1.8 vs 2.2 mm; $p < 0.04$), mentre il diametro delle arterie radiali era sovrapponibile (2.3 e 2.5 mm). Nell'esperienza di Konner (19) su oltre 2000 FAV primitive la principale causa di ritardo o assenza di

maturazione era un flusso arterioso compromesso da cattiva qualità del vaso, per lume arterioso ridotto, parete rigida e ispessita, perdita di distensibilità e, nei casi più gravi, presenza di calcificazioni. Recentemente, Kim et al (21) hanno osservato un fallimento precoce della FAV radiocefalica solo nei pazienti anziani o diabetici che presentavano iperplasia dell'intima dell'arteria radiale. Nelle FAV destinate al fallimento la vena arterializzata è difficile da palpare e l'auscultazione fornisce un soffio debole, che scompare innalzando il braccio sopra il livello del cuore; inoltre, la manovra provoca il collasso completo del vaso. Oltre all'esame clinico, può essere utile la valutazione preoperatoria dell'arteria brachiale, che è inidonea se ha un diametro < 4 mm e un flusso ematico $< 60-80$ mL/min e mostra la presenza di calcificazioni.

Anche se è pratica comune abbandonare queste fistole non funzionanti, un trattamento aggressivo consente di salvarne un'ampia percentuale. In 100 pazienti che avevano presentato un fallimento precoce della FAV, Beathard (22) ha osservato una stenosi iuxta-anastomotica nel 45% dei casi e la presenza di vene accessorie nel 46%. Dopo il tentativo di salvataggio, l'84% delle fistole maturava in modo da consentire una dialisi adeguata per almeno 90 giorni e una sopravvivenza a un anno del 68%.

Trombosi e stenosi tardive

Il fallimento tardivo si riferisce ai casi in cui la FAV si chiude dopo i primi 3 mesi di utilizzo (23). La trombosi è di gran lunga la più frequente complicanza dell'accesso vascolare ed è di solito il risultato finale di un processo caratterizzato da riduzione della portata fino all'arresto completo del circolo, con formazione di coagulo all'interno del vaso. Tra i fattori di rischio di trombosi dell'accesso sono da segnalare, secondo Grandaliano (24), l'iperparatiroidismo, l'abitudine al fumo, l'infezione da citomegalovirus e il trattamento con eritropoietina, indipendentemente dal grado di ematocrito raggiunto. Nelle FAV native, più dell'85% dei casi di trombosi è dovuto alla presenza di stenosi (25). Una stenosi dell'arteria che alimenta la fistola è abbastanza rara (26); più frequenti sono quelle iuxta-anastomotiche, che rendono conto di circa il 50% di tutte le stenosi e sono responsabili della riduzione del flusso della FAV. Stenosi più prossimali sono localizzate nelle aree di inserzione degli aghi o nei segmenti venosi prossimali del braccio, che provocano aumento della pressione all'interno della FAV (27). Le situazioni più difficili si manifestano con stenosi della succlavia o in sede ancora più centrale. In questi casi, l'edema è il segno clinico principale. Secondo Clark (28) la sede prevalente della stenosi è il tratto iniziale della vena (39%), meno frequentemente l'arteria (8%), l'anastomosi arterovenosa (8%), il tratto intermedio (29%), il tratto distale (3%) e il sistema venoso centrale (13%). Le stenosi sul tratto iniziale della vena sono probabilmente causate dal trauma in corso di inter-

vento chirurgico e/o dall'estrema turbolenza del flusso ematico in quella sede. Brevi stenosi situate entro il segmento centrale del vaso possono essere la conseguenza di incannulazioni precedenti la creazione della fistola. Stenosi multiple o più estese possono riflettere reazioni fibrotiche della parete del vaso alle incannulazioni ripetute in corso di dialisi (29).

Il prevalente impiego di vene superficiali fa sì che dopo la trombosi si apprezzi all'esame obiettivo un segmento di vena fibroso e stenotico. Le vene cefaliche o basiliche superficializzate, generalmente prive di rami collaterali, appaiono trombizzate sino alla loro confluenza con le vene brachiali o ascellari, mentre quelle dell'avambraccio di solito sono occluse soltanto fino al primo ramo collaterale (29).

Nelle protesi le stenosi del versante arterioso e del tratto intermedio sono abbastanza rare. La grande maggioranza di esse si chiude per una progressiva stenosi dell'anastomosi venosa, dovuta alla lesione traumatica dell'endotelio e della parete della vena, all'incompatibilità di calibro tra protesi e vena e alla turbolenza del flusso. La diagnosi clinica di trombosi si basa sull'assenza di vibrazione e di soffio. La localizzazione clinica preoperatoria della stenosi responsabile della trombosi non è però semplice, perché l'anastomosi arteriosa e quella venosa della protesi sono inglobate in abbondante tessuto fibroso, che impedisce di identificarle con la palpazione (29).

Test di verifica

1) Qual è la prevalenza di FAV native in Europa?

- a. Inferiore al 25%
- b. Superiore al 50%
- c. Compresa tra 25% e 50%
- d. Compresa tra 65 e 90%
- e. Maggiore del 90%.

2) Le DOQI prevedono un tempo minimo di maturazione delle FAV di:

- a. 2 settimane
- b. 1 mese
- c. 2 - 4 mesi
- d. 6 mesi
- e. 6 - 12 mesi.

3) All'esame clinico di una FAV stenotica si apprezza:

- a. Un rumore forte sisto-diastolico prolungato
- b. Un rumore acuto e fischiante in sistole, assente in diastole
- c. Un thrill continuo con polso morbido
- d. Un thrill debole, lontano, sisto-diastolico
- e. Un rumore debole in sistole, che non si modifica in diastole.

4) Un basso flusso ematico è sintomo premonitore di fallimento precoce delle FAV. Qual è il valore limite?

- a. 300 mL/min

- b. 450 mL/min
- c. 700 mL/min
- d. 800 mL/min
- e. 1000 mL/min.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Monitoraggio dell'accesso

Il processo che porta dalla riduzione di calibro del vaso alla stenosi e alla trombosi si presta a numerose opportunità di monitoraggio e sorveglianza del deterioramento funzionale della FAV o della protesi (Tab. I).

Misurazione del ricircolo dell'urea (UR)

Per evidenziare la presenza di stenosi o ipoafflusso della FAV è da tempo utilizzata la misurazione del ricircolo dell'urea (30). Il metodo più semplice è quello che si basa sulla determinazione dell'urea con campionamento dai 2 aghi (31) (Tab. II). Il metodo a 3 aghi non deve più essere utilizzato, dopo le acquisizioni sul ricircolo cardiopolmonare e sulla cinetica del soluto. Il ricircolo è uguale a zero nell'accesso ben funzionante, come avviene nella maggior parte dei casi. Valori ripetutamente elevati (>10%) suggeriscono di ricorrere all'indagine angiografica. La tecnica è tuttavia sempre meno utilizzata, per mancanza di riproducibilità e affidabilità (32), dovuta al disequilibrio tra i compartimenti corporei, al ricircolo cardiopolmonare e a errori nella determinazione dell'urea, ed è stata sostituita dai nuovi metodi di misurazione con diluizione dell'indicatore (vedi oltre). Inoltre, la rilevazione non fornisce un risultato immediato e richiede il prelievo di più campioni di sangue e la momentanea interruzione della seduta dialitica. La valutazione del ricircolo è comunque utile, perché consente di accertare se la direzione del flusso e la posizione degli aghi sono corrette. Questo vale soprattutto per le fistole native, che possono avere configurazioni insolite, che ne rendono difficile la valutazione funzionale. Per esempio, una fistola che possieda due rami, uno dei quali stenotico, può avere un ricircolo se gli aghi sono posizionati nel ramo stenotico (33).

Misurazione della pressione venosa

La misurazione della pressione venosa (PV) come metodo per evidenziare una disfunzione dell'accesso è stata descritta per la prima volta da Schwab (34) in uno studio che correlava la pressione nel gocciolatore venoso con i reperti della flebografia. I pazienti con pressione venosa elevata sottoposti a flebografia e a intervento avevano una frequenza di trombosi simile a quelli con pressioni venose

TABELLA I - METODI PER LA DIAGNOSI DI STENOSI DELL'ACCESSO

Ricircolo dell'accesso
 Test dell'urea
 Metodi di diluizione dell'indicatore
 Misurazione della pressione venosa
 Dinamica
 Statica
 Misurazione del flusso ematico
 Metodi di diluizione dell'indicatore
 Ecodoppler
 Risonanza magnetica
 Diagnostica per immagini
 Esame ecografico
 Angiografia
 Ecografia intravascolare

TABELLA II - TEST DEL RICIRCOLO DELL'UREA

1. In assenza di ultrafiltrazione, prelevare campioni di sangue dalla linea arteriosa (A) e da quella venosa (V)
2. Ridurre la velocità della pompa sangue a 120 mL/min per 10 secondi per svuotare la linea arteriosa dal sangue ricircolato
3. Arrestare la pompa sangue e pinzare la linea arteriosa al di sopra del punto di prelievo
4. Prelevare un campione di sangue dalla linea arteriosa (S)
5. Spinzare la linea arteriosa e riprendere la dialisi
6. Misurare i livelli di azoto ureico nei tre campioni
7. Calcolare il ricircolo dell'urea (UR): $UR(\%) = 100(S-A)/(S-V)$
8. Se l'UR è >10%, eseguire l'angiografia o l'ecografia.

