



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ
ΠΑΘΗΣΕΩΝ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**" Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΩΝ
ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ "**

υπό

ΝΙΚΟΛΑΟΥ Π. ΣΑΜΠΑΝΗ

Ειδικού Νεφρολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των
αγγειακών παθήσεων»*

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων:

Κωνσταντίνος Μακαρίτσης, *Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Κωνσταντίνος Μακαρίτσης, *Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας – (Επιβλέπων)*
2. Γρηγόριος Γιαμούζης, *Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
3. Γεώργιος Κούβελος, *Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής – Ενδαγγειακής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“The role of Ultrasound Imaging in diagnosis and investigation of Renal Artery Stenosis in patients with Hypertension”

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η μεταπτυχιακή αυτή διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των αγγειακών παθήσεων» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω ειλικρινά τον επιβλέποντα Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας κ. Κωνσταντίνο Μακαρίτη για την επιστημονική καθοδήγηση, την εμπιστοσύνη και την εκτίμηση που μου έδειξε καθώς και τον Επιστημονικό Υπεύθυνο του προγράμματος, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής κ. Αθανάσιο Γιαννούκα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νεφραγγειακή νόσος αποτελεί μία συχνή διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση αφού οι κλινικές της εκφάνσεις εκτείνονται από την ασυμπτωματική στένωση των νεφρικών αρτηριών έως διακριτά κλινικά σύνδρομα που περιλαμβάνουν τη νεφραγγειακή υπέρταση, την ισχαιμική νεφροπάθεια και τη μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (δυσλειτουργία).

Οι κυριότερες αιτίες στένωσης των νεφρικών αρτηριών είναι η αθηροσκλήρωση και η ινομυϊκή δυσπλασία. Η στένωση των νεφρικών αρτηριών λόγω αθηρωμάτωσης αποτελεί έκφραση μίας ηλικιοεξαρτώμενης, πολυσυστηματικής και προοδευτικά εξελισσόμενης νόσου. Το γεγονός αυτό εξηγεί τη σημαντική της αλληλοεπικάλυψη με αθηροσκληρυντικές βλάβες σε άλλα σημεία του αγγειακού δένδρου, την υπέρταση και τη χρόνια νεφρική νόσο. Τα στοιχεία αυτά την έχουν αναδείξει σε ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.

Επομένως, η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπισή της καθίσταται επιτακτική ανάγκη. Η αρχική διαλογή των ασθενών με ισχυρή κλινική υποψία νεφραγγειακής νόσου βασίζεται στην υπερηχογραφική απεικόνιση της στένωσης ή/και τη συμπληρωματική αξιολόγηση με μαγνητική ή αξονική αγγειογραφία. Η νεφρική αρτηριογραφία αποτελεί διαγνωστική εξέταση εκλογής και εφαρμόζεται συνήθως στον ίδιο χρόνο με την επέμβαση επαναϊμάτωσης.

Ως εκ τούτου, η υπερηχογραφία έχει αναδειχθεί σε πολύτιμο εργαλείο διαλογής ασθενών με ισχυρή κλινική υποψία στένωσης αφού πέραν της δυνατότητας απεικόνισης της βλάβης σε πραγματικό χρόνο παρέχει σημαντικές πληροφορίες αναφορικά με τις λειτουργικές επιπτώσεις της νεφρικής ισχαιμίας. Επιπρόσθετα, η υπερηχογραφία αποτελεί σήμερα πολύτιμη μέθοδο αναγνώρισης των ασθενών που θα ωφεληθούν από μία επέμβαση επαναγγείωσης αλλά και παρακολούθησής τους αργότερα προκειμένου να αναγνωρισθεί έγκαιρα το ενδεχόμενο επαναστένωσης.

Στη βάση αυτών των δεδομένων, η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στην παρουσίαση των σημαντικότερων αιτιών στένωσης των νεφρικών αρτηριών και της πολύπλοκης παθοφυσιολογίας της νεφραγγειακής υπέρτασης. Ακολούθως, θα παρουσιασθούν τα αποτελέσματα ευρείας ανασκόπησης της βιβλιογραφίας αναφορικά με το ρόλο της υπερηχογραφίας στην αναγνώριση ασθενών με ισχυρή κλινική υποψία νεφραγγειακής υπέρτασης και παρακολούθησής τους μετά από αγγειοπλαστική.

Λέξεις Κλειδιά

Στένωση νεφρικών αρτηριών, υπερηχοτομογραφία, νεφραγγειακή υπέρταση, αθηρωμάτωση, αγγειοπλαστική

ABSTRACT

Renal Artery Stenosis (RAS) is a frequently encountered disease in everyday clinical practice and the common denominator of distinct clinical syndromes that include renovascular hypertension, chronic ischemic nephropathy and decompensated heart failure (Pickering Syndrome). Atherosclerotic renal artery stenosis is an increasingly diagnosed disease usually in the context of an overlapping and progressive atherosclerotic syndrome that affects many other vascular beds.

Thus, early diagnosis and treatment is of paramount importance, given that aggressive pharmacotherapy and/or an interventional approach may improve its clinical implications. Nowadays, a wide range of diagnostic modalities are available for early recognition and grading the severity of RAS among patients with hypertension suspected for renovascular hypertension. Doppler ultrasound is considered as the first step of diagnostic approach and the screening test of choice since it can precisely identify the location of lesion and provide valuable information regarding renal viability. Therefore, ultrasound assessment predicts accurately the response to revascularization through angioplasty with or without stent placement. After revascularization, patients should be evaluated in assessing restenosis of renal artery stents. After revascularization, follow up of the patients by ultrasound is used in assessing restenosis of renal arteries.

In this review, we will attempt to summarize the accumulated body of evidence regarding epidemiology, pathogenesis and pathophysiology of RAS and its clinical implications. We will also briefly discuss current diagnostic modalities and treatment strategies available in everyday clinical practice. Finally, we will present and analyze the findings of an extended review of clinical trials regarding the role of ultrasonography in the diagnosis of RAS.

Key Words

Renal artery stenosis, ultrasound, renovascular hypertension, atheromatosis, revascularization

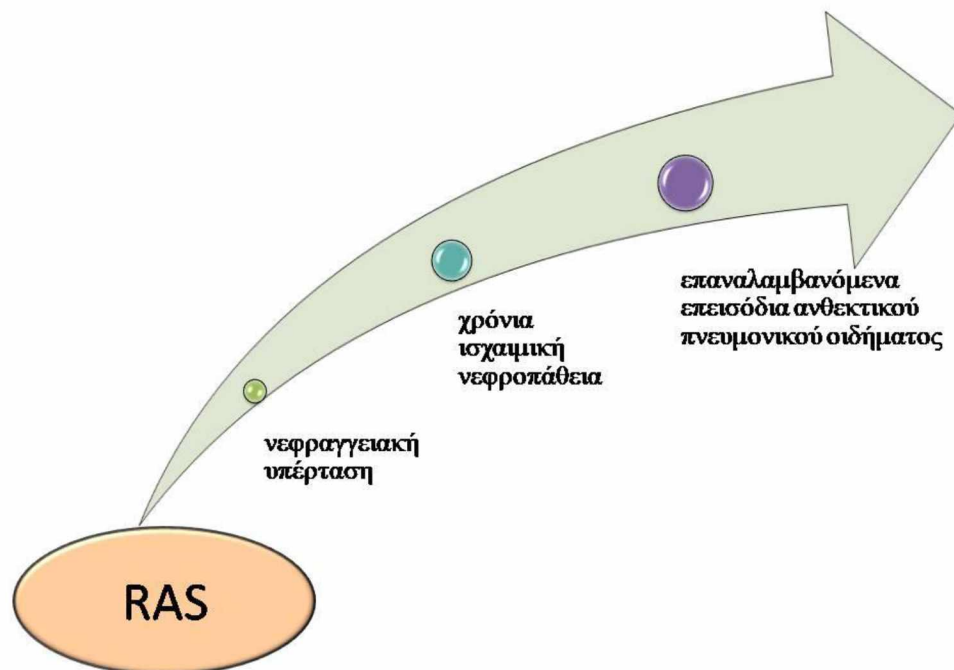
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ABSTRACT	5
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
2. ΣΚΟΠΟΣ	9
3. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΜΕ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ	10
4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ	16
5. ΑΙΤΙΕΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ	21
5.1. Αθηροσκληρυντική Στένωση Νεφρικών Αρτηριών	21
5.2. Ινομυϊκή Δυσπλασία	24
5.3. Στένωση νεφρικής αρτηρίας μεταμοσχευμένου νεφρού- Transplanted Renal Artery Stenosis (TRAS)	28
6. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΝΕΦΡΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	30
7. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΕΝΩΣΗΣ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ – Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ	33
8. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	41
9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ	43
9.1. Συγκριτική Αξιολόγηση Άμεσων και Έμμεσων Υπερηχογραφικών Δεικτών ή συνδυασμού τους	43
9.2. Μελέτες μειωμένης διαγνωστικής ακρίβειας της Υπερηχογραφίας και περιορισμοί της	47
9.3. Συγκριτική αξιολόγηση Υπερηχογραφίας με άλλες διαγνωστικές μεθόδους	49
9.4. Συγκριτική αξιολόγηση CDUS και CEUS	51
9.5. Αξιολόγηση της Υπερηχογραφίας στη διάγνωση TRAS	53
9.6. Ο ρόλος της Υπερηχογραφίας μετά από Αγγειοπλαστική	56
10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	61
11. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	62
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	70

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως στένωση των νεφρικών αρτηριών (Renal Artery Stenosis – RAS) ορίζεται η αποφρακτική νόσος των τροφοφόρων αγγείων του νεφρού, δηλαδή των κύριων νεφρικών αρτηριών, των τμηματικών τους κλάδων ή ακόμη και των επικουρικών ή πολικών νεφρικών αρτηριών, ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα. Η αιμοδυναμικά σημαντική RAS αναφέρεται σε ελάττωση της διαμέτρου της νεφρικής αρτηρίας μεγαλύτερης από 60% και έχει συσχετισθεί με σημαντικά κλινικά επακόλουθα, όπως τη νεφραγγειακή υπέρταση, τη χρόνια ισχαιμική νεφροπάθεια και τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια ανθεκτικού πνευμονικού οιδήματος [1].

Εικόνα 1. Τα κλινικά επακόλουθα της RAS περιλαμβάνουν τη νεφραγγειακή υπέρταση, τη χρόνια ισχαιμική νεφροπάθεια και τα αιφνίδια επεισόδια πνευμονικού οιδήματος



Η νεφραγγειακή υπέρταση αποτελεί τη συχνότερη κλινική έκφραση της αιμοδυναμικά σημαντικής RAS και αντιπροσωπεύει τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες. Στις ΗΠΑ, απαντάται στο 1% - 10% των ασθενών με υπέρταση, που υπολογίζονται περίπου σε πενήντα εκατομμύρια. Οι κύριες αιτίες RAS είναι η αθηροσκλήρωση (60-90%) και η ινομυϊκή δυσπλασία (10-30%), ενώ άλλες αιτίες αναγνωρίζονται λιγότερο συχνά (<10%) [2].

Η αθηροσκληρυντικής αιτιολογίας RAS αποτελεί συνήθως εκδήλωση γενικευμένης και συστηματικής αθηροσκληρωτικής νόσου, ενώ η ινομυϊκή δυσπλασία αφορά πρωτίστως γυναίκες νεότερης ηλικίας (<50 ετών) που στερούνται των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης [2]. Πέραν της νεφραγγειακής υπερτάσεως, η RAS έχει συσχετισθεί με τη χρόνια ισχαιμική

νεφροπάθεια και δυσμενείς καρδιαγγειακές επιπτώσεις, όπως την ασταθή στηθάγχη και το υποτροπιάζον, ανθεκτικό πνευμονικό οίδημα. Στη βάση των ανωτέρω, η RAS έχει συσχετισθεί με υψηλή ολική νοσηρότητα και θνητότητα και έχει αναδειχθεί σε ανεξάρτητο παράγοντα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου[3] .

Επομένως, επί ισχυρής κλινικής υποψίας RAS, απαιτείται ενδεδειγμένη διερεύνηση προς επιβεβαίωση ή αποκλεισμό αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης. Η διαγνωστική μέθοδος εκλογής (gold standard) είναι η νεφρική αρτηριογραφία. Εξαιτίας της επεμβατικής φύσεως της μεθόδου, η αγγειογραφία χρησιμοποιείται σήμερα επί αποτυχίας των άλλων λιγότερο επεμβατικών μεθόδων και υπό την προϋπόθεση ότι η κλινική υποψία στένωσης παραμένει ισχυρή.

Η υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρικών αρτηριών θεωρείται η βέλτιστη αρχική εξέταση διαλογής (screening test) υπερτασικών ασθενών με υποψία νεφραγγειακής νόσου, εξαιτίας της ικανοποιητικής ευαισθησίας, ειδικότητας και συνολικής διαγνωστικής της ακρίβειας, συγκρίσιμης με αυτή της αξονικής και μαγνητικής αγγειογραφίας. Επιπρόσθετα, αποτελεί μέθοδο εκλογής στην ανάδειξη στένωσης της νεφρικής αρτηρίας του μεταμοσχευμένου νεφρού (Transplanted Renal Artery Stenosis-TRAS), η οποία αποτελεί σημαντική αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης των μεταμοσχευμένων ασθενών ή/και ανεξήγητης επιδείνωσης της νεφρικής τους λειτουργίας [4].

Επιπλέον, η υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρικών αρτηριών αποτελεί χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο παρακολούθησης (serial control) της εξέλιξης της αθηροσκληρωτικής νόσου των νεφρικών αρτηριών και αναζήτησης ασθενών που θα ωφεληθούν από μία επέμβαση επαναιμάτωσης. Βέβαια, η βέλτιστη διαχείριση αυτών των ασθενών στηρίζεται στη συντηρητική φαρμακευτική αγωγή με συνδυασμούς αντιυπερτασικών, στατινών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων [5].

Ακολούθως, απαιτείται τακτική υπερηχογραφική παρακολούθηση αυτών που θα υποβληθούν σε επέμβαση επαναιμάτωσης, προκειμένου να αναγνωρισθεί εγκαίρως η επαναστένωση, καθώς η συνυπάρχουσα έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας καθιστά αδύνατη τη διενέργεια συμβατικής αγγειογραφίας [6].

2. ΣΚΟΠΟΣ

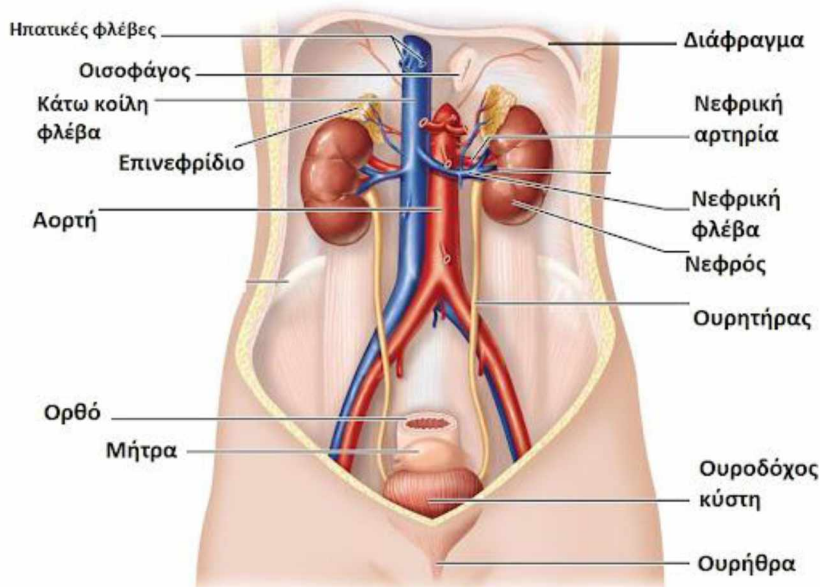
Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η διεξοδική ανάλυση:

1. των επιδημιολογικών δεδομένων που σχετίζονται με τη RAS
2. των αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών
3. της παθοφυσιολογίας της νεφραγγειακής υπέρτασης και των κλινικών της εκδηλώσεων
4. της διαγνωστικής προσπέλασης και της σύγχρονης θεραπευτικής της προσέγγισης.
5. της διεθνούς βιβλιογραφίας αναφορικά με το ρόλο της υπερηχογραφικής μελέτης στη διάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με υπέρταση και RAS που υποβλήθηκαν ή όχι σε επέμβαση επαναιμάτωσης

3. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΜΕ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ.

Οι νεφροί είναι διφυή όργανα με πεταλοειδές σχήμα, τοποθετημένοι οπισθοπεριτοναϊκά, εκατέρωθεν του 2^{ου} και 3^{ου} οσφυϊκού σπονδύλου και της κοιλιακής αορτής. Εκτείνονται από το ύψος του 12^{ου} θωρακικού έως τον 3^ο οσφυϊκό σπόνδυλο με λοξή φορά, από τα άνω και έσω προς τα κάτω και έξω, ώστε οι άνω πόλοι τους να συγκλίνουν προς τη μέση γραμμή. Ο αριστερός νεφρός τοπογραφικά αντιστοιχεί σε υψηλότερη θέση από το δεξιό εξαιτίας της πίεσης που δέχεται ο τελευταίος από το ήπαρ[7].

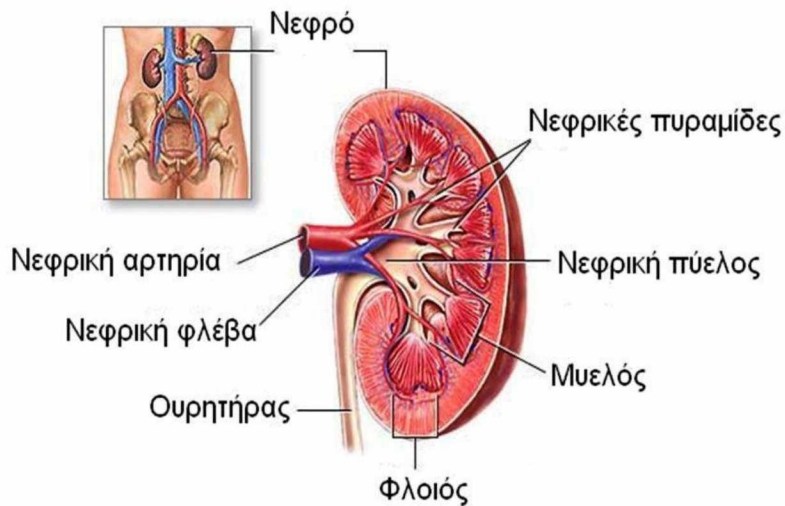
Εικόνα 2. Ανατομία των Νεφρών: η θέση τους στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο



Οι κυριότερες ανατομικές σχέσεις με υπερηχογραφικό ενδιαφέρον είναι για το δεξιό νεφρό η επαφή του κατά σειρά με το ήπαρ, την κατιούσα μοίρα του δωδεκαδακτύλου και τη δεξιά κολική καμπή και για τον αριστερό με το σπλήνα, το σώμα του παγκρέατος και την αριστερή κολική καμπή[7].

Σε οβελιαία διατομή, το παρέγχυμα του νεφρού, διακρίνεται σε μια περιφερική ζώνη με πάχος 1-1,5cm, τη φλοιώδη μοίρα, και μια βαθύτερη ζώνη, τη μυελώδη μοίρα (Εικόνα 3).

Εικόνα 3. Ανατομία των Νεφρών: διατομή του νεφρού στη μέση γραμμή



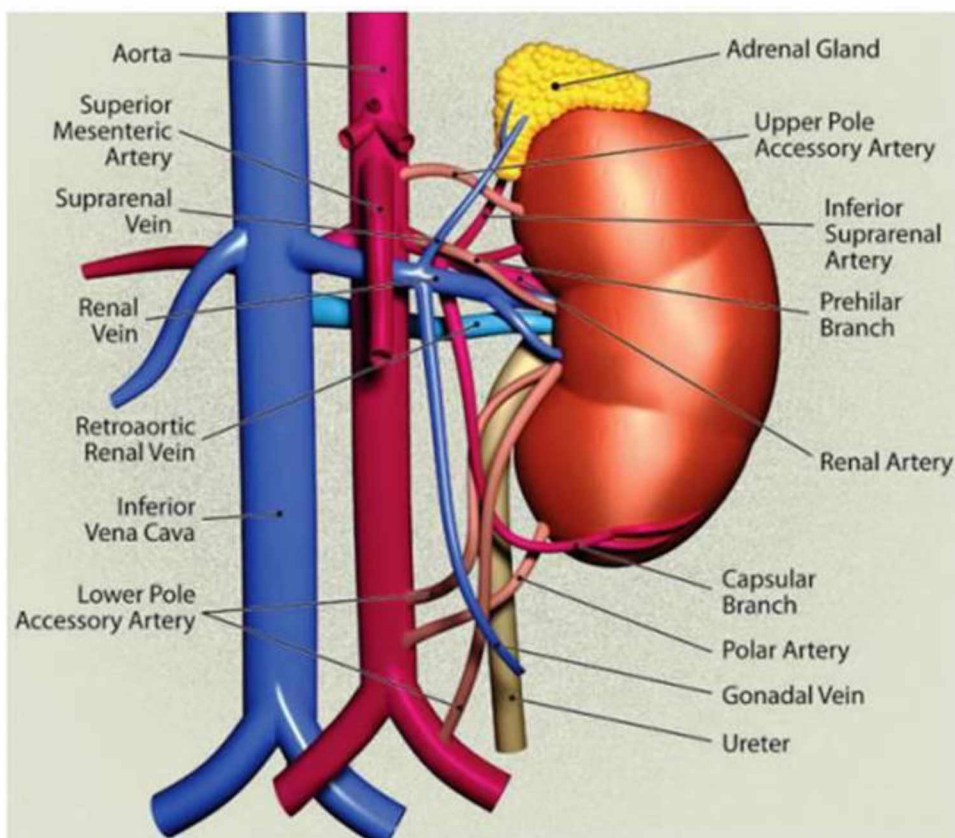
Η φλοιώδης μοίρα αντιστοιχεί στη λειτουργική ζώνη του νεφρού ενώ η μυελώδης μοίρα αποτελείται από 8-12 νεφρικές πυραμίδες, που διαχωρίζονται μεταξύ τους μέσω των νεφρικών στύλων και έχουν την κορυφή τους προσανατολισμένη στους κάλυκες και τη βάση τους στο νεφρικό φλοιό. Κάθε νεφρική πυραμίδα μαζί με τη φλοιώδη μοίρα που την περιβάλλει συνιστά ένα νεφρικό λοβό.

Η αιμάτωση των νεφρών επιτελείται μέσω των δύο κύριων νεφρικών αρτηριών, οι οποίες εκπορεύονται από την κοιλιακή αορτή στο ύψος του 2^{ου} οσφυϊκού σπονδύλου, συνήθως υπό γωνία 90° και 1cm περίπου κάτωθεν της εκφύσεως της άνω μεσεντερίου αρτηρίας. Οι νεφρικές αρτηρίες μετά την έκφυσή τους πορεύονται οπισθοπεριτοναϊκά, οπισθίως των νεφρικών φλεβών με κατεύθυνση προς τη σύστοιχη πύλη, στο έσω χείλος του νεφρού. Το μήκος τους κυμαίνεται από 4-6cm και η διάμετρος τους από 5-6mm[8].

Η πορεία της αριστερής νεφρικής αρτηρίας είναι σχετικά οριζόντια αλλά και βραχύτερη σε σχέση με την πορεία της δεξιάς νεφρικής αρτηρίας εξαιτίας της ανατομικής θέσης της κοιλιακής αορτής αριστερά της μέσης γραμμής. Συνήθως, η έκφυση των νεφρικών αρτηριών εντοπίζεται στο ίδιο επίπεδο (50%) αλλά όταν δεν συμβαίνει αυτό, η έκφυση της δεξιάς νεφρικής αρτηρίας αναμένεται τοπογραφικά σε υψηλότερη θέση σε ποσοστό 70%. Η δεξιά νεφρική αρτηρία κατά τη διαδρομή της, διασταυρώνεται διαδοχικά με την κάτω κοίλη φλέβα, η οποία πορεύεται εμπροσθεν αυτής και ακολούθως το σύστοιχο ουρητήρα που εντοπίζεται σε οπίσθια θέση, στην πύλη του νεφρού. Κάθε κύρια νεφρική αρτηρία, στην περιοχή της πύλης, αποσχίζεται σε δύο κύριους κλάδους, τον πρόσθιο και τον οπίσθιο. Ακολούθως, ο πρόσθιος κλάδος διαιρείται σε 4 τμηματικούς κλάδους, τον κορυφαίο, τον ανώτερο, το μέσο και τον κατώτερο κλάδο[8].

Οι ανατομικές παραλλαγές των νεφρικών αρτηριών, αναφορικά με τη θέση και τη γωνία έκφυσής τους από την κοιλιακή αορτή, τον αριθμό, τη θέση διαχωρισμού τους και την οπισθοπεριτοναϊκή διαδρομή τους, είναι πολυάριθμες με συχνότητα που κυμαίνεται από 20-60% στο γενικό πληθυσμό. Από αυτές, οι συχνότερες είναι ο πρώιμος διαχωρισμός της κύριας νεφρικής αρτηρίας (11,4%) 15-20mm πριν τη νεφρική πύλη και η παρουσία πολικών ή επικουρικών νεφρικών αρτηριών (polar or accessory or supernumerary arteries)(19,95%)[9, 10].

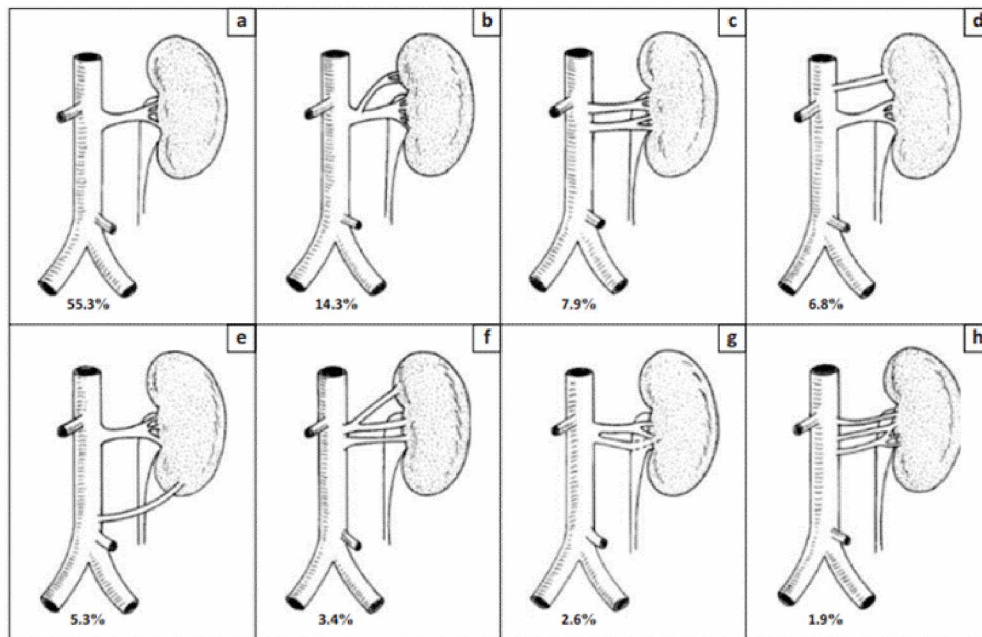
Εικόνα 4. Η φυσιολογική ανατομία του αγγειακού δικτύου του νεφρού και οι παραλλαγές της



Al-Katib et al, Radiographics, 2017

Η μελέτη των ανατομικών παραλλαγών των νεφρικών αρτηριών, που διεξήχθη από τους Sampraiο και Passos, ανέδειξε την παρουσία μίας κύριας νεφρικής αρτηρίας σε ποσοστό 53,3% και συχνότερες παραλλαγές: την παρουσία μίας κύριας και μίας άνω επικουρικής(14,3%), δύο κύριων νεφρικών αρτηριών(7,9%) και μίας κύριας και μίας άνω πολικής(6,8%) [11]. Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των ανατομικών παραλλαγών των νεφρικών αρτηριών που συμπεριέλαβε 51 μελέτες, η παρουσία μίας κύριας νεφρικής αρτηρίας αναδείχθηκε σε ποσοστό 81,05% και συχνότερη ανατομική παραλλαγή η παρουσία μίας επικουρικής νεφρικής αρτηρίας σε ποσοστό 11,97% .

Εικόνα 5. Ανατομικές παραλλαγές της Νεφρικής Αρτηρίας



Omar et al, SA Journal of Radiology, 2020

Επομένως, οι επικουρικές νεφρικές αρτηρίες εκφύονται είτε απευθείας από τον κορμό της κοιλιακής αορτής είτε από το σώμα της κύριας νεφρικής αρτηρίας και εισέρχονται ενδοπαρεγχυματικά είτε μέσω της νεφρικής πύλης (accessory hilar arteries) είτε μέσω του άνω ή κάτω πόλου (polar arteries) του νεφρού, προκειμένου να αρδεύσουν μία τμηματική περιοχή.

Η νεφρική αρτηρία, οι τμηματικοί της κλάδοι και οι πολικές αρτηρίες είναι τελικές αρτηρίες, οι οποίες αρδεύουν ένα συγκεκριμένο τμήμα του νεφρού, χωρίς να σχηματίζουν παράπλευρους κλάδους και ενδοπαρεγχυματικές αναστομώσεις.

Οι κλάδοι των τμηματικών αρτηριών στα όρια των λοβών, μεταπίπτουν στις μεσολοβίες αρτηρίες (inter lobar arteries) που πορεύονται μεταξύ των νεφρικών πυραμίδων εντός των νεφρικών στύλων. Στη βάση των πυραμίδων, διαιρούνται σε δύο κλάδους, τις τοξοειδείς αρτηρίες. Οι τελευταίες κατευθύνονται παράλληλα με τη βάση των πυραμίδων, στο όριο φλοιώδους-μυελώδους μοίρας. Από τις τοξοειδείς αρτηρίες, εκφύονται κάθετα, πολυάριθμοι κλάδοι, που ονομάζονται μεσολοβίδες αρτηρίες (inter lobular arteries) και επεκτείνονται μέσω του νεφρικού φλοιού, σε ακτινωτή διάταξη και παράλληλα με τις μυελώδεις ακτίνες, προς τον ινώδη χιτώνα[12].

Από τις μεσολοβίδες αρτηρίες εκφύονται τα προσαγωγά αρτηρίδια (afferent arterioles), τα οποία απολήγουν στην πύλη του αγγειώδους σπειράματος. Κάθε προσαγωγό αρτηρίδιο αναλύεται σε έναν θύσανο 20-40 τριχοειδικών αγκυλών, οι οποίες με τη σειρά τους επιστρέφουν στον αγγειακό πόλο του σπειράματος, όπου σχηματίζουν το απαγωγό αρτηρίδιο (efferent arterioles). Ακολούθως, τα απαγωγά αρτηρίδια εγκαταλείπουν το αγγειώδες σπείραμα και αποσχίζονται σε ένα δεύτερο

δίκτυο μετα-σπειραματικών τριχοειδών που περιβάλλει τα ουροφόρα σωληνάρια της φλοιώδους μοίρας (περισωληναριακό αγγειακό δίκτυο). Η αιμάτωση της μυελώδους μοίρας διασφαλίζεται από τους θυσάνους των ευθέων αρτηριδίων, οι οποίοι αποτελούν κλάδους των απαγωγών αρτηριδίων των παραμυελικών νεφρώνων και των τοξοειδών αρτηριών. Επομένως, η νεφρική μικροκυκλοφορία εμφανίζει το μοναδικό χαρακτηριστικό γνώρισμα της εν σειρά παρουσίας δύο τριχοειδικών συστημάτων, ενός συστήματος διήθησης και ενός συστήματος επαναρρόφησης[13].

Η πλούσια αιμάτωση των νεφρών, μέσω των νεφρικών αρτηριών και των κλάδων τους, υπολογίζεται σε 1,2-1,3L/min, παροχή που αντιστοιχεί στο 20-25% του κατά λεπτό όγκου αίματος και κατανέμεται κατά 90% στο φλοιό και κατά 10% στο μυελό[12, 14].