Modificato da Kapoian et al (31)

normali. I soggetti con pressioni venose elevate non sottoposti a intervento avevano un'incidenza di trombosi 10 volte maggiore.

La pressione venosa dinamica si rileva a pompa sangue in azione. Una PV che superi il valore di 125 mmHg per 3 dialisi consecutive (con aghi 15G e un flusso ematico $[Q_b]$ di 200 mL/min) è suggestiva per una stenosi >50%. La pressione venosa dinamica è però legata al posizionamento degli aghi, alla loro differenza di calibro e alla variabilità della pressione venosa sistemica (35). Per evitare questi problemi, Besarab et al (36) hanno valutato l'accuratezza predittiva della pressione venosa statica, misurata a Q_b uguale a 0 mL/min (Tab. III). Esprimendo il valore di pressione venosa a flusso zero (PV_0) in rapporto al valore di pressione sistolica sistemica, risultati superiori a 0.4 avevano un valore predittivo positivo e negativo di evidenziare una stenosi della protesi >50% rispettivamente del

TABELLA III - MISURAZIONE DELLA PRESSIONE VENOSA STATICA

1. Stabilire il valore di pressione basale, dopo che si è iniziato a usare l'accesso
2. Confermare che il valore zero del manometro di pressione venosa sia calibrato correttamente
3. Misurare la pressione arteriosa media (PAM, mmHg) sul braccio controllato all'accesso
4. Arrestare la pompa sangue e, per eliminare l'influenza dell'ultrafiltrazione, pinzare la linea venosa appena sopra (in direzione centripeta) il gocciolatore venoso
5. Aspettare 30-40 secondi, verificare che la pressione venosa del gocciolatore (PV_g) sia stabile e registrare il valore
6. Spinzare la linea venosa e riaccendere la pompa sangue
7. Il (PV_g) sottostima la pressione intra-accesso (PV_{ia}), perché il gocciolatore è posizionato più in alto dell'accesso. La (PV_{ia}) è espressa dalla seguente equazione: $(PV_{ia}) = (PV_g) + (0.35 \hat{H} + 3.4)$, dove \hat{H} è la differenza di livello (cm) tra il braccio del paziente e il livello del gocciolatore
8. La PV normalizzata è $= (PV_{ia})/PAM$
9. Se la PV normalizzata è $\times 0.5$ per più di due settimane consecutive, è suggestiva la presenza di una stenosi $\times 50\%$ ed è indicata l'angiografia o l'ecografia.

Modificata da Besarab et al (36)

92% e dell'84%. Usando questo criterio per il riferimento al chirurgo, si otteneva una riduzione dell'incidenza di trombosi del 79%.

Questi risultati incoraggianti non sono stati però confermati da altri autori. Secondo Dember (37), un rapporto di pressione venosa statica >0.4 ha una sensibilità solo del 73% e una specificità di incidenza di trombosi a un mese del 47%. Questi valori indicano che la riduzione delle trombosi con una politica di correzione chirurgica elettiva delle stenosi si ottiene al costo di eseguire l'intervento in pazienti che possono non trarne beneficio.

Uno studio prospettico osservazionale (38) ha valutato il valore predittivo della misura della pressione venosa a un Q_b di 50 mL/min. Rapporti superiori a 0.6 erano predittivi di trombosi con una sensibilità dell'88%, una specificità del 97%, un valore predittivo positivo del 90% e un predittivo negativo del 96%.

La misurazione della pressione venosa ha il vantaggio di non richiedere apparecchiature costose o un eccessivo impegno da parte del personale. Tuttavia, anche se il metodo si è dimostrato efficace nelle protesi, risultati molto meno favorevoli sono stati ottenuti nelle fistole arterovenose native, dove la frequente presenza di vasi collaterali non consente aumenti di pressione all'interno dell'accesso proporzionali all'entità della stenosi (39). In un'esperienza italiana (40) su 25 pazienti portatori di FAV la misurazione

ripetuta delle pressioni statiche per una durata di 6 mesi non ha mostrato alcuna correlazione, né con le stenosi emodinamicamente significative, né con la portata dell'accesso (Q_a). Per questo motivo, le K/DOQI raccomandano la misurazione settimanale delle pressioni venose soltanto negli accessi protesici. Tuttavia, anche nelle protesi la misura della pressione venosa è significativa soltanto se le stenosi riguardano l'anastomosi venosa, mentre può essere inaffidabile in presenza di stenosi sul versante arterioso o nel tratto intermedio.

Misurazione della portata dell'accesso

Quando l'accesso smette di funzionare, il flusso ematico (Q_a) scende a zero. Prima che questo accada, vi è in genere un periodo di tempo caratterizzato da una bassa portata. L'identificazione precoce della riduzione del Q_a potrebbe evitare la perdita dell'accesso. L'ipotesi è supportata da studi sperimentali che indicano che la vita dell'accesso è strettamente correlata al flusso ematico, soprattutto nel caso delle protesi. Wang et al (41) non hanno osservato chiusure della protesi nel mese successivo alla misurazione, se il flusso ematico era >800 mL/min, mentre più del 75% si chiudeva entro il mese che seguiva a una misurazione <300 mL/min. Numerosi studi retrospettivi hanno dimostrato un allungamento dei tempi di sopravvivenza della protesi in seguito al monitoraggio dei flussi (42, 43). Nelle protesi un $Q_a <600$ mL/min o una riduzione del Q_a (OQ_a) del 20-25% può indicare la presenza di stenosi, con aumento del rischio di trombosi (42, 44).

Tuttavia, l'accuratezza del Q_a nel predire la trombosi è influenzata da numerose variabili, come risulta dalla seguente equazione (45):

$$Q_a = (PAM - PVC)/R$$

dove PAM è la pressione arteriosa media, PVC è la pressione venosa centrale ed R la resistenza del circuito vascolare. Per questo motivo, Q_a è sensibile non solo all'aumento della resistenza vascolare indotto dalla stenosi, ma anche a variazioni di PAM, PVC e resistenza dell'arteria e della vena. DeSoto et al (46) hanno recentemente dimostrato in corso di dialisi variazioni di PAM di oltre il 40%, addirittura già a partire dall'inizio della seduta (13). Ogni metodo di misurazione del flusso eseguito durante la dialisi è influenzato da queste variazioni di PAM, ma Rehman (47), in misurazioni seriate del Q_a in corso di dialisi in 20 pazienti con PTFE e 12 con FAV, ha osservato una correlazione significativa tra PAM e Q_a solo dopo 90 minuti di dialisi, con una riduzione dell'8% del Q_a per ogni caduta di PAM del 10%.

Nel tentativo di migliorare la riproducibilità della misurazione, sono stati raccomandati la correzione per la pressione arteriosa (PAM, Q_a/PAM o PAM/Q_a , vale a dire la resistenza dell'accesso) (48, 49), la rilevazione della riduzione del Q_a nel tempo (è Q_a) invece di misurazioni puntiformi e l'esecuzione del test nella fase iniziale della seduta

o sempre alla stessa ora di dialisi (47).

È anche da tener presente che gran parte dell'esperienza con la misurazione del Q_a è stata acquisita con le protesi in PTFE e che i criteri per valutare le funzioni dell'accesso sono meno ben definiti nelle fistole native, che sono state oggetto di studio in un numero limitato di lavori (42, 50-52).

Pur con queste limitazioni, la misurazione del Q_a è il metodo attualmente più indicato per evidenziare la presenza di stenosi e predire la comparsa di trombosi (11). La preferenza si basa sul principio che un basso Q_a è la più importante causa immediata di trombosi. I metodi più utilizzati per la misurazione del flusso ematico dell'accesso sono le tecniche di diluizione dell'indicatore e quelle ecografiche.

Test di verifica

1) La valutazione della pressione venosa dinamica nella funzionalità dell'accesso vascolare:

- Va eseguita con aghi 16G e Q_b di 300 mL/min
- Va eseguita con aghi 15G e Q_b di 300 mL/min
- Va eseguita con aghi 16G e Q_b di 200 mL/min
- Se > 200 mmHg per 3 dialisi consecutive è predittiva di stenosi $> 50\%$
- Se >125 mmHg per 3 dialisi consecutive è predittiva di stenosi $> 50\%$.

2) La riduzione della portata dell'accesso vascolare:

- Si associa a un aumento lineare del rischio di chiusura
- Si associa a un aumento esponenziale di chiusura
- Non è associato a un aumento del rischio di chiusura
- Correla con la durata dell'accesso
- Non è un marker di disfunzione nelle fistole native.

3) La valutazione della portata dell'accesso con la metodica della diluizione ad ultrasuoni è influenzata:

- Della posizione degli aghi
- Della pressione arteriosa media
- Della pressione venosa del circuito extracorporeo
- Dal momento di esecuzione della seduta dialitica
- Dal tipo di accesso.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Metodi di misurazione della portata dell'accesso basati sulla diluizione dell'indicatore

Diluizione a ultrasuoni (UD)

Krivitszki (53) ha presentato e validato nel 1995 il metodo della diluizione a ultrasuoni (UD), che è attualmente la

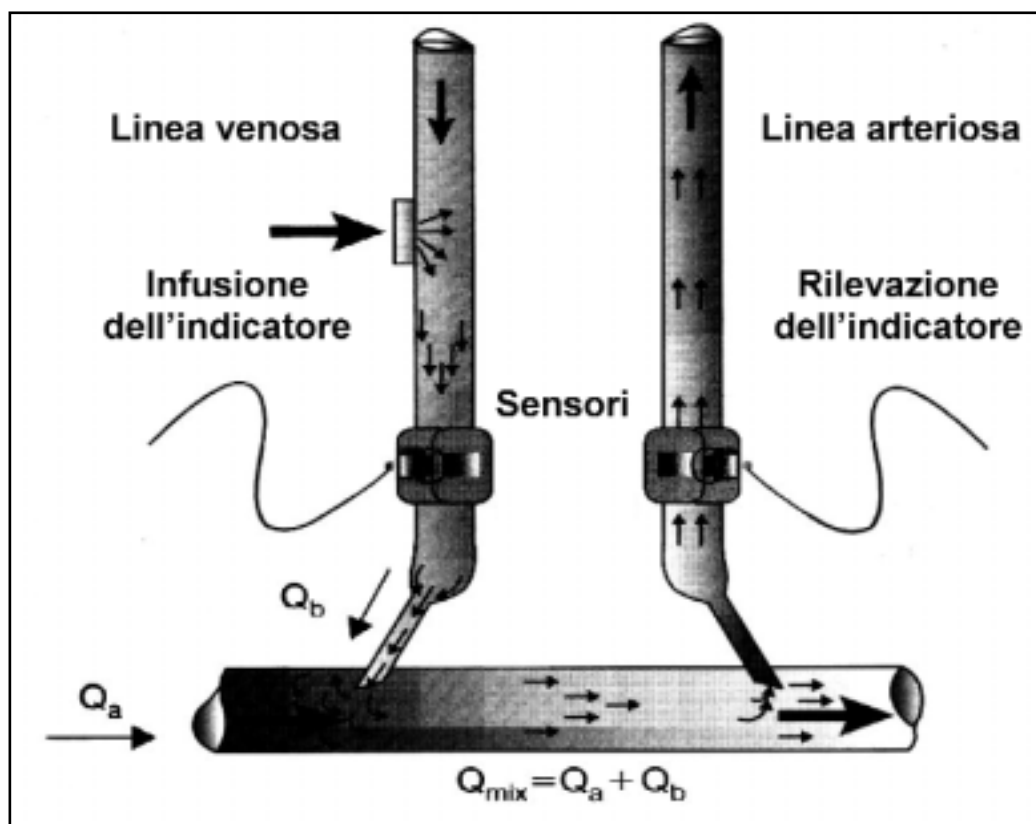


Fig. 1 - Misurazione della portata ematica dell'accesso con la tecnica della diluizione degli ultrasuoni. Illustrazione schematica dell'inversione delle linee ematiche del circuito extracorporeo. Q_a = flusso ematico dell'accesso; Q_b = flusso ematico del circuito extracorporeo; Q_{mix} = somma dell'insieme di flusso ematico dell'accesso e flusso ematico del circuito.

tecnica di riferimento per la misurazione della portata dell'accesso vascolare. Il metodo utilizza il principio della diluizione dell'indicatore, in questo caso la velocità degli ultrasuoni. Due sensori (uno arterioso e uno venoso), collegati a un monitor Transonic HD01/HD02, sono applicati alle linee del circuito ematico, che devono essere invertite. Con un flusso sangue (Q_b) di 300 mL/min, in assenza di ultrafiltrazione, si inietta un bolo di soluzione fisiologica nella linea venosa. L'inversione delle linee permette all'indicatore di mescolarsi con il sangue dell'accesso e di rientrare in parte nel circuito ematico tramite la linea arteriosa (Fig. 1). La formula per calcolare il flusso dell'accesso (Q_a) utilizza il rapporto tra il Q_a e il ricircolo (R) indotto dall'inversione delle linee: $Q_a = Q_b (1-R)/R$

L'esame è di facile esecuzione, perché il risultato è immediato e affidabile, indipendente dall'operatore e ottenibile in pochi minuti. Gli inconvenienti più importanti sono la necessità di invertire le linee durante la dialisi e il costo elevato dell'apparecchiatura. Un'altra causa d'errore, con sovrastima del flusso, può essere la mescolanza incompleta dell'indicatore in caso di ectasia del vaso (10% dei casi), mentre una sottostima del flusso ematico può derivare dalla divisione precoce della vena fistolizzata (4% dei casi), se l'ago non è posizionato lungo il tratto comune (54).

A partire dal 1995 sono stati pubblicati più di 100 lavori che hanno valutato l'accuratezza, il valore prognostico e l'impatto economico del metodo UD (55).

In uno dei più ampi studi prospettici con la UD (56) su 172 accessi in PTFE, un flusso ematico <650 mL/min era associato a rischio relativo di trombosi di 1.67 entro 12 settimane. Con un flusso <300 mL/min, il rischio relativo aumentava a 2.39.

Tuttavia, non tutti gli autori hanno riscontrato un'associazione tra bassa portata e aumento dell'incidenza di trombosi della protesi. In uno studio prospettico (57) con misurazioni puntiformi non è stata trovata alcuna differenza di flusso ematico tra i soggetti che andavano incontro a trombosi e quelli che continuavano ad avere un accesso funzionante.

In misurazioni ripetute, una riduzione progressiva del flusso ematico dovrebbe indicare un peggioramento della stenosi e preannunciare l'imminenza della trombosi. Valutazioni seriate del Q_a , a distanza di 6 mesi l'una dall'altra, hanno evidenziato che gli accessi che andavano incontro a trombosi avevano una diminuzione del Q_a del 20% nei primi 6 mesi e del 40% nei 6 mesi successivi. Se si prendevano come riferimento gli accessi che mantenevano un flusso ematico costante, una riduzione del 25% a 12 settimane di osservazione era associata ad aumento di 7 volte del rischio di trombosi, mentre una del 50% anticipava un rischio 35 volte maggiore (58). Tuttavia, altri autori non hanno osservato una maggiore predittività di trombosi con la rilevazione di Q_a in misurazioni ripetute ogni mese rispetto a una singola misurazione di basso Q_a (59).

Per valutare l'affidabilità della UD anche nelle FAV native è stato condotto in Canada uno studio prospettico osservazionale su 177 pazienti (50). Il Q_a è stato misurato ogni due mesi per un totale di 1355 mesi di osservazione. All'angiografia è stata confermata una stenosi nell'81% dei casi che avevano un $Q_a < 500$ mL/min e nel 40% di quelli che presentavano un $CO_a < 20\%$ rispetto al basale. L'angioplastica percutanea (PTA) è stata efficace nel 93% dei casi, con passaggio del Q_a medio da 303 ± 154 mL/min a 602 ± 220 ($p < 0.0001$).

I risultati dimostrano che l'UD è in grado di evidenziare stenosi subcliniche anche nelle FAV e che la maggior parte delle lesioni può essere corretta dalla PTA. Mantenendo il monitoraggio anche dopo la correzione della prima stenosi, il valore predittivo di ristrenosi di un $Q_a < 500$ mL/min è risultato ugualmente soddisfacente (73% vs 76%) (51).