Η διατήρηση σταθερής αιματικής ροής και ρυθμού σπειραματικής διήθησης, ανεξάρτητα από τις μεταβολές της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ), είναι ζωτικής σημασίας όπως ακριβώς συμβαίνει και με την αιμάτωση του εγκεφάλου. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη νεφρική ροή αίματος είναι η διαφορά της υδροστατικής πίεσης μεταξύ νεφρικής αρτηρίας και φλέβας και οι ολικές νεφρικές αντιστάσεις, οι οποίες υπόκεινται στη ρυθμιστική επίδραση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και νευροχυμικών ουσιών όπως οι προσταγλανδίνες, η αγγειοτενσίνη II και το μονοξείδιο του αζώτου (NO). Εκτός αυτών των νευρο-ορμονικών μηχανισμών, ο νεφρός διαθέτει επιπλέον ένα μοναδικό ομοιοστατικό μηχανισμό αυτορρύθμισης της μικροκυκλοφορίας του, που αποσκοπεί στη διατήρηση σταθερής της νεφρικής λειτουργίας σε ένα μεγάλο εύρος διακυμάνσεων της ΣΑΠ, από 75 έως 200mmHg[15].

Ο ομοιοστατικός μηχανισμός αυτορρύθμισης της νεφρικής αιματικής ροής περιλαμβάνει τις ακόλουθες συνιστώσες: 1. το λείο μυϊκό αντανατικό αυτορρύθμισης σε επίπεδο προσαγωγών αρτηριολίων 2. το μηχανισμό παλίνδρομης σωληναριο-σπειραματικής αλληλορύθμισης και 3. το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης[15].

Ο μυογενής μηχανισμός αυτορρύθμισης χαρακτηρίζεται από την άμεση ανταπόκριση των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος των προσαγωγών αρτηριολίων, μέσω των υποδοχέων τάσης, με σύσπαση ή χάλαση, στο ομόλογο ερέθισμα της μεταβολής της τοιχωματικής τάσης ή της ενδοαυλικής πίεσης[16].

Ο σωληναριοσπειραματικός μηχανισμός παλίνδρομης αλληλορρύθμισης (tubule-glomerular feedback) αναφέρεται στις μεταβολές που επιφέρουν οι διακυμάνσεις της σωληναριακής ροής στον αγγειακό τόνο των προσαγωγών αρτηριολίων. Το φαινόμενο αυτό υπόκειται στο ρυθμιστικό έλεγχο της πυκνής κηλίδας, η οποία λειτουργεί ως αισθητήρας των μεταβολών ροής και της συγκέντρωσης χλωρίου στο πρόουρο.

Επομένως, όταν η συστηματική αρτηριακή πίεση ανέρχεται, αρχικά μέσω του φαινομένου που καλείται πίεση νατριούρησης (pressure natriuresis), αυξάνεται ο

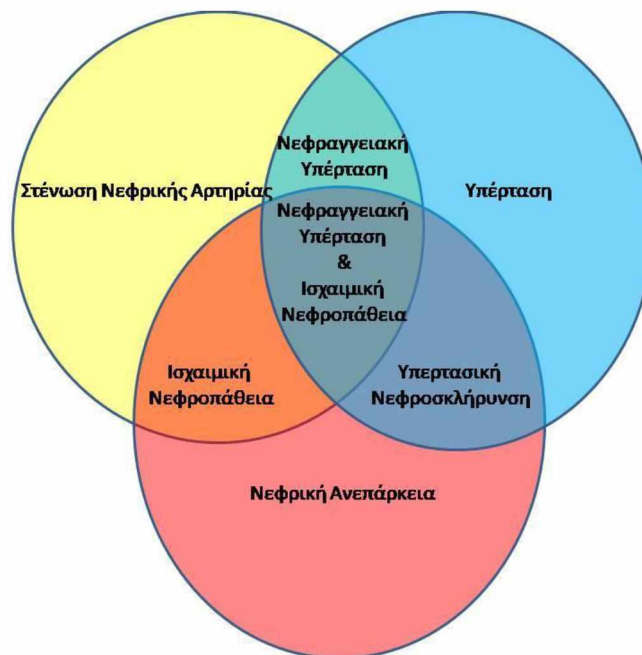
ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η ροή στα σωληνάκια. Η μεταβολή αυτή όμως γίνεται αντιληπτή από τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας που αυξάνουν τον αγγειακό τόνο των προσαγωγών αρτηριολίων και επαναφέρουν τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης σε φυσιολογικά επίπεδα[17].

Η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης αποτελεί την τρίτη συνιστώσα του μηχανισμού αυτορρύθμισης και συνιστά απάντηση στο ομόλογο ερέθισμα τη μείωσης της νεφρικής αιματικής ροής, λόγω πτώσης της ΣΑΠ ή μείωσης του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος. Η ισχυρή αγγειοσυσπαστική δράση της αγγιοτενσίνης II αυξάνει τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις και αποκαθιστά τη νεφρική αιματική ροή, ενώ σε επίπεδο νεφρικής μικροκυκλοφορίας η αγγειοσυσπαστική της δράση αφορά κυρίως στα απαγωγά και σε μικρότερο βαθμό στα προσαγωγά αρτηρίδια. Ταυτόχρονα, μέσω διέγερσης της έκκρισης αλδοστερόνης, αυξάνεται η σωληναριακή επαναρρόφιση νατρίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και ο ενδοαγγειακός όγκος αποκαθίσταται[18].

4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Η στένωση των νεφρικών αρτηριών (RAS) συνιστά έναν ευρύ όρο που περιλαμβάνει οποιαδήποτε αποφρακτικού τύπου αγγειακή βλάβη προκαλεί διαταραχή στη νεφρική αιματική ροή. Η αθηροσκληρυντική στένωση του αυλού των νεφρικών αρτηριών και η ινομυϊκή δυσπλασία αποτελούν τα δύο συχνότερα αίτια RAS και έχουν συσχετισθεί με τα ακόλουθα τρία κλινικά σύνδρομα: 1. Τη νεφραγγειακή υπέρταση 2. Την ισχαιμική νεφροπάθεια 3. Τη μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (δυσλειτουργία), που περιλαμβάνει την ασταθή στηθάγχη και το σύνδρομο Pickering (επαναλαμβανόμενο πνευμονικό οίδημα σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών) [3].

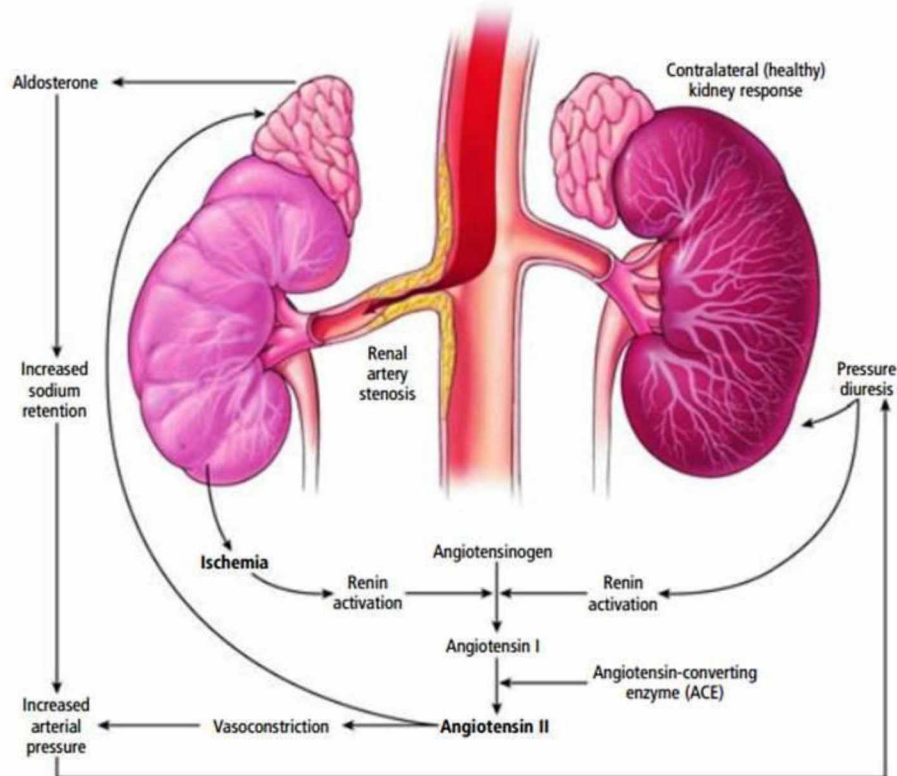
Εικόνα 6. Οι αλληλοσυσχετίσεις της RAS με την υπέρταση και τη ΧΝΝ



Οι δύο κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εμφάνιση των παραπάνω συνδρόμων, είναι η ενεργοποίηση του άξονα RAAS και η αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου, που προκαλεί υπερφόρτωση της κυκλοφορίας (volumeoverload)[19].

Εικόνα 7. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί Νεφραγγειακής Υπέρτασης – Ο κεντρικός ρόλος της ενεργοποίησης του άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης

■ Mechanisms of renovascular hypertension



Garovic et al, Cleveland Clinical Journal Medicine, 2005

Ήδη από το 1930, οι Goldblatt και συν., περιέγραψαν σε πειραματικά μοντέλα, την επίδραση της ετερόπλευρης και αμφοτερόπλευρης στένωσης των νεφρικών αρτηριών στη συστηματική αρτηριακή πίεση. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι η νεφρική ισχαιμία αποτελεί αίτιο απελευθέρωσης στην κυκλοφορία μίας αγγειοδραστικής ουσίας που επηρεάζει τη συστηματική αρτηριακή πίεση. Αργότερα, η ουσία αυτή απομονώθηκε και ταυτοποιήθηκε, ως το πρωτεολυτικό ένζυμο, ρενίνη, που απελευθερώνεται από τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής ως απάντηση στη νεφρική ισχαιμία. Πράγματι, η ρενίνη αποτελεί τον αρχικό εκκινητή ενός πολύπλοκου νευρο-ορμονικού καταρράκτη διαδοχικών πρωτεολυτικών αντιδράσεων, που καταλήγει στο σχηματισμό της αγγειοτενσίνης II. Η αγγειοτενσίνη II αντιπροσωπεύει μία αγγειοδραστική ουσία με ισχυρές αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες αλλά και ποικίλες άλλες δράσεις, που σχετίζονται με την παραγωγή αλδοστερόνης και την ενεργοποίηση πολλών σηματοδοτικών οδών[3].

Επί ετερόπλευρης στένωσης, η απελευθέρωση αγγειοτενσίνης II από τον ισχαιμο νεφρό, συνιστά έναν ομοιοστατικό μηχανισμό διατήρησης της νεφρικής αιματικής ροής και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, με τίμημα την αύξηση της συστηματικής ΑΠ. Δηλαδή, η εκλεκτική αγγειοσύσπαση του απαγωγού αρτηριδίου

στον ίσχειμο νεφρό συμβάλλει στη διατήρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης ενώ η επαγόμενη από την αγγειοτενσίνη II αύξηση της ΣΑΠ προκαλεί μέσω του μηχανισμού νατριούρησης-διούρησης από πίεση, αύξηση της απέκκρισης νατρίου και ύδατος από τον ανεπηρέαστο νεφρό. Μέσω του παραπάνω μηχανισμού, διατηρείται η ισορροπία νατρίου και ρυθμίζεται ο όγκος αίματος και εξωκυτταρίου υγρού[20].

Επομένως, επί ετερόπλευρης RAS, κυριαρχεί το μοντέλο της ρενινο-εξαρτώμενης νεφραγγειακής υπερτάσεως, δοθέντος ότι η πίεση αιμάτωσης περιφερικότερα της στένωσης δεν αποκαθίσταται και ο άξονας RAAS παραμένει ενεργοποιημένος[1].

Αντίθετα, επί αμφοτερόπλευρης RAS ή ετερόπλευρης στένωσης σε μονήρη νεφρό, ο μηχανισμός νατριούρησης-διούρησης από πίεση υπολείπεται ενώ παράλληλα αυξάνεται δυσανάλογα ο εξωκυτταρίος όγκος μέσω της δράσης της αλδοστερόνης και της αντιδιουρητικής ορμόνης. Επομένως, σε αυτό το μοντέλο νεφραγγειακής υπέρτασης, η έκπτυξη του εξωκυτταρίου όγκου και η κατακράτηση νατρίου προκαλούν καταστολή του άξονα ρενίνης- αγγειοτενσίνης II- αλδοστερόνης [21] και ως εκ τούτου η μέτρηση των δραστικών επιπέδων ρενίνης πλάσματος δεν αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού της νεφραγγειακής υπέρτασης [22].

Πίνακας 1. Παθοφυσιολογία και κλινικά χαρακτηριστικά ετερόπλευρης και αμφοτερόπλευρης στένωσης νεφρικών αρτηριών

Χαρακτηριστικά ετερόπλευρης και αμφοτερόπλευρης RAS		
Χαρακτηριστικά	RAS	
	Ετερόπλευρη	Αμφοτερόπλευρη
Ενεργοποίηση του άξονα RAAS	↑↑↑	↑
Κατακράτηση Νατρίου και Υδατος	πίεση νατριούρησης	↑↑↑
Καρδιακή Παροχή		
Περιφερικές Αντιστάσεις	↑↑↑	↑
Ανταπόκριση Αρτηριακής Πίεσης σε αναστολείς του άξονα	↑↑↑	↑
Αιφνίδιο Πνευμονικό Οίδημα	σπάνιο	πολύ συχνό
Νατριούρηση μετά από αγγειοπλαστική	όχι	ναι

Παθοφυσιολογικά, η αγγειοτενσίνη II έχει συσχετισθεί με την ισχαιμική νεφροπάθεια του προσβαλλόμενου νεφρού και την εγκατάσταση υπερτασικής νεφροσκλήρυνσης στον ανεπηρέαστο νεφρό καθώς και αλλοιώσεις σπειραματοσκλήρυνσης και σωληναριο-διάμεσης ατροφίας και ίνωσης σε αμφοτέρους τους νεφρούς. Οι παραπάνω βλαπτικές επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II έχουν αποδοθεί στην ενεργοποίηση αλληλοεξαρτώμενων σηματοδοτικών μονοπατιών που επάγουν το οξειδωτικό stress, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την παραγωγή

προφλεγμονωδών κυτταροκινών και προ-ινωτικών παραγόντων, με τελικό αποτέλεσμα τη μη αναστρέψιμη κυτταρική βλάβη που οδηγεί σε ατροφία και ίνωση[20].

Φυσικά, η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης II- αλδοστερόνης, ανεξαρτήτως αν είναι παροδική ή μόνιμη, προκαλεί παράλληλα ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, οξειδωτικό stress και διαταραγμένη απάντηση του ενδοθηλίου σε αγγειοδιασταλτικά μηνύματα, τόσο σε ενδονεφρικό επίπεδο όσο και σε επίπεδο συστηματικής μικροκυκλοφορίας[23]. Προϋπόθεση για τα ανωτέρω, είναι η κλίση πίεσης εκατέρωθεν της στενωτικής περιοχής να υπερβαίνει ένα κρίσιμο όριο, δηλαδή η πίεση στη μεταστενωτική περιοχή να είναι 15-20mmHg μικρότερη της κεντρικής αορτικής πίεσης. Αυτή η κλίση πίεσης αντιστοιχεί σε απόφραξη του αυλού της νεφρικής αρτηρίας μεγαλύτερης από 70-80% [24].

Βέβαια, οι λειτουργικές επιπτώσεις της αιμοδυναμικά σημαντικής RAS εξελίσσονται προοδευτικά και έχουν συσχετισθεί με ελάττωση του μεγέθους του ισχαιμου νεφρού. Πράγματι, η προοδευτική ελάττωση του μεγέθους του νεφρού, εμφανίζεται συχνότερα επί στένωσης της σύστοιχης νεφρικής αρτηρίας $\geq 60\%$. Επομένως, η μεταβολή του μεγέθους του νεφρού αποτελεί πιθανώς έναν αξιόπιστο δείκτη ατροφίας σχετιζόμενης με τη στένωση της σύστοιχης νεφρικής αρτηρίας, ιδιαίτερα δε, όταν συνδυάζεται με αντίστοιχα ευρήματα ίνωσης σε υλικό βιοψίας ή/και την παρουσία πρωτεϊνουρίας. Η τελευταία αποτελεί σταθερό εύρημα επί ισχαιμικής νεφροπάθειας και σχετίζεται είτε άμεσα με την ελάττωση της νεφρικής αιματικής ροής είτε έμμεσα με αυτήν, λόγω δευτεροπαθούς σπειραματοσκλήρυνσης [25].

Παθοφυσιολογικά, οι παραπάνω μεταβολές ενορχηστρώνονται από την αγγειοτενσίνη II και επιτείνονται από τη σχετιζόμενη με αυτή δευτεροπαθή ενεργοποίηση της σηματοδοτικής οδού του αυξητικού παράγοντα TGF- β , ο οποίος όμως εμπλέκεται και στις πολύπλοκες διεργασίες αθηροσκλήρωσης. Υπό το πρίσμα αυτό, εξηγείται το γεγονός ότι η ισχαιμική νεφροπάθεια, η νεφρική ίνωση και η εγκατάσταση χρόνιας νεφρικής νόσου αφορούν κυρίως την αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας RAS παρά την ινομυϊκή δυσπλασία [26].

Επί αιμοδυναμικά σημαντικής ετερόπλευρης RAS, η εμφάνιση λειτουργικής οξείας νεφρικής βλάβης μετά τη χορήγηση αναστολέα του άξονα RAAS (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ή αναστολείς του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II), αποτελεί ένα ακόμη δυσμενές επακόλουθο, που όμως αναστρέφεται με τη διακοπή του φαρμάκου. Ο προτεινόμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός αφορά στην εκλεκτική δράση της αγγειοτενσίνης II επί του απαγωγού αρτηριδίου στον ισχαιμο νεφρό, που αποσκοπεί στη διατήρηση του βέλτιστου ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Η αναστολή αυτού του ομοιοστατικού μηχανισμού όμως προκαλεί μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης και ελάττωση του GFR. Παρομοίως, επί αμφοτερόπλευρης ή ετερόπλευρης RAS σε λειτουργικό μονόνεφρο, ο αποκλεισμός του άξονα RAAS μπορεί να επιφέρει ολιγουρική οξεία νεφρική βλάβη, υπό τη

συνθήκη ότι ταυτόχρονα επισυμβαίνει σημαντική πτώση της συστηματικής ΑΠ ή/και μείωση του δραστικού όγκου αίματος λόγω χορήγησης διουρητικών [26].

Όσον αφορά στις μακροχρόνιες επιπλοκές της νεφραγγειακής υπέρτασης στη συστηματική κυκλοφορία και το καρδιαγγειακό σύστημα, είναι αξιοσημείωτη από παθοφυσιολογικής σκοπιάς, η εμφάνιση μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας (σύνδρομο Pickering) και ασταθούς στηθάγχης.

Το σύνδρομο Pickering συνιστά μια ιδιαίτερη παθολογική κατάσταση με μοναδικά παθοφυσιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά. Παρατηρείται πρωτίστως επί αμφοτερόπλευρης αιμοδυναμικά σημαντικής RAS ή επί ετερόπλευρης στένωσης σε μονήρη νεφρό και χαρακτηρίζεται κλινικά από επαναλαμβανόμενα επεισόδια αιφνιδίου και απειλητικού για τη ζωή πνευμονικού οιδήματος. Οι τρεις βασικοί υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που έχουν περιγραφεί είναι: 1. Η διαταραχή του ομοιοστατικού μηχανισμού πίεσης-νατριούρησης που οδηγεί σε δραματική αύξηση του εξωκυτταρίου όγκου (volumeoverload) 2. Η επιδείνωση της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας εξαιτίας του αυξημένου μεταφορτίου αλλά και της μειωμένης αποβολής νατρίου και ύδατος 3. Η διαταραχή της ακεραιότητας του κυψελιδο-τριχοειδικού φραγμού συνεπεία των βλαπτικών επιδράσεων της αγγειοτενσίνης II, των κατεχολαμινών και της ενδοθηλίνης-1 σε συνδυασμό με τα μειωμένα επίπεδα NO[27].

Τελικά, υπό τη συνεργιστική επίδραση των παραπάνω μηχανισμών, η ενδοτριχοειδική πίεση ανέρχεται πέραν του κριτικού ορίου των 20-25mmHg και εγκαθίσταται αιφνιδίως πνευμονικό οίδημα με παράλληλη ελάττωση της συστολικής απόδοσης της αριστεράς κοιλίας. Υπό τις συνθήκες αυτές όμως, διαταράσσεται επιπλέον η νεφρική αιματική ροή και συντηρείται ο φαύλος κύκλος νεφρικής ισχαιμίας- αποσταθεροποίησης της καρδιακής λειτουργίας [28].

5. ΑΙΤΙΕΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ

5.1. Αθηροσκληρυντική Στένωση Νεφρικών Αρτηριών

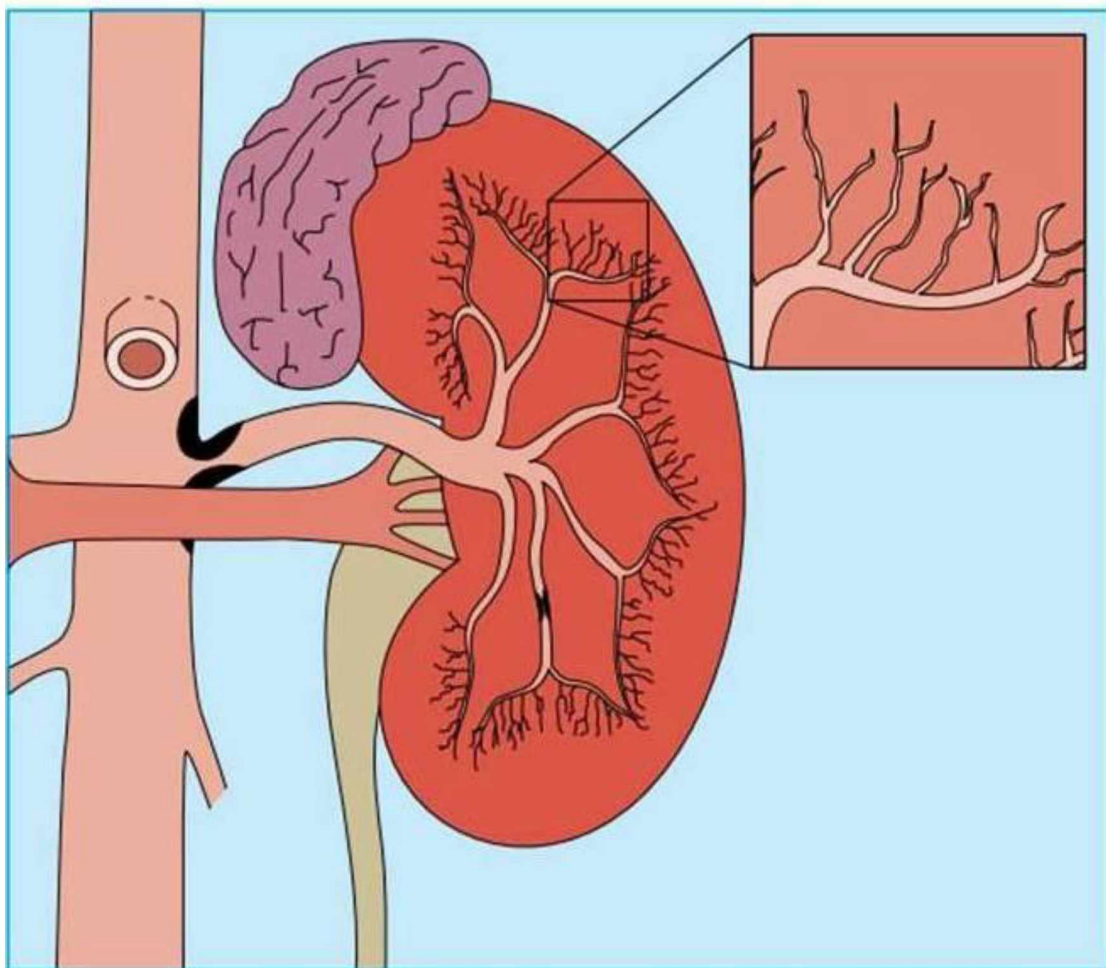
Η αθηροσκλήρωση αποτελεί την κυριότερη αιτία RAS (90%) ενώ η ινομυϊκή δυσπλασία αφορά τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία, σε αναλογία περίπου 9:1. Σπανιότερα αίτια RAS περιλαμβάνονται στον ακόλουθο πίνακα [22, 29, 30].

Πίνακας 2. Αιτιολογικοί παράγοντες στένωσης της νεφρικής αρτηρίας

Αιτιολογία RAS		
1. Αθηροσκήρωση	α. ετερόπλευρη	
	β. αμφοτερόπλευρη	
2. ινομυϊκή δυσπλασία	α. ετερόπλευρη	i. μονοεστιακή
		ii. πολυεστιακή
	β. αμφοτερόπλευρη	i. μονοεστιακή
		ii. πολυεστιακή
3. σπανιότερα αίτια	α. μετακτινική ίνωση	
	β. εξωτερική πίεση	i. οπισθοπεριτοναϊκοί όγκοι
		ii. οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση
		iii. ανευρύσματα κοιλιακής αορτής ή νεφρικής αρτηρίας
	γ. γενετικά νοσήματα	i. νευροϊνωμάτωση τύπου I
		ii. οζώδης σκλήρυνση
	δ. γενετικά σύνδρομα	i. σύνδρομο Marfan
		ii. σύνδρομο Ehlers-Danlos
		iii. σύνδρομο Williams
		iv. σύνδρομο Alagille
		v. σύνδρομο Turner
	ε. αρτηριοφλεβική επικοινωνία	i. αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες
		ii. μετατραυματική επικοινωνία νεφρικής αρτηρίας/ φλέβας
		στ. αγγειίτιδες
ii. αρτηρίτιδα Takayasu		
iii. mid-aortic syndrome		
iv. αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο		
ζ. θρομβοαγγειίτιδα Buerger		
η. αθηροεμβολική νόσος		
θ. ενδαγγειακό μόσχευμα		
ι. μετα-τραυματικός διαχωρισμός έσω χιτώνα		

Η αθηροσκληρυντική στένωση της νεφρικής αρτηρίας (ARAS) αφορά συνήθως στο σημείο έκφυσής της από την κοιλιακή αορτή (renal artery ostia) και στο εγγύς τριτημόριο της κύριας νεφρικής αρτηρίας, σε απόσταση 1 cm από την έκφυσή της, ενώ σε προχωρημένες περιπτώσεις αθηροσκλήρωσης, η στένωση μπορεί να είναι πολυεστιακή και να αφορά τμηματικούς ή άλλους μικρότερους ενδονεφρικούς κλάδους ή ακόμη και στις επικουρικές ή πολικές νεφρικές αρτηρίες. Η αμφοτερόπλευρη προσβολή των νεφρικών αρτηριών ή η προσβολή της κύριας νεφρικής αρτηρίας ενός λειτουργικά μονήρη νεφρού περιγράφεται περίπου στο 20% των περιπτώσεων ARAS[22, 31].

Εικόνα 8. Η συχνότερη εντόπιση της ARAS αφορά στο σημείο έκφυσης της νεφρικής αρτηρίας από την κοιλιακή αορτή. Συχνά οι βλάβες είναι πολυεστιακές και αφορούν ακόμη και τμηματικούς ή ενδονεφρικούς κλάδους της.



McLaughlin et al, BMJ, 2000

Η ακριβής επίπτωση της ARAS στο γενικό πληθυσμό είναι άγνωστη δεδομένου ότι η νόσος παραμένει ασυμπτωματική στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Σύμφωνα με πληθυσμιακές μελέτες, αιμοδυναμικά σημαντική RAS απαντάται στο 7% των ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών με αθηροσκλήρωση, στο 12,1% των ασθενών με ισχαιμικής αιτιολογίας αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στο 8,3% των ασθενών με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, στο 11-23% των ασθενών με στεφανιαία νόσο και τέλος στο 44% των ασθενών με σοβαρή περιφερική αρτηριακή νόσο [22].

Επομένως, η συνύπαρξη ARAS και αθηροσκληρυντικής προσβολής άλλων σημείου του αγγειακού δένδρου αποτελούν στοιχεία μίας πολυσυστηματικής και προοδευτικά εξελισσόμενης νόσου (αθηρωμάτωσης) που σχετίζεται με κλασικούς παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση [3]. Ο υπολογιζόμενος κίνδυνος συνύπαρξης ARAS με τη διάγνωση αρτηριακής αποφρακτικής νόσου αθηροσκληρυντικής αιτιολογίας σε οποιαδήποτε άλλη θέση του αγγειακού δένδρου, κυμαίνεται από 26-50%, ενώ η βαρύτητα της στένωσης έχει συσχετισθεί στατιστικά σημαντικά με τη συμπτωματική βαρύτητα της αθηροσκληρυντικής νόσου των στεφανιαίων αρτηριών, των καρωτίδων, του αορτολαγόνιου άξονα και των περιφερικών αρτηριών [3].

Αντίστροφα, η πιθανότητα ανεύρεσης αιμοδυναμικά σημαντικής ARAS αυξάνεται ανάλογα με τον αριθμό των προσβαλλόμενων στεφανιαίων αγγείων και τη βαρύτητα της περιφερικής και καρωτιδικής αρτηριακής νόσου. Συγκεκριμένα, η στεφανιαία νόσος δύο ή περισσότερων αγγείων αναδείχθηκε σε ανεξάρτητο παράγοντα σημαντικής ARAS με ευαισθησία 84% και ειδικότητα 77%. Επίσης, η βαρύτητα της ARAS συσχετίστηκε με την παρουσία σοβαρής περιφερικής αρτηριακής νόσου στο 73% των ασθενών και τέλος η νεφραγγειακή υπέρταση αυξάνει στο διπλάσιο τον κίνδυνο σοβαρής καρωτιδικής νόσου συγκριτικά με την ιδιοπαθή υπέρταση [32-34].

Δοθέντος ότι η αθηρωμάτωση των νεφρικών αρτηριών είναι μια εξελισσόμενη νόσος, διάφοροι παράγοντες έχουν συσχετισθεί με την πρόοδό της αλλά και με δυσμενή καταληκτικά σημεία, όπως την πλήρη απόφραξη του αυλού της νεφρικής αρτηρίας και την εγκατάσταση χρόνιας νεφρικής νόσου. Οι παράγοντες αυτοί, περιλαμβάνουν τη βαρύτητα της ARAS (>60%) ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα, τα επίπεδα ΣΑΠ > 160mmHg και την παρουσία ΣΔ[3]. Πληθυσμιακές μελέτες που στηρίχθηκαν στην υπερηχογραφική παρακολούθηση της εξέλιξης της ARAS (serial duplex scans) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αν και αυτή συμβαίνει συχνότερα (50%) επί αρχικής στένωσης >60% σπάνια καταλήγει σε πλήρη απόφραξη του αυλού του αγγείου (6,3%)[35]. Παρομοίως, αναφέρεται ότι το 19% των ασθενών με ARAS >60% παρουσιάζει ελάττωση της επιμήκους διαμέτρου του νεφρού >1cm, εντός ενός έτους υπερηχογραφικής παρακολούθησης[36] ενώ η ARAS ως μοναδική υποκείμενη αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου έχει αναγνωρισθεί στο 12% των ασθενών που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση[37].

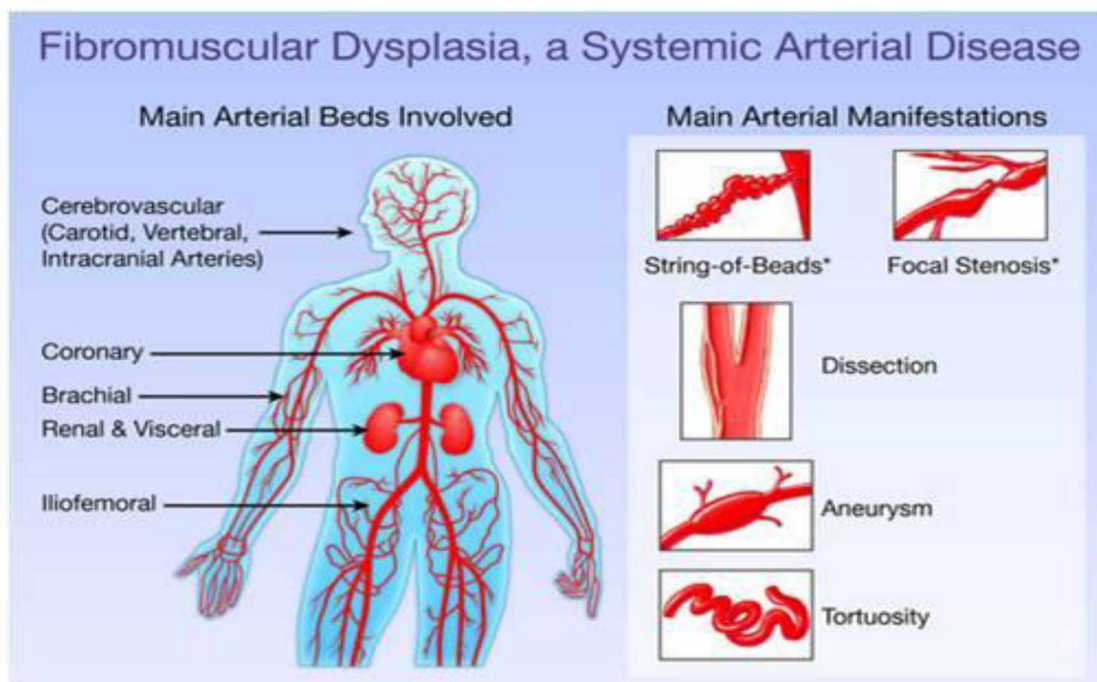
Οι παραπάνω συσχετίσεις, έχουν αναδείξει την ARAS σε σημαντικό και ανεξάρτητο παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας ακόμη και επί απουσίας χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Η διετής επιβίωση αυτών των ασθενών έχει υπολογισθεί σε 96%, 74% και 47% αντίστοιχα για ετερόπλευρη, αμφοτερόπλευρη και ετερόπλευρη νόσο επί λειτουργικού μονόνεφρου[3]. Επιπρόσθετα, η τετραετής επιβίωση έχει άμεσα συσχετισθεί με τη βαρύτητα της στένωσης και την ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη εντόπισή της. Ειδικότερα, η τετραετής επιβίωση επί στενώσεως 50%, 75% και >95% έχει υπολογισθεί αντίστοιχα σε 70%, 68% και 48% ενώ η αμφοτερόπλευρη στένωση παρουσιάζει δυσμενέστερη πρόγνωση (τετραετής επιβίωση μόλις 47%) σε σχέση με την ετερόπλευρη(59%)[38].

Επομένως, η ARAS αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας ενώ η βαρύτητά της είναι ανάλογη του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου λόγω αθηρωμάτωσης. Πράγματι, η συστηματική ανασκόπηση 40 μελετών που διεξήχθη από τους deMast και συν., και περιέλαβε συνολικά 15.879 ασθενείς, προσδιόρισε τη μέση συχνότητα ARAS μεταξύ ασθενών με υπέρταση που υπεβλήθησαν σε αξονική, μαγνητική και συμβατική στεφανιογραφία σε 14%. Στην ίδια μελέτη, καταγράφηκε επίσης η παρουσία ARAS στο 20% των ασθενών με ΣΔ και υπέρταση όπως και στο 25%, 33%, 41% και 54% αντίστοιχα των ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο, ανευρυσματική νόσο της κοιλιακής αορτής, χρόνια νεφρική νόσο και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η τυχαία ανεύρεση ARAS ήταν επίσης σταθερό εύρημα σε ασθενείς με υπέρταση και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε ποσοστό 65,5% και 27% αντίστοιχα[39]. Συμπεραίνουμε λοιπόν, ότι η ανεύρεση ARAS, αποτελεί συχνό εύρημα σε συγκεκριμένες υπο-ομάδες ασθενών και πρωτίστως σε ασθενείς με παρουσία αθηρωμάτωσης σε εξωνεφρικές θέσεις, χρόνια νεφρική νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια.

5.2. Ινομυϊκή Δυσπλασία

Η ινομυϊκή δυσπλασία αποτελεί μη φλεγμονώδη και μη αθηροσκληρωτική συστηματική νόσο των μεγάλου και μέσου μεγέθους αρτηριών, άγνωστης αιτιολογίας, η οποία χαρακτηρίζεται από εκτροπή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του αρτηριακού τοιχώματος. Η ινομυϊκή δυσπλασία συνιστά πρωτίστως μία αποφρακτική αρτηριακή νόσο αλλά μπορεί να προκαλέσει ανευρυσματική διάταση, διαχωρισμό του έσω χιτώνα, σημαντική επιμήκυνση και ελίκωση των προσβαλλόμενων αγγείων (elongation and tortuosity), θρόμβωση και επακόλουθο θρομβοεμβολισμό περιφερικού αγγείου ή ακόμη και πλήρη απόφραξη του αυλού[40].

Εικόνα 9. Οι συχνότερες θέσεις εντόπισης και οι κύριες αρτηριακές εκδηλώσεις της ινομυϊκής δυσπλασίας



Persu et al, Hypertension, 2020

Θεωρητικά, μπορεί να προσβάλλει οποιαδήποτε αρτηρία αλλά οι συχνότερες εντοπίσεις αφορούν κατά σειρά, τις κύριες νεφρικές αρτηρίες (75-80%), τις έσω καρωτίδες (75%), τις σπονδυλικές, τις σπλαχνικές, τις έξω λαγόνιες και τις στεφανιαίες αρτηρίες. Η νόσος είναι πολυαγγειακή στα 2/3 των περιπτώσεων, γεγονός που εξηγεί το ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που εμφανίζονται κατά την εξέλιξή της[41].

Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 52 έτη, παρά το γεγονός ότι για πολλές δεκαετίες η ινομυϊκή δυσπλασία θεωρήθηκε νόσημα των νεαρών ενήλικων γυναικών. Στις ΗΠΑ οι Olin και συν., επί 447 ασθενών με ινομυϊκή δυσπλασία, προσδιόρισαν τη μέση ηλικία διάγνωσης στα 51,9 έτη καθώς και σαφή επικράτηση του γυναικείου φύλου σε ποσοστό 91% αντίθετα με μεγάλες σειρές παιδιατρικών πληθυσμών όπου δεν αναφέρεται σημαντική επικράτηση των θηλέων[42].

Βάσει νεότερων δεδομένων, η διάγνωση της νόσου αφορά όχι μόνο νεαρές ενήλικες γυναίκες αλλά και ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, οι οποίοι μπορεί να εμφανίζουν ταυτόχρονα αλλοιώσεις αθηρωματικής νόσου. Η συχνότητα της ασυμπτωματικής νόσου στο γενικό πληθυσμό έχει υπολογιστεί σε 4,4% ενώ σε επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών με υποψία αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας στένωσης των νεφρικών αρτηριών (CORAL trial population) η συχνότητά της προσδιορίστηκε σε 8,8% και 2,8% αντίστοιχα, για τις γυναίκες και τους άνδρες[43, 44].

Η αιτιολογία της νόσου παραμένει αινιγματική αν και διάφοροι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί ότι συμμετέχουν στην παθογένεσή της, είτε μεμονωμένα είτε συνεργιστικά, όπως το κάπνισμα, οι ορμόνες του φύλου, οι διαταραχές των τροφοφόρων αγγείων (vasa vasorum), γενετικοί πολυμορφισμοί και μηχανικοί παράγοντες [45]. Με τα έως τώρα δεδομένα, η τεκμηρίωση της γενετικής βάσης της νόσου παραμένει ασαφής αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι ακολουθεί ένα επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα κληρονομικότητας με ατελή διεισδυτικότητα. Οι κυριότεροι πολυμορφισμοί γονιδίων που έχουν συσχετισθεί με τη νόσο περιλαμβάνουν: το ρυθμιστικό γονίδιο 1 της φωσφατάσης – ακτίνης (PHACTR1), τα ρυθμιστικά γονίδια που σχετίζονται με την ενδοθηλίνη-1, γονίδια που σχετίζονται με τη σηματοδοτική οδό του μεταγραφικού παράγοντα TGF-β1 και TGF-β2 καθώς και γονίδια σχετιζόμενα με τη συσσώρευση προ-αποπτωτικών και προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως της λυσοφωσφατιδυλοχολίνης (lysoPC) [46, 47].

Η κλινική εικόνα της ινομυϊκής δυσπλασίας περιλαμβάνει ένα ευρύ και ετερογενές φάσμα εκδηλώσεων που περιλαμβάνουν τη νεφραγγειακή υπέρταση (67,3-73,7%), την κεφαλαλγία (69,1%), το παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (3,5-12,3%), το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (7,7-10,1%), το κοιλιακό άλγος (17%) και την παρουσία φυσήματος στον αυχένα ή περιομφαλικά (25 και 11% αντίστοιχα) [47] (Πίνακας).

Πίνακας 3. Τα κυριότερα Χαρακτηριστικά της αθηροσκληρυντικής αιτιολογίας στένωσης της νεφρικής αρτηρίας και της ινομυϊκής δυσπλασίας

Χαρακτηριστικά ARAS και FMD		
Χαρακτηριστικά	Αθηροσκλήρωση	Ινομυϊκή Δυσπλασία
Ηλικία διάγνωσης	> 50 ετών	<40 ετών
Φύλο	ανεξάρτητος παράγοντας	συνήθως γυναίκες
Εντόπιση Βλάβης	1. έκφυση	1. μέσο τριτημόριο
	2. εγγύς τριτημόριο	2. άπω τριτημόριο
	3. μέσο τριτημόριο	
Ανταπόκριση Νεφραγγειακής Υπέρτασης μετά από επαναγγείωση	ασαφής	ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης στην πλειονότητα των περιπτώσεων

Η ινομυϊκή δυσπλασία αντιπροσωπεύει τη δεύτερη συχνότερη αιτία νεφραγγειακής υπέρτασης σε ενήλικες κάτω των 65 ετών (5-10%) ενώ σε παιδιά και εφήβους με νεφραγγειακή υπέρταση ανευρίσκεται σε ποσοστό που κυμαίνεται από 35-50% [48, 49].

Η προσβολή των νεφρικών αρτηριών αφορά χαρακτηριστικά το μέσο και άπω τριτημόριο των κύριων νεφρικών αρτηριών ή και τους τμηματικούς κλάδους τους, ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα, εστιακά ή διάχυτα. Στο 75%-90% των περιπτώσεων οι βλάβες της ινομυϊκής δυσπλασίας αφορούν στο μέσο χιτώνα και στο υπόλοιπο 10%-25% τον έσω και έξω χιτώνα[31].

Επί προσβολής του μέσου χιτώνα, στην κλινική εικόνα της νόσου κυριαρχεί η παρουσία ρενινο-εξαρτώμενης νεφροαγγειακής υπέρτασης ενώ η ισχαιμική νεφροπάθεια και η πλήρης απόφραξη του αυλού αποτελούν ασυνήθιστες επιπλοκές. Αντίθετα, επί προσβολής του έσω και έξω χιτώνα, η νόσος παρουσιάζει επιθετική κλινική πορεία, προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και πλήρη απόφραξη του αυλού του αγγείου[31].

Ισχυρή κλινική υποψία παρουσίας ινομυϊκής δυσπλασίας πρέπει να τίθεται σε κάθε υπερτασικό ασθενή με ευρήματα ενδεικτικά δευτεροπαθούς υπέρτασης, ιδίως σε γυναίκες < 60 ετών με εικόνα κακοήθους, επιταχυνόμενης ή ανθεκτικής υπέρτασης. Παρομοίως, επί ενάρξεως υπέρτασης πριν την ηλικία των 35 ετών[47].

Επιπρόσθετα, εξαιτίας του πολυσυστηματικού χαρακτήρα της νόσου, ισχυρές ενδείξεις παρουσίας της αποτελούν η συνύπαρξη επίμονης κεφαλαλγίας, παροδικού ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε νεαρή ηλικία και επί απουσίας άλλων παραγόντων κινδύνου αθηροσκλήρωσης, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σχετιζόμενου με διαχωρισμό του έσω χιτώνα της καρωτίδας, φυσημάτος ή ανευρύσματος στην έσω καρωτίδα ή άλλες θέσεις όπως στα σπλαχνικά αγγεία και στις σπονδυλικές αρτηρίες[47].

Σήμερα, η ταξινόμηση της ινομυϊκής δυσπλασίας γίνεται στη βάση χαρακτηριστικών αγγειογραφικών ευρημάτων καθώς η παλαιότερη ιστοπαθολογική της ταξινόμηση σε ινομυϊκή δυσπλασία του έσω, μέσου και έξω χιτώνα έχει εγκαταλειφθεί. Η αγγειογραφική ταξινόμηση της νόσου, περιλαμβάνει την πολυεστιακή (71,9%) και τη μονοεστιακή μορφή (28,1%). Χαρακτηριστικά, η πολυεστιακή μορφή της νόσου περιγράφεται ως εικόνα δίκην κομβολογίου, εξαιτίας των πολλαπλών δακτυλιοειδών στενώσεων που εναλλάσσονται με μεταστενωτικές διατάσεις (string of beads), οι οποίες έχουν συχνά διάμετρο μεγαλύτερη από αυτήν του αυλού του αγγείου[47]. Η έντονα ελικοειδής πορεία των προσβαλλόμενων αγγείων αποτελεί ένα ακόμη χαρακτηριστικό αγγειογραφικό εύρημα της ινομυϊκής δυσπλασίας το οποίο όμως δεν είναι παθογνωμικό της νόσου και αφορά κατεξοχήν τις έσω καρωτίδες, τις σπονδυλικές και τις στεφανιαίες αρτηρίες[50].

Ως εκ τούτου, η αγγειογραφία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση και ταξινόμηση της ινομυϊκής δυσπλασίας των νεφρικών αρτηριών, την αναγνώριση της πολυεστιακής φύσης της νόσου και την αποκάλυψη πιθανής προσβολής άλλων εξωνεφρικών θέσεων του αγγειακού δένδρου ενώ παράλληλα και στον ίδιο χρόνο, είναι δυνατή η διενέργεια θεραπευτικής επεμβατικής αγγειοπλαστικής.

5.3. Στένωση νεφρικής αρτηρίας μεταμοσχευμένου νεφρού - Transplanted Renal Artery Stenosis (TRAS)

Οι αγγειακές επιπλοκές αντιπροσωπεύουν μία από τις σημαντικότερες αιτίες απώλειας του νεφρικού μοσχεύματος αν και αποτελούν μόλις το 5-10% των μετα-μεταμοσχευτικών επιπλοκών. Οι κυριότερες αγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν τη στένωση ή/και απόφραξη της νεφρικής αρτηρίας του μοσχεύματος ή/και της νεφρικής φλέβας, το διαχωρισμό του έσω χιτώνα της νεφρικής ή λαγονίου αρτηρίας, το τμηματικό νεφρικό έμφρακτο, τη σχετιζόμενη με τη νεφρική βιοψία αρτηριοφλεβική αναστόμωση και τέλος τη δημιουργία ψευδοανευρύσματος[51].

Η στένωση της νεφρικής αρτηρίας αποτελεί τη συχνότερη αγγειακή επιπλοκή της μεταμόσχευσης (75%) και συνήθως επισυμβαίνει εντός 3-24 μηνών κατά τη μετα-μεταμοσχευτική περίοδο ενώ η απόφραξη της νεφρικής αρτηρίας λαμβάνει χώρα νωρίτερα και σχετίζεται με θρόμβωση του αυλού του αγγείου. Η συχνότητα της TRAS υπολογίζεται σε 1-4% και η επίπτωσή της κυμαίνεται από 1-23% εξαιτίας της μεγάλης ετερογένειας των μελετών σχετικά με τον ορισμό της αιμοδυναμικά σημαντικής TRAS που κυμαίνεται από 50-80% [52].

Οι κυριότεροι παράγοντες που προδιαθέτουν σε TRAS είναι η καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, η μεταμόσχευση νεφρού παιδιατρικού δότη σε ενήλικα λήπτη, η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό και το υψηλό αγγειακό φορτίο αθηροσκλήρωσης του δότη. Βέβαια, δοθέντος ότι το 50% τουλάχιστον των στενώσεων αφορούν το σημείο αναστόμωσης της νεφρικής αρτηρίας με το λαγόνιο άξονα, οι ιατρογενείς λόγοι θεωρούνται καθοριστικοί παράγοντες εμφάνισης TRAS[53].

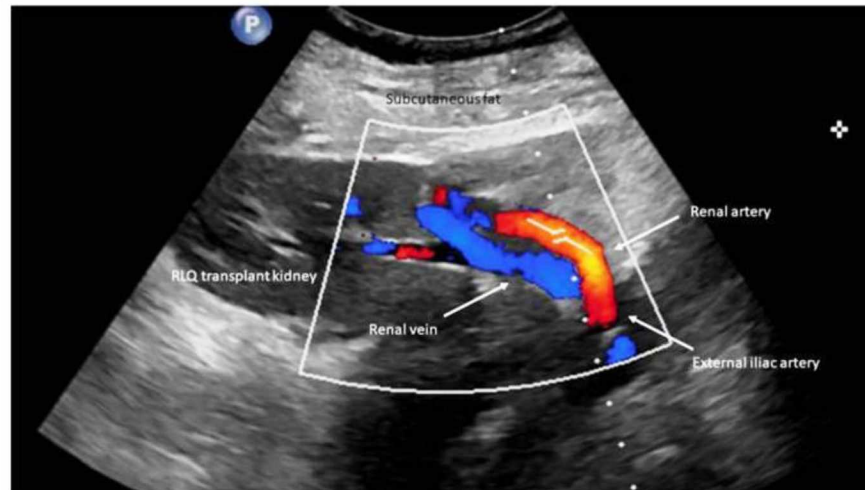
Επομένως, η χειρουργική τεχνική αναστόμωσης, η προ-μεταμοσχευτική βλάβη του έσω χιτώνα κατά την εισαγωγή καθετήρα στη φάση ψυχρής ισχαιμίας και οι μετα-μεταμοσχευτική ελίκωση ή γωνίωση του αγγείου καθορίζουν εν πολλοίς την πιθανότητα εμφάνισης TRAS. Άλλοτε, οι βλάβες είναι πολυεστιακές και αφορούν ακόμη και τμηματικές αρτηρίες ή ενδονεφρικούς τους κλάδους καθιστώντας την γενικευμένη αθηροσκλήρωση του δότη ως την πιθανότερη αιτία TRAS[52].

Ισχυρή κλινική υποψία TRAS σε μεταμοσχευμένους ασθενείς τίθεται επί παρουσίας ανθεκτικής στη φαρμακευτική αγωγή υπέρτασης, ανεξήγητης νεφρικής δυσλειτουργίας και εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης μετά από χορήγηση αναστολέων του άξονα RAAS. [54].

Βέβαια, άλλες αιτίες χρόνιας νεφρικής νόσου πρέπει να αποκλεισθούν, πριν τη διενέργεια ελέγχου βατότητας της νεφρικής αρτηρίας, όπως η χρόνια απόρριψη μοσχεύματος, η νεφροτοξικότητα των αναστολέων καλσινευρίνης, οι χρόνιες λοιμώξεις και η υποτροπή πρωτοπαθούς νεφρικού νοσήματος [52]. Ιδανική απεικονιστική μέθοδος διάγνωσης της TRAS είναι η νεφρική αγγειογραφία, η οποία όμως αντιπροσωπεύει μία επεμβατική τεχνική και ενέχει υψηλό κίνδυνο νεφροτοξικότητας. Ως εκ τούτου, η υπερηχογραφική απεικόνιση της νεφρικής

αρτηρίας στη μεταμόσχευση έχει αναδειχθεί σε ασφαλή εναλλακτική μέθοδο αναζήτησης αιμοδυναμικά σημαντικής TRAS αλλά και ένα άριστο διαγνωστικό εργαλείο παρακολούθησής της μετά από επιτυχή αγγειοπλαστική προκειμένου να αναγνωρίζεται εγκαίρως η επαναστένωση [51] (Εικόνα 10).

Εικόνα 10. Υπερηχογραφική απεικόνιση της αναστόμωσης της δεξιάς νεφρικής αρτηρίας με την έξω λαγόνιο αρτηρία.



Trunz et al, NCBI Bookshelf, National Institutes of Health, 2021

6. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΝΕΦΡΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η νεφραγγειακή υπέρταση ορίζεται ως η αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης που προκαλείται από αιμοδυναμικά σημαντική RAS, δηλαδή αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στένωση του αυλού από 50-70%, που συνοδεύεται από ελάχιστη μέγιστη κλίση πίεσης εκατέρωθεν της βλάβης της τάξης των 20mmHg ή μέση κλίση πίεσης τουλάχιστον 10mmHg[55]. Δοθέντος όμως ότι ακόμη και οι αγγειογραφικά επιβεβαιωμένες ARAS δεν προκαλούν υποχρεωτικά νεφρική ισχαιμία, η εφαρμογή ενός λειτουργικού μοντέλου ταξινόμησης της σχετιζόμενης με την ARAS νεφραγγειακής υπέρτασης κρίνεται επιβεβλημένη[56]. (Πίνακας)

Πίνακας 4. Λειτουργική Ταξινόμηση της νεφραγγειακής υπέρτασης αθηροσκληρυντικής αιτιολογίας.

Λειτουργική Ταξινόμηση της σχετιζόμενης με ARAS νεφραγγειακής υπέρτασης	
Στάδιο ARAS	
I	ασυμπτωματική νόσος σε νορμοτασικούς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία
II	αρτηριακή πίεση που ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή και φυσιολογική νεφρική λειτουργία
III	αρτηριακή υπέρταση ανθεκτική σε βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, σημεία υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Οι κλινικές εκδηλώσεις και τα εργαστηριακά ή/και απεικονιστικά ευρήματα που εγείρουν ισχυρή κλινική υποψία παρουσίας νεφραγγειακής νόσου, ως αιτίας υπέρτασης, περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

1. Πρώιμη έναρξη υπέρτασης σε νεαρή ηλικία (<30 ετών)
2. Καθυστερημένη έναρξη σοβαρής υπέρτασης σε ηλικία >55 ετών
3. Επιταχυνόμενη, ανθεκτική στη θεραπεία ή κακοήθης υπέρταση
4. Αιφνίδια απορρύθμιση της υπέρτασης που ανταποκρινόταν ικανοποιητικά στην αντι-υπερτασική αγωγή
5. Ιστορικό επαναλαμβανόμενων εισαγωγών λόγω υπερτασικών κρίσεων
6. Προοδευτική εγκατάσταση νεφρικής ανεπάρκειας ασαφούς αιτιολογίας
7. Οξεία εγκατάσταση νεφρικής ανεπάρκειας σχετιζόμενης με τη χορήγηση αντι-υπερτασικών φαρμάκων που αναστέλλουν τον άξονα RAAS (αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης >30%)

8. Παρουσία συνεχούς, ολοσυστολικού φύσηματος συνοδευόμενου από διαστολικό στοιχείο, επιγαστρικά ή στην πλάγια κοιλιακή χώρα
9. Τυχαία ανεύρεση ρικνού νεφρού ετερόπλευρα
10. Παρουσία νεφρικής ασυμμετρίας (διαφορά > 1,5cm στις επιμήκειες διαμέτρους των δύο νεφρών)
11. Αιφνίδιο, ανεξήγητο, συχνά υποτροπιάζον πνευμονικό οίδημα (flash pulmonary edema- Pickering syndrome) επί απουσία καρδιακής ανεπάρκειας
12. Ανεξήγητη υποκαλιαιμική μεταβολική αλκάλωση
13. Αθηροσκληρωτικές εκδηλώσεις σε εξωνεφρικές θέσεις του αγγειακού δένδρου (στεφανιαία νόσος, περιφερική αρτηριακή νόσος, αγγειακή εγκεφαλική νόσος) και μακροχρόνιο ιστορικό καπνίσματος
14. Παρουσία σοβαρών αλλοιώσεων υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας σταδίου III ή IV
15. Ιστορικό συστηματικής αγγειίτιδας, κυρίως αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου και οζώδους πολυαρτηρίτιδας ή επί κλινικής υποψίας τους

Ειδικότερα, η έναρξη υπερτάσεως σε νέες γυναίκες πριν την ηλικία των 30 ετών είναι ενδεικτική νοσηρικής δυσπλασίας ενώ η αιφνίδια εγκατάσταση υπέρτασης μετά την ηλικία των 50 ετών υποδεικνύει συνήθως την παρουσία αθηροσκληρωτικής RAS. Ο κλασικός κλινικός φαινότυπος της ARAS αφορά συνήθως σε ασθενή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με πολλούς υποκείμενους προδιαθεσικούς παράγοντες και συννοσηρότητες, όπως την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, καπνίσματος, δυσλιπιδαιμίας, υπέρτασης, χρόνιας νεφρικής νόσου και καρδιακής ανεπάρκειας[22].

Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της νεφραγγειακής υπέρτασης επί ARAS περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων την εμφάνιση σοβαρής και ανθεκτικής υπέρτασης ή/και κακοήθους υπέρτασης. Επί ανεξήγητου, υποτροπιάζοντος πνευμονικού οιδήματος, αιφνίδιας έναρξης, η υποψία νεφραγγειακής νόσου τίθεται χαρακτηριστικά όταν συνυπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, απουσία ιστορικού στεφανιαίας νόσου, διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας και νυκτερινή κατανομή των επεισοδίων, δεδομένου ότι η σχετιζόμενη με την αμφοτερόπλευρη ARAS νεφραγγειακή υπέρταση ακολουθεί ένα non-dipping πρότυπο[26, 27].

Όσον αφορά στην ανταπόκριση της νεφραγγειακής υπέρτασης στα αντιυπερτασικά φάρμακα που αναστέλλουν τον άξονα RAAS, επί ετερόπλευρης ARAS παρατηρείται χαρακτηριστικά ικανοποιητική ρύθμιση της υπέρτασης λόγω αναστολής του υπερ-ενεργοποιημένου άξονα σε αντίθεση με ότι συμβαίνει στην αμφοτερόπλευρη ARAS, όπου η απελευθέρωση ρενίνης είναι περιορισμένη. [27].

Επίσης, επί τυχαίας ανεύρεσης ρικνού νεφρού ετερόπλευρα και επίμονης ή/και προοδευτικής έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας απαιτείται ενδελεχής διερεύνηση προς αποκλεισμό άλλων αιτιών οξείας ή χρόνιας νεφρικής βλάβης. Η

αρχική διερεύνηση περιλαμβάνει τη μικροσκοπική εξέταση ούρων και ειδικές ορολογικές εξετάσεις. Η παρουσία πρωτεϊνουρίας δεν είναι παθολογική πρωτοπαθούς νεφρικού νοσήματος, αφού και η νεφραγγειακή νόσος έχει συσχετισθεί με την παρουσία λευκωματουρίας, που σε σπάνιες περιπτώσεις είναι νεφρωσικού επιπέδου [1]. Ενδεδειγμένος ανοσολογικός έλεγχος απαιτείται επί ισχυρής κλινικής υποψίας αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, όπου είναι δυνατή η προσβολή τόσο των μεγάλων όσο και των μικρών αγγείων του νεφρού[30].

Τέλος, άλλα αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης πρέπει να αποκλεισθούν, όπως το ενδεχόμενο νεφροπαρεγχυματικής υπέρτασης, πρωτοπαθών νεφρικών νοσημάτων, φαιοχρωμοκυττώματος, συνδρόμου Cushing και πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού, πριν την διερεύνηση των νεφρικών αρτηριών.[30]. Βέβαια, οι δύο κυριότερες παθολογικές οντότητες που πρέπει να περιληφθούν στη διαφορική διάγνωση της ARAS σε ασθενείς με υπέρταση και έκπτωση νεφρικής λειτουργίας είναι η υπερτασική νεφροσκλήρυνση και η αθηροεμβολική νόσος, διαδικασία εξαιρετικά δύσκολη αφού οι τρεις οντότητες αλληλεπικαλύπτονται και συχνά συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή [55].

7. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΕΝΩΣΗΣ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ – Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

Η διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με αρτηριακή υπέρταση και κλινική υποψία νεφραγγειακής νόσου, περιλαμβάνει ειδικές διαγνωστικές δοκιμασίες, λειτουργικές και απεικονιστικές.

Οι απεικονιστικές δοκιμασίες διακρίνονται σε επεμβατικές και μη-επεμβατικές. Οι μη-επεμβατικές δοκιμασίες περιλαμβάνουν την υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρικών αρτηριών (Triplex), τη μαγνητική αγγειογραφία (MRA) και τη νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία(CTA). Η νεφρική ψηφιακή αρτηριογραφία αποτελεί επεμβατική μέθοδο απεικόνισης και εξέταση εκλογής (gold standard) για τη διάγνωση RAS.

Συγκεκριμένα, η ενδαρτηριακή αγγειογραφία, επιτρέπει τον ακριβή εντοπισμό της θέσης της βλάβης, τη σταδιοποίηση της βαρύτητάς της σε μικρού, μετρίου και σοβαρού βαθμού στένωση ενώ καθιστά δυνατή την αποκατάστασή της στον ίδιο χρόνο με αγγειοπλαστική. Παρόλα αυτά, η αγγειογραφική απεικόνιση των νεφρικών αρτηριών δεν παρέχει ποιοτικές πληροφορίες αναφορικά με την επίπτωση της στένωσης στη νεφρική λειτουργία. Ο προσδιορισμός βέβαια της κλινικής σημαντικότητας της στένωσης μπορεί να επιτευχθεί μέσω υπολογισμού της κλίσης πίεσης εκατέρωθεν της βλάβης. Επιπρόσθετα, η νεφρική αρτηριογραφία είναι μία επεμβατική μέθοδος με υψηλό κόστος και περιορισμούς, λόγω νεφροτοξικότητας, ενδεχόμενου κινδύνου αθηροεμβολικής νόσου και αλλεργικών αντιδράσεων. Επομένως, στην καθημερινή κλινική πρακτική, η αρχική διαλογή των ασθενών απαιτεί την εφαρμογή άλλων μη-επεμβατικών μεθόδων[29].

Η επιλογή της αρχικής εξέτασης διαλογής (screening test) που θα εφαρμοσθεί εξαρτάται από τον κλινικό δείκτη υποψίας της νόσου, που κατατάσσει τους ασθενείς σε χαμηλού, μετρίου και υψηλού κινδύνου. Η κατάταξη αυτή επιτρέπει την ορθολογική διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών, δοθέντος ότι η συχνότητα της νεφραγγειακής υπέρτασης στο σύνολο των ασθενών με υπέρταση κυμαίνεται από 1-5%. Στη βάση αυτών των δεδομένων, η υπερηχογραφία έχει αναδειχθεί σε πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο αρχικής διαλογής υπερτασικών ασθενών που παρουσιάζουν κλινικές ενδείξεις δευτεροπαθούς υπέρτασης-RAS[57].

Τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνουν την ευρεία διαθεσιμότητά της, το χαμηλό κόστος, τη μη απαίτηση σκιαγραφικού μέσου και τον μη επεμβατικό της χαρακτήρα. Παράλληλα, το έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για τις λειτουργικές επιπτώσεις της στένωσης. Βέβαια, υπάρχουν και περιορισμοί στη χρήση της που σχετίζονται πρωτίστως με την εμπειρία του εξεταστή, τη δυνατότητα εφαρμογής νεότερης τεχνολογίας υπερήχων, τη διάρκεια της εξέτασης, το σωματότυπο του εξεταζόμενου, την ελλιπή του προετοιμασία όπως και άλλες αδυναμίες που σχετίζονται με την παρουσία ανατομικών παραλλαγών ή τεχνικών σφαλμάτων.

Η τεχνολογική πρόοδος των τελευταίων δεκαετιών αναφορικά με την εφαρμογή της αξονικής και μαγνητικής αγγειογραφίας στη διάγνωση της RAS, έχει αναδείξει τις δύο μεθόδους σε πολύτιμα διαγνωστικά εργαλεία διαλογής ή συμπληρωματικές εξετάσεις διάγνωσης RAS επί αμφιβόλου ή ανεπιτυχούς υπερηχογραφικού ελέγχου. Ακολούθως, και επί αποτυχίας ανάδειξης RAS ή επί ασαφούς αποτελέσματος, ο ασθενής υποβάλλεται σε εκλεκτική νεφρική αρτηριογραφία, υπό την προϋπόθεση ότι παραμένει ισχυρή η κλινική υποψία RAS[57].