Un recente studio italiano (52) su 120 pazienti portatori di FAV native (91 distali e 29 prossimali) ha dimostrato con la tecnica UD un'elevata capacità diagnostica delle determinazioni di Q_a , $\hat{e}Q_a$ e Q_a/PAM , con AUC (aree sotto la curva) sovrapponibili all'analisi ROC (*Receiver Operating Characteristic*) (rispettivamente 0.96, 0.95 e 0.91) e coefficienti di variabilità dell'8.2% per la PAM, del 7.9% del Q_a e dell'11.2% di Q_a/PAM . La soglia ottimale di sensibilità per la stenosi era un $Q_a < 750$ mL/min per le FAV radiali e < 1000 mL/min per le prossimali. Il Q_a era il miglior indice predittivo di trombosi imminente, con una soglia ottimale < 300 mL/min.

In base ai risultati ottenuti in questi ultimi studi è possibile affermare che la misurazione del Q_a con la tecnica di diluizione a ultrasuoni è riproducibile e altamente affidabile nell'evidenziare la presenza di stenosi e nel predire la comparsa di trombosi anche nelle FAV native dell'avambraccio.

Altri metodi con diluizione dell'indicatore

La teoria di Krivitzski (53) è stata applicata a numerose tecniche (35) che misurano il ricircolo dell'accesso ottenuto con l'inversione delle linee ematiche: otticodiluizione, otticodiluizione da ultrafiltrazione, diluizione della conducibilità, termidiluizione. Recentemente, sono state introdotte tecnologie che non richiedono l'inversione delle linee: otticodiluizione transcutanea (TQA), test dell'infusione di glucosio, Doppler a flusso variabile.

Variazione dell'ematokrito (otticodiluizione)

La tecnica di diluizione dell'ematokrito si basa sul monitoraggio continuo dell'ematokrito con l'impiego di un sensore ottico. Il flusso ematico è calcolato da un monitor (Crit-Line III, Hemametrics) collegato a sensori applicati sul circuito extracorporeo dopo infusione di un bolo di

fisiologica a linee invertite. La tecnica però si basa sul Q_b dell'apparecchiatura di dialisi, che può essere inaffidabile e può determinare errori nel calcolo del flusso ematico. Per ovviare a questo inconveniente è stata proposta l'adozione di un bolo di sangue ad alto ematokrito prodotto da ultrafiltrazione massimale (otticodiluizione da ultrafiltrazione) per circa 4 minuti (60). Il Crit-Line III è in grado di rilevare le variazioni di ematokrito sulla linea arteriosa, con misurazioni a linee in posizione normale e invertita. Questa variante della tecnica di otticodiluizione ha il vantaggio di non richiedere boli di fisiologica, né di misurare con precisione il Q_b del circuito di dialisi, ma necessita di un tempo piuttosto lungo (20 minuti) e, come tutte le tecniche di diluizione dell'indicatore, richiede l'inversione delle linee ematiche (61). Roca-Tey et al (62) in 50 pazienti in emodialisi (90% FAV e 10% protesi) hanno rilevato un Q_a medio di 1147 ± 511 mL/min e un coefficiente mediano di variazione del 4.2%. Tutti gli 11 pazienti il cui Q_a mediano era < 700 mL/min mostravano all'angiografia una stenosi arteriosa o venosa ($> 80\%$ in 10 e $= 50\%$ in 1).

Misurazione transcutanea della variazione dell'ematokrito (otticodiluizione transcutanea, TQA)

La disponibilità di uno strumento transcutaneo (TQA Sensor Pad; HemaMetrics), che adatta il principio della diluizione dell'ematokrito al sangue che scorre nel sottocute, ha aperto nuove possibilità di misurare il Q_a direttamente sul braccio del paziente, anche al di fuori della dialisi (63). Il sensore ottico, costituito da un diodo che emette il segnale luminoso e da una fotocamera, è posizionato sull'accesso, distalmente alla sede di incannulazione. L'iniezione di un bolo di 20 mL di fisiologica riduce l'ematokrito del sangue che scorre al di sotto del sensore; il flusso dell'accesso è calcolato utilizzando il principio della diluizione dell'indicatore (53). La tecnica correla bene con la diluizione a ultrasuoni, non necessita di inversione delle linee di dialisi ed è indipendente dal flusso ematico del circuito di dialisi. Inoltre, le misurazioni possono essere eseguite al di fuori della dialisi. Deve essere però posta la massima attenzione a iniettare correttamente la soluzione fisiologica e a posizionare con precisione il sensore sull'accesso.

von Albertini et al (64) hanno riportato che le variazioni mensili di Q_a ottenute con il metodo TQA sono sovrapponibili a quelle della diluizione a ultrasuoni. La riproducibilità delle misurazioni era eccellente, con un coefficiente di variazione dell'8%. Ronco et al (65) hanno dimostrato che i valori di Q_a determinati in 18 pazienti con FAV native non differivano tra prima e dopo dialisi (rispettivamente, 780 ± 312 vs 919 ± 411 mL/min). Besarab et al (66) hanno recentemente evidenziato in uno studio pilota su 5 pazienti che i valori di Q_a con la tecnica TQA erano più alti del $16 \pm 47\%$ di quelli ottenuti con la diluizione da ultrafiltrazione o ultrasuoni.

Variazione della conducibilità

Il metodo, basato sulla diluizione dell'indicatore con linee invertite, utilizza il principio della rilevazione delle differenze di conducibilità. Lo strumento (Hemodynamic Monitor, Gambro Healthcare) consiste di un sensore non invasivo applicato sulle linee del circuito ematico.

L'iniezione di un bolo di salina ipertonica al 24% nella linea venosa modifica l'impedenza elettrica del sangue. Nella posizione invertita delle linee, il bolo oltrepassa il primo sensore ed entra nel vaso, dove si mescola con il sangue dell'accesso. La variazione di conducibilità è rilevata dal secondo sensore quando rientra nella linea arteriosa. Partendo dal Q_b del dializzatore, è possibile calcolare il flusso ematico dell'accesso. La misurazione del Q_a con questo metodo mostra una buona correlazione con la diluizione a ultrasuoni (67), ma dipende anch'essa dall'accuratezza del Q_b e richiede l'inversione temporanea delle linee ematiche.

Una tecnologia analoga è utilizzata per misurare il flusso ematico dell'accesso dall'*On-Line Clearance Monitor* (OLC, Fresenius Medical Care) e dal *Diascan Clearance Monitor* (Hospal Dasco, Medolla). La tecnica fa un uso ingegnoso delle variazioni di conduttività del dialisato a linee invertite (68). Due sensori di impedenza elettrica sono applicati alle linee del dialisato. Una variazione della concentrazione di sodio (e della conducibilità) del dialisato induce una corrispondente variazione della concentrazione di sodio nel sangue che attraversa il dializzatore. Il sangue venoso ad alta concentrazione di sodio portato dalla linea venosa si mescola con il sangue dell'accesso e rientra nella linea arteriosa, attivando i sensori di impedenza elettrica posti sulla linea del dialisato. Il flusso ematico dell'accesso può essere calcolato dai valori di *dialysance* ottenuti a linee normali e invertite, con una formula teoricamente simile a quella utilizzata per la diluizione a ultrasuoni (53). Un confronto del flusso eseguito con Diascan e Transonic ha evidenziato una differenza di 44 ± 661 mL/min ($9 \pm 70\%$) tra i due metodi in 19 pazienti (69).

Termodiluzione

La tecnica, eseguita con il Blood Temperature Monitor (BTM, Fresenius), si basa sull'invio di un bolo di sangue a 35°C ottenuto riducendo la temperatura del dialisato. Nella posizione a linee invertite il sangue più freddo ricircola nella linea arteriosa ed è rilevato da un sensore termico. Il flusso ematico dell'accesso è calcolato con una formula analoga a quella della diluizione a ultrasuoni (53) partendo dal flusso ematico nel dializzatore. Dal momento che la durata del bolo dura alcuni minuti, il ricircolo indotto artificialmente si sovrappone a quello cardiopolmonare (RCP), introducendo una potenziale fonte di errore nel calcolo del flusso ematico. Una seconda misurazione a linee in posizione normale serve a compensare il RCP.

In uno studio su 56 pazienti (70), il metodo della termodiluzione ha dato, a un flusso di 500 mL/min, un limite di confidenza di ± 70 mL/min, che cresceva man mano che il flusso ematico aumentava. La limitata sensibilità della tecnica ai valori più elevati di flusso non consente un'accurata determinazione di una riduzione del 20-25% di flusso ematico, come raccomandano le linee guida K/DOQI.