Οι λειτουργικές διαγνωστικές δοκιμασίες περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος (PRA), τη μέτρηση της δραστηριότητας της ρενίνης στις νεφρικές φλέβες με διαδερματικό καθετηριασμό και τη ραδιοϊσοτοπική νεφρογραφία με ή χωρίς χορήγηση καπτοπρίλης. Τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα κάθε μεθόδου παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα. (Πίνακας)

Πίνακας 5. Τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των μεθόδων διάγνωσης στένωσης της νεφρικής αρτηρίας

Μέθοδοι Διάγνωσης Στένωσης Νεφρικής Αρτηρίας		
Μέθοδος	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Υπερηχογραφία	Μη Επεμβατική	Απαιτεί εξειδικευμένο Ακτινοδιαγνώστη
		Περιορισμοί λόγω παχυσαρκίας και επιπροβολής αερίων από το γαστρεντερικό σωλήνα
Μαγνητική Αγγειογραφία (MRA)	Μη Επεμβατική	Κίνδυνος Νεφρογενούς Συστηματικής Ίνωσης σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο
Αξονική Αγγειογραφία (CTA)	Μη Επεμβατική	Έκθεση σε Ιοντίζουσα Ακτινοβολία
		Κίνδυνος νεφροπάθειας επαγόμενης από σκιαγραφικά σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο
Αγγειογραφία Νεφρικών Αρτηριών	Επεμβατική - μέθοδος εκλογής (gold standard)	Κίνδυνος νεφροπάθειας επαγόμενης από σκιαγραφικά σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο
		Κίνδυνος αθηροεμβολικής Νόσου
		Έκθεση σε Ιοντίζουσα Ακτινοβολία
		Αγγειακές Επιπλοκές (ρήξη - διαχωρισμός νεφρικής αρτηρίας)

Προϋποθέσεις επιτυχούς υπερηχογραφικής απεικόνισης των νεφρικών αρτηριών θεωρούνται η διενέργεια της εξέτασης από έμπειρο ακτινοδιαγνώστη, η χρήση υπερηχογραφικού οργάνου νεότερης τεχνολογίας, η βέλτιστη συνεργασία του ασθενούς και η σωστή προετοιμασία με 12ωρη νηστεία. Επομένως, κατά την πρωινή εξέταση του ασθενούς, χωρίς να προηγηθεί γεύμα και προηγούμενη λήψη φαρμάκων, ελαχιστοποιείται η πιθανότητα επιπροβολής αερίων από το γαστρεντερικό σωλήνα.

Η εξέταση πραγματοποιείται με ηχοβολέα χαμηλής συχνότητας εκπομπής (2,5-5MHz) και τον ασθενή τοποθετημένο αρχικά σε ύπτια θέση. Διαμέσου της πρόσθιας απεικόνισης αναγνωρίζεται η έκφυση των δύο κύριων νεφρικών αρτηριών από την κοιλιακή αορτή στο επίπεδο του 2^{ου} οσφυϊκού σπονδύλου και σε απόσταση 1-2cm κάτωθεν της έκφυσης της άνω μεσεντερίου αρτηρίας[58].

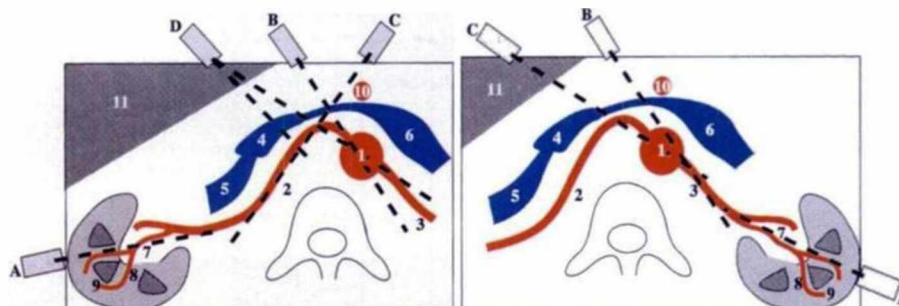
Η έκφυση της δεξιάς νεφρικής αρτηρίας αναγνωρίζεται στην προσθιοπλάγια επιφάνεια της αορτής ενώ αμέσως μετά ακολουθεί πορεία οπισθίως της κάτω κοίλης φλέβας. Επομένως, η αναγνώριση του εγγύς τριτημορίου της καθίσταται συχνά δυσχερής, όχι μόνο λόγω της εντόπισής της οπισθοπεριτοναϊκά αλλά και εξαιτίας της κάθετης πορείας της σε σχέση με τη δέσμη των υπερήχων. Επίσης, η οπίσθια θέση της αρτηρίας σε σχέση με την κάτω κοίλη φλέβα την καθιστά πολλές φορές δυσδιάκριτη γεγονός που απαιτεί την αλλαγή θέσης του ασθενούς (αριστερή πλάγια κατακεκλιμένη θέση). Σε αυτήν τη θέση, ο άξονας της δέσμης υπερήχων και της δεξιάς νεφρικής φέρονται παράλληλα και η απεικόνιση βελτιστοποιείται. Η αριστερή νεφρική αρτηρία αναγνωρίζεται ευκολότερα, αφού εκφύεται από την οπισθοπλάγια επιφάνεια της αορτής και πορεύεται οπισθίως αυτής και επί του σύστοιχου λαγονοψοίτη μυός. Συνήθως, η αναγνώρισή της στηρίζεται στον εντοπισμό της αριστερής νεφρικής φλέβας που πορεύεται εμπροσθεν αυτής ενώ προσοχή απαιτείται στη διάκρισή της από την κάτω μεσεντέριο αρτηρία, η οποία όμως χαρακτηρίζεται από υψηλών αντιστάσεων φασματική κυματομορφή. Η απεικόνιση της αριστερής νεφρικής αρτηρίας σε δεξιά πλάγια κατακεκλιμένη θέση παρέχει επίσης ικανοποιητική προσέγγιση του νεφρού διαμέσου του σπληνός και του ψοίτη ενώ η σύστοιχη αρτηρία αναγνωρίζεται στην οπίσθια επιφάνεια της κοιλιακής αορτής[59].

Γενικά, η πρόσθια προσπέλαση συμβάλλει στην απεικόνιση της έκφυσης και της πορείας των κύριων νεφρικών αρτηριών ενώ η πλάγια παρέχει επιπλέον τη δυνατότητα ελέγχου των ενδονεφρικών αγγείων. Εναλλακτικά, η μελέτη των εκφύσεων των νεφρικών αρτηριών πραγματοποιείται σε θέση decubitus με τον ηχοβολέα προσανατολισμένο σε επιμήκη άξονα. Στη θέση αυτή, αναγνωρίζεται η δεξιά νεφρική αρτηρία ως αγγείο που ακολουθεί πορεία κάθετη προς την κάτω κοίλη φλέβα (banana peel view)[59, 60].

Επομένως, κατά την υπερηχογραφική απεικόνιση απαιτείται μελέτη των νεφρικών αρτηριών σε όλο το μήκος τους, από το σημείο έκφυσης έως και το ύψος της πύλης, έλεγχος της ενδονεφρικής αιμάτωσης σε αρκετούς ενδονεφρικούς κλάδους, σωστή τοποθέτηση του δειγματοληπτικού παραθύρου και υπολογισμός των

συστολικών ταχυτήτων υπό γωνία $\leq 60^\circ$. Τυπικά, το μήκος των κύριων νεφρικών αρτηριών υπολογίζεται σε 4-6cm και η διάμετρός τους σε 5-6mm[58] (Εικόνα 11).

Εικόνα 11. Υπερηχογραφικές τεχνικές απεικόνισης της κύριας νεφρικής και αρτηρίας και των ενδονεφρικών κλάδων της.



Helenon et al, RadioGraphics, 1995

Η παρουσία επικουρικών, πολικών ή υπεράριθμων νεφρικών αρτηριών αποτελεί συνηθισμένη ανατομική παραλλαγή με συχνότητα που ανέρχεται στο 20-30% και αμφοτερόπλευρη εντόπιση στο 10% των περιπτώσεων. Η υπερηχογραφική απεικόνιση αυτών των παραλλαγών είναι γενικά δυσχερής αν και ο υπολογισμός της διαμέτρου της κύριας νεφρικής αρτηρίας έχει αναφερθεί ως σημαντικός προβλεπτικός δείκτης παρουσίας τους. Δηλαδή, όταν η διάμετρος της κύριας νεφρικής αρτηρίας είναι $>5,5\text{mm}$, η παρουσία επικουρικού αγγείου είναι απίθανη ενώ όταν η διάμετρος κύριας νεφρικής αρτηρίας είναι $<4,15\text{mm}$, η παρουσία επικουρικής αρτηρίας θεωρείται εξαιρετικά πιθανή με ειδικότητα 98,8%[61]. Βέβαια, η μεμονωμένη ανεύρεση αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης σε μία επικουρική νεφρική αρτηρία αναφέρεται σε ποσοστό 1-1,5% των ασθενών με νεφραγγειακή υπέρταση, γεγονός που καθιστά κλινικά μη σημαντική την αδυναμία απεικόνισης αυτών των αγγείων [62].

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος της RAS περιλαμβάνει την B-Mode απεικόνιση και το έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα (triplex). Η B-Mode απεικόνιση αποτελεί το πρώτο βήμα ελέγχου. Παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το μέγεθος των νεφρών και την παρουσία ανισομεγέθειας, η οποία όταν είναι $>1,5\text{cm}$ θεωρείται ένδειξη αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης του αυλού ($>70\%$). Η αύξηση της φλοιικής ηχογένειας του νεφρού και η ασαφοποίηση της σύστοιχης φλοιομυελώδους μοίρας θεωρούνται ευρήματα συμβατά με νεφρική ισχαιμία. Επίσης, η παρουσία νεφρικής εκτοπίας ή άλλων ανωμαλιών στη διάπλαση, όπως συμβαίνει στην περίπτωση του πεταλοειδούς νεφρού, καθιστά πιθανή τη συνύπαρξη ανατομικών παραλλαγών σε επίπεδο νεφρικής αιμάτωσης (υπεράριθμες, επικουρικές ή πολικές νεφρικές αρτηρίες εκφυόμενες ακόμη και από τις λαγόνιες ή την κάτω μεσεντέρια αρτηρία).

Οι Doppler υπερηχογραφικές μελέτες αφορούν στο εγγύς, μέσο και άπω τριτημόριο των κύριων νεφρικών αρτηριών με επιλεγμένη γωνία σάρωσης μεταξύ 30°

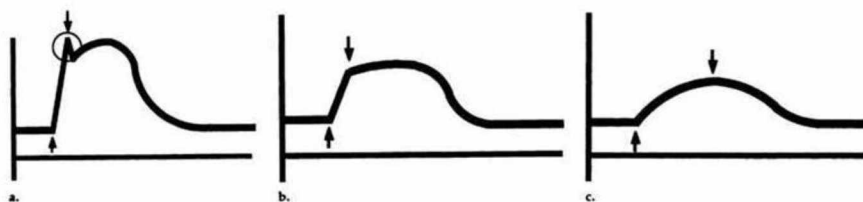
και 60° καθώς και αρκετούς ενδονεφρικούς κλάδους τους στον άνω, μέσο και κάτω πόλο του νεφρού, δηλαδή στις τμηματικές, τις μεσολόβιες και τις τοξοειδείς αρτηρίες[63].

Συγκεκριμένα, στις κύριες νεφρικές αρτηρίες εκτιμάται η μέγιστη τελοσυστολική ταχύτητα (PSV- Peak Systolic Velocity), ο λόγος της με την αντίστοιχη PSV στην αορτή (νεφρο-αορτικός λόγος ή RAR – Renal Aortic Ratio) και η φασματική τους κυματομορφή. Φυσιολογικά, η PSV κυμαίνεται από 60-100cm/sec, επομένως, προσλαμβάνει τιμές <120cm/sec στην κύρια νεφρική αρτηρία και τους κλάδους της, δοθέντος ότι η νεφρική αιματική ροή σταδιακά ελαττώνεται στις πολυάριθμες ενδονεφρικές διακλαδώσεις των αγγείων. Ο προσδιορισμός του RAR, θεωρείται το δεύτερο σημαντικότερο εγγύς κριτήριο άμεσης εκτίμησης της RAS, αφού η ίδια η υπέρταση ανεξαρτήτως αιτίου σχετίζεται με αύξηση των απόλυτων τιμών PSV σε όλα τα αγγεία. Φυσιολογικά, ο RAR λαμβάνει τιμές <3,5. Αδυναμία υπολογισμού του RAR εμφανίζεται επί κακοήθους παχυσαρκίας, εκσεσημασμένης επιπροβολής αερίων αλλά και σε περιπτώσεις πτωχής αιματικής ροής λόγω σημαντικής έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Επίσης, όταν η υπολογιζόμενη PSV στην κοιλιακή αορτή είναι <40cm/sec, λόγος ο RAR δεν πρέπει να αξιολογείται[58].

Άλλοι εγγύς δείκτες άμεσης αξιολόγησης της στένωσης περιλαμβάνουν τον υπολογισμό της τελοδιαστολικής ταχύτητας (EDV), του νεφρονεφρικού λόγου (RRR – Renal Renal Ratio), την απουσία σήματος Doppler επί πλήρους απόφραξης του αυλού και την παρουσία στροβιλώδους μεταστενωτικής ροής. Η μελέτη του RRR είναι σημαντική επί αποτυχίας υπολογισμού του RAR και ανεξάρτητη της PSV στην κοιλιακή αορτή. Ο προσδιορισμός των νεφρο-νεφρικών λόγων αφορά στο εγγύς ή μέσο τριτημόριο της νεφρικής αρτηρίας είτε σε σχέση με το άνω τριτημόριο αυτής (RRR) είτε με τις τμηματικές (segmental) ή μεσολόβιες (interlobar) αρτηρίες, οπότε και καθορίζεται αντίστοιχα ως νεφρο-τμηματικός (RSR – Renal Segmental Ratio) και νεφρο-μεσολόβιος (RIR – Renal Interlobar Ratio) λόγος[58].

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι φασματικές κυματομορφές που λαμβάνονται κατά τη μελέτη της ροής και της ταχύτητας κίνησης του αίματος με τη μέθοδο Doppler στις νεφρικές αρτηρίες αντιστοιχούν σε ροή σε αρτηρίες χαμηλών περιφερικών αντιστάσεων. Η ροή αυτή χαρακτηρίζεται από ευρείες συστολικές κορυφές, πρόωμη συστολική άνοδο (ESP – Early systolic Peak) και συνεχή-ορθόδρομη ροή κατά τη διαστολή. Επίσης, κατά τη συστολή παρατηρείται ταχεία άνοδος, η οποία ακολουθείται από ταχεία κάθοδο στην αρχή της διαστολής. Αντίθετα, επί αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης, παρατηρείται απώλεια της ESP, μεταστενωτική διάχυση του φάσματος και φαινόμενα κορεσμού, υπό τη μορφή εικόνας μωσαϊκού[58, 64] (Εικόνα 12).

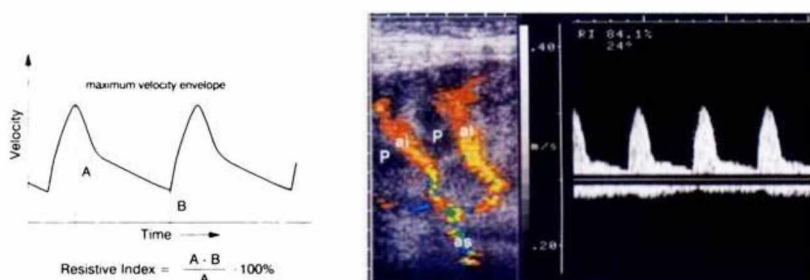
Εικόνα 12. α. Φυσιολογική κυματομορφή με παρουσία πρώιμης συστολικής κορυφής (ESP) β. Κυματομορφή που αντιστοιχεί σε στένωση 60-79% γ. Κυματομορφή που αντιστοιχεί σε στένωση $\geq 80\%$.



Stavros et al, Radiology, 1992

Εμμεσα κριτήρια αξιολόγησης της στένωσης αποτελούν οι μεταβολές των κυματομορφών στις μεταστενωτικές περιοχές, δηλαδή σε περιφερικότερες θέσεις του αγγειακού δένδρου, όπως σε τμηματικούς ή ενδολόβιους κλάδους της κύριας νεφρικής αρτηρίας (distal criteria). Τα σημαντικότερα εξ αυτών περιλαμβάνουν την απώλεια της ESP, τη μείωση του δείκτη επιτάχυνσης (acceleration index-AI) $<3\text{m}/\text{sec}^2$, την αύξηση του χρόνου επιτάχυνσης (acceleration time-AT) $>70\text{msec}$ και τη διαφορά του δείκτη νεφρικής αντίστασης (renal resistive index-rRI) μεταξύ των δύο νεφρών >0.05 ή του δείκτη παλμικότητας (pulsatility index-PI) $>0,12$ (Εικόνα 13).

Εικόνα 13. Ο υπολογισμός του δείκτη RI και οι φυσιολογικές φασματικές κυματομορφές των ενδονεφρικών αγγείων.

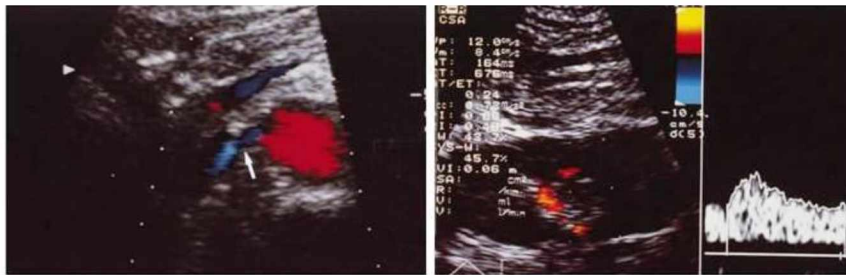


Schwerk et al, Radiology, 1994

Είναι όμως σημαντικό να τονισθεί ότι οι δείκτες αυτοί επηρεάζονται από διάφορους εξωνεφρικούς παράγοντες. Συγκεκριμένα, ο δείκτης επιτάχυνσης και ο χρόνος επιτάχυνσης επηρεάζονται από τη συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας αλλά και από την ηλικία, την παρουσία διαβήτη και υπέρτασης, παραγόντων δηλαδή που σχετίζονται με την αγγειακή ευενδοτότητα[64].

Πέραν αυτών των ποσοτικοποιημένων εμμέσων κριτηρίων στένωσης, πολύτιμες πληροφορίες προκύπτουν και από τη μελέτη των κυματομορφών της ροής σε αγγεία περιφερικότερα της στένωσης. Η καταγραφή του φαινομένου tardus-parvus στα αγγεία της πύλης, αποτελεί σημαντική ένδειξη αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης αν και η απουσία του δεν μπορεί να την αποκλείσει (Εικόνα 14).

Εικόνα 14. Τυπική απεικόνιση της κυματομορφής *tardus-parvus*.



De Cobelli et al, Radiology, 2000

Κύριες αιτίες μη καταγραφής του φαινομένου θεωρούνται η αθηροσκλήρωση και η σχετιζόμενη με αυτήν ελάττωση της ενδοτικότητας των αγγείων[58]. Τα άμεσα και έμμεσα κριτήρια στένωσης παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα που ακολουθεί.

Πίνακας 6. Άμεσα και Έμμεσα Υπερηχογραφικά Κριτήρια Στένωσης Νεφρικής Αρτηρίας

Υπερηχογραφικά Κριτήρια RAS	
Άμεσα Υπερηχογραφικά Κριτήρια	
PSV Νεφρικής Αρτηρίας	>200cm/sec
Λόγος PSV Νεφρικής Αρτηρίας/ PSV Κοιλιακής Αορτής	> 3,5
Απουσία σήματος Doppler σε περιπτώσεις απόφραξης	
Στροβιλώδης Μεταστενωτική Ροή (aliasing)	
Έμμεσα Υπερηχογραφικά Κριτήρια	
Φαινόμενο <i>parvus-tardus</i>	
Δείκτης Επιτάχυνσης AI	< 300cm/sec ²
Διαφορά του Δείκτη Νεφρικής Αντίστασης ΔrRI	>0.05
Απουσία της Πρώιμης Συστολικής Κορυφής ESP	
Χρόνος επιτάχυνσης	> 70msec

Η εφαρμογή της έγχρωμης υπερηχογραφίας Doppler με χρήση σκιαγραφικού μέσου (Contrast-Enhanced Ultrasound - CEUS) έχει αναδειχθεί σε πολύτιμο εργαλείο διάγνωσης RAS καθώς βελτιώνει σημαντικά τη δυνατότητα απεικόνισης τόσο της κύριας νεφρικής αρτηρίας όσο και των επικουρικών ή πολικών νεφρικών αγγείων. Η χρήση μικροφουσαλίδων προκαλεί αύξηση της ηχογένειας του εξεταζομένου αγγείου, με αποτέλεσμα την αύξηση της έντασης του σήματος Doppler και ως εκ τούτου ταχεία και πλήρη οπτικοποίηση της νεφρικής αρτηρίας σε όλο το μήκος της. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε καταγραφή υψηλότερων PSV σε σχέση με την κλασική έγχρωμη υπερηχογραφία Doppler (Color Doppler Ultrasound – CDUS) που όμως δεν απαιτεί τροποποίηση των προαναφερθέντων κριτηρίων διάγνωσης αιμοδυναμικά σημαντικής RAS. Σήμερα, η εφαρμογή της CEUS στην καθημερινή κλινική πρακτική, φαίνεται να καλύπτει ένα σημαντικό κενό μεταξύ της κλασικής CDUS και

της CTA ή MRA απεικόνισης, αφού στερείται νεφροτοξικότητας, ιοντίζουσας ακτινοβολίας και κινδύνου νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης, ιδίως σε ασθενείς με συνυπάρχουσα έκπτωση νεφρικής λειτουργίας[58, 65].

Ένα ακόμη σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου σε σχέση με την CDUS θεωρείται η δυνατότητα απεικόνισης της νεφρικής αρτηρίας σε συνθήκες κακοήθους παχυσαρκίας, επασβεστώσεων του τοιχώματός της και άλλων καταστάσεων όπου ο εντοπισμός της περιοχής ενδιαφέροντος είναι δυσχερής. Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη ότι ο μέσος χρόνος μίας πλήρους υπερηχογραφικής αξιολόγησης ασθενούς με ισχυρή κλινική υποψία RAS υπολογίζεται σε 69 λεπτά, η χρήση CEUS επιτρέπει τη σημαντική εξοικονόμηση χρόνου και επομένως την καλύτερη συνεργασία του κατά τη διάρκεια της εξέτασης[66].

Επιπρόσθετα, η υπερηχογραφία αποτελεί πολύτιμο εργαλείο παρακολούθησης των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική, με ή χωρίς τοποθέτηση stent, προκειμένου να αναγνωρισθεί εγκαίρως το ενδεχόμενο επαναστένωσης, ακόμη και επί απουσίας κλινικών ενδείξεων. Με δεδομένο ότι η αξονική και η μαγνητική αγγειογραφία έχουν συσχετισθεί με τεχνικά σφάλματα απεικόνισης (artifacts) εξαιτίας της παρουσίας του ίδιου του stent, η χρήση αμέσων και εμμέσων υπερηχογραφικών κριτηρίων επαναστένωσης αποτελεί τον πυλώνα της μακροχρόνιας παρακολούθησης αυτών των ασθενών. Παρομοίως, η παρακολούθηση μεταμοσχευμένων ασθενών που έχουν υποβληθεί σε διαδερματική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent λόγω TRAS πραγματοποιείται περιοδικά με CDUS ή και CEUS[63].

8. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης αποτέλεσε η διερεύνηση του ρόλου της υπερηχογραφίας των νεφρικών αρτηριών σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση.

Η αναζήτηση βιβλιογραφίας περιέλαβε όλες τις μελέτες που είχαν στόχο την αξιολόγηση της υπερηχογραφίας ως μεθόδου διάγνωσης της στένωσης των νεφρικών αρτηριών, που αποτελεί σημαντικό αίτιο νεφραγγειακής υπέρτασης σε παιδιά, ενήλικες και μεταμοσχευμένους ασθενείς. Οι προς αναζήτηση μελέτες αφορούσαν σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, πρωτίστως όμως ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία νεφραγγειακής υπέρτασης. Επίσης, συμπεριελήφθησαν μελέτες που αφορούσαν στην αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας της υπερηχογραφίας για την παρακολούθηση ασθενών με νεφραγγειακή υπέρταση που αντιμετωπίστηκαν με αγγειοπλαστική (με ή χωρίς τοποθέτηση stent).

Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε έλεγχος της διεθνούς βιβλιογραφίας στη μηχανή αναζήτησης Pubmed. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν “renal artery stenosis” (=στένωση νεφρικών αρτηριών) και “hypertension” (=υπέρταση) ή “renovascular hypertension” (=νεφραγγειακή υπέρταση) ή “renovascular disease” (=νεφραγγειακή νόσος) και “imaging” (=απεικόνιση) και “ultrasound” ή “sonography” ή “ultrasonography” ή “Doppler” ή “Duplex” που αποτελούν την πλειονότητα των χρησιμοποιούμενων όρων στην υπερηχογραφία.

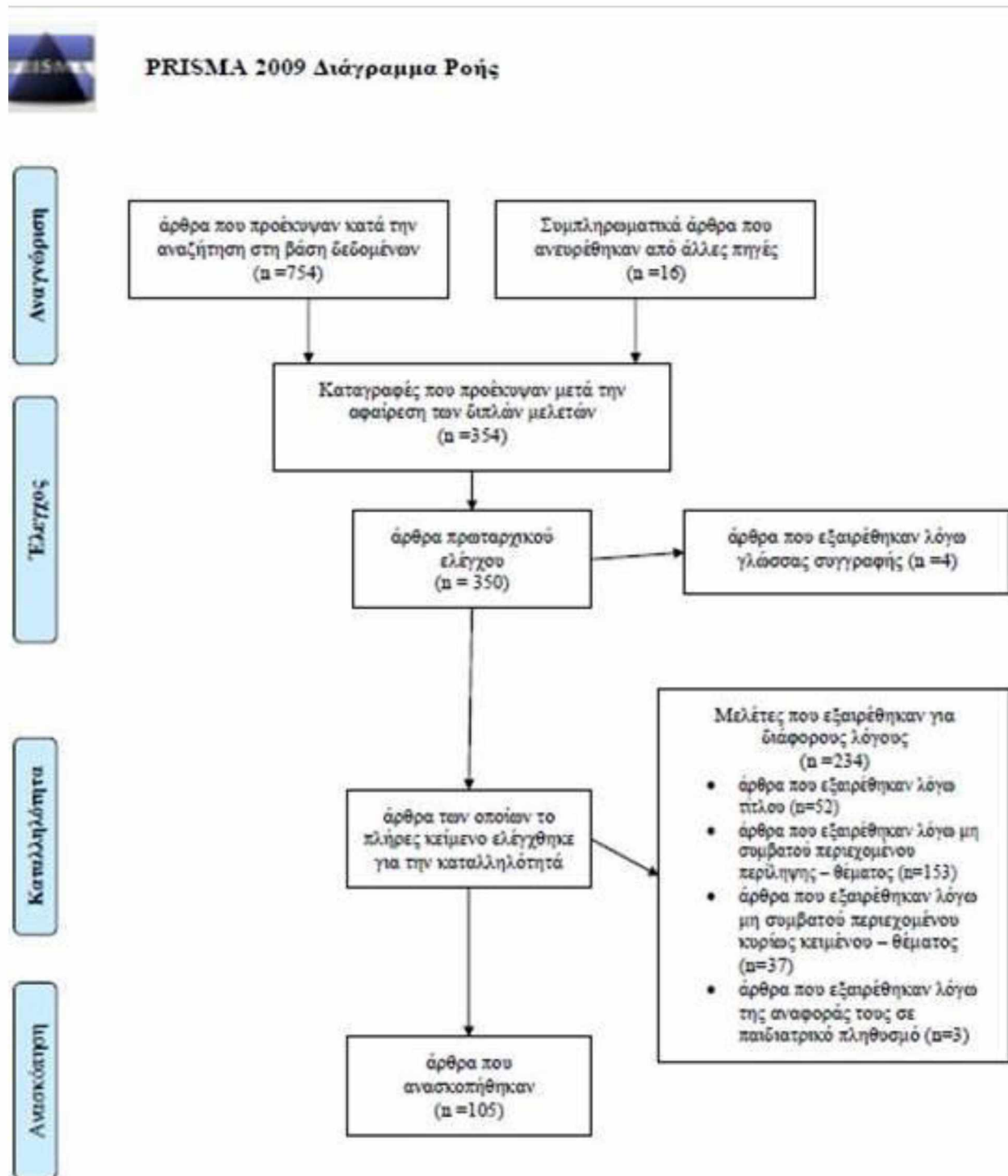
Από το σύνολο των εξαγόμενων άρθρων εξαιρέθηκαν οι διπλοεγγραφές, όσα περιείχαν *in vitro* μελέτες ή μελέτες με πειραματικά μοντέλα και όσα άρθρα ήταν γραμμένα σε γλώσσα άλλη πλην της αγγλικής. Παράλληλα εξετάστηκαν τα δεδομένα των αφηγηματικού τύπου ανασκοπήσεων, των συστηματικών ανασκοπήσεων αλλά και των μετα-αναλύσεων που ανευρέθηκαν κατά την αναζήτηση της βιβλιογραφίας. Όσα άρθρα προέκυψαν από τον αρχικό έλεγχο ανασκοπήθηκαν περαιτέρω ως προς τις βιβλιογραφικές αναφορές τους.

Από τις εξαγόμενες μελέτες καταγράφηκαν το όνομα του πρώτου συγγραφέα και το έτος δημοσίευσης της μελέτης, το είδος της μελέτης, ο πληθυσμός στον οποίο πραγματοποιήθηκε, υπερηχογραφικοί δείκτες που αποτέλεσαν κριτήρια σημαντικής στένωσης των νεφρικών αρτηριών, η ευαισθησία, η ειδικότητα και η διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφίας σε σχέση με την αγγειογραφία, που αποτελεί την εξέταση εκλογής (gold standard) για τη διάγνωση ή/και άλλες διαγνωστικές μεθόδους, όπως το ραδιενεργό νεφρόγραμμα, την αξονική αγγειογραφία και τη μαγνητική αγγειογραφία. Επιπρόσθετα έγινε καταγραφή των συσχετίσεων που προέκυψαν και των συμπερασμάτων των μελετών.

Από την πρωταρχική αναζήτηση προέκυψαν 754 συνολικά άρθρα από τα οποία απομακρύνθηκαν οι διπλοεγγραφές (416). Από τα εναπομείναντα άρθρα εξαιρέθηκαν 4 λόγω γλώσσας συγγραφής άλλης πλην της αγγλικής, 3 λόγω της αναφοράς τους σε παιδιατρικό πληθυσμό και 52 λόγω περιεχομένου του τίτλου. Από

τα υπόλοιπα 295 άρθρα, 153 εξαιρέθηκαν αφού μελετήθηκε η περίληψή τους, σύμφωνα με την οποία δεν υπήρχε συσχέτιση με το θέμα και εν συνεχεία άλλα 37 λόγω αντίστοιχου, μη σχετικού περιεχομένου κατά την ανάγνωση του τελικού κειμένου. Η ανασκόπηση των μετα-αναλύσεων και των συστηματικών ανασκοπήσεων συνέβαλε στην προσθήκη επιπλέον 16 άρθρων. Ο τελικός αριθμός των άρθρων που ανασκοπήθηκαν ήταν 105 (Εικόνα 15).

Εικόνα 15. Διάγραμμα Ροής Μεθοδολογίας της Έρευνας



9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η στένωση των νεφρικών αρτηριών αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης[67]. Η κυριότερη αιτία RAS είναι η αθηροσκλήρωση (90%), η επίπτωση της οποίας αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας[3]. Επομένως, η αναμενόμενη γήρανση του παγκόσμιου πληθυσμού στις επόμενες δεκαετίες καθιστά εξαιρετικά πιθανή την αύξηση της επίπτωσης ARAS και των σχετιζόμενων με αυτήν δυσμενών κλινικών συνεπειών [68].

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, η έγκαιρη αναγνώριση και κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών κρίνεται επιτακτική ανάγκη. Υπό το πρίσμα αυτό, η υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρικών αρτηριών, έχει αναγνωρισθεί ως η καταλληλότερη αρχική εξέταση διαλογής (screening test), δοθέντος ότι επιτρέπει τόσο την απεικόνιση της στένωσης (B-mode) σε πραγματικό χρόνο όσο και τη λειτουργική της εκτίμηση (Doppler).