Test della pompa di glucosio (GPT)

Un metodo di misurazione del flusso ematico semplice e a basso costo, alternativo alle altre tecniche di diluizione dell'indicatore e all'ecodoppler, è il GPT, recentemente proposto da Magnasco (71). Il metodo si basa sulla diluizione di una soluzione ipertonica di glucosio infusa direttamente nell'accesso per mezzo di una pompa a una velocità di 25 mL/min. Sono eseguiti prelievi di sangue per la misurazione del glucosio prima e durante l'infusione. Il GPT è stato validato in vivo da Ram (72) su 33 pazienti (25 PTFE e 8 FAV) con un confronto con l'UD. Il Q_a medio è risultato 1413 mL/min con l'UD e 1496 mL/min con il GPT ($p=\text{ns}$), con una buona correlazione ($r=0.90$) tra le metodiche e un coefficiente di variabilità di 6.4% per l'UD e di 9.6% per il GPT. Il GPT può essere vantaggioso rispetto all'UD per il basso costo del materiale e per la possibilità di eseguire l'esame in qualsiasi momento, anche prima della dialisi, evitando le variazioni emodinamiche intradialitiche e l'inversione delle linee ematiche. A sfavore giocano la complessità della procedura, che richiede un operatore ben addestrato, e la durata della rilevazione.

Tecniche ecografiche

L'ecodoppler può dare risultati sovrapponibili, se non addirittura migliori, rispetto all'arteriografia, ritenuta lo standard di riferimento per la valutazione delle anomalie dell'accesso per emodialisi, perché è in grado di fornire, oltre agli aspetti anatomici, anche dati fisiologici riguardanti la funzione dell'accesso. In effetti, la sola ricerca morfologica delle stenosi non sembra essere un metodo efficace di prevenzione delle trombosi. Pazienti con stenosi del 50%, evidenziate all'ecografia, e randomizzati all'osservazione o all'angiografia, non mostravano alcuna differenza di pervietà a 6-12 mesi (73). Molti autori hanno invece osservato con l'ecodoppler una stretta correlazione tra rischio di trombosi e riduzione del flusso ematico (74).

Secondo le K/DOQI le tecniche ecografiche sono idonee al monitoraggio e alla sorveglianza della funzione dell'accesso, alla diagnosi delle complicanze, all'esame preoperatorio delle arterie e delle vene dell'arto per identificare le sedi più idonee alla costruzione della fistola e a indirizzare la terapia interventistica e verificarne l'efficacia (75). In effetti, l'ecodoppler è una tecnica mobile e non invasiva,

che non richiede l'uso di mezzo di contrasto, ma il soddisfacimento di alcuni requisiti essenziali può renderne complessa l'esecuzione. Per prima cosa, è necessaria la misurazione della sezione trasversa del lume del vaso. Eventuali imprecisioni, anche minime, possono alterare fortemente il calcolo della portata, visto che l'area varia in base al quadrato del raggio. Inoltre, per calcolare la velocità del flusso è richiesta una precisa conoscenza dell'angolo del fascio del segnale Doppler, che può costituire una potenziale fonte di errore. Infine, una valutazione ecografica non è praticabile in corso di dialisi. Per questo motivo, l'esame ecografico dell'accesso si è dimostrato molto più utile nella valutazione di pazienti con sospetta disfunzione, che nella ricerca sistematica di alterazioni in prima istanza.

L'accuratezza dell'ecodoppler dipende da numerosi fattori, tra cui l'abilità e l'esperienza dell'operatore, l'anatomia dell'accesso e le proprietà e le caratteristiche dell'apparecchiatura. Sono ora disponibili sistemi ad alta risoluzione, che consentono di identificare piccole strutture, come valvole venose, piccoli aneurismi e anche segni di punture inferiori a un mm di diametro. L'accuratezza è migliorata con l'introduzione di sonde più sofisticate e l'uso del colore per stabilire la direzione del flusso.

Gli algoritmi per il calcolo della portata variano a seconda del tipo di apparecchiatura disponibile. Algoritmi differenti possono portare a risultati parzialmente diversi (76) e questo fatto deve essere tenuto presente quando si confrontano risultati di apparecchiature o di metodi di misurazione del flusso differenti o quando si sviluppano protocolli clinici.

Tra la fine degli anni '80 e l'inizio degli anni '90 numerosi gruppi hanno documentato la capacità dell'ecodoppler di definire con precisione l'anatomia dell'accesso e di evidenziarne le anomalie. Tordoir et al (77) hanno confrontato le immagini di 64 accessi esaminati con l'ecocolordoppler e l'angiografia. Una stenosi significativa è stata evidenziata all'ecocolordoppler nelle protesi in PTFE con un'accuratezza dell'86%, una sensibilità del 91% e una specificità dell'84%; nelle FAV native con un'accuratezza dell'81%, una sensibilità del 79% e una specificità dell'81%.

Sands e Miranda (78) hanno studiato con ecodoppler 56 pazienti con FAV e 97 con PTFE. Una revisione elettiva dell'accesso ha comportato una minor incidenza di trombosi (0.5/paziente/anno vs 4.8/paziente/anno nelle FAV; 1/paziente/anno vs 3.56/paziente/anno nelle protesi) e una maggiore sopravvivenza (998 vs 357 giorni per le FAV; 1023 vs 698 giorni nelle protesi) rispetto a quelli sottoposti a intervento dopo un evento trombotico. Le calcificazioni arteriose dei dializzati da lunga data (9% dei casi) possono essere fonte di errore, perché è difficile apprezzare all'ecografia il diametro dell'arteria (54).

L'ecografia intravascolare (IVUS) è una nuova tecnica che consente la visualizzazione del lume vascolare e delle

pareti del vaso in sezione trasversa e la valutazione quantitativa delle lesioni stenotiche e delle modificazioni ottenute con l'angioplastica. Uno studio (79) su 63 stenosi della FAV nativa in 40 pazienti in emodialisi ha classificato la placca delle lesioni stenotiche come morbida nel 58% dei casi, dura nell'8%, mista nel 32% e calcifica nel 2%. Dopo angioplastica ha evidenziato fratture nel 71% dei casi e una dilatazione della sezione del lume del vaso di circa 3 volte (da 3.8 a 11.1 mm²).

Gli attuali sistemi ecografici richiedono un operatore esperto, con un notevole aggravio dei costi (73), che rende improponibile un utilizzo dell'ecodoppler per un monitoraggio sistematico della portata dell'accesso. È stata di recente proposta una nuova tecnologia ecodoppler, che misura direttamente il flusso ematico senza la necessità di un operatore specializzato e che non è influenzata dalle modificazioni di PAM indotte dalla dialisi, con costi notevolmente inferiori (80). I primi risultati con un limitato numero di soggetti portatori di PTFE hanno mostrato una buona correlazione con quelli attualmente disponibili, con una minor variabilità delle misurazioni.

Doppler a flusso variabile (DVF)

È stato recentemente descritto un altro metodo di misura del flusso ematico basato sul segnale Doppler. La pompa di dialisi induce una variazione di flusso ematico tra gli aghi arterioso e venoso, modificando il corrispondente segnale Doppler tra i due aghi. Il Doppler a flusso variabile usa questa variazione di segnale per stabilire la portata dell'accesso senza ricorrere all'immagine ecografica e senza inversione delle linee (81). Il DVF corregge il proprio segnale dalla varianza dell'angolo del fascio di ultrasuoni ed è protetto da questa potenziale fonte di errore. Il metodo è più accurato a basse portate, che sono anche quelle più a rischio di trombosi. La tecnica è riproducibile e fornisce risultati analoghi a quelli dell'ecodoppler e della diluizione a ultrasuoni. La tecnica può essere eseguita con i tradizionali strumenti Doppler e non sono attualmente disponibili in commercio apparecchiature specificatamente dedicate.

Confronto tra metodiche di misura del flusso ematico

Un recente studio di Lopot (82) ha confrontato i risultati ottenuti nella misurazione del flusso ematico con la diluizione a ultrasuoni (UD), presa come riferimento, l'ecodoppler (ED), la termodiluizione (TD), l'otticodiluizione (OD), l'otticodiluizione da ultrafiltrazione (ODU), l'otticodiluizione transcutanea (TQA). Un'elevata riproducibilità dei risultati ottenuti ($r=0.97$) è stata osservata con l'UD sia a Q_b uguali, sia a Q_b diversi, che ne giustifica la

scelta come metodica di riferimento. Una riproducibilità leggermente inferiore è stata riscontrata per la TD a Q_b uguali ($r=0.92$) o diversi ($r=0.85$). Un'elevata correlazione ($r=0.95$) con la UD rende la TD un'alternativa clinica affidabile. Tuttavia, con la TD, l'uso della formula di Krivitski (53) (che misura il ricircolo totale, cioè la somma del ricircolo nell'accesso e quello cardiopolmonare) porta a una sottostima del Q_a , che aumenta progressivamente a partire da valori di circa 600 mL/min. Una buona correlazione con la UD, anche se con una dispersione significativa ($r=0.89$), è stata osservata tra i risultati ottenuti con ED e UD. I risultati meno riproducibili, a uguale Q_b ($r=0.64$), sono stati ottenuti con OD. Anche la correlazione di OD vs UD era inferiore a quella di altre metodiche ($r=0.72$) con una sovrastima di circa il 25%. Analoga correlazione è emersa con la ODU ($r=0.69$), ma con una minor sovrastima. Il metodo TQA ha mostrato un'elevata riproducibilità ($r=0.97$), ma solo per posizioni uguali del sensore cutaneo. La riproducibilità di misurazioni in posizioni diverse era molto inferiore ($r=0.72$). La corrispondenza di TQA vs UD era soddisfacente ($r=0.80$), a patto che la metodica fosse eseguita da un operatore esperto e ben addestrato (82).

Il confronto tra Q_a misurato con i metodi di diluizione dell'indicatore correlano con quelli misurati in vivo con l'ecodoppler e la RMN (83), ma con una significativa variabilità di risultati, con coefficienti compresi tra 13% e 29%.

Valutazione costo/beneficio

Pochi sono gli studi che hanno affrontato il problema del rapporto costo/beneficio dei programmi di sorveglianza dell'accesso. Sands e Kapsick (84) hanno riportato, con un programma di ecografia-angioplastica, una riduzione dell'incidenza di trombosi, dei ricoveri ospedalieri e dei costi di gestione delle protesi. In 3 mesi i costi complessivi delle procedure e delle ospedalizzazioni correlate all'accesso vascolare sono risultati di \$328.508/100 anni-paziente rispetto a \$1.079.833/100 anni-paziente nel gruppo di controllo. Altman et al (85) hanno riportato risultati simili, con una riduzione dell'incidenza di trombosi da 0.94 a 0.41 episodi/paziente/anno. Ipotizzando un costo medio di \$4.000-\$6.000 per ogni tromboectomia, il risparmio ottenuto con questo programma era di circa \$380-\$1.450/paziente/anno. Dati simili sono stati riportati da McCarley et al (86) con un programma di misurazione del flusso ematico seguito da eventuale angioplastica. I costi annui per la gestione dell'accesso erano di \$158.000/anno con la misurazione del flusso ematico e l'intervento di elezione, con una riduzione del 49% rispetto alla fase di sorveglianza clinica standard e del 54% rispetto a quella del monitoraggio della pressione venosa dinamica.

Nell'esperienza di Nîmes (54) la valutazione dell'acces-

so (83% FAV, 17% PTFE) con un programma integrato di monitoraggio con UD (1 volta ogni 3 mesi se $Q_a >1000$ mL/min, 1 volta al mese con Q_a compreso tra 600 e 1000 mL/min) ed ecodoppler (se $Q_a <600$ mL/min o si riduceva del 25% tra due misurazioni) ha consentito una riduzione del 43% degli episodi di trombosi rispetto a un protocollo di sorveglianza clinica standard con esecuzione di arteriografia al bisogno, in funzione dei risultati della clinica.

Risultati favorevoli della misurazione del Q_a sono stati anche riportati recentemente da Schwarz (87), che ha sottoposto in maniera prospettica a UD, ecodoppler e fistolografia 59 pazienti con FAV native. Sia la UD, sia l'ecodoppler, erano in grado di predire la stenosi dell'accesso ($p<0.01$), con una capacità diagnostica sovrapponibile con l'analisi delle curve ROC (*Receiver operating characteristic*). Le aree sotto la curva erano mediamente 0,79 per l'UD e 0,80 per l'ecodoppler. Il calcolo della soglia ottimale per la diagnosi di stenosi era di 465 mL/min per l'UD e di 390 mL/min per l'ecodoppler. La stenosi dell'accesso è stata diagnosticata in 41 pazienti, successivamente sottoposti ad angioplastica percutanea (PTA), che è risultata efficace in 34 casi. Invece, un recente studio prospettico randomizzato (88) non ha mostrato alcun vantaggio della monitoraggio del flusso ematico rispetto a una sorveglianza clinica standard. La misurazione del flusso ematico era condotta una volta al mese con la tecnica della diluizione a ultrasuoni durante la dialisi e la scarsa accuratezza era dovuta alle ampie variazioni emodinamiche registrate in corso di dialisi, che impedivano la riproducibilità delle misurazioni.

Considerazioni conclusive

Le attuali linee guida K/DOQI (11) definiscono come significativa una stenosi con riduzione del 50% del diametro normale, associata ad alterazione emodinamica, funzionale o clinica (documentata da aumento delle pressioni statiche o dinamiche, riduzione del flusso ematico, aumentato ricircolo dell'urea, diminuzione inspiegabile del Kt/V) e raccomandano di eseguire misurazioni mensili del Q_a sia nelle protesi, sia nelle FAV native.

In presenza di $Q_a <600$ mL/min o <1000 mL/min, ma ridotto del 25% in 4 mesi, le K/DOQI suggeriscono l'esecuzione di un'angiografia. È lecito chiedersi se queste indicazioni siano basate su evidenze attendibili e se la loro applicazione non implichi problemi difficilmente superabili. In effetti, pochi sono gli studi clinici prospettici e randomizzati di potenza sufficiente per valutare la reale sensibilità e specificità del monitoraggio del flusso ematico dell'accesso. Inoltre, non tutte le trombosi dell'accesso sono spiegate dalla presenza di alterazioni anatomiche. Alcuni pazienti vanno ripetutamente incontro a trombosi, nonostante la puntuale correzione delle anomalie strutturali e il mantenimento di flussi ematici adeguati e bassi valori di

pressione venosa. Numerose sono le segnalazioni di trombosi ripetute dell'accesso per condizioni di ipercoagulabilità da anticorpi antifosfolipidi, carenza di antitrombina 3, deficit di proteina S, carenza di proteina C e resistenza alla proteina C attivata da fattore V di Leiden. Una condizione di ipercoagulabilità è stata documentata da LeSar (89) nell'86% dei soggetti che presentavano trombosi ripetute dell'accesso. All'opposto, alcuni accessi protesici durano anni senza fenomeni trombotici, magari con flussi bassi e pressioni venose ai limiti, in pazienti che possono essere a minor rischio di trombosi per ragioni non ancora chiarite. In questi casi occorre evitare procedure diagnostiche e interventistiche non necessarie. Nonostante le nostre difficoltà a evidenziare e prevedere tutti i meccanismi causali, prende tuttavia sempre maggiore consistenza la convinzione che le misurazioni del flusso ematico siano il modo migliore per prevenire la trombosi sia degli accessi protesici sia delle FAV native. La sorveglianza del Q_a può quindi a buon diritto far parte dell'armamentario diagnostico standard del paziente emodializzato. In base alle evidenze attualmente disponibili la tecnologia UD è il metodo di riferimento per la sorveglianza dell'accesso.

L'aderenza alle raccomandazioni K/DOQI, con misurazioni mensili del Q_a , dovrebbe quindi diventare l'obiettivo a cui tendere nei prossimi anni, nella speranza che l'innovazione tecnologica consenta di ridurre al minimo le attuali difficoltà operative.

Test di verifica

1) Le metodiche di valutazione della portata dell'accesso vascolare che non richiedono l'inversione delle linee ematiche sono (sono valide più risposte):

- TQA otticodiluizione transcutanea
- Differenza di conducibilità
- Termodiluizione
- Test della pompa di glucosio (GPT)
- Diluizione di ultrasuoni (UD).

2) L'ecocolordoppler dell'accesso vascolare si è dimostrato maggiormente utile:

- Nella valutazione di pazienti con sospetta disfunzione dell'accesso
- Nella ricerca sistematica di alterazioni in prima istanza
- Nella valutazione del ricircolo cardio-polmonare
- Nella valutazione del ricircolo dell'accesso
- Nei pazienti con accesso vascolare protesico.

3) La minore riproducibilità tra le tecniche di valutazione della portata dell'accesso si è osservata con:

- Diluizione ad ultrasuoni (UD)
- Termodiluizione
- Otticodiluizione da ematocrito
- Ecodoppler
- Test della pompa del glucosio (GPT).