Βέβαια, η αναγνώριση του πολύτιμου διαγνωστικού ρόλου της υπερηχογραφίας στην απεικόνιση της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας και των λειτουργικών επιπτώσεων που επιφέρει στην νεφρική αιματική ροή έχει στηριχθεί σε μία σειρά μελετών, οι οποίες θα παρουσιασθούν σε αυτή την ανασκόπηση.

9.1. Συγκριτική Αξιολόγηση Άμεσων και Έμμεσων Υπερηχογραφικών Δεικτών ή συνδυασμού τους

Οι 43 από τις συνολικά 105 μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση, αξιολόγησαν τη διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφίας σε σχέση με την αρτηριογραφία των νεφρικών αρτηριών (gold standard). Η μεγάλη ετερογένεια που παρατηρήθηκε μεταξύ των μελετών, ήταν αναμενόμενη, δοθέντος ότι : 1. Υπήρξε μεγάλη διακύμανση σχετικά με τον προσδιορισμό της αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης της νεφρικής αρτηρίας (> 50% , >60%, >70%) μεταξύ των μελετών 2. Χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά άμεσα ή έμμεσα υπερηχογραφικά κριτήρια αναγνώρισης αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης ή συνδυασμοί τους 3. Ορίσθηκαν διαφορετικά cut-off values των διάφορων υπερηχογραφικών δεικτών 4. Αξιολογήθηκαν διαφορετικές υπερηχογραφικές τεχνικές 5. Υπήρξαν σημαντικές διαφορές των χαρακτηριστικών των ασθενών που στρατολογήθηκαν στις διάφορες μελέτες.

Οι εγγύς (άμεσοι) υπερηχογραφικοί δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν συχνότερα ως κριτήρια αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης ήταν η μέγιστη συστολική ταχύτητα στην περιοχή της στένωσης (PSV), η τελοδιαστολική ταχύτητα (EDV), ο νεφρο-αορτικός λόγος (RAR), ο νεφρο-νεφρικός λόγος (RRR= RPSV εγγύς ή μέσου τμήματος / RPSV άπω τμήματος) και η παρουσία μεταστενωτικής τροβιλώδους ροής.

Συγκεκριμένα, οι Avasthi et al., αξιολόγησαν τη διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφίας στην αναγνώριση αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης >50%,

μελετώντας τους εγγύς υπερηχογραφικούς δείκτες $PSV > 100 \text{ cm/sec}$ και μεταστενωτική στροβιλώδη ροή. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου ήταν 89% και 73% αντίστοιχα σε σχέση με την αρτηριογραφία. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η υπερηχογραφία παρέχει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τις λειτουργικές αιμοδυναμικές επιπτώσεις της στένωσης στη μεταστενωτική περιοχή, όπως μείωση της διαστολικής ροής και διεύρυνση της φασματικής κυματομορφής, σε ένα σύστημα που φυσιολογικά χαρακτηρίζεται από υψηλές διαστολικές ροές [69]. Ομοίως, οι Norris et al., υπολόγισαν την ευαισθησία και ειδικότητα των υπερηχογραφικών κριτηρίων αυξημένης συστολικής συχνότητας (systolic frequency) και διεύρυνσης της φασματικής κυματομορφής σε 83% και 97% αντίστοιχα [70]. Η ανάλυση των φασματικών κυματομορφών στην περιοχή της στένωσης και μεταστενωτικά, ήταν και το ερευνητικό πεδίο των Rittgers et al., οι οποίοι κατέγραψαν διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου της τάξης του 89% και πρότειναν τη μελέτη τους, ως εργαλείο διαλογής ασθενών με υποψία νεφραγγειακής νόσου [71].

Ο δείκτης RAR αποτέλεσε το δεύτερο σημαντικότερο άμεσο υπερηχογραφικό δείκτη αξιολόγησης αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης. Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η θετική προγνωστική αξία του δείκτη $RAR \geq 3,5$ υπολογίστηκε σε 84%, 97% και 94% αντίστοιχα για τη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης $> 60\%$, στη μελέτη που διεξήχθη από τους Taylor et al [72]. Τιμές $RAR \geq 3,5$ σε συνδυασμό με μεταστενωτική διεύρυνση της φασματικής κυματομορφής παρουσίαζαν παρόμοια ευαισθησία 87% για τον ίδιο βαθμό αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης ενώ ο συνδυασμός του δείκτη $RAR \geq 3,5$ με $PSV \geq 200 \text{ cm/sec}$ ανέδειξε ευαισθησία, ειδικότητα και συνολική διαγνωστική ακρίβεια 93%, 98% και 96% αντίστοιχα [73, 74]. Ο συνδυασμός των παραπάνω διαγνωστικών κριτηρίων με διαφορετικά cut-off values της PSV ($PSV > 180 \text{ cm/sec}$ και $RAR > 3,5$) έχει συσχετισθεί με συνολική διαγνωστική ακρίβεια από 92% έως 96% [75-77].

Με βάση τα δεδομένα αυτών των μελετών, οι υπερηχογραφικοί δείκτες $PSV \geq 180-200 \text{ cm/sec}$ και $RAR \geq 3,5$ αποτελούν σήμερα εξετάσεις ρουτίνας στη διαγνωστική προσέγγιση επιλεγμένων ασθενών με ισχυρή κλινική υποψία νεφραγγειακής υπέρτασης. Βέβαια, αναφέρεται ότι η μελέτη του δείκτη $RAR \geq 3,5$ στην αναγνώριση στένωσης $> 60\%$ δεν συνεισφέρει ουσιαστικά εφόσον τα cut-off values της PSV ορισθούν σε επίπεδα $\geq 198 \text{ cm/sec}$. Δηλαδή, η αξιολόγηση του cut-off point του δείκτη PSV στη τιμή 198 cm/sec θεωρείται ο ισχυρότερος προβλεπτικός δείκτης στένωσης [78]. Έχοντας υπόψη τα ανωτέρω, οι Zachrisson et al., επαναξιολόγησαν πρόσφατα, τα κλασικά άμεσα υπερηχογραφικά κριτήρια στένωσης σε σχέση με την καθιερωμένη μέθοδο αναφοράς (gold standard) και επιπλέον την καταγραφή κλίσης πίεσης $> 15 \text{ mmHg}$ εκατέρωθεν της βλάβης. Οι συγγραφείς πρότειναν την επαναξιολόγηση των cut-off values της $RAR \geq 2,6$ προκειμένου να αυξηθεί η ευαισθησία της μεθόδου από 62% σε 89% [79].

Ο συνδυασμός διάφορων άμεσων και έμμεσων υπερηχογραφικών κριτηρίων αποτέλεσε το αντικείμενο αξιολόγησης πολλών κλινικών μελετών που ανασκοπήθηκαν. Τα κυριότερα έμμεσα ή άπω ή ενδονεφρικά κριτήρια που

αξιολογήθηκαν ήταν ο δείκτης επιτάχυνσης (AI), ο χρόνος επιτάχυνσης (AT), ο δείκτης αντίστασης (RI), ο δείκτης παλμικότητας (PI), η διαφορά των δεικτών αντίστασης δRI, ο νεφρο-τμηματικός δείκτης (RSR), η απώλεια της πρώιμης συστολικής ανόδου (ESP) και η παρουσία παθολογικής κυματομορφής tardus-parvus σε τμηματική αρτηρία με αποστρωγγυλοποίηση του φάσματος.

Συγκεκριμένα, οι Zoller et al., κατέγραψαν ότι η συνδυαστική χρήση των δεικτών PSV, EDV, AT, AI και RI εμφάνιζε ευαισθησία και ειδικότητα 84% και 98,5% αντίστοιχα ενώ ως σημαντικότεροι δείκτες ανάδειξης αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης θεωρήθηκε $PSV \geq 3 \text{m/sec}$ συνοδευόμενη από απότομη πτώση του διαστολικού κύματος και μεταστενωτική τυρβώδη ροή [80]. Ο συνδυασμός περισσότερων διαγνωστικών κριτηρίων αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης των Antonica et al., οι οποίοι εκτός των παραπάνω δεικτών μελέτησαν επιπλέον το δείκτη RAR και την παρουσία ή όχι του φαινομένου tardus-parvus. Οι ερευνητές πρότειναν ως διαγνωστικά κριτήρια $PSV > 130 \text{cm/sec}$, $AT > 100 \text{msec}$ και $AI < 2,5 \text{m/sec}^2$ [81].

Η παράταση του δείκτη AT, η μείωση του AI και η απώλεια της φυσιολογικής πρώιμης αιχμής του συστολικού κύματος (ESP) σε συνδυασμό με την παρουσία του φαινομένου tardus-parvus φαίνεται να αποτελεί αξιόπιστη εναλλακτική προσέγγιση της διάγνωσης αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης. Αναφέρεται ότι η μελέτη του ESP παρουσιάζει ευαισθησία, ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια 95%, 97% και 96% αντίστοιχα ενώ η αναζήτηση παθολογικής φασματικής κυματομορφής σε τμηματικούς ενδονεφρικούς κλάδους καθιστά πιθανή τη διάγνωση νεφραγγειακής νόσου ακόμη και επί αδυναμίας απεικόνισης της κύριας νεφρικής αρτηρίας [82]. Βέβαια, η διαγνωστική ακρίβεια της μελέτης του φαινομένου tardus-parvus και της ESP ενισχύεται όταν η υπερηχογραφική εξέταση διενεργείται πριν και μετά τη χορήγηση καπτοπρίλης. Η μελέτη παθολογικών φασματικών ενδονεφρικών κυματομορφών μετά τη χορήγηση καπτοπρίλης έχει αναφερθεί ότι πλησιάζει σε διαγνωστική ακρίβεια την αγγειογραφία για στενώσεις $\geq 60\%$ [83, 84].

Στο ίδιο πλαίσιο, οι Conkbayir et al., παρατήρησαν ότι αν και ο συνδυασμός των άμεσων κριτηρίων $PSV \geq 180-200 \text{cm/sec}$ και $RAR \geq 3$ εμφανίζει τη υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια σε σχέση με τους υπόλοιπους δείκτες, είτε μεμονωμένα είτε με συνδυασμούς τους, επί αδυναμίας απεικόνισης της κύριας νεφρικής αρτηρίας, η ανάδειξη $AT \geq 70 \text{msec}$ αποτελεί ένα αξιόπιστο εναλλακτικό κριτήριο διάγνωσης στένωσης $> 60\%$ [85]. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Saeed et al., οι οποίοι κατέγραψαν ευαισθησία και ειδικότητα 85% και 75% αντίστοιχα ενώ παράλληλα τόνισαν ότι η διαγνωστική αξία τόσο του AT όσο και του AI παραμένει σημαντική ακόμη και σε ασθενείς με σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας [86].

Η υψηλή διαγνωστική ακρίβεια των έμμεσων υπερηχογραφικών δεικτών AT και AI έχει υπολογισθεί σε 93% και 92% αντίστοιχα από την ερευνητική ομάδα των Burdick et al., οι οποίοι κατέγραψαν επίσης στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη AT και της βαρύτητας στένωσης της νεφρικής αρτηρίας. Επίσης, στην ίδια μελέτη τονίσθηκε η υπεροχή αυτών των δεικτών σε σχέση με τους δείκτες PI και

RI[87]. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Malatino et al., θεωρώντας ως πιθανότερο αίτιο αυτής της υπεροχής την άμεση συσχέτιση των δεικτών PI και RI με τις ηλικιοεξαρθόμενες μεταβολές της αθηροσκλήρωσης και τη μακροχρόνια υπέρταση [88]. Επομένως, η ποσοτικοποίηση της ανάλυσης των ενδονεφρικών φασματικών κυματομορφών μέσω των δεικτών AT και AI αποτελεί αξιόπιστο διαγνωστικό εργαλείο διάγνωσης σοβαρού βαθμού στένωσης σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 50 ετών [89].

Στη βάση αυτών των δεδομένων, οι Baxter et al., αξιολόγησαν το δείκτη AT ως τον πιο ρεαλιστικό δείκτη αναγνώρισης των ασθενών με αιμοδυναμικά σημαντική στένωση που θα ωφεληθούν από τη διενέργεια αγγειοπλαστικής και όρισαν ως cut-off values, τις τιμές $AT \geq 0,12\text{sec}$ [90]. Αντίθετα αποτελέσματα όμως αναφέρθηκαν από τους House et al. Η μελέτη συγκριτικής αξιολόγησης αμέσων και εμμέσων κριτηρίων που διεξήγαγαν κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι παράμετροι $PSV \geq 180\text{cm/sec}$ $RAR \geq 3$ υπερέχουν σε διαγνωστική ακρίβεια των εμμέσων δεικτών $AT \geq 70\text{msec}$ και $Acceleration \geq 300\text{cm/sec}^2$ [91]. Ομοίως, οι Motew et al., και Hua et al., υπολόγισαν τη διαγνωστική ακρίβεια του $AT \geq 100\text{msec}$ στην πύλη του νεφρού σε 54% και 72% αντίστοιχα ενώ η ευαισθησία του δείκτη $PSV \geq 200\text{cm/sec}$ στην κύρια νεφρική αρτηρία ήταν 92% και 91% αντίστοιχα[92, 93].

Βέβαια, η συνδυαστική χρήση αμέσων και εμμέσων διαγνωστικών κριτηρίων, δηλαδή $PSV \geq 180\text{cm/sec}$ και $AT \geq 70\text{msec}$ σε τμηματική ενδονεφρική αρτηρία μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία και ειδικότητα της υπερηχογραφίας σε 96,7% και 98% αντίστοιχα. Επομένως, η συνδυαστική χρήση αυτών των κριτηρίων περιορίζει τη πιθανότητα αποτυχίας απεικόνισης της στένωσης ακόμη και σε επικουρικές νεφρικές αρτηρίες ενώ ταυτόχρονα μειώνει σημαντικά το μέσο χρόνος εξέτασης στα 17min[94, 95]. Ο συνδυασμός του εξωνεφρικού δείκτη PSV με τον ενδονεφρικό δείκτη RSR έχει επίσης αναδειχθεί σε αξιόλογη μέθοδο διάγνωσης σημαντικής στένωσης $\geq 50\%$ με ειδικότητα 89,9% και ευαισθησίες 83,3% και 93,3% αντίστοιχα. Ο συνδυασμός αυτός θεωρείται σημαντικός γιατί συνδυάζει έναν παραδοσιακό δείκτη με έναν έμμεσο δείκτη αξιολόγησης, ο οποίος ποσοτικοποιεί το φυσικό φαινόμενο μείωσης της μεταστενωτικής ταχύτητας ροής του αίματος [96, 97].

Η συνδυαστική αξιολόγηση των παραμέτρων PSV, EDV, RAR και RI αποτελεί έναν ακόμη πολύτιμο συνδυασμό αμέσων και εμμέσων υπερηχογραφικών κριτηρίων που προβλέπει με εξαιρετική ακρίβεια την παρουσία ή απουσία αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης $\geq 60\%$ και εμφανίζει συνολική ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία 98%, 98%, 99% και 97% αντίστοιχα[98, 99].

Επιπρόσθετα, η συγκριτική αξιολόγηση των δεικτών PSV, PSV/EDV, RI και PI με τους αντίστοιχους δείκτες στο φυσιολογικό ετερόπλευρο νεφρό καθιστά δυνατή τη διάγνωση σημαντικής στένωσης ακόμη και σε περιφερικότερες θέσεις της κύριας νεφρικής αρτηρίας ή ακόμη και σε επικουρικές νεφρικές αρτηρίες, οι οποίες προκαλούν τμηματική ισχαιμία ως τελικές αρτηρίες [100]. Επομένως, η

ποσοτικοποιημένη ανάλυση των παθολογικών ενδονεφρικών φασματικών κυματομορφών μέσω των δεικτών αιμάτωσης (perfusion indexes) μπορεί να αποκαλύψει περιφερικές θέσεις αθηροσκληρυντικής στένωσης της κύριας νεφρικής αρτηρίας ή των τμηματικών της κλάδων.

Η μελέτη του δείκτη νεφρικής αντίστασης RI αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο αξιολόγησης της νεφραγγειακής νόσου και σταδιοποίησης της βαρύτητας της στένωσης. Συγκεκριμένα, οι Riehl et al., ανέφεραν ότι τιμές $RI=0,45$ και $dRI=8\%$ παρουσίαζαν ευαισθησία 92,5% και ειδικότητα 97,5% για στενώσεις $\geq 70\%$ [101]. Οι Schwerk et al., κατέγραψαν στατιστικά σημαντική μείωση του RI σε ασθενείς με αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στένωση $\geq 60\%$ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που περιελάμβανε υγιείς εθελοντές. Στην ίδια μελέτη, προσδιορίστηκε ότι η ευαισθησία και ειδικότητα του δείκτη $dRI > 0,05$ ήταν 100% και 94% αντίστοιχα, για ετερόπλευρες στενώσεις $> 60\%$ [102]. Επομένως, επί ετερόπλευρης στένωσης ο υπολογισμός του δείκτη $dRI > 0,05$ αποτελεί πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο αξιολόγησης της στένωσης. Αντίθετα, επί αμφοτερόπλευρης στένωσης, ο υπολογισμός του δείκτη dRI μπορεί να υποεκτιμήσει τη βαρύτητά της.

Η συνδυαστική αξιολόγηση του δείκτη dRI με τιμές $PSV > 200 \text{ cm/sec}$ έχει συσχετισθεί επίσης με υψηλή διαγνωστική ακρίβεια και θετική προγνωστική αξία 92% [103] ενώ οι περιορισμοί στη χρήση του επί αμφοτερόπλευρης στένωσης μπορούν να υπερκεραστούν μέσω του υπολογισμού του δείκτη dRI στις νεφρικές και σπληνικές ενδοπαρεγχυματικές αρτηρίες [104]. Στο ίδιο ερευνητικό πεδίο, οι Cavalcante et al., πρότειναν την αξιολόγηση του δείκτη dRI σπληνός και νεφρού ως νέου αξιόπιστου διαγνωστικού κριτηρίου του φαινομένου tardus-parvus, το οποίο συνοδεύει ως γνωστόν μία αιμοδυναμικά σημαντική στένωση [105].

Η πολυκεντρική κλινική μελέτη ARCADIA αξιολόγησε επίσης τη διαγνωστική ακρίβεια του δείκτη RI σε ασθενείς με ινομυϊκή δυσπλασία. Οι ασθενείς με FMD και αιμοδυναμικά σημαντική στένωση παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές RI σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές και τους ασθενείς με FMD χωρίς αιμοδυναμικά σημαντική στένωση. Επιπρόσθετα, ο δείκτης RI σε ασθενείς με αιμοδυναμικά σημαντική στένωση παρουσίαζε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ηλικία, τη διάρκεια της υπέρτασης και την παρουσία υπερτασικής καρδιοπάθειας [106].

9.2. Μελέτες μειωμένης διαγνωστικής ακρίβειας της Υπερηχογραφίας και περιορισμοί της

Οι σημαντικότεροι περιορισμοί αναφορικά με τη διαγνωστική αξία της υπερηχογραφίας αφορούν πρωτίστως στην αδυναμία απεικόνισης των νεφρικών αρτηριών ή/και των υπεράριθμων, επικουρικών ή πολικών νεφρικών αγγείων. Πέραν αυτών, ο σχεδιασμός των μελετών, τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετέχουν σε αυτές, το ποσοστό στένωσης που θεωρείται αιμοδυναμικά σημαντική και η επιλογή των υπερηχογραφικών κριτηρίων που εφαρμόζονται για τη διάγνωσή

της, παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, την παρουσία σημαντικής διακύμανσης στην υπολογιζόμενη ευαισθησία, ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφίας.

Συγκεκριμένα, οι Kletter et al., θεώρησαν την υπερηχογραφία ακατάλληλη μέθοδο διαλογής ασθενών με υπέρταση και ισχυρή κλινική υποψία νεφραγγειακής νόσου εξαιτίας της αδυναμίας απεικόνισης των κύριων ή επικουρικών νεφρικών αγγείων σε πολλές περιπτώσεις [107]. Παρομοίως, η CDU απεικόνιση δεν αναγνώρισε καμία επικουρική νεφρική αρτηρία στη μελέτη που διεξήχθη από τους Desberg et al [108]. Η ευαισθησία των δεικτών PSV και RAR στην ίδια μελέτη ήταν 0% με δεδομένο όμως ότι ως διαγνωστικά κριτήρια σημαντικής στένωσης ορίστηκαν τιμές $PSV \geq 100 \text{cm/sec}$ και $RAR \geq 3,5$. Επομένως, το όριο (cut-off) των 100cm/sec έχει θεωρηθεί εξαιρετικά χαμηλό για να χρησιμοποιείται αξιόπιστα ως διαγνωστικό κριτήριο αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης [109].

Στο ίδιο πλαίσιο, η χρήση των υπερηχογραφικών κριτηρίων systolic frequency $\geq 4 \text{KHz}$ και διεύρυνση της φασματικής κυματομορφής, συσχετίστηκε με χαμηλή ευαισθησία και συνολική διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφίας, που υπολογίστηκαν σε 62,5% και 73,9% αντίστοιχα [110]. Η ειδικότητα βέβαια της μεθόδου ήταν ικανοποιητική και πλησίαζε το 86,4%. Οι ίδιοι ερευνητές αξιολόγησαν αργότερα τη διαγνωστική αξία του δείκτη ESP και κατέγραψαν ευαισθησία και ειδικότητα, 47% και 97% αντίστοιχα. Επομένως, η απουσία της πρώιμης συστολικής εγκοπής θεωρήθηκε περιορισμένης σημαντικότητας στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης [111]. Ο συνδυασμός των κριτηρίων $PSV \geq 180 \text{cm/sec}$ και $RAR \geq 3,5$ παρουσιάζει επίσης χαμηλή ευαισθησία (50%) και ικανοποιητική ειδικότητα (91,3%) στη διάγνωση $RAS \geq 50\%$ περιορίζοντας τη συνολική διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου. Αυτό συμβαίνει γιατί η μείωση των cut-off values των διαγνωστικών κριτηρίων ενώ βελτιώνει την ικανότητα αναγνώρισης της νεφραγγειακής νόσου αυξάνει ταυτόχρονα την παρουσία ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων [112].

Παρόμοια αποτελέσματα χαμηλής ευαισθησίας έχουν καταγραφεί σε μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν μεμονωμένα, έμμεσοι υπερηχογραφικοί δείκτες αναζήτησης σημαντικής στένωσης. Η αξιολόγηση των ενδονεφρικών φασματικών κυματομορφών παρουσίαζε ευαισθησία 68% και ειδικότητα 91% καθιστώντας αυτήν τη προσέγγιση ακατάλληλη για την αναγνώριση ασθενών με νεφραγγειακή νόσο [113]. Επίσης, η μεμονωμένη μελέτη του φαινομένου parvus-tardus δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική μέθοδος διάγνωσης νεφραγγειακής νόσου [114]. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι οι έμμεσοι υπερηχογραφικοί δείκτες δεν εξαρτώνται από την PSV στην κοιλιακή αρτηρία όπως συμβαίνει για το δείκτη RAR. Υπό αυτό το πρίσμα, οι ευαισθησίες των δεικτών RIR και RSR καταγράφονται συχνά υψηλότερες σε σχέση με αυτές των παραμέτρων RAR και RRR [115].

9.3. Συγκριτική αξιολόγηση Υπερηχογραφίας με άλλες διαγνωστικές μεθόδους

Η συγκριτική αξιολόγηση της έγχρωμης Doppler υπερηχογραφίας με την CTA ή/και άλλες μεθόδους, όπως την MRA απεικόνιση και το ραδιενεργό νεφρόγραμμα, περιέλαβε συνολικά 17 μελέτες. Στις 16 από αυτές, διαγνωστική μέθοδος αναφοράς ήταν η νεφρική αρτηριογραφία. Η ανασκόπηση αυτών των μελετών επιβεβαιώνει την αξία της υπερηχογραφίας ως εξέτασης διαλογής ασθενών με ισχυρή κλινική υποψία νεφραγγειακής νόσου. Η εφαρμογή CTA ή MRA απεικόνισης προτείνεται ως δεύτερο βήμα απεικόνισης προς επιβεβαίωση της RAS ή όταν το αποτέλεσμα του αρχικού ελέγχου είναι αμφίβολο. Η ραδιοϊσοτοπική νεφρογραφία με ή χωρίς καπτοπρίλη αποτελεί λειτουργική δοκιμασία εκτίμησης με περιορισμένη ευαισθησία και ειδικότητα.

Οι Rountas et al., αξιολόγησαν την διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφίας στην αναγνώριση αγγειογραφικά επιβεβαιωμένης $RAS \geq 50\%$ μελετώντας τους ακόλουθους υπερηχογραφικούς δείκτες: $PSV \geq 200 \text{ cm/sec}$, $RAR \geq 3$, $AT \geq 0,07 \text{ sec}$, παρουσία ή όχι του φαινομένου tardus-parvus. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της CDUS προσδιορίστηκε σε 75% και 89,6% αντίστοιχα ενώ η ευαισθησία και η ειδικότητα της CTA σε 94% και 93%. Η MRA απεικόνιση κατέγραψε ευαισθησία και ειδικότητα 90% και 94,1% αντίστοιχα ενώ καμία μέθοδος δεν ανέδειξε ικανοποιητικά την παρουσία επικουρικών ή πολικών νεφρικών αρτηριών [116].

Η υπεροχή της CTA απεικόνισης σε σχέση με την CDUS αποτυπώθηκε στη συγκριτική μελέτη που διεξήχθη από τους Halpen et al., σε 56 ασθενείς με αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη νεφραγγειακή νόσο. Η ευαισθησία της υπερηχογραφικής απεικόνισης της κύριας και των τμηματικών νεφρικών αρτηριών ήταν 63% και 33% αντίστοιχα ενώ η ευαισθησία της CTA υπολογίστηκε σε 96%. Παρόλα αυτά, δεν καταγράφηκε ουσιαστική διαφορά μεταξύ των ειδικοτήτων των δύο μεθόδων (88% vs 89%)[117]. Επομένως, είναι φανερό ότι η διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφίας εξαρτάται από τα διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόζονται προκειμένου να αναγνωρισθεί η αιμοδυναμικά σημαντική RAS. Επιπλέον, η διαγνωστική ακρίβεια της απεικόνισης της κύριας νεφρικής αρτηρίας υπερέχει σημαντικά της απεικόνισης των τμηματικών της κλάδων.

Οι Helenon et al., σε αυτό το πλαίσιο, προσδιόρισαν την ευαισθησία και ειδικότητα της υπερηχογραφίας σε 89% και 99% αντίστοιχα. Ως διαγνωστικά κριτήρια σημαντικής στένωσης χρησιμοποιήθηκαν η υψηλή PSV και η παρουσία μεταστενωτικής στροβιλώδους ροής καθώς και το φαινόμενο tardus-parvus ή η διεύρυνση της φασματικής κυματομορφής. Οι συγγραφείς τονίζουν ότι η διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφίας δεν πρέπει να αξιολογείται στη βάση αποκλειστικής καταγραφής έμμεσων κριτηρίων στένωσης, αφού η παρουσία βατών επικουρικών, υπεράριθμων ή πολικών νεφρικών αρτηριών μπορεί να συγκαλύψει την παρουσία σημαντικής στένωσης στην κύρια νεφρική αρτηρία. Παρόμοια λάθη προκύπτουν σε περιπτώσεις ανάπτυξης αξιόλογης παράπλευρης κυκλοφορίας [118].

Από την άλλη πλευρά, οι Bardelli et al., αξιολόγησαν τη διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφίας σε σχέση με την CTA και MRA απεικόνιση, μέσω μελέτης του δείκτη AI. Οι ερευνητές προσδιόρισαν την ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου σε 97% και 94% αντίστοιχα αλλά επισημάναν ταυτόχρονα το γεγονός ότι βαλβιδικές και μη βαλβιδικές παθήσεις της αορτής αποτελούν σημαντική αιτία ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων RAS[119].

Η συγκριτική αξιολόγηση της CDUS με την MRA απεικόνιση έχει αποτυπωθεί σε διάφορες μελέτες, οι οποίες έχουν αναδείξει τη σημαντική υπεροχή της MRA στη διάγνωση της αιμοδυναμικά σημαντικής RAS.

Οι Leung et al., προσδιόρισαν την ευαισθησία και ειδικότητα της MRA σε 90% και 86% αντίστοιχα ενώ η ευαισθησία και ειδικότητα της υπερηχογραφίας ήταν 81% και 87%. Βέβαια, στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν οι υπερηχογραφικοί δείκτες $RAR \geq 3,5$ και η παρουσία παθολογικών μεταστενωτικών φασματικών κυματομορφών. Το κυριότερο πλεονέκτημα της MRA σε αυτήν τη μελέτη ήταν η δυνατότητα απεικόνισης των επικουρικών, υπεράριθμων ή πολικών νεφρικών αρτηριών σε ποσοστό 96% σε αντίθεση με τη CDUS απεικόνιση, κατά την οποία αναγνωρίστηκε μόλις το 5% των επικουρικών αγγείων. Επίσης, αναφέρθηκε αύξηση της ευαισθησίας της μεθόδου σε 97% όταν αποκλείονταν ασθενείς με ινομυϊκή δυσπλασία, η αναγνώριση των οποίων θεωρήθηκε πιθανή μέσω καταγραφής των υπερηχογραφικών λειτουργικών αιμοδυναμικών μεταβολών που τη συνοδεύουν[120].

Η ικανότητα της MRA να αναγνωρίζει όχι μόνο την παρουσία επικουρικών αγγείων αλλά και την παρουσία αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης σε αυτά, είναι καθοριστική στη διερεύνηση της νεφραγγειακής υπέρτασης. Οι Strotzer et al., υπολόγισαν ότι το 47% των στενώσεων σε επικουρικές νεφρικές αρτηρίες αναγνωρίστηκε μέσω MRA απεικόνισης σε αντίθεση με τη CDUS, η οποία δεν αναγνώρισε κανένα στενωμένο επικουρικό αγγείο [121]. Παρομοίως, οι Cobelli et al., υπολόγισαν την ευαισθησία και ειδικότητα της MRA και CDUS σε 100%,93% και 79%,93% αντίστοιχα. Οι συγγραφείς αναγνώρισαν την υπεροχή της MRA στην ικανότητα απεικόνισης σημαντικής στένωσης τόσο στα επικουρικά αγγεία όσο και στην κύρια νεφρική αρτηρία [122]. Τα μειονεκτήματα αυτά φαίνεται όμως να υπερκαλύπτονται είτε με τη χορήγηση σκιαγραφικού μέσου (CEUS) είτε με την επιλογή υπερηχογραφικών κριτηρίων στένωσης όπως $PSV \geq 200 \text{cm/sec}$ και $dRI \geq 0.05$ [123].

Επομένως, ο συνδυασμός αμέσων και εμμέσων διαγνωστικών κριτηρίων μπορεί να βελτιώσει τη διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφίας σε σχέση με την CTA ή MRA απεικόνιση. Οι Salvetti et al., υπολόγισαν την ευαισθησία και ειδικότητα της υπερηχογραφίας σε 83,5% και 98,7% αντίστοιχα, όταν χρησιμοποιούνται συνδυαστικά οι δείκτες PSV, RAR, PI και RI[124].

Όσον αφορά στη συγκριτική αξιολόγηση της υπερηχογραφίας με τη ραδιοϊσοτοπική νεφρογραφία ήταν σαφής η υπεροχή της πρώτης μεθόδου ακόμη και όταν η ραδιοϊσοτοπική νεφρογραφία πραγματοποιούνταν με χορήγηση καπτοπρίλης. Πράγματι, η ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση θεωρείται μία λειτουργική μέθοδος εκτίμησης της νεφρικής αιματικής ροής και λειτουργίας, υψηλού κόστους και περιορισμένης διαγνωστικής ακρίβειας. Επιπρόσθετα, η εφαρμογή της αναφέρεται αναξιόπιστη στη διάγνωση αμφοτερόπλευρης στένωσης και σε ασθενείς με σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Βέβαια, η εφαρμογή της δοκιμασίας μπορεί να διαγνώσει επιτυχώς σοβαρές ετερόπλευρες RAS ενώ η παρουσία φυσιολογικών ευρημάτων καθιστά απίθανη την παρουσία RAS.