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Riassunto

La stenosi e la trombosi sono le più importanti complicanze che portano al fallimento dell'accesso vascolare. Per arrivare a una diagnosi precoce delle disfunzioni dell'accesso e a un intervento di correzione elettivo delle fistole che stanno per chiudersi, le linee guida DOQI raccomandano che tutti i pazienti in emodialisi siano sottoposti a regolare programma di monitoraggio e sorveglianza. Le K/DOQI, pubblicate nel 2001, identificano una sequenza ben precisa di procedure per la valutazione degli accessi per dialisi. Innanzitutto, il nefrologo deve sottoporre a esame obiettivo tutti i pazienti, con ispezione, auscultazione e palpazione dell'accesso, almeno ogni 4-6 settimane, al di fuori della seduta dialitica. Inoltre, il monitoraggio deve essere eseguito con le numerose tecniche disponibili, come il test del ricircolo dell'urea, la misurazione della pressione venosa e del flusso ematico, per cui negli ultimi anni sono stati proposti e messi a punto vari metodi. Quello della diluizione a ultrasuoni (UD), attualmente più utilizzato, si basa sulla variazione della velocità degli ultrasuoni dopo che il sangue è stato diluito con un bolo di fisiologica a linee ematiche invertite. Oltre alla diluizione degli ultrasuoni, sono state recentemente proposte altre tecniche per la misura del flusso ematico a linee invertite, cioè l'otticodiluizione dell'ematocrito, la termodiluizione e la variazione della conducibilità. Tre altri metodi non richiedono l'inversione delle linee: la misura del flusso ematico per via transcutanea (TQA), il test di infusione del glucosio (GPT) e il Doppler a flusso variabile. Infine, l'ecodoppler può fornire una valutazione sia anatomica sia funzionale dell'accesso. Con un $Q_a < 600$ mL/min o < 1000 mL/min, ma ridotto del 25% in 4 mesi, le K/DOQI suggeriscono di eseguire la flebografia e l'eventuale correzione chirurgica o radiologica dell'accesso.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dr. Francesco Quarello
Divisione di Nefrologia e Dialisi
Ospedale San Giovanni Bosco
Piazza Donatore di Sangue, 3
10154 Torino
e-mail: fquarello@pobox.com

Bibliografia

1. Andreucci VE, Kerr DNS, Kopple JD. Rights of chronic renal failure patients undergoing chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 30-8.
2. Hakim R, Himmelfarb J. Hemodialysis access failure: A call to action. *Kidney Int* 1999; 54: 1029-40.
3. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, et al. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 2002; 61: 305-16.
4. Young EW, Dykstra DM, Goodkin DA, Mapes DL, Wolfe RA, Held PJ. Hemodialysis vascular access preferences and outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* 2002; 61: 2266-71.
5. Konner K, Nonnast-Daniel B, Ritz E. The arteriovenous fistula. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1669-80.
6. Bonucchi D, D'Amelio A, Cappelli G, et al. Management of vascular access for dialysis: an Italian survey. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 2116-8.
7. Ravani P, Marcelli D, Malberti F. Vascular access surgery managed by renal physicians: the choice of native arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1264-76.
8. Dixon BS, Novak L, Fangman J. Hemodialysis vascular access survival: upper arm native arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 92-101.
9. Basile C, Ruggieri G, Vernaglione L, et al. The natural history of autogenous radio-cephalic wrist arteriovenous fistulas of hemodialysis patients: a prospective observational study. *Nephrol Dial Transpl* 2004; 19: 1231-6.
10. NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: S150-91.
11. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2001 (suppl 1); 37: S137-81.
12. Safa AA, Valji K, Roberts AC, et al. Detection and treatment of dysfunctional hemodialysis access grafts: Effects of a surveillance program on graft patency and incidence of thrombosis. *Radiology* 1996; 199: 653-7.
13. Paulson WD, Ram SJ, Zibari GB. Vascular access: anatomy, examination, management. *Semin Nephrol* 2002; 22: 183-94.
14. Pengloan J. Venous access: care and monitoring. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1141-52 (letter).
15. Bonalumi U, Civalleri D, Rovida S, et al. Nine year experience with end-to-end arteriovenous fistula at the "anatomical snuff-box" for maintenance hemodialysis. *Br J Surg* 1982; 69: 486-8.
16. Allon M, Lockhart ME, Lilly RZ, et al. Effect of preoperative sonographic mapping on vascular access outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 2013-20.
17. Tordoir JHM, Rooyens P, Dammers R, et al. Prospective evaluation of failure modes in autogenous radiocephalic wrist access for hemodialysis. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18: 378-83.
18. Kim YO, Yang CW, Yoon SA, et al. Access blood flow as a predictor of early failures of native arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2001; 21: 221-5.
19. Konner K. Complications of the vascular access for hemodialysis. In: Ronco C, Levin NW (eds): *Hemodialysis vascular access and peritoneal dialysis access*. Contrib Nephrol. Basel, Karger 2004; 142: 193-215.
20. Begin V, Ethier J, Dumont M, et al. Prospective evaluation of the intra-access flow of recently created native arteriovenous fistulae. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1277-82.
21. Kim YO, Song HC, Yoon SA, et al. Preexisting intimal hyperplasia of radial artery is associated with early failure of radiocephalic arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 422-8.
22. Beathard GA, Arnold P, Jackson J, et al. Aggressive treatment of early fistula failure. *Kidney Int* 2003; 64: 1487-94.
23. Beathard GA. Angioplasty for arteriovenous grafts and fistulae. *Semin Neph* 2002; 22: 202-10.
24. Grandaliano G, Teutonico A, Allegretti A, et al. The role of hyperparathyroidism, erythropoietin therapy and CMV infection in the failure of arteriovenous fistula in hemodialysis. *Kidney Int* 2003; 64: 715-9.
25. Feldman HI, Kobrin S, Wasserstein A. Hemodialysis vascular access morbidity. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 523-35.
26. Guerra A, Raynaud A, Beyssen B, et al. Arterial percutaneous angioplasty in upper limbs with vascular access devices for hemodialysis. *Nephrol Dial Transpl* 2002; 17: 843-51.
27. Turmel-Rodriguez L, Pengloan J, Baudin S, et al. Treatment of stenosis and thrombosis in haemodialysis fistulas and grafts by interventional radiology. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15: 2029-36.
28. Clark TWI, Hirsch DA, Jindal KJ, et al. Outcome and prognostic factors of restenosis after percutaneous treatment of native hemodialysis fistulas. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 51-9.
29. Mickley V. Stenosis and thrombosis in hemodialysis fistulae and grafts: the surgeon's point of view. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 309-11.
30. Basile C, Ruggieri G, Vernaglione N, et al. A comparison of methods for the measurement of hemodialysis access recirculation. *J Nephrol* 2003; 16: 908-13.
31. Kapoian T, Stewart CA, Sherman RA. Validation of a revised stop-flow recirculation method. *Kidney Int* 1997; 52: 839-41.
32. Paulson WD, Gadallah MF, Bieber BJ, et al. Accuracy and reproducibility of urea recirculation in detecting hemodialysis access stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 118-24.
33. Krisper P, Aschauer M, Tiesenhäusen K, et al. Access recirculation in a native fistula in spite of seemingly adequate access flow. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 529-32.
34. Schwab SJ, Raymond JR, Saced M, et al. Prevention of hemodialysis fistula thrombosis. Early detection of venous stenosis. *Kidney Int* 1989; 36: 707-11.
35. Segal JH, Weitzel WF. Monitoring techniques of vascular access. In: Ronco C, Levin NW (eds): *Hemodialysis vascular access and peritoneal dialysis access*. Contrib Nephrol. Basel, Karger 2004; 142: 216-27.
36. Besarab A, Frinak S, Sherman RA, et al. Simplified measurement of intra-access pressure. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 284-89.
37. Dember LM, Holmberg EF, Kaufman JS, et al. Value of static venous pressure for predicting arteriovenous graft thrombosis. *Kidney Int* 2002; 61: 1899-904.
38. Sirken GR, Shah C, Raja R. Slow-flow venous pressure for detection of arteriovenous graft malfunction. *Kidney Int* 2003; 63: 1894-8.
39. Bosman PJ, Boereboom FTJ, Eikelboom BC, et al. Graft flow as a predictor of thrombosis in hemodialysis grafts. *Kidney Int* 1998; 54: 1726-30.
40. Gagliardi GM, Gerace G, Martire V, et al. La misura del ricircolo e delle pressioni statiche dell'accesso vascolare nel monitoraggio delle fistole artero-venose in emodialisi. *G Ital Nefrol* 2002; 19: 545-51.
41. Wang E, Schneditz D, Nepomuceno C, et al. Predictive value of access blood flow in detecting access thrombosis. *ASAIO J* 1998; 44: M555-58.
42. Schwab SJ, Oliver MJ, Suhocki P, et al. Hemodialysis arteriovenous access: Detection of stenosis and response to treatment by vascular access blood flow. *Kidney Int* 2001; 59: 358-62.
43. Lok C, Bhola C, Croxford R, et al. Reducing vascular access morbidity: A comparative trial of two vascular access monitoring strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1174-80.
44. McDougal G, Agarwal R. Clinical performance characteristics of hemodialysis graft monitoring. *Kidney Int* 2001; 60: 762-6.
45. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries: Theoretical, experimental and clinical principles (ed 4). Oxford University Press, Inc. 1998, 11-53.
46. DeSoto DJ, Ram SJ, Faiyaz R, et al. Hemodynamic reproducibility during blood flow measurements of hemodialysis synthetic grafts. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 790-6.
47. Rehman SU, Pupim LB, Shyr Y, et al. Intradialytic serial vascular access flow measurements. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 471-7.

48. Polkinghorne KR, Atkins RC, Kerr PG. Native arteriovenous fistula blood flow and resistance during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 132-9.
49. Besarab A, Lubkowski T, Vu A, et al. Effects of systemic hemodynamics on flow within vascular accesses used for hemodialysis. *ASAIO J* 2001; 47: 501-6.
50. Tonelli M, Jindal K, Hirsch D, et al. Screening for subclinical stenosis in native vessel arteriovenous fistulae. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1729-33.
51. Tonelli M, Hirsch D, Clark WJ, et al. Access flow monitoring of patients with native vessel arteriovenous fistulae and previous angioplasty. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2969-73.
52. Tessitore N, Bedogna V, Gammara L, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound dilution access blood flow measurement in detecting stenosis and predicting thrombosis in native forearm arteriovenous fistulae for hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 331-41.
53. Krivitski NM. Theory and validation of access flow measurement by dilution technique during hemodialysis. *Kidney Int* 1995; 48: 244-50.
54. Branger B, Granolleras C, Dauzat M, et al. Fréquence des thromboses des fistules artérioveineuses pour hémodialyse : apport de deux méthodes de surveillance: le Doppler et la dilution des ultrasons. *Néphrologie* 2004; 25: 17-22.
55. Krivitski NM, Schneditz. Arteriovenous vascular access flow measurement: Accuracy and clinical implications. In: Ronco C, Levin NW (eds): *Hemodialysis vascular access and peritoneal dialysis access*. Contrib Nephrol. Basel, Karger 2004; 142: 269-84.
56. May RE, Himmelfarb J, Yenicesu M, et al. Predictive measures of vascular access thrombosis: A prospective study. *Kidney Int* 1997; 52: 1656-62.
57. Paulson WD, Ram SJ, Birk CG, et al. Does blood flow accurately predict thrombosis or failure of hemodialysis synthetic grafts? *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 478-85.
58. Neyra NR, Ikizler TA, May RE, et al. Change in access blood flow over time predicts vascular access thrombosis. *Kidney Int* 1998; 54: 1714-9.
59. Paulson WD, Ram SJ, Birk CG, et al. Accuracy of decrease in blood flow in predicting hemodialysis graft thrombosis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1089-95.
60. Yasar D, Cheung AK, Lindsay RM, et al. Ultrafiltration method for measuring vascular access flow rates during hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56: 1129-35.
61. Bell DA, Zhang S. Hematocrit-based measurements of vascular access flow rate. In: Ronco C, Levin NW (eds): *Hemodialysis vascular access and peritoneal dialysis access*. Contrib Nephrol. Basel, Karger 2004; 142: 228-37.
62. Roca-Tey R, Samon R, Ibrki O, et al. Study of vascular access blood flow rate (Q_a) during hemodialysis in 64 patients by the ultrafiltration method (abstract) *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 235A.
63. Steuer RR, Miller DR, Zhang S, et al. Noninvasive transcutaneous determination of access blood flow rate. *Kidney Int* 2001; 60: 284-91.
64. von Albertini B, Berger J Marchland C, et al. Utility and limitations of access blood flow monitoring for vascular access failure (abstr). *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 236A.
65. Ronco C, Brendolan A, Crepaldi C, et al. Noninvasive transcutaneous access flow measurement before and after hemodialysis: Impact of hematocrit and blood pressure. *Blood Purif* 2002; 20: 376-9.
66. Besarab A, Lubkowski T, Frinak S, et al. Comparison of transcutaneous vascular access blood flow measurements (TQA) and dilution techniques for measurement of access flow. 3rd VAS Congress, Lisbon, 2003 (abstract).
67. Lindsay RM, Bradfield E, Rothera C, et al. A comparison of methods for the measurement of hemodialysis access recirculation and access blood flow rate. *ASAIO J* 1998; 44: 62-7.
68. Gotch Fa, Buyaki R, Panlilio F, et al. Measurement of blood access flow rate during hemodialysis from conductivity Dialysance. *ASAIO J* 1999; 45: 139-46.
69. Colzani S, La Milia V, Andrulli S, et al. Graft access blood flow (Q_a) estimated by different methods (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 285A.
70. Ragg JL, Treacy JP, Snelling P, et al. Confidence limits of arteriovenous fistula flow rate measured by the "on-line" Thermodilution technique. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18: 955-60.
71. Magnasco A, Alloatti S, Martinoli C, et al. Glucose pump test: A new method for blood flow measurements. *Nephrol Dial Transpl* 2002; 17: 2244-8.
72. Ram SJ, Magnasco A, Jones SA, et al. *In vivo* validation of glucose pump test for measurement of hemodialysis access flow. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 752-60.
73. Lumsden AB, MacDonald M, Kikeri D, et al. Cost efficacy of duplex surveillance and prophylactic angioplasty of arteriovenous ePTFE grafts. *Ann Vasc Surg* 1998; 12: 138-42.
74. Bay WH, Henry ML, Lazarus JM, et al. Predicting hemodialysis access failure with color flow Doppler ultrasound. *Am J Nephrol* 1998; 18: 296-304.
75. Sands JJ, Ferrell LM, Perry MA. The role of color flow doppler ultrasound in dialysis access. *Sem Nephrol* 2002; 22: 195-201.
76. Winkler AJ, Wu J, Case T, et al. An experimental study of the accuracy of volume flow measurements using commercial ultrasound systems. *J Vasc Technol* 1995; 19: 175-80.
77. Tordoir JHM, de Bruin H, Goeneveld H, et al. Duplex ultrasound scanning in the assessment of arteriovenous fistulas created for hemodialysis access: Comparison with digital subtraction angiography. *J Vasc Surgery* 1989; 10: 122-8.
78. Sands JJ, Miranda CL. Prolongation of hemodialysis access survival with elective revision. *Clin Nephrol* 1995; 44: 329-33.
79. Higuchi T, Okuda N, Aoki K, et al. Intravascular ultrasound imaging before and after angioplasty for stenosis of arteriovenous fistulae in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16: 151-5.
80. Vilkomerson D, Chilipka T, Nazarov A, et al. Non-specialist ultrasound measuring of access flow: New technology. *Blood Purif* 2004; 22: 78-83.
81. Weitzel WF, Rubin JM, Leavey SF, et al. Analysis of variable flow Doppler hemodialysis access flow measurements and comparison with ultrasound dilution. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 935-40.
82. Lopot F, Nejedly B, Sulkiva S. Comparison of different techniques of hemodialysis vascular access flow evaluation. *Int J Artif Organs* 2003; 26: 1056-63.
83. Bosman P, Boereboom F, Eikelboom BC, et al. Access flow measurements in hemodialysis patients: *In vivo* validation of an ultrasound dilution technique. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 966-69.
84. Sands JJ, Kapsick B. Assessment of hemodialysis access performance by color-flow Doppler ultrasound. *J Biomater Appl* 1999; 13: 224-37.
85. Altman SD, Arthur TS, Altman NR, et al. Maintenance angioplasty of hemodialysis access stenosis in a mobile setting. In: Henry MG, Ferguson RM (eds): *Vascular access for hemodialysis - V*. Chicago, WL Gore & associates and Precept Press, 1997, 178.
86. Mc Carley P, Wingard RL, Shyr Y, et al. Vascular access blood flow monitoring reduces access morbidity and costs. *Kidney Int* 2001; 60: 1164-72.
87. Schwarz C, Mittelbauer C, Boczula M, et al. Flow monitoring: Performance characteristics of ultrasound dilution vs color-Doppler ultrasound compared with fistulography. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 339-45.
88. Ram S, Work J, Caldito GC, et al. A randomised controlled trial of blood flow and stenosis surveillance of hemodialysis grafts. *Kidney Int* 2003; 64: 272-80.
89. LeSar CJ, Merrick HW, Smith MR. Thrombotic complications resulting from hypercoagulable states in chronic hemodialysis vascular access. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 73-81.