Οι Johanson et al., αναφέρουν χαρακτηριστικά ότι η υπερηχογραφία και το ραδιενεργό νεφρόγραμμα παρουσιάζουν συγκρίσιμη υψηλή ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία σε σχέση με την αγγειογραφία, ενώ ο συνδυασμός των δύο μεθόδων αυξάνει περαιτέρω την ευαισθησία αφήνοντας ανεπηρέαστη την ειδικότητα [125]. Αντίθετα, σε άλλες μελέτες ήταν σαφής η υπεροχή της υπερηχογραφίας έναντι του ραδιενεργού νεφρογράμματος. Οι Handa et al., προσδιόρισαν τη διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφίας σε 93% και της ραδιοϊσοτοπικής μελέτης σε 80%. Οι υπερηχογραφικοί δείκτες που εφαρμόστηκαν σε αυτή τη μελέτη ήταν οι ακόλουθοι: PSV, AT και AI. Ο δείκτης AI συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την παρουσία σοβαρού βαθμού στένωσης [126]. Η ευαισθησία και ειδικότητα της CDUS αυξάνεται περαιτέρω σε σχέση με τη ραδιοϊσοτοπική μελέτη όταν εφαρμόζονται ως υπερηχογραφικά διαγνωστικά κριτήρια στένωσης ($\geq 50\%$), $PSV \geq 210 \text{ cm/sec}$ και $RAR \geq 3,5$ [127].

Αντίθετα, η ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση παρουσίαζε υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα σε σχέση με την υπερηχογραφία, όταν ως υπερηχογραφικοί δείκτες σημαντικής στένωσης χρησιμοποιήθηκαν η μεταβολή μέγιστων συστολικών συχνοτήτων (frequency swift) $\geq 4 \text{ MHz}$ και η μεταστενωτική διεύρυνση της φασματικής κυματομορφής [107]. Παρομοίως, η ευαισθησία και ειδικότητα της υπερηχογραφίας υπολογίστηκε σε 75% και 76% αντίστοιχα όταν κριτήριο στένωσης ορίστηκε η μελέτη του PI ενώ το ραδιενεργό νεφρόγραμμα με καπτοπρίλη παρουσίαζε ευαισθησία 64% και ειδικότητα 83% [128].

9.4. Συγκριτική αξιολόγηση CDUS και CEUS

Η συγκριτική αξιολόγηση της έγχρωμης υπερηχογραφίας Doppler με χρήση σκιαγραφικού μέσου (CEUS) με την κλασική CDUS περιέλαβε συνολικά 11 μελέτες. Η εφαρμογή της CEUS ως υπερηχογραφικής μεθόδου απεικόνισης των νεφρικών αρτηριών αναδείχθηκε σε αξιόπιστο εργαλείο διάγνωσης αιμοδυναμικά σημαντικής RAS. Επιπλέον, σε αυτήν την ανασκόπηση, αναδείχθηκαν σημαντικά πλεονεκτήματα της μεθόδου σε σχέση με την κλασική CDUS απεικόνιση.

Συγκεκριμένα, οι Missouriis et al., προσδιόρισαν την ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου σε 94% και 88% αντίστοιχα σε σχέση με την κλασική απεικόνιση που παρουσίαζε ευαισθησία 85% και ειδικότητα 79%. Στη μελέτη αυτή, ως αιμοδυναμικά σημαντική RAS ορίστηκε η αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στένωση $\geq 60\%$ και αξιολογήθηκαν ως διαγνωστικά κριτήρια στένωσης η PSV, η EDV, ο AI και ο AT. Οι ερευνητές τόνισαν μεταξύ άλλων, τη χαρακτηριστική ενίσχυση του σήματος Doppler κατά 20 db μετά την χορήγηση Levonist. Το γεγονός αυτό συσχετίστηκε με την καταγραφή ποιοτικά ανώτερων ενδονεφρικών φασματικών κυματομορφών και τη σημαντική μείωση του χρόνου εξέτασης κατά το ήμισυ [66].

Παρομοίως, η πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη από τους Claudon et al., προσδιόρισε την ευαισθησία και ειδικότητα της CEUS σε 83,7% και 83,6% αντίστοιχα σε σχέση με την εκλεκτική αρτηριογραφία, που αποτέλεσε τη διαγνωστική μέθοδο αναφοράς. Σε όλα τα κέντρα που συμμετείχαν στη μελέτη, ως αιμοδυναμικά σημαντική RAS ορίστηκε η στένωση $> 50\%$ και τα υπερηχογραφικά διαγνωστικά κριτήρια που μελετήθηκαν ήταν: $PSV > 140-200 \text{ cm/sec}$ και $RAR > 3-3,5$. Η κλασική υπερηχογραφία στην ίδια μελέτη θεωρήθηκε αποτελεσματική μέθοδος ανάδειξης RAS στο 63% περίπου των περιπτώσεων ενώ ως σημαντικό μειονέκτημά της αναδείχθηκε η αδυναμία απεικόνισης επικουρικών ή πολικών νεφρικών αρτηριών. Αντίθετα, η CEUS αποκάλυψε την παρουσία υπεράριθμων ή επικουρικών νεφρικών αγγείων σε ποσοστό 40,8% [129]. Η ανωτερότητα της CEUS σε σχέση με τη συμβατική CDUS, επιβεβαιώθηκε αργότερα, στην πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη από τους Lacourciere et al, και συμπεριέλαβε 78 ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία νεφραγγειακής υπέρτασης. Η εφαρμογή της CEUS παρουσίαζε υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια τόσο από την κλασική υπερηχογραφική απεικόνιση όσο και από το ραδιενεργό νεφρόγραμμα μετά τη χορήγηση καπτοπρίλης. Συγκεκριμένα, η δυνατότητα απεικόνισης της αριστερής και δεξιάς νεφρικής αρτηρίας μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού μέσου αυξήθηκε κατά 58% και 43% αντίστοιχα [130].

Επομένως, η εφαρμογή της CEUS προτείνεται ως αξιόπιστο εργαλείο διαλογής ασθενών με ισχυρή κλινική υποψία νεφραγγειακής νόσου. Οι Blebea et al., υπολόγισαν αύξηση της διαγνωστικής ακρίβειας της CEUS σε σχέση με την CDUS κατά 25% και περιέγραψαν χαρακτηριστικά ότι 5 από τις 7 νεφρικές αρτηρίες που δεν εντοπίστηκαν στον αρχικό υπερηχογραφικό έλεγχο, απεικονίσθηκαν μετά την έγχυση σκιαγραφικής ουσίας. Οι υπερηχογραφικοί δείκτες που μελετήθηκαν σε αυτή τη μελέτη ήταν: $PSV > 180 \text{ cm/sec}$, $RAR > 3,5$ και ανάλυση των μεταστενωτικών φασματικών κυματομορφών [131]. Στο ίδιο πλαίσιο, οι Ciccone et al., και Cui et al., τονίζουν ότι η CEUS εκτός της διαγνωστικής υπεροχής της σε σχέση με τη συμβατική CDUS αποτελεί απεικονιστική μέθοδο συγκρίσιμη με τη διαγνωστική μέθοδο αναφοράς (DSA) [132, 133]. Πιο συγκεκριμένα, οι Ciccone et al., κατέγραψαν την ίδια ευαισθησία και ειδικότητα για τις δύο μεθόδους ενώ οι Cui et al., κατέγραψαν ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια για τη CEUS, 88,9%, 87,8% και 88,5% αντίστοιχα.

Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζει η συγκριτική αξιολόγηση της CEUS με την MRA απεικόνιση, ως μεθόδου αναφοράς. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της CEUS υπολογίζεται σε 100% και 87,5% αντίστοιχα σε σχέση με την MRA απεικόνιση που εμφανίζει ευαισθησία 100% και ειδικότητα 96,1% [134]. Βέβαια, είναι σημαντικό να τονισθεί ότι η ευαισθησία και ειδικότητα της κλασικής υπερηχογραφίας στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από τα διαγνωστικά κριτήρια που επιλέγονται να μελετηθούν κάθε φορά όπως και τα cut-off values των εγγύς και άπω υπερηχογραφικών παραμέτρων που ορίζονται ως σημαντικές κατά τον αρχικό σχεδιασμό των μελετών.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, αξίζει να αναφέρουμε ότι όταν χρησιμοποιούνται τα διαγνωστικά κριτήρια $PSV \geq 150 \text{ cm/sec}$, $RAR \geq 3$ και $RI \geq 0,8$, ο μοναδικός δείκτης που βελτιώνεται μετά την έγχυση σκιαγραφικής ουσίας και μόνο ως προς την ειδικότητά του είναι ο δείκτης RAR ενώ οι υπόλοιποι παραμένουν αμετάβλητοι [135]. Φυσικά, η σημαντική εξοικονόμηση χρόνου κατά 20% σε σχέση με την κλασική υπερηχογραφία στην παραπάνω μελέτη δεν μπορεί να μην καταγραφεί ως ένα σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου. Στο ίδιο πλαίσιο, είναι άξιο λόγου, να αναφερθεί η πρόσφατη μελέτη αναζήτησης πιθανών συσχετίσεων της αθηροσκληρωτικής νόσου των καρωτιδών με την ARAS. Οι Song et al., μελέτησαν 198 ασθενείς με ή χωρίς ARAS επιβεβαιωμένης αγγειογραφικά, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφικό έλεγχο των καρωτιδών με CEUS και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βαρύτητα της ενδοπλακικής νεοαγγειογένεσης στις αθηρωματικές πλάκες των καρωτιδών είναι ισχυρός προβλεπτικός παράγοντας σοβαρής RAS αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας [136].

9.5. Αξιολόγηση της Υπερηχογραφίας στη διάγνωση TRAS

Η εφαρμογή της CDUS έχει αναδειχθεί σε πολύτιμο εργαλείο έγκαιρης διάγνωσης TRAS και μακροχρόνιας παρακολούθησης των μεταμοσχευμένων ασθενών με TRAS που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση επαναγγείωσης με ή χωρίς τοποθέτηση stent. Στις 11 μελέτες που περιελήφθησαν σε αυτήν την ανασκόπηση, αναγνωρίστηκαν ως σημαντικότερες κλινικές ενδείξεις TRAS, η ανεξήγητη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας του μοσχεύματος και η παρουσία ανθεκτικής υπέρτασης. Η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (DSA) αποτέλεσε τη διαγνωστική μέθοδο αναφοράς (gold standard) στην πλειονότητα των μελετών ενώ λιγότερο συχνά η CTA ή /και η MRA χρησιμοποιήθηκαν ως απεικονιστικές μέθοδοι εκλογής (2 μελέτες). Τα διαγνωστικά υπερηχογραφικά κριτήρια αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης που χρησιμοποιήθηκαν περιελάμβαναν είτε άμεσα (εγγύς) είτε έμμεσα (άπω) κριτήρια ή συνδυασμούς τους. Παρομοίως, μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών παρατηρήθηκε σχετικά με τις προκαθορισμένες τιμές των cut-off values αιμοδυναμικά σημαντικής TRAS.

Πιο συγκεκριμένα, η συγκριτική μελέτη που διεξήχθη από τους Snider et al., επί 31 μεταμοσχευμένων ασθενών με ισχυρή κλινική υποψία TRAS, ανέδειξε ότι η μεταβολή συχνότητας $> 7,5 \text{ kHz}$ σε συνδυασμό με την παρουσία μεταστενωτικής

στροβιλώδους ροής, αποτελούν αξιόπιστα διαγνωστικά κριτήρια αιμοδυναμικά σημαντικής TRAS (>50%) [137]. Η ευαισθησία και η ειδικότητα του συνδυασμού αυτών των υπερηχογραφικών δεικτών στη διάγνωση TRAS προσδιορίστηκε σε 94,1% και 86,7% αντίστοιχα σε σχέση με την DSA. Επιπρόσθετα, αναφέρθηκε ότι επί ήπιας ή μέτριας έντασης μεταστενωτικής τυρβώδους ροής, η μεταβολή συχνότητας (frequency shift) ήταν μη σημαντική, γεγονός που επιβεβαιώθηκε αγγειογραφικά. Παρομοίως, οι Maia et al., προσδιόρισαν τη διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφίας, μέσω των κριτηρίων PSV > 7,5 kHz που συνοδεύεται από μεταστενωτική πτώση πίεσης και έντονη στροβιλώδη ροή, σε 92,8% σε σχέση με την DSA [138].

Η διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφίας επιβεβαιώθηκε ακολούθως στη μεγάλη συγκριτική μελέτη που διεξήχθη από τους Grenier et al., επί 146 μεταμοσχευμένων ασθενών με κλινική υποψία TRAS [139]. Η υπερηχογραφία ανέδειξε 10 από τις 11 αγγειογραφικά επιβεβαιωμένες TRAS. Η μελέτη αυτή ανέδειξε επίσης ότι η καταγραφή της PSV αποτελεί το σημαντικότερο υπερηχογραφικό κριτήριο ανάδειξης TRAS και προσδιόρισε τιμές PSV > 215cm/sec ενδεικτικές αιμοδυναμικά σημαντικής TRAS ενώ παράλληλα ορίστηκε η μέση φυσιολογική τιμή της PSV σε νεφρική αρτηρία μοσχεύματος σε 99,2cm/sec.

Η ανάδειξη της μελέτης του δείκτη PSV ως πολύτιμου διαγνωστικού κριτηρίου αιμοδυναμικά σημαντικής TRAS προσδιορίστηκε στις μελέτες που ακολούθησαν από τους Saarinen et al., και Hollenbeck et al [140, 141]. Οι Saarinen et al., προσδιόρισαν την ευαισθησία και ειδικότητα της υπερηχογραφίας μέσω καταγραφής του δείκτη PSV (cut-off values > 200cm/sec), σε 91% και 100% αντίστοιχα. Οι ίδιοι ερευνητές προσδιόρισαν την ευαισθησία του ενδονεφρικού δείκτη RI σε 67% και πρότειναν ότι τιμές $RI \leq 0,6$ αποτελούν αξιόπιστο δείκτη παρουσίας αιμοδυναμικά σημαντικής TRAS ή/και κριτήριο επιτυχούς αγγειοπλαστικής. Οι Hollenbeck et al., μέσω καταγραφής της εστιακής αύξησης της PSV > 150% σε σχέση με περιφερικότερα τμήματα της νεφρικής αρτηρίας και σε συνδυασμό με την παρουσία τυρβώδους ροής, προσδιόρισαν την ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου σε 92% και 96% αντίστοιχα.

Η εφαρμογή της έγχρωμης υπερηχογραφίας Doppler με χρήση σκιαγραφικού μέσου (Contrast-Enhanced Ultrasound - CEUS) έχει αναδειχθεί σε πολύτιμο εργαλείο διάγνωσης TRAS. Οι Pan et al., προσδιόρισαν την ευαισθησία, ειδικότητα και συνολική διαγνωστική ακρίβεια της CEUS σε 92,3%, 92% και 87,5% αντίστοιχα. Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν συνολικά 78 ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία TRAS και ως μέθοδος αναφοράς χρησιμοποιήθηκε η CTA απεικόνιση. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι ο συνδυασμός καταγραφής της PSV και ενός έμμεσου κριτηρίου στένωσης (Renal-Renal Ratio) στην CEUS, αποτελεί αξιόπιστο εργαλείο διάγνωσης στένωσης $\geq 50\%$ [142]. Στο ίδιο όμως συμπέρασμα κατέληξαν και οι Grzelak et al., οι οποίοι αξιολόγησαν συγκριτικά την κλασική υπερηχογραφία με τη CEUS και μεθόδους αναφοράς την CTA ή MRA απεικόνιση, σε 180 μεταμοσχευμένους ασθενείς. Οι ερευνητές πρότειναν την εφαρμογή της CEUS ως

αξιόπιστου συμπληρωματικού εργαλείου της κλασικής CDUS στην διάγνωση και αξιολόγηση της βαρύτητας της TRAS, ιδίως στην άμεση μετα-μεταμοσχευτική περίοδο [143].

Η υπερηχογραφική παρακολούθηση των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση, αποτελεί ένα ακόμη σημαντικό πεδίο έρευνας, δοθέντος ότι η TRAS αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες προοδευτικής απώλειας της λειτουργίας του μοσχεύματος. Επομένως, η υπερηχογραφική παρακολούθηση της νεφρικής αρτηρίας του μοσχεύματος, τόσο στην άμεση μετα-μεταμοσχευτική περίοδο όσο και αργότερα, καθιστά εφικτή την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση της αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης, ακόμη και όταν αυτή είναι κλινικά σιωπηλή. Με τον τρόπο αυτό διασφαλίζεται η μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος.

Πράγματι, η αγγειοπλαστική της νεφρικής αρτηρίας μεταμοσχευμένου νεφρού, με ή χωρίς τοποθέτηση stent, έχει συσχετισθεί με υψηλότερα ποσοστά νεφρικής επιβίωσης 91% και 86%, αντίστοιχα, στο 1^ο και 5^ο έτος παρακολούθησης, σε σχέση με τη συντηρητική αντιμετώπιση και τις χειρουργικές επεμβάσεις επαναγγείωσης [51]. Συγκεκριμένα, οι Pozo et al., αναφέρουν ότι η αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent, αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο αντιμετώπισης της υπερηχογραφικά και αγγειογραφικά επιβεβαιωμένης TRAS. Στην ίδια μελέτη, οι ερευνητές καταγράφουν χαρακτηριστικά προοδευτική βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας εντός 3 μηνών από την αγγειοπλαστική και σταθεροποίησή της τα επόμενα δύο χρόνια παρακολούθησης καθώς και παράλληλη μείωση του αριθμού των χορηγούμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων [144].

Βέβαια, η αποτελεσματικότητα της αγγειοπλαστικής και η διασφάλιση μακρόχρονης επιβίωσης του μοσχεύματος είναι άμεσα σχετιζόμενη με την παρουσία ή όχι χρόνιας ισχαιμικής νεφροπάθειας. Επομένως, η μελέτη του υπερηχογραφικού δείκτη RRI μπορεί να θεωρηθεί ένας αξιόπιστος προβλεπτικός παράγοντας επιτυχούς αγγειοπλαστικής. Οι Wang et al., προσδιόρισαν τιμές $RRI < 0,55$ ως πολύτιμο εργαλείο διαλογής μεταμοσχευμένων ασθενών με TRAS και ανθεκτική υπέρταση ή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας κατάλληλων για αγγειοπλαστική [145]. Η μακροχρόνια υπερηχογραφική παρακολούθηση των ασθενών αυτών κρίνεται εξίσου σημαντική προκειμένου να αναγνωρισθεί εγκαίρως η επαναστένωση.

Οι Ren et al., αναφέρουν συνολικό ρυθμό επαναστένωσης 6,3% και θεωρούν αξιόπιστα υπερηχογραφικά κριτήρια διάγνωσης επαναστένωσης τιμές $PSV > 200 \text{ cm/sec}$ και $dPSV > 2:1$ στην προ- και μεταστενωτική περιοχή. Επιπρόσθετα, τονίζουν ότι η CDUS αποτελεί μέθοδο εκλογής στη διάγνωση της επαναστένωσης και προτείνουν να εκτελείται σε χρόνο 0, 1, 6, 12 μηνών από την επαναγγείωση και ακολούθως ετησίως, προκειμένου να αποφευχθεί η διενέργεια διαγνωστικής αγγειογραφίας [146].

Παρόλα αυτά, σημαντικές δυσκολίες μπορεί να προκύψουν κατά την υπερηχογραφική απεικόνιση της νεφρικής αρτηρίας μεταμοσχευμένου νεφρού. Οι

σημαντικότερες εξ αυτών είναι η ελικοειδής πορεία του αγγείου (tortuosity) και η παρουσία γωνιώσεων (kinking or stretching), οι οποίες έχουν συσχετισθεί με λανθασμένες καταγραφές επιταχύνσεων. Ανάλογες δυσκολίες παρατηρούνται στις καταγραφές PSV περιαναστομωτικά, οι οποίες σχετίζονται με τη τεχνική ή το είδος της αναστόμωσης μεταξύ της νεφρικής αρτηρίας και του λαγόνιου άξονα (τελικο-πλάγια ή τελικο-τελική αναστόμωση με την έξω λαγόνια)[52].

Επίσης, είναι σημαντικό να τονισθεί ότι επί απουσίας στένωσης, οι καταγραφόμενες PSV είναι υψηλότερες (250-300cm/sec) σε όλο το μήκος της νεφρικής αρτηρίας, σε σχέση με τις αντίστοιχες φυσιολογικού νεφρού, εξαιτίας της υπερτροφίας και υπερλειτουργίας του μεταμοσχευμένου νεφρού. Αντίθετα, επί σημαντικής έκπτωσης της λειτουργίας του μοσχεύματος, η εστιακή ανεύρεση PSV της τάξης των 180-200cm/sec μπορεί να είναι ενδεικτική TRAS κυρίως δε όταν συνυπάρχουν χαμηλές μεταστενωτικές PSV (40-50 cm/sec). Η αξιολόγηση τέλος έμμεσων υπερηχογραφικών κριτηρίων στένωσης δεν θεωρείται σημαντική στη διάγνωση TRAS, δεδομένης της δυνατότητας απεικόνισης της κύριας νεφρικής αρτηρίας σε όλο το μήκος της αλλά και της αδυναμίας σύγκρισης των φασματικών κυματομορφών δύο νεφρών[52].

9.6. Ο ρόλος της Υπερηχογραφίας μετά από Αγγειοπλαστική

Η αντιμετώπιση της αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης των νεφρικών αρτηριών έχει αποτελέσει μία θεραπευτική πρόκληση στην καθημερινή κλινική πρακτική για δεκαετίες. Στη βάση των δεδομένων που προέκυψαν από τις τρεις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες (STAR, ASTRAL και CORAL study) δεν αναδείχθηκαν σημαντικά πλεονεκτήματα στην αντιμετώπιση της RAS με αγγειοπλαστική σε σχέση με τη βέλτιστη συντηρητική αντιμετώπιση. Βέβαια, οι τρεις αυτές μελέτες έχουν δεχθεί έντονη κριτική αφού κατά τον σχεδιασμό τους δεν συμπεριέλαβαν αρκετούς ασθενείς υψηλού κινδύνου ενώ συμπεριέλαβαν ασθενείς με υπέρταση και συνυπάρχουσα έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Επομένως, η απουσία κλινικού ή άλλου οφέλους ήταν αναμενόμενη μετά τη διενέργεια αγγειοπλαστικής, δοθέντος ότι μη αναστρέψιμες βλάβες είχαν ήδη εγκατασταθεί στα πλαίσια της μακροχρόνιας υπέρτασης, της υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας και των σχετιζόμενων με τη χρόνια νεφρική νόσο δυσμενών συνεπειών [6].

Σε αυτό το πλαίσιο και στη βάση αναθεωρημένων συστάσεων (ACC/AHA Hypertension Guidelines-2017) θεωρείται ότι όλοι οι ασθενείς με νεφραγγειακή υπέρταση πρόκειται να ωφεληθούν από επιθετική αντιυπερτασική αγωγή (Level 1A evidence) (Πίνακας 7). Επί αποτυχίας της συντηρητικής αντιμετώπισης και υπό τη συνθήκη ότι οι ασθενείς εμφανίζουν ανθεκτική υπέρταση, προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής τους λειτουργίας ή μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, το ενδεχόμενο επαναγγείωσης πρέπει να εξετάζεται[147].

Πίνακας 7. Αναθεωρημένες Συστάσεις αντιμετώπισης της RVD

ΑΝΑΘΕΩΡΗΜΕΝΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ RVD		
Συστάσεις	Τάξη	Επίπεδο
Φαρμακευτική Αγωγή		
Οι αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II/ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II συνιστώνται για τη θεραπεία της υπέρτασης που σχετίζεται με ετερόπλευρη RAS	I	B
Οι Αναστολείς διαύλων ασβεστίου, οι β-αναστολείς και τα διουρητικά συνιστώνται για τη θεραπεία της νεφραγγειακής υπέρτασης	I	C
Οι αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II/ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην αμφοτερόπλευρη, σοβαρού βαθμού RAS και στην περίπτωση στένωσης της αρτηρίας μονήρους λειτουργικού νεφρού, αν γίνονται καλά ανεκτοί και υπό στενή παρακολούθηση	IIb	B
Επαναγγείωση		
Η επαναγγείωση ρουτίνας δε συνιστάται σε αθηροσκληρυντικής αιτιολογίας δευτεροπαθή RAS	III	A
Σε περιπτώσεις υπέρτασης και/ή σημείων νεφρικής προσβολής που σχετίζεται με ινομυϊκή δυσπλασία των νεφρικών αρτηριών, η αγγειοπλαστική με μπαλονάκι και η τοποθέτηση stent διάσωσης πρέπει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή	IIa	B
Η αγγειοπλαστική με μπαλονάκι, με ή χωρίς την τοποθέτηση stent, μπορεί να πραγματοποιηθεί σε επιλεγμένους ασθενείς με RAS και ανεξήγητη υποτροπιάζουσα συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή αιφνίδιας έναρξης πνευμονικό οίδημα	IIb	C
Επί ενδείξεων επαναγγείωσης, η χειρουργική επαναγγείωση θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς με περίπλοκη ανατομία των νεφρικών αρτηριών, επί αποτυχίας αγγειοπλαστικής ή κατά την χειρουργική επαναγγείωσης της αορτής	IIa	B

Έχοντας υπόψη τα ανωτέρω, στην παρούσα μελέτη ανασκοπήθηκαν τα δεδομένα 17 κλινικών μελετών από το 1997 έως και το 2020, αναφορικά με τη διαγνωστική αξία της υπερηχογραφίας στην αναγνώριση και παρακολούθηση ασθενών με αιμοδυναμικά σημαντική RAS που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με ή χωρίς τοποθέτηση stent.

Είναι κοινά αποδεκτό ότι η διαδερματική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο αντιμετώπισης της νεφραγγειακής υπέρτασης, εναλλακτική της χειρουργικής επέμβασης επαναιμάτωσης, πρωτίστως όταν, η εντόπιση της αθηροσκληρυντικής βλάβης αφορά στην έκφυση της νεφρικής αρτηρίας (renal artery ostia).

Οι Henry et al., παρακολούθησαν υπερηχογραφικά 210 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση ή/και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, πριν και μετά τη διαδερματική τοποθέτηση stent λόγω προηγούμενης ανεπιτυχούς αγγειοπλαστικής. Υπερηχογραφικά κριτήρια στένωσης μετά από αγγειοπλαστική ορίστηκαν $PSV > 200 \text{ cm/sec}$ και $dRI > 0.05$. Η υπερηχογραφική παρακολούθηση μετά την τοποθέτηση stent πραγματοποιήθηκε σε 48 ώρες και ακολούθως σε 3,6 και 12 μήνες. Έκτοτε ο έλεγχος ήταν ετήσιος. Υπερηχογραφικά κριτήρια επαναστένωσης του stent (in-stent restenosis) ορίστηκαν η απώλεια της πρώιμης συστολικής εγκοπής (notch) και $PSV > 150 \text{ cm/sec}$. Το ποσοστό επαναστένωσης σε 24 μήνες παρακολούθησης υπολογίστηκε σε 11,4% ενώ βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας και των επιπέδων της ΑΠ σε 60 μήνες παρακολούθησης αναφέρθηκε στο 30% και 61% των ασθενών αντίστοιχα [148].

Ανάλογα ποσοστά επαναστένωσης του stent, αναφέρθηκαν και από την ερευνητική ομάδα των Blum et al., οι οποίοι αξιολόγησαν υπερηχογραφικά την αποτελεσματικότητα της αγγειοπλαστικής με stent μετά από αποτυχημένη αγγειοπλαστική, σε 68 ασθενείς με ανθεκτική νεφραγγειακή υπέρταση. Είναι αξιοσημείωτο ότι το 84% των ασθενών παρέμενε ελεύθερο επαναστένωσης σε 60 μήνες παρακολούθησης ενώ ο ρυθμός επαναστένωσης υπολογίστηκε σε 11%. Επίσης, η νεφρική λειτουργία διατηρήθηκε ανεπηρέαστη ή/και βελτιώθηκε στην πλειοψηφία των ασθενών αυτής της κοόρτης ενώ η μακροχρόνια βελτίωση της ΑΠ αφορούσε μόλις στο 11% [149].

Η διατήρηση της βατότητας του stent, χωρίς προηγούμενο ιστορικό ανεπιτυχούς αγγειοπλαστικής, αποτέλεσε το αντικείμενο μελέτης που διεξήχθη από τους Strecker et al., σε 34 ασθενείς με ανθεκτική νεφραγγειακή υπέρταση. Διατήρηση της βατότητας του stent αναφέρθηκε στο 83% των ασθενών κατά τη διάρκεια 3 ετών υπερηχογραφικής παρακολούθησης. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας και αποκατάσταση της ανθεκτικής υπέρτασης με ή χωρίς φαρμακευτική αγωγή, στο 76% και 77% των ασθενών, αντίστοιχα [150].

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της παραπάνω μεθόδου στην αντιμετώπιση επιλεγμένων ασθενών με ανθεκτική υπέρταση επιβεβαιώθηκε από τους

Jaff et al., στη μελέτη Hercules. Το ποσοστό επαναστένωσης του stent σε 9 μήνες υπερηχογραφικής παρακολούθησης υπολογίσθηκε σε 10,5% ενώ η μέση τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης στο ίδιο χρονικό διάστημα παρακολούθησης μειώθηκε στατιστικά σημαντικά [151]. Η ίδια μελέτη ανέδειξε επίσης, ότι σε χρονικό διάστημα 36 μηνών παρακολούθησης, ο ρυθμός επαναστένωσης του stent διατηρείται εξαιρετικά χαμηλός και η ρύθμιση της ΑΠ παραμένει ικανοποιητική ή/και απαιτεί μειωμένο αριθμό αντιυπερτασικών [152].

Η παρατεταμένη και ευνοϊκή επίδραση της αγγειοπλαστικής με stent στην ΑΠ επιλεγμένης ομάδας ασθενών με αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη ετερόπλευρη RAS, καταγράφηκε στη μελέτη που διεξήχθη από τους Mazza et al [153]. Όμως, στη μελέτη αυτή δεν αναφέρθηκε ανάλογη βελτίωση των επιπέδων νεφρικής λειτουργίας πιθανώς λόγω της ισχυρής συσχέτισης που υπάρχει μεταξύ της μακροχρόνιας υπέρτασης και της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής βλάβης.

Η αξιολόγηση της μακροχρόνιας επίδρασης της αγγειοπλαστικής με stent στη νεφρική λειτουργία αποτέλεσε το αντικείμενο της τυχαίοποιημένης πολυκεντρικής μελέτης RADAR. Η υπερηχογραφική παρακολούθηση των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη περιελάμβανε τους δείκτες RAR, PSV, RRI, AT και αξιολόγηση του μήκους των νεφρών. Μετά από 1 χρόνο παρακολούθησης δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή του eGFR μεταξύ της ομάδας που υποβλήθηκε σε αγγειοπλαστική και αυτής που έλαβε τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή [154].

Στη βάση αυτών των δεδομένων κρίνεται επιβεβλημένη η αυστηρή επιλογή των ασθενών με νεφραγγειακή υπέρταση που θα υποβληθούν σε αγγειοπλαστική. Η καταγραφή του υπερηχογραφικού δείκτη RRI έχει αναδειχθεί σε ισχυρό προγνωστικό παράγοντα αποτελεσματικότητας της αγγειοπλαστικής. Συγκεκριμένα, τιμές $RRI \geq 0,73$ στο νεφρό με απουσία στενωτικής βλάβης, αντιπροσωπεύουν ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη δυσμενούς εξέλιξης της νεφρικής λειτουργίας δοθέντος ότι έχουν συσχετισθεί με μη αναστρέψιμες αλλοιώσεις νεφροσκλήρυνσης. Επομένως, μετά από επιτυχή αγγειοπλαστική ετερόπλευρης στένωσης, η παρουσία $RRI \geq 0,73$ στο «φυσιολογικό νεφρό» αποτελεί παράγοντα δυσμενούς εξέλιξης ενώ η παρακολούθηση των μεταβολών του δεν μπορεί να προβλέψει την επιτυχή αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης [155].

Οι Coen et al., ανέφεραν επίσης, ότι τιμές $RRI \geq 0,8$ αποτελούν δυσμενή προβλεπτικό παράγοντα κλινικής ανταπόκρισης μετά από επιτυχή αγγειοπλαστική. Αντίθετα, επί τιμών $RRI \leq 0,8$, παρατηρήθηκε ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ, σταθεροποίηση ή βελτίωση της λειτουργίας του ισχαιμου νεφρού και ταυτόχρονη επιδείνωση της λειτουργίας του φυσιολογικού νεφρού, πιθανώς λόγω υπερδιήθησης [156]. Η ευνοϊκή επίδραση της αγγειοπλαστικής στη ρύθμιση της ΑΠ καταγράφηκε και από τους Criado et al., όταν $RRI < 0,8$, αν και στη μελέτη αυτή δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση του RRI με τη νεφρική επιβίωση [157].

Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η Renaissance Renal Stent Study αναφορικά με την αξιολόγηση των μεταβολών του δείκτη RRI πριν και μετά τη διενέργεια αγγειοπλαστικής. Δηλαδή, η μελέτη των μεταβολών του δεν αναδείχθηκε σε σημαντικό προγνωστικό δείκτη κλινικής ανταπόκρισης μετά την αγγειοπλαστική. Η ίδια μελέτη όμως, ανέδειξε τον πολύτιμο ρόλο της υπερηχογραφίας στην αναγνώριση της επαναστένωσης του stent με ευαισθησία 83,3% και ειδικότητα 91,7% [158].

Άλλοι υπερηχογραφικοί δείκτες που έχουν χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης πριν και μετά τη διενέργεια αγγειοπλαστικής είναι: $PSV \geq 180 \text{ cm/sec}$ και $RAR \geq 3,5$. Η ευαισθησία και ειδικότητα της PSV στην αναγνώριση επαναστένωσης ήταν 90% και 95% αντίστοιχα και του λόγου RAR 93% και 95% [159]. Επίσης, η μελέτη των ενδονεφρικών φασματικών κυματομορφών και του φαινομένου *parvus-tardus* έχει συσχετισθεί με την κλινική ανταπόκριση μετά από αγγειοπλαστική. Δηλαδή, μετά από επιτυχή αγγειοπλαστική αναμένεται ομαλοποίηση των ενδονεφρικών κυματομορφών. Επομένως, η παρουσία παθολογικών ενδονεφρικών κυματομορφών και του φαινομένου *parvus-tardus* πριν την αγγειοπλαστική σχετίζεται με ικανοποιητική ρύθμιση της ανθεκτικής υπέρτασης μετά από αυτήν [160]. Πρόσφατα, η εφαρμογή της CEUS και εξειδικευμένων υπερηχογραφικών δεικτών μελέτης των μεταβολών αιμάτωσης του νεφρικού φλοιού (*time intensity curve-TIC*) έχουν αναδειχθεί σε πολύτιμο εργαλείο αναγνώρισης των ασθενών που θα ωφεληθούν από την αγγειοπλαστική και ποσοτικοποίησης των μεταβολών της φλοιϊκής αιματικής ροής μετά από αυτήν [161, 162].

Επομένως, η αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο αντιμετώπισης της νεφραγγειακής νόσου σε επιλεγμένη ομάδα ασθενών, τεχνικά εφικτή με ελάχιστες επιπλοκές και ικανοποιητικά μακροχρόνια αποτελέσματα όσον αφορά τα ποσοστά επαναστένωσης. Η υπερηχογραφική παρακολούθηση της βατότητας της νεφρικής αρτηρίας μπορεί να αντικαταστήσει την κλασική αγγειογραφική απεικόνιση και επιτρέπει την έγκαιρη αναγνώριση επαναστένωσης και αντιμετώπισής της με νέα επέμβαση επανααιμάτωσης. Με αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζεται η μακρόχρονη νεφρική επιβίωση ακόμη και στις περιπτώσεις που η επαναστένωση είναι κλινικά σιωπηλή.

10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η στένωση των νεφρικών αρτηριών αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης και έχει συσχετισθεί με τη χρόνια ισχαιμική νεφροπάθεια, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια και αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Η αθηρωμάτωση αποτελεί την κύρια υποκείμενη αιτία RAS γεγονός που εξηγεί τον εξελικτικό χαρακτήρα της νόσου και τη σημαντική αλληλοεπικάλυψή της με την περιφερική αρτηριακή νόσο, τη νόσο των καρωτίδων, τη στεφανιαία νόσο και τη χρόνια νεφρική νόσο.

Στη βάση αυτών των δεδομένων η υπερηχογραφία αποτελεί: 1. Πολύτιμο εργαλείο αρχικής διαλογής (screening test) ασθενών με ισχυρή κλινική υποψία RAS αφού είναι μία μη επεμβατική μέθοδος, με δυνατότητα επανάληψης και σχετικά χαμηλό κόστος υπό την προϋπόθεση ότι πραγματοποιείται από έμπειρο και εξειδικευμένο ακτινοδιαγνώστη 2. Πολύτιμο εργαλείο διάγνωσης της TRAS 3. Διαγνωστική μέθοδο παρακολούθησης της εξέλιξης της μη αιμοδυναμικά σημαντικής ARAS 4. Ισχυρό προγνωστικό δείκτη ανταπόκρισης στην ενδοαγγειακή θεραπεία αποκατάστασης με αγγειοπλαστική μέσω αξιολόγησης του δείκτη RRI 5. Διαγνωστική μέθοδο μακροχρόνιας παρακολούθησης (follow-up) μετά από αγγειοπλαστική προκειμένου να αναγνωρισθεί εγκαίρως η επαναστένωση.

11. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bokhari, M.R. and S.R.A. Bokhari, *Renal Artery Stenosis*, in *StatPearls*. 2021: Treasure Island (FL).
2. van Twist, D.J., et al., *Pathophysiological differences between multifocal fibromuscular dysplasia and atherosclerotic renal artery stenosis*. *J Hypertens*, 2017. **35**(4): p. 845-852.
3. Weber, B.R. and R.S. Dieter, *Renal artery stenosis: epidemiology and treatment*. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2014. **7**: p. 169-81.
4. Boddi, M., *Renal Ultrasound (and Doppler Sonography) in Hypertension: An Update*. *Adv Exp Med Biol*, 2017. **956**: p. 191-208.
5. Fournier, T., et al., *[Management of atherosclerotic renal-artery stenosis in 2016]*. *Nephrol Ther*, 2017. **13**(1): p. 1-8.
6. Colbert, G.B., G. Abra, and E.V. Lerma, *Update and review of renal artery stenosis*. *Dis Mon*, 2021. **67**(6): p. 101118.
7. Preuss, H.G., *Basics of renal anatomy and physiology*. *Clin Lab Med*, 1993. **13**(1): p. 1-11.
8. Leslie, S.W. and H. Sajjad, *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Renal Artery*, in *StatPearls*. 2021: Treasure Island (FL).
9. Ozkan, U., et al., *Renal artery origins and variations: angiographic evaluation of 855 consecutive patients*. *Diagn Interv Radiol*, 2006. **12**(4): p. 183-6.
10. Kuczera, P., et al., *Frequency of renal artery stenosis and variants of renal vascularization in hypertensive patients: analysis of 1550 angiographies in one centre*. *J Hum Hypertens*, 2009. **23**(6): p. 396-401.
11. Sampaio, F.J. and M.A. Passos, *Renal arteries: anatomic study for surgical and radiological practice*. *Surg Radiol Anat*, 1992. **14**(2): p. 113-7.
12. Pallone, T.L., E.P. Silldorff, and M.R. Turner, *Intrarenal blood flow: microvascular anatomy and the regulation of medullary perfusion*. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1998. **25**(6): p. 383-92.
13. Dalal, R., Z.S. Bruss, and J.S. Sehdev, *Physiology, Renal Blood Flow and Filtration*, in *StatPearls*. 2021: Treasure Island (FL).
14. Kaufman, D.P., H. Basit, and S.J. Knohl, *Physiology, Glomerular Filtration Rate*, in *StatPearls*. 2021: Treasure Island (FL).
15. Stein, J.H., *Regulation of the renal circulation*. *Kidney Int*, 1990. **38**(4): p. 571-6.
16. Carlstrom, M., C.S. Wilcox, and W.J. Arendshorst, *Renal autoregulation in health and disease*. *Physiol Rev*, 2015. **95**(2): p. 405-511.
17. Burke, M., et al., *Molecular mechanisms of renal blood flow autoregulation*. *Curr Vasc Pharmacol*, 2014. **12**(6): p. 845-58.
18. Fountain, J.H. and S.L. Lappin, *Physiology, Renin Angiotensin System*, in *StatPearls*. 2021: Treasure Island (FL).
19. Brunner, H.R., et al., *Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms*. *Science*, 1971. **174**(4016): p. 1344-6.
20. Gottam, N., A. Nanjundappa, and R.S. Dieter, *Renal artery stenosis: pathophysiology and treatment*. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2009. **7**(11): p. 1413-20.
21. Gavras, H., et al., *Angiotensin-sodium interaction in blood pressure maintenance of renal hypertensive and normotensive rats*. *Science*, 1973. **180**(4093): p. 1369-71.
22. Gunawardena, T., *Atherosclerotic Renal Artery Stenosis: A Review*. *Aorta (Stamford)*, 2021. **9**(3): p. 95-99.

23. Textor, S.C. and L. Lerman, *Renovascular hypertension and ischemic nephropathy*. Am J Hypertens, 2010. **23**(11): p. 1159-69.
24. De Bruyne, B., et al., *Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(9): p. 1851-5.
25. Levin, A., et al., *Controversies in renal artery stenosis: a review by the American Society of Nephrology Advisory Group on Hypertension*. Am J Nephrol, 2007. **27**(2): p. 212-20.
26. Dobrek, L., *An Outline of Renal Artery Stenosis Pathophysiology-A Narrative Review*. Life (Basel), 2021. **11**(3).
27. Messerli, F.H., et al., *Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome*. Eur Heart J, 2011. **32**(18): p. 2231-5.
28. Rimoldi, S.F., et al., *Flash pulmonary edema*. Prog Cardiovasc Dis, 2009. **52**(3): p. 249-59.
29. Plouin, P.F. and L. Bax, *Diagnosis and treatment of renal artery stenosis*. Nat Rev Nephrol, 2010. **6**(3): p. 151-9.
30. Nair, R. and S. Vaqar, *Renovascular Hypertension*, in *StatPearls*. 2021: Treasure Island (FL).
31. Safian, R.D. and S.C. Textor, *Renal-artery stenosis*. N Engl J Med, 2001. **344**(6): p. 431-42.
32. Weber-Mzell, D., et al., *Coronary anatomy predicts presence or absence of renal artery stenosis. A prospective study in patients undergoing cardiac catheterization for suspected coronary artery disease*. Eur Heart J, 2002. **23**(21): p. 1684-91.
33. Louie, J., et al., *Prevalence of carotid and lower extremity arterial disease in patients with renal artery stenosis*. Am J Hypertens, 1994. **7**(5): p. 436-9.
34. Zierler, R.E., et al., *Carotid and lower extremity arterial disease in patients with renal artery atherosclerosis*. Arch Intern Med, 1998. **158**(7): p. 761-7.
35. Caps, M.T., et al., *Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery*. Circulation, 1998. **98**(25): p. 2866-72.
36. Strandness, D.E., Jr., *Natural history of renal artery stenosis*. Am J Kidney Dis, 1994. **24**(4): p. 630-5.
37. Mailloux, L.U., et al., *Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-year clinical experience*. Am J Kidney Dis, 1994. **24**(4): p. 622-9.
38. Conlon, P.J., et al., *Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography*. Kidney Int, 2001. **60**(4): p. 1490-7.
39. de Mast, Q. and J.J. Beutler, *The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review*. J Hypertens, 2009. **27**(7): p. 1333-40.
40. *Corrigendum*. Vasc Med, 2019. **24**(5): p. 475.
41. Plouin, P.F., et al., *High Prevalence of Multiple Arterial Bed Lesions in Patients With Fibromuscular Dysplasia: The ARCADIA Registry (Assessment of Renal and Cervical Artery Dysplasia)*. Hypertension, 2017. **70**(3): p. 652-658.
42. Olin, J.W., et al., *The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia: results in the first 447 patients*. Circulation, 2012. **125**(25): p. 3182-90.
43. Plouin, P.F., et al., *Fibromuscular dysplasia*. Orphanet J Rare Dis, 2007. **2**: p. 28.
44. Hendricks, N.J., et al., *Is fibromuscular dysplasia underdiagnosed? A comparison of the prevalence of FMD seen in CORAL trial participants versus a single institution population of renal donor candidates*. Vasc Med, 2014. **19**(5): p. 363-7.
45. Perdu, J., et al., *Inheritance of arterial lesions in renal fibromuscular dysplasia*. J Hum Hypertens, 2007. **21**(5): p. 393-400.

46. Kiando, S.R., et al., *PHACTR1 Is a Genetic Susceptibility Locus for Fibromuscular Dysplasia Supporting Its Complex Genetic Pattern of Inheritance*. PLoS Genet, 2016. **12**(10): p. e1006367.
47. Gornik, H.L., et al., *First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia*. Vasc Med, 2019. **24**(2): p. 164-189.
48. Pascual, A., H.S. Bush, and J.B. Copley, *Renal fibromuscular dysplasia in elderly persons*. Am J Kidney Dis, 2005. **45**(4): p. e63-6.
49. Piercy, K.T., et al., *Renovascular disease in children and adolescents*. J Vasc Surg, 2005. **41**(6): p. 973-82.
50. De Backer, T.L.M. and M.L.D. De Buyzere, *A Long and Winding Road from Tortuous Arteries to a Straightforward Diagnosis of FMD*. Am J Hypertens, 2017. **30**(8): p. 765-766.
51. Ghazanfar, A., et al., *Management of transplant renal artery stenosis and its impact on long-term allograft survival: a single-centre experience*. Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(1): p. 336-43.
52. Granata, A., et al., *Renal transplant vascular complications: the role of Doppler ultrasound*. J Ultrasound, 2015. **18**(2): p. 101-7.
53. Irshad, A., et al., *An overview of renal transplantation: current practice and use of ultrasound*. Semin Ultrasound CT MR, 2009. **30**(4): p. 298-314.
54. Mangray, M. and J.P. Vella, *Hypertension after kidney transplant*. Am J Kidney Dis, 2011. **57**(2): p. 331-41.
55. McLaughlin, K., A.G. Jardine, and J.G. Moss, *ABC of arterial and venous disease. Renal artery stenosis*. BMJ, 2000. **320**(7242): p. 1124-7.
56. Rocha-Singh, K.J., et al., *Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: intervention for renal artery disease*. Circulation, 2008. **118**(25): p. 2873-8.
57. Aboyans, V., et al., *2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries* Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J, 2018. **39**(9): p. 763-816.
58. Granata, A., et al., *Doppler ultrasound and renal artery stenosis: An overview*. J Ultrasound, 2009. **12**(4): p. 133-43.
59. Hollerweger, A., et al., *Colonic diverticulitis: diagnostic value and appearance of inflamed diverticula-sonographic evaluation*. Eur Radiol, 2001. **11**(10): p. 1956-63.
60. Meola, M. and I. Petrucci, *Color Doppler sonography in the study of chronic ischemic nephropathy*. J Ultrasound, 2008. **11**(2): p. 55-73.
61. Aytac, S.K., et al., *Correlation between the diameter of the main renal artery and the presence of an accessory renal artery: sonographic and angiographic evaluation*. J Ultrasound Med, 2003. **22**(5): p. 433-9; quiz 440-2.
62. Bude, R.O., et al., *Is it necessary to study accessory arteries when screening the renal arteries for renovascular hypertension?* Radiology, 2003. **226**(2): p. 411-6.
63. Schaberle, W., et al., *Ultrasound diagnostics of renal artery stenosis: Stenosis criteria, CEUS and recurrent in-stent stenosis*. Gefasschirurgie, 2016. **21**: p. 4-13.
64. Al-Katib, S., et al., *Radiologic Assessment of Native Renal Vasculature: A Multimodality Review*. Radiographics, 2017. **37**(1): p. 136-156.
65. Granata, A., et al., *Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in nephrology: Has the time come for its widespread use?* Clin Exp Nephrol, 2015. **19**(4): p. 606-15.
66. Missouriis, C.G., et al., *Non-invasive screening for renal artery stenosis with ultrasound contrast enhancement*. J Hypertens, 1996. **14**(4): p. 519-24.

67. Herrmann, S.M. and S.C. Textor, *Renovascular Hypertension*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019. **48**(4): p. 765-778.
68. Winker, M.A., *The emerging epidemic of atherosclerosis. Call for papers*. JAMA, 1999. **281**(1): p. 84-5.
69. Avasthi, P.S., W.F. Voyles, and E.R. Greene, *Noninvasive diagnosis of renal artery stenosis by echo-Doppler velocimetry*. Kidney Int, 1984. **25**(5): p. 824-9.
70. Norris, C.S., et al., *Noninvasive evaluation of renal artery stenosis and renovascular resistance. Experimental and clinical studies*. J Vasc Surg, 1984. **1**(1): p. 192-201.
71. Rittgers, S.E., C.S. Norris, and R.W. Barnes, *Detection of renal artery stenosis: experimental and clinical analysis of velocity waveforms*. Ultrasound Med Biol, 1985. **11**(3): p. 523-31.
72. Taylor, D.C., et al., *Duplex ultrasound scanning in the diagnosis of renal artery stenosis: a prospective evaluation*. J Vasc Surg, 1988. **7**(2): p. 363-9.
73. Hawkins, P.G., et al., *Non-invasive renal artery duplex ultrasound and computerized nuclear renography to screen for and follow progress in renal artery stenosis*. J Hypertens Suppl, 1989. **7**(6): p. S184-5.
74. Hansen, K.J., et al., *Renal duplex sonography: evaluation of clinical utility*. J Vasc Surg, 1990. **12**(3): p. 227-36.
75. Hoffmann, U., et al., *Role of duplex scanning for the detection of atherosclerotic renal artery disease*. Kidney Int, 1991. **39**(6): p. 1232-9.
76. Nchimi, A., et al., *Duplex ultrasound as first-line screening test for patients suspected of renal artery stenosis: prospective evaluation in high-risk group*. Eur Radiol, 2003. **13**(6): p. 1413-9.
77. Engelhorn, C.A., A.L. Engelhorn, and R. Pullig, *Vascular color Doppler ultrasound for assessing renovascular hypertension: accuracy of the direct technique for assessing the renal arteries*. Arq Bras Cardiol, 2004. **82**(5): p. 477-80, 473-6.
78. Miralles, M., et al., *Value of Doppler parameters in the diagnosis of renal artery stenosis*. J Vasc Surg, 1996. **23**(3): p. 428-35.
79. Zachrisson, K., et al., *Duplex ultrasound for identifying renal artery stenosis: direct criteria re-evaluated*. Acta Radiol, 2017. **58**(2): p. 176-182.
80. Zoller, W.G., et al., *Duplex sonography in the diagnosis of renovascular hypertension*. Klin Wochenschr, 1990. **68**(16): p. 830-4.
81. Antonica, G., et al., *Accuracy of echo-Doppler flowmetry for renal artery stenosis*. J Hypertens Suppl, 1991. **9**(6): p. S240-1.
82. Stavros, A.T., et al., *Segmental stenosis of the renal artery: pattern recognition of tardus and parvus abnormalities with duplex sonography*. Radiology, 1992. **184**(2): p. 487-92.
83. Rene, P.C., et al., *Renal artery stenosis: evaluation of Doppler US after inhibition of angiotensin-converting enzyme with captopril*. Radiology, 1995. **196**(3): p. 675-9.
84. Oliva, V.L., et al., *Detection of renal artery stenosis with Doppler sonography before and after administration of captopril: value of early systolic rise*. AJR Am J Roentgenol, 1998. **170**(1): p. 169-75.
85. Conkbayir, I., et al., *Doppler sonography in renal artery stenosis. An evaluation of intrarenal and extrarenal imaging parameters*. Clin Imaging, 2003. **27**(4): p. 256-60.
86. Saeed, A., et al., *Accuracy of colour duplex sonography for the diagnosis of renal artery stenosis*. J Hypertens, 2009. **27**(8): p. 1690-6.
87. Burdick, L., et al., *Superiority of acceleration and acceleration time over pulsatility and resistance indices as screening tests for renal artery stenosis*. J Hypertens, 1996. **14**(10): p. 1229-35.
88. Malatino, L.S., et al., *Diagnosis of renovascular disease by extra- and intrarenal Doppler parameters*. Angiology, 1998. **49**(9): p. 707-21.

89. Ripolles, T., et al., *Utility of intrarenal Doppler ultrasound in the diagnosis of renal artery stenosis*. Eur J Radiol, 2001. **40**(1): p. 54-63.
90. Baxter, G.M., et al., *Colour Doppler ultrasound in renal artery stenosis: intrarenal waveform analysis*. Br J Radiol, 1996. **69**(825): p. 810-5.
91. House, M.K., et al., *Using Doppler sonography to reveal renal artery stenosis: an evaluation of optimal imaging parameters*. AJR Am J Roentgenol, 1999. **173**(3): p. 761-5.
92. Motew, S.J., et al., *Renal duplex sonography: main renal artery versus hilar analysis*. J Vasc Surg, 2000. **32**(3): p. 462-9; 469-71.
93. Hua, H.T., et al., *The use of colorflow duplex scanning to detect significant renal artery stenosis*. Ann Vasc Surg, 2000. **14**(2): p. 118-24.
94. Radermacher, J., et al., *Detection of significant renal artery stenosis with color Doppler sonography: combining extrarenal and intrarenal approaches to minimize technical failure*. Clin Nephrol, 2000. **53**(5): p. 333-43.
95. Halpern, E.J., et al., *Renal artery stenosis: should we study the main renal artery or segmental vessels?* Radiology, 1995. **195**(3): p. 799-804.
96. Souza de Oliveira, I.R., et al., *Colour Doppler ultrasound: a new index improves the diagnosis of renal artery stenosis*. Ultrasound Med Biol, 2000. **26**(1): p. 41-7.
97. Mollo, M., et al., *Evaluation of colour duplex ultrasound scanning in diagnosis of renal artery stenosis, compared to angiography: a prospective study on 53 patients*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1997. **14**(4): p. 305-9.
98. Olin, J.W., et al., *The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis*. Ann Intern Med, 1995. **122**(11): p. 833-8.
99. Spies, K.P., et al., *Color-coded duplex sonography for noninvasive diagnosis and grading of renal artery stenosis*. Am J Hypertens, 1995. **8**(12 Pt 1): p. 1222-31.
100. Ozbek, S.S., et al., *Intrarenal Doppler findings of upstream renal artery stenosis: a preliminary report*. Ultrasound Med Biol, 1993. **19**(1): p. 3-12.
101. Riehl, J., et al., *Renal artery stenosis: evaluation with colour duplex ultrasonography*. Nephrol Dial Transplant, 1997. **12**(8): p. 1608-14.
102. Schwerk, W.B., et al., *Renal artery stenosis: grading with image-directed Doppler US evaluation of renal resistive index*. Radiology, 1994. **190**(3): p. 785-90.
103. Krumme, B., et al., *Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning*. Kidney Int, 1996. **50**(4): p. 1288-92.
104. Grupp, C., et al., *Difference between renal and splenic resistive index as a novel criterion in Doppler evaluation of renal artery stenosis*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2018. **20**(3): p. 582-588.
105. Cavalcante Araujo, N., *Does the measurement of the difference of resistive indexes in spleen and kidney might be used for characterization of intrarenal tardus parvus phenomenon in chronic kidney disease?* Med Hypotheses, 2019. **124**: p. 1-6.
106. Januszewicz, M., et al., *Association of intrarenal blood flow with renal function and target organ damage in hypertensive patients with fibromuscular dysplasia: the ARCADIA-POL study*. Pol Arch Intern Med, 2019. **129**(4): p. 234-241.
107. Kletter, K., G. Mostbeck, and R. Duczak, *Captopril renography and duplex sonography: comparison of two noninvasive methods for the diagnosis and follow-up in renovascular hypertension*. Contrib Nephrol, 1990. **79**: p. 190-5.
108. Desberg, A.L., et al., *Renal artery stenosis: evaluation with color Doppler flow imaging*. Radiology, 1990. **177**(3): p. 749-53.
109. Berland, L.L., et al., *Renal artery stenosis: prospective evaluation of diagnosis with color duplex US compared with angiography. Work in progress*. Radiology, 1990. **174**(2): p. 421-3.

110. Postma, C.T., et al., *Doppler ultrasound scanning in the detection of renal artery stenosis in hypertensive patients*. Br J Radiol, 1992. **65**(778): p. 857-60.
111. Postma, C.T., et al., *Pattern recognition of loss of early systolic peak by Doppler ultrasound has a low sensitivity for the detection of renal artery stenosis*. J Hum Hypertens, 1996. **10**(3): p. 181-4.
112. de Haan, M.W., et al., *Renovascular disease in patients with hypertension: detection with duplex ultrasound*. J Hum Hypertens, 2002. **16**(7): p. 501-7.
113. Moro, O., et al., *Hydrophobic amino acid in the i2 loop plays a key role in receptor-G protein coupling*. J Biol Chem, 1993. **268**(30): p. 22273-6.
114. Kliewer, M.A., et al., *Renal artery stenosis: analysis of Doppler waveform parameters and tardus-parvus pattern*. Radiology, 1993. **189**(3): p. 779-87.
115. Li, J.C., et al., *Evaluation of renal artery stenosis with hemodynamic parameters of Doppler sonography*. J Vasc Surg, 2008. **48**(2): p. 323-8.
116. Rountas, C., et al., *Imaging modalities for renal artery stenosis in suspected renovascular hypertension: prospective intraindividual comparison of color Doppler US, CT angiography, GD-enhanced MR angiography, and digital subtraction angiography*. Ren Fail, 2007. **29**(3): p. 295-302.
117. Halpern, E.J., et al., *Comparison of Doppler US and CT angiography for evaluation of renal artery stenosis*. Acad Radiol, 1998. **5**(8): p. 524-32.
118. Helenon, O., et al., *Color Doppler US of renovascular disease in native kidneys*. Radiographics, 1995. **15**(4): p. 833-54; discussion 854-65.
119. Bardelli, M., M. Cavressi, and G. Furlanis, *Valvular and/or Non-valvular Aortic Pathology Can Bias the Ultrasonographic Diagnosis of Renal Artery Stenosis*. Ultrasound Med Biol, 2019. **45**(11): p. 2942-2949.
120. Leung, D.A., et al., *Magnetic resonance angiography versus duplex sonography for diagnosing renovascular disease*. Hypertension, 1999. **33**(2): p. 726-31.
121. Strotzer, M., et al., *Noninvasive assessment of renal artery stenosis. A comparison of MR angiography, color Doppler sonography, and intraarterial angiography*. Acta Radiol, 1995. **36**(3): p. 243-7.
122. De Cobelli, F., et al., *Renal arterial stenosis: prospective comparison of color Doppler US and breath-hold, three-dimensional, dynamic, gadolinium-enhanced MR angiography*. Radiology, 2000. **214**(2): p. 373-80.
123. Voiculescu, A., et al., *Noninvasive investigation for renal artery stenosis: contrast-enhanced magnetic resonance angiography and color Doppler sonography as compared to digital subtraction angiography*. Clin Exp Hypertens, 2001. **23**(7): p. 521-31.
124. Salvetti, A., et al., *Renal artery stenosis in the nineties: screening dilemmas*. Contrib Nephrol, 1996. **119**: p. 45-53.
125. Johansson, M., et al., *Evaluation of duplex ultrasound and captopril renography for detection of renovascular hypertension*. Kidney Int, 2000. **58**(2): p. 774-82.
126. Handa, N., et al., *A new accurate and non-invasive screening method for renovascular hypertension: the renal artery Doppler technique*. J Hypertens Suppl, 1988. **6**(4): p. S458-60.
127. Miralles, M., et al., *Renal duplex scanning: correlation with angiography and isotopic renography*. Eur J Vasc Surg, 1993. **7**(2): p. 188-94.
128. Pedersen, E.B., et al., *Diagnosing renal artery stenosis: a comparison between conventional renography, captopril renography and ultrasound Doppler in a large consecutive series of patients with arterial hypertension*. Blood Press, 1996. **5**(6): p. 342-8.

129. Claudon, M., et al., *Renal arteries in patients at risk of renal arterial stenosis: multicenter evaluation of the echo-enhancer SH U 508A at color and spectral Doppler US. Levovist Renal Artery Stenosis Study Group.* Radiology, 2000. **214**(3): p. 739-46.
130. Lacourciere, Y., et al., *Impact of Levovist ultrasonographic contrast agent on the diagnosis and management of hypertensive patients with suspected renal artery stenosis: a Canadian multicentre pilot study.* Can Assoc Radiol J, 2002. **53**(4): p. 219-27.
131. Blebea, J., et al., *Duplex imaging of the renal arteries with contrast enhancement.* Vasc Endovascular Surg, 2003. **37**(6): p. 429-36.
132. Ciccone, M.M., et al., *The clinical role of contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of renal artery stenosis and diagnostic superiority as compared to traditional echo-color-Doppler flow imaging.* Int Angiol, 2011. **30**(2): p. 135-9.
133. Cui, Y., et al., *The Value of Contrast-Enhanced Ultrasound versus Doppler Ultrasound in Grading Renal Artery Stenosis.* Biomed Res Int, 2020. **2020**: p. 7145728.
134. Argalia, G., et al., *[Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of renal artery stenosis: comparison with MR-angiography].* Radiol Med, 2004. **107**(3): p. 208-17.
135. Teixeira, O.U., L.A. Bortolotto, and H.B. Silva, *The contrast-enhanced Doppler ultrasound with perfluorocarbon exposed sonicated albumin does not improve the diagnosis of renal artery stenosis compared with angiography.* J Negat Results Biomed, 2004. **3**: p. 3.
136. Song, Y., et al., *Carotid intraplaque neovascularization predicts atherosclerotic renal artery stenosis in patients with carotid artery stenosis.* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2020. **30**(9): p. 1492-1499.
137. Snider, J.F., et al., *Transplant renal artery stenosis: evaluation with duplex sonography.* Radiology, 1989. **172**(3 Pt 2): p. 1027-30.
138. Maia, C.R., et al., *Doppler ultrasonography for the detection of renal artery stenosis in transplanted kidneys.* Hypertension, 1992. **19**(2 Suppl): p. II207-9.
139. Grenier, N., et al., *Detection of vascular complications in renal allografts with color Doppler flow imaging.* Radiology, 1991. **178**(1): p. 217-23.
140. Saarinen, O., K. Salmela, and J. Edgren, *Doppler ultrasound in the diagnosis of renal transplant artery stenosis--value of resistive index.* Acta Radiol, 1994. **35**(6): p. 586-9.
141. Hollenbeck, M., B. Kutkuhn, and B. Grabensee, *Colour Doppler ultrasound in the diagnosis of transplant renal artery stenosis.* Bildgebung, 1994. **61**(4): p. 248-54.
142. Pan, F.S., et al., *Transplant renal artery stenosis: Evaluation with contrast-enhanced ultrasound.* Eur J Radiol, 2017. **90**: p. 42-49.
143. Grzelak, P., et al., *Detection of transplant renal artery stenosis in the early postoperative period with analysis of parenchymal perfusion with ultrasound contrast agent.* Ann Transplant, 2013. **18**: p. 187-94.
144. Del Pozo, M., et al., *Angioplasty and stent treatment of transplant renal artery stenosis.* Nefrologia, 2012. **32**(4): p. 455-8.
145. Wang, Q., et al., *Diagnosis and Treatment of Renal Artery Stenosis in China in the Era of Donation After Cardiac Death.* Ann Transplant, 2020. **25**: p. e918076.
146. Ren, Y., et al., *Endovascular management of transplant renal artery stenosis: A single-center retrospective study.* Catheter Cardiovasc Interv, 2020. **95**(3): p. 429-436.
147. Whelton, P.K., et al., *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.* Hypertension, 2018. **71**(6): p. 1269-1324.

148. Henry, M., et al., *Stents in the treatment of renal artery stenosis: long-term follow-up*. J Endovasc Surg, 1999. **6**(1): p. 42-51.
149. Blum, U., et al., *Treatment of ostial renal-artery stenoses with vascular endoprosthesis after unsuccessful balloon angioplasty*. N Engl J Med, 1997. **336**(7): p. 459-65.
150. Strecker, E.P., et al., *Flexible tantalum stents for the treatment of renovascular hypertension: a 10-year experience*. Eur Radiol, 2000. **10**(7): p. 1144-51.
151. Jaff, M.R., et al., *Significant reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: results from the HERCULES trial*. Catheter Cardiovasc Interv, 2012. **80**(3): p. 343-50.
152. Chrysant, G.S., et al., *Proper patient selection yields significant and sustained reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: long-term results from the HERCULES trial*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2014. **16**(7): p. 497-503.
153. Mazza, A., et al., *In high risk hypertensive subjects with incidental and unilateral renal artery stenosis percutaneous revascularization with stent improves blood pressure control but not glomerular filtration rate*. Minerva Cardioangiol, 2011. **59**(6): p. 533-42.
154. Zeller, T., et al., *A randomized, multi-center, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with hemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis (RADAR) - one-year results of a pre-maturely terminated study*. Trials, 2017. **18**(1): p. 380.
155. Bruno, R.M., et al., *Predictive role of renal resistive index for clinical outcome after revascularization in hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis: a monocentric observational study*. Cardiovasc Ultrasound, 2014. **12**: p. 9.
156. Coen, G., et al., *Atherosclerotic renal artery stenosis: one year outcome of total and separate kidney function following stenting*. BMC Nephrol, 2004. **5**: p. 15.
157. Garcia-Criado, A., et al., *Value of Doppler sonography for predicting clinical outcome after renal artery revascularization in atherosclerotic renal artery stenosis*. J Ultrasound Med, 2005. **24**(12): p. 1641-7.
158. Rocha-Singh, K., et al., *Renal artery stenting with noninvasive duplex ultrasound follow-up: 3-year results from the RENAISSANCE renal stent trial*. Catheter Cardiovasc Interv, 2008. **72**(6): p. 853-62.
159. Napoli, V., et al., *Duplex ultrasonographic study of the renal arteries before and after renal artery stenting*. Eur Radiol, 2002. **12**(4): p. 796-803.
160. Stuhmann, M., et al., *Renal artery stenosis: changes in intrarenal Doppler waveform following percutaneous transluminal angioplasty*. Cardiovasc Intervent Radiol, 1998. **21**(5): p. 380-5.
161. Wang, X., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound Assessment of Renal Parenchymal Perfusion in Patients with Atherosclerotic Renal Artery Stenosis to Predict Renal Function Improvement After Revascularization*. Int J Gen Med, 2020. **13**: p. 1713-1721.
162. Ran, X., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound Evaluation of Renal Blood Perfusion Changes After Percutaneous Transluminal Renal Angioplasty and Stenting for Severe Atherosclerotic Renal Artery Stenosis*. Ultrasound Med Biol, 2020. **46**(8): p. 1872-1879.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 8. Αξιολόγηση Άμεσων & Έμμεσων Υπερηχογραφικών Κριτηρίων ή συνδυασμού τους

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Avasthi et al	1984	USA	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	26 ασθενείς με υποψία RVH υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση διαγνωστικής ακρίβειας US vs αγγειογραφίας στην αναγνώριση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS >50%. Μελέτη παραμέτρων: PSV>100cm/sec, απουσία ταχύτητας κατά τη διαστολή, διεύρυνση φασματικής κυματομορφής & στροβιλώδης ροή	Η ευαισθησία και η ειδικότητα της US ήταν 89% και 73% αντίστοιχα.	Η US αποτελεί εξέταση διαλογής ασθενών με κλινική υποψία RVD και επιτρέπει την αναγνώριση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS>50%. Χρησιμεύει στην αξιολόγηση των αιμοδυναμικών επιπλοκών στη μεταστενωτική περιοχή. Η μείωση της διαστολικής ροής σε ένα σύστημα που φυσιολογικά χαρακτηρίζεται από υψηλές διαστολικές ροές, όπως και στο αγγειακό δίκτυο του εγκεφάλου, υποδηλώνει αιμοδυναμικά σημαντική RAS.
Noris et al	1984	USA	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	120 υπερτασικοί ασθενείς με υποψία RVD υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο. Ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 21 υγιείς εθελοντές και 56 ασθενείς με μακροχρόνια υπέρταση	Αξιολόγηση διαγνωστικής αξίας του US στην αναγνώριση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS >60%. Παράμετροι που μελετήθηκαν: elevated systolic frequency, spectral broadening & diastolic/systolic frequency ratio	Η ευαισθησία και η ειδικότητα της US προσδιορίστηκε σε 83% και 97% αντίστοιχα.	Προτείνεται η χρήση του US ως εξέταση διαλογής υπερτασικών ασθενών για την αναγνώριση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS και αύξησης των ενδονεφρικών αγγειακών αντιστάσεων.
Rittgers et al	1985	USA	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	95 υπερτασικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση US vs αγγειογραφίας για τη διάγνωση της RVD. Μελετήθηκαν οι κυματομορφές της ταχύτητας (flow velocity waveforms)	Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια διάγνωσης της RAS από την ανάλυση των κυματομορφών ήταν 83%, 97% και 89% αντίστοιχα.	Η ανάλυση των κυματομορφών ταχυτήτων αποτελεί χρήσιμη εξέταση διαλογής υπερτασικών ασθενών για την αναγνώριση RVH
Taylor et al	1988	USA	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	29 ασθενείς με αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη RAS υποβλήθηκαν σε US	Αξιολόγηση του δείκτη RAR $\geq 3,5$ ως διαγνωστικό εργαλείο ανίχνευσης αιμοδυναμικά σημαντικής RAS $\geq 60\%$	Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η PPV του δείκτη RAR $\geq 3,5$ ήταν 84%, 97% και 94% αντίστοιχα για RAS $\geq 60\%$.	Η συμφωνία του δείκτη RAR με τα αγγειογραφικά ευρήματα ήταν περίπου 93%. Ο δείκτης RAR συνιστά έναν αξιόπιστο US δείκτη αναζήτησης αιμοδυναμικά σημαντικής RAS πριν την επιβεβαίωσή της με εκλεκτική αρτηριογραφία.
Hawkins et al	1989	Australia	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	80 υπερτασικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε US, σπινθηρογραφικό και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση διαγνωστικής ακρίβειας της US & του ραδιενεργού νεφρογράμματος στην αναγνώριση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS. Διαγνωστικά κριτήρια σημαντικής RAS: RAR>3,5 & διεύρυνση της φασματικής κυματομορφής	Η ευαισθησία της US και του ραδιενεργού νεφρογράμματος ήταν 87% και 78% αντίστοιχα.	Οι δύο μέθοδοι χρησιμεύουν στη διάγνωση της RVH αν και δύσκολα αναγνωρίζουν RAS κλάδου της κύριας νεφρικής αρτηρίας ή επικουρικών αγγείων. Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί περιορισμό στη χρήση του ραδιενεργού νεφρογράμματος όπως και η ελικοειδής πορεία της κύριας νεφρικής αρτηρίας στον US.

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDUS:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία αριστεράς κοιλίας, RVD: νεφραγγειακή νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέγιστη συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT: PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, FMD: ινομυϊκή δυσπλασία, ARAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας, EDV:τελοδιαστολική ταχύτητα ροής, CEUS: έγχρωμη υπερηχογραφία Doppler με χρήση σκιαγραφικού μέσου, TRAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας ασθενών με μεταμόσχευση νεφρών

Πίνακας 8. Αξιολόγηση Άμεσων & Έμμεσων Υπερηχογραφικών Κριτηρίων ή συνδυασμού τους

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Sievers et al	1989	Germany	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	21 ασθενείς με επιβεβαιωμένη αγγειογραφικά RAS υποβλήθηκαν σε US. 30 υγιείς εθελοντές αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.	Μελέτη του PFI ως διαγνωστικού εργαλείου αιμοδυναμικά σημαντικής RAS.	Φυσιολογικές τιμές PFI 0,48-0,71. Τιμές μεταξύ 0,72-0,79 ενδεικτικές RAS. Η ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου ήταν 75% και 100% αντίστοιχα.	Ο PFI αποτελεί χρήσιμο διαγνωστικό μέσο της RVH για RAS > 40%, όταν λαμβάνει τιμές > 0,71 στην περιοχή RAS. Η παρουσία υψηλών τιμών PFI δεν συσχετίζεται με τη βαρύτητα της RAS.
Zoller et al	1990	Germany	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	86 ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία RVH υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση διαγνωστικής ακρίβειας US στη διάγνωση της RVH. Μελετήθηκαν οι δείκτες PSV, EDV, AT, AI, RI	Η ευαισθησία και η ειδικότητα της US ήταν 84% και 98,5% αντίστοιχα	Η μέγιστη συστολική επιτάχυνση $\geq 3\text{m/sec}$, η απότομη πτώση του διαστολικού κύματος και η παρουσία τυρβώδους ροής αναδεικνύουν την αιμοδυναμικά σημαντική RAS.
Hansen et al	1990	USA	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	74 ασθενείς υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο λόγω ισχυρής κλινικής υποψίας RVH	Μελέτη διαγνωστικής αξίας των δεικτών $PSV \geq 2\text{m/sec}$ & $RAR \geq 3,5$ στην αναγνώριση αιμοδυναμικά σημαντικής $RAS \geq 60\%$ σε σχέση με την αγγειογραφία	Η US ανέδειξε την παρουσία αιμοδυναμικά σημαντικής RAS στις 41 από τις 44 περιπτώσεις αγγειογραφικά επιβεβαιωμένης RAS. Η US παρουσίαζε ευαισθησία 93%, ειδικότητα 98%, PPV 98%, NPV 94% και συνολική ακρίβεια 96%.	Η US αποτελεί εξέταση διαλογής της RAS που προκαλεί σφαιρική νεφρική ισχαιμία και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η διαγνωστική της ακρίβεια περιορίζεται επί πολλαπλών επικουρικών ή υπεράριθμων πολικών νεφρικών αρτηριών. Η US δε μπορεί να αναγνωρίσει τις περιπτώσεις RVH που οφείλονται σε RAS αυτών των αγγείων και προκαλούν τμηματική νεφρική ισχαιμία.
Ferdinandi et al	1991	Italy	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	22 ασθενείς με υποψία RVH υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση διαγνωστικής ακρίβειας της DDUS και της CDUS vs αγγειογραφία. Στην DDUS εξετάστηκαν οι δείκτες ανάλυση φασματικών κυματομορφών και ο ημι-ποσοτικός δείκτης RI ενώ στη CDUS οι ποσοτικοί δείκτες PSV Swift και Stenosis Index στο επίπεδο της RAS.	Η ευαισθησία των δύο μεθόδων ήταν 89% και 90% αντίστοιχα για το CDUS και DDUS. Όμως η ειδικότητα και η PPV του CDUS ήταν ανώτερη της DDUS	Οι δύο υπερηχογραφικές τεχνικές DDUS και CDUS αποτελούν αξιόπιστες μεθόδους αναζήτησης αιμοδυναμικά σημαντικής RAS με συγκρίσιμη ευαισθησία και υπεροχή της δεύτερης μεθόδου αναφορικά με την ειδικότητα και τη PPV.
Antonica et al	1991	Italy	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	111 ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία RVH υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Μελέτη US vs αγγειογραφίας στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής $RAS > 50\%$. Αξιολογήθηκαν οι παράμετροι: PSV, διεύρυνση της φασματικής κυματομορφής, στροβιλώδους ροή, φαινόμενο parvus-tardus, απουσία ροής στη διαστολική φάση και οι δείκτες AT, AI και RAR	Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η διαγνωστική ακρίβεια της US ήταν 95%, 97% και 96% αντίστοιχα.	Οι συγγραφείς προτείνουν ως διαγνωστικά κριτήρια αιμοδυναμικά σημαντικής RAS: $PSV > 130\text{ cm/sec}$, $AT > 100\text{ msec}$ και $AI < 2,5\text{m}^2$.
Hoffman et al	1991	USA	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	41 υπερτασικοί ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία RVD υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Μελέτη της ακρίβειας των US διαγνωστικών κριτηρίων $PSV > 180\text{cm/sec}$ και $RAR > 3,5$ συγκριτικά με την αγγειογραφία, στην αναγνώριση αιμοδυναμικά σημαντικής $RAS > 60\%$.	Η ευαισθησία και η ειδικότητα της $PSV \geq 180\text{cm/sec}$ ήταν 95% και 90% αντίστοιχα. Η ευαισθησία του $RAR \geq 3,5$ ήταν 92%.	Η US μπορεί, με διαγνωστική ακρίβεια 92%, να αναγνωρίσει μία αιμοδυναμικά σημαντική RAS και να προσδιορίσει τη θέση της αθηροσκληρωτικής βλάβης που προκαλεί τη RAS.

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDUS:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία αριστεράς κοιλίας, RVD: νεφροαγγειακή νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέγιστη συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT:, PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, FMD: ινομυική δυσπλασία, ARAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας, EDV:τελοδιαστολική ταχύτητα ροής, CEUS: έγχρωμη υπερηχογραφία Doppler με χρήση σκιαγραφικού μέσου, TRAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας ασθενών με μεταμόσχευση νεφρών

Πίνακας 8. Αξιολόγηση Άμεσων & Έμμεσων Υπερηχογραφικών Κριτηρίων ή συνδυασμού τους

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Stavros et al	1992	Sweden	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	56 ασθενείς με υποψία RVD υποβλήθηκαν σε US έλεγχο πριν τη διενέργεια αγγειογραφίας.	Αξιολόγηση 3 παραμέτρων που σχετίζονται με το φαινόμενο tardus - parvus στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής τμηματικής RAS των κλάδων της νεφρικής αρτηρίας: της παράτασης AT, της μείωσης AI και της απώλειας της φυσιολογικής πρόωμης αιχμής του συστολικού κύματος (loss of the early normal systolic peak - ESP)	Η μελέτη του ESP παρουσίαζε ευαισθησία, ειδικότητα, PPV και συνολική ακρίβεια 95%,97%,92% και 96% αντίστοιχα στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS >60%	Προτείνεται η ανάλυση των φασματικών κυματομορφών, προς αναζήτηση του φαινομένου tardus-parvus, και ειδικότερα του δείκτη ESP, στους κλάδους της νεφρικής αρτηρίας ως εναλλακτική εξέταση της κύριας νεφρικής αρτηρίας για τη διάγνωση της RVD
Ozbec et al	1992	Turkey	Κλινική Μελέτη	44 υπερτασικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο και 16 νορμοτασικοί αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου	Αξιολόγηση των μεταβολών των ενδονεφρικών φασματικών κυματομορφών και συγκεκριμένα των λόγων PSV/EDV, PI, RI και RAR στην περιοχή της RAS σε σχέση με το φυσιολογικό ετερόπλευρο νεφρό. Σύγκριση αυτών με τους αντίστοιχους δείκτες σε νορμοτασικούς ασθενείς και υπερτασικούς ασθενείς χωρίς RVH.	Οι δείκτες αιμάτωσης (perfusion indexes) PSV/EDV, RI και PI ανευρέθηκαν μειωμένοι επί αιμοδυναμικά σημαντικής RAS σε σχέση με τον ετερόπλευρο φυσιολογικό νεφρό, σε σχέση με την ομάδα των υπερτασικών ασθενών χωρίς RVD και την ομάδα ελέγχου.	Προτείνεται η καταγραφή των ενδονεφρικών φασματικών κυματομορφών και η μελέτη των δεικτών αιμάτωσης ως εργαλείο διάγνωσης της αιμοδυναμικά σημαντικής RAS σε σχέση με τη μελέτη μόνο της κύριας νεφρικής αρτηρίας. Με το τρόπο αυτό είναι δυνατή η διάγνωση RAS σε περιφερικότερες θέσεις ή/ και επικουρικών πολικών νεφρικών αρτηριών.
Bardelli et al	1992	Sweden	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	49 υπερτασικοί ασθενείς διερευνήθηκαν με US, αγγειογραφικά και με προσδιορισμό επιπέδων ρενίνης στις νεφρικές φλέβες επί υποψίας RVH.	Μελέτη της αποτελεσματικότητας του PI στη διάγνωση της RVH.	Χαμηλότερες τιμές PI παρατηρήθηκαν σε αιμοδυναμικά σημαντική RAS της νεφρικής αρτηρίας. Σε σημαντική ετερόπλευρη RAS $\Delta PI \leq 0,12$.	Η παρουσία χαμηλού PI και η απουσία διαφοράς υποδηλώνει σημαντική αμφοτερόπλευρη RAS. Η παρουσία RVH αναγνωρίστηκε σωστά στο 84% των ασθενών.
Schwerk et al	1994	Germany	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	72 ασθενείς με υποψία RVD υποβλήθηκαν σε US πριν τη διενέργεια αγγειογραφίας. 40 υγιείς εθελοντές αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου	Αξιολόγηση του δείκτη RI ως διαγνωστικού εργαλείου στην αναγνώριση μέτριας και σοβαρής RAS	Σε σοβαρή RAS $\geq 60\%$ ο RI εμφάνιζε στατιστικά σημαντική μείωση. Ο dRI παρουσίαζε αυξημένες τιμές σε στενώσεις $\geq 50\%$. Η ευαισθησία και ειδικότητα του $dRI \geq 0,05$ για στενώσεις $\geq 60\%$ ήταν 100% και 94% αντίστοιχα.	Ο προσδιορισμός του RI αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη αναγνώρισης της RVD και προσδιορισμού της βαρύτητας της RAS. Τιμές του $dRI \geq 0,5$ παρουσιάζουν υψηλή διαγνωστική ακρίβεια στην αναγνώριση ετερόπλευρης RAS αλλά επί αμφοτερόπλευρης RAS μπορεί να υποεκτιμήσει τη βαρύτητά της.
Halpern et al	1995	USA	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	186 ασθενείς υποβλήθηκαν σε US της κύριας νεφρικής αρτηρίας και των κλάδων της. Οι 21 από αυτούς υποβλήθηκαν σε αγγειογραφία	Αξιολόγηση της US απεικόνισης της κύριας νεφρικής αρτηρίας και των κλάδων της στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS. Πάρμετροι που αξιολογήθηκαν: ο RAR και ο προσδιορισμός σε τμηματική αρτηρία του δείκτη early systolic acceleration	Ο δείκτης early systolic acceleration σε τμηματική αρτηρία αποτελεί αξιόπιστο διαγνωστικό κριτήριο αναζήτησης αιμοδυναμικά σημαντικής RAS και υπερέρχει του δείκτη RAR .	Ο συνδυασμός των 2 δεικτών βελτιώνει οριακά την ευαισθησία της US επομένως ο προσδιορισμός του δείκτη early systolic acceleration αποτελεί εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της RVH.

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDUS:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία αριστεράς κοιλίας, RVD: νεφραγγειακή νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέγιστη συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT: PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, FMD: ινομυϊκή δυσπλασία, ARAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας αθηροκλινρωτικής αιτιολογίας, EDV:τελοδιαστολική ταχύτητα ροής, CEUS: έγχρωμη υπερηχογραφία Doppler με χρήση σκιαγραφικού μέσου, TRAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας ασθενών με μεταμόσχευση νεφρών

Πίνακας 8. Αξιολόγηση Άμεσων & Έμμεσων Υπερηχογραφικών Κριτηρίων ή συνδυασμού τους

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Rene et al	1995	Canada	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	31 υπερτασικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε US πριν και μετά τη χορήγηση καπτοπρίλης καθώς και σε εκλεκτική αρτηριογραφία	Μελέτη των μεταβολών των Doppler κυματομορφών πριν και μετά τη χορήγηση καπτοπρίλης και έλεγχος της διαγνωστικής αξίας του φαινομένου tardus-parvus σε σχέση με την αγγειογραφία σε αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις $\geq 60\%$.	Η μελέτη του φαινομένου tardus-parvus ανέδειξε 13 από τις 19 αιμοδυναμικά σημαντικές RAS. Μετά τη χορήγηση καπτοπρίλης αναγνωρίστηκαν και οι 19 αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις.	Η χορήγηση καπτοπρίλης ενισχύει τη διαγνωστική ακρίβεια της μελέτης του φαινομένου tardus-parvus σε επίπεδα συγκρίσιμα με αυτά της αγγειογραφίας.
Olin et al	1995	USA	Κλινική Μελέτη	102 υπερτασικοί ασθενείς με υποψία RVD υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση της US στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS $> 60\%$ σε σχέση με την αγγειογραφία. Παράμετροι που μελετήθηκαν: PSV, EDV, RAR, RI και το μέγεθος των νεφρών.	Η συνολική ευαισθησία, ειδικότητα, PPV και NPV της US απεικόνισης ήταν αντίστοιχα 98%, 98%, 99% και 97% σε σχέση με την αγγειογραφία.	Η US απεικόνιση αποτελεί ένα άριστο διαγνωστικό εργαλείο διαλογής και μπορεί να προβλέψει με εξαιρετική ακρίβεια τη παρουσία ή την απουσία αιμοδυναμικά σημαντικής RAS.
Spies et al	1995	Germany	Κλινική Μελέτη	135 ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία RVH υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Μελέτη διαγνωστικής αξίας της ανάλυσης των φασματικών κυματομορφών σε σχέση με την αγγειογραφία στην αναγνώριση RAS.	Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η διαγνωστική ακρίβεια σε RAS $\geq 50\%$ υπολογίστηκε σε 93%, 92% και 92% αντίστοιχα. Η ευαισθησία της μεθόδου για RAS $\geq 75\%$ υπολογίστηκε σε 92%.	Η ανάλυση των φασματικών κυματομορφών αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο διάγνωσης της RVD. Ο προσδιορισμός των US παραμέτρων PSV, RAR και RI εξαρτάται από παράγοντες όπως η συχνότητα του ηχοβολέα, η γωνία μεταξύ αγγείου-ηχοβολέα, η διάμετρος του αγγείου και η καρδιακή παροχή.
Miralles et al	1996	Spain	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	78 υπερτασικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση της US στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS $> 60\%$. Παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν: PSV, EDV, RAR, RI, AT, AI	PSV ≥ 198 cm/sec αποτελεί cut-off point για τη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS $\geq 60\%$ με ευαισθησία 87,3% και ειδικότητα 91,5%	Η μελέτη του δείκτη RAR δεν επέφερε κανένα επιπλέον όφελος στη διάγνωση.
Burdick et al	1996	Italy	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	73 υπερτασικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Μελέτη διαγνωστικής ακρίβειας US vs αγγειογραφία στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS $> 50\%$. Κριτήρια που αξιολογήθηκαν: PI, RI, Acceleration & AT	Η διαγνωστική ακρίβεια των δεικτών PI, RI, Acceleration και AT ήταν 80%, 73%, 93% και 92% αντίστοιχα. Σε στενωμένες αρτηρίες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του AT με το βαθμό RAS.	Οι δείκτες Acceleration & AT χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια σε σχέση με τους δείκτες PI & RI στην αναγνώριση αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων, πιθανώς γιατί είναι άμεσα σχετιζόμενοι με τις ηλκιοεξαρτώμενες μεταβολές της αθηροσκλήρωσης.
Krumme et al	1996	Germany	Κλινική Μελέτη	135 ασθενείς με κλινική υποψία RVD υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο.	Μελέτη διαγνωστικής αξίας του συνδυασμού δύο US παραμέτρων σε σχέση με την αγγειογραφία. US κριτήρια αιμοδυναμικά σημαντικής RAS ορίστηκαν PSV ≥ 2 m/sec και dRI $\geq 0,05$.	Η συνδυασμένη ανάλυση των PSV και dRI παρουσιάζει ευαισθησία και ειδικότητα 89% και 92% αντίστοιχα, ενώ η PPV & NPV υπολογίστηκαν σε 92% και 88% αντίστοιχα.	Ο συνδυασμός 2 US κριτηρίων αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο διάγνωσης της RVD σε επιλεγμένο πληθυσμό υπερτασικών ασθενών.

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDUS:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία αριστεράς κοιλίας, RVD: νεφραγγειακή νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέριση συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT:, PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, FMD: ινομυική δυσπλασία, ARAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας, EDV:ελοδιαστολική ταχύτητα ροής, CEUS: έγχρωμης υπερηχογραφίας Doppler με χρήση σπασμογραφικού μέσου, TRAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας ασθενών με μεταμόσχευση νεφρών

Πίνακας 8. Αξιολόγηση Άμεσων & Έμμεσων Υπερηχογραφικών Κριτηρίων ή συνδυασμού τους

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Mollo et al	1997	France	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	53 ασθενείς υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Μελέτη της διαγνωστικής ακρίβειας 2 US κριτηρίων στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS \geq 50% σε σχέση με την αγγειογραφία. Κριτήρια σημαντικής RAS: PSV \geq 150cm/sec & AT \geq 50msec	Η ευαισθησία και η ειδικότητα της US για RAS $>$ 50% ήταν 75% και 100% αντίστοιχα.	12 από τις 16 (75%) RAS αναγνωρίστηκαν με US με το συνδυασμό των διαγνωστικών κριτηρίων PSV και AT.
Riehl et al	1997	Germany	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	214 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση των US παραμέτρων RI και dRI σε σχέση με τα αγγειογραφικά ευρήματα στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS \geq 70%	Ο συνδυασμός των 2 δεικτών και με όρια RI=0,45 και dRI=8% παρουσίαζε ευαισθησία 92,5% και ειδικότητα 97,5% σε RAS \geq 70%	Ο συνδυασμός RI και dRI αποτελεί πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο διαλογής ασθενών με ανθεκτική υπέρταση για τη διάγνωση RAS
Oliva et al	1998	Canada	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	71 υπερτασικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε US πριν και μετά τη χορήγηση καπτοπρίλης και αγγειογραφία	Μελέτη διαγνωστικής αξίας των ποιοτικών και ποσοτικών χαρακτηριστικών της ανάλυσης της ESP στη διάγνωση της RVD	Η ευαισθησία και η ειδικότητα της ανάλυσης της ESP πριν τη χορήγηση καπτοπρίλης προσδιορίστηκαν σε 81% και 98% ενώ μετά τη χορήγηση καπτοπρίλης αυξήθηκαν σε 100% και 100% αντίστοιχα.	Η χορήγηση καπτοπρίλης βελτιώνει σημαντικά τη διαγνωστική ακρίβεια του US στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS.
Vigna et al	1998	Italy	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	104 ασθενείς με υψηλή κλινική υποψία RVH υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση διαγνωστικής ακρίβειας των Continuous & Pulsed Doppler Ultrasonography (CWD & PWD) vs αγγειογραφία.	Η ευαισθησία της PWD ήταν 69% και της CWD 89%.	Η ευαισθησία της CWD υπερηχογραφίας ήταν ανώτερη, ειδικά στην ανάδειξη μέτριων στενώσεων, ενώ η ειδικότητα των δύο μεθόδων ήταν συγκρίσιμη.
Malatino et al	1998	Italy	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	95 υπερτασικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση US παραμέτρων vs αγγειογραφία στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS \geq 50%. Παράμετροι που αξιολογήθηκαν: PSV, RAR, AT, AI, PI και RI.	Οι PSV, RAR και AI εμφάνιζαν την υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια 97%, 88% και 80% αντίστοιχα. Μεταξύ των ενδοεμφρικών δεικτών, τη μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια παρουσίαζε ο δείκτης early systolic acceleration που υπολογίστηκε σε 90%.	Οι δείκτες PI και RI παρουσίαζαν την μικρότερη διαγνωστική ακρίβεια και συσχετίζονταν στατιστικά σημαντικά με την ηλικία και τα επίπεδα της συστηματικής αρτηριακής πίεσης.
Baxter et al	1998	UK	Κλινική Μελέτη	73 ασθενείς με κλινική υποψία RVH υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση της US στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS σε σχέση με την αγγειογραφία. Δείκτες που αξιολογήθηκαν: PSV,EDV, PI, RI, AI, AT και συνδυασμοί τους.	Ο δείκτης AT αναδείχθηκε ως η σημαντικότερη υπερηχογραφική παράμετρος αξιολόγησης της αιμοδυναμικά σημαντικής RAS και η παράταση \geq 0,12 sec αποτέλεσε το πιο ρεαλιστικό διαγνωστικό cut-off της διάγνωσης.	Η US πρέπει να εφαρμόζεται σε υπο-ομάδες υπερτασικών ασθενών με ισχυρή κλινική υποψία RVD. Η χρησιμοποίηση του δείκτη AT καθιστά δυνατή την αναγνώριση ασθενών με αιμοδυναμικά σημαντική RAS που θα ωφεληθούν από τη διενέργεια εκλεκτικής αγγειογραφίας και αγγειοπλαστικής.
House et al	1999	Australia	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	63 υπερτασικοί ασθενείς με υποψία RVD υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Μελέτη US δεικτών στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS \geq 60% vs αγγειογραφία. Παράμετροι που μελετήθηκαν: PSV, RAR, AT και AI	Οι παράμετροι PSV \geq 180cm/sec και RAR \geq 3 θεωρήθηκαν τα πιο αξιόπιστα διαγνωστικά κριτήρια αιμοδυναμικά σημαντικής RAS.	Οι έμμεσοι υπερηχογραφικοί δείκτες AT \geq 70msec και Acceleration \geq 300cm/sec ² παρουσίαζαν ευαισθησία 41% και 56% αντίστοιχα και ειδικότητα 85% και 62% αντίστοιχα.

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDUS:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία αριστεράς κοιλίας, RVD: νεφροαγγειακή νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέριση συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT:; PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, FMD: ινομυτική δυσπλασία, ARAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας, EDV:τελοδιαστολική ταχύτητα ροής, CEUS: έγχρωμη υπερηχογραφία Doppler με χρήση σκιαγραφικού μέσου, TRAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας ασθενών με μεταμόσχευση νεφρών

Πίνακας 8. Αξιολόγηση Άμεσων & Έμμεσων Υπερηχογραφικών Κριτηρίων ή συνδυασμού τους

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Radermacher et al	2000	Germany	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	226 υπερτασικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση διαγνωστικής ακρίβειας της US σε αιμοδυναμικά σημαντική RAS>50%. US δείκτες που αξιολογήθηκαν: PSV>180 cm/sec, ταχύτητα στο άνω τμήμα< 1/4 της PSV και AT >70msec σε τμηματική ενδοεφρική αρτηρία	Ο συνδυασμός αυτών των κριτηρίων συσχετίστηκε με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα 96,7% και 98% αντίστοιχα	Ο συνδυασμός άμεσων και έμμεσων υπερηχογραφικών κριτηρίων σχετίζεται με ρυθμό τεχνικού σφάλματος ή αποτυχίας απεικόνισης της RAS 0%. Ο μέσος χρόνος εξέτασης ήταν 17min ενώ απεικονίσθηκαν επιτυχώς και οι στενώσεις που αφορούσαν επικουρικές νεφρικές αρτηρίες.
Hua et al	2000	USA	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	58 υπερτασικοί ασθενείς με κλινική υποψία RVD υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση των US παραμέτρων PSV≥200cm/sec, RAR≥3,5, AT≥100cm/sec και AI≤3,78KHz/sec ως αξιόπιστων δεικτών ανίχνευσης αιμοδυναμικά σημαντικής RAS≥60% όπως αυτή προσδιορίζεται αγγειογραφικά	Οι δείκτες PSV και RAR παρουσίαζαν ευαισθησία 91% και 72% αντίστοιχα ενώ η ειδικότητά τους υπολογίσθηκε σε 75% και 92% αντίστοιχα. Οι παράμετροι AT και AI παρουσίαζαν ακρίβεια 72% και 75% αντίστοιχα και θεωρήθηκαν χαμηλής διαγνωστικής αξίας	Ο υπολογισμός της PSV παρουσιάζει την υψηλότερη ευαισθησία στην αναγνώριση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS σε σχέση με τους άλλους δείκτες και το όριο των 200cm/sec αποτελεί αξιόπιστο κριτήριο διάγνωσης που επιβάλει την περαιτέρω διερεύνηση με αγγειογραφία.
Oliveira et al	2000	Brazil	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	50 ασθενείς με υποψία RVD υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση διαγνωστικής ακρίβειας US παραμέτρων vs κλασική αγγειογραφία στην αναγνώριση σημαντικής RAS≥ 50%. Παράμετροι που μελετήθηκαν:PSV , RAR, Early Systolic Acceleration, renal-segmental ratio (RSR)	Οι δείκτες PSV και RSR αποτέλεσαν αξιόπιστες υπερηχογραφικές παραμέτρους αναγνώρισης RAS≥50% με ευαισθησία 83,3% και 93,3% αντίστοιχα και ειδικότητα 89,47%	Ο νέος δείκτης RSR αποτελεί έναν επιπλέον αποτελεσματικό και αξιόπιστο δείκτη αναγνώρισης της RVD, ο οποίος ποσοτικοποιεί το φυσικό φαινόμενο της σημαντικής μείωσης της ταχύτητας ροής μεταστενωτικά
Motew et al	2000	USA	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	41 ασθενείς υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση διαγνωστικής ακρίβειας 2 US δεικτών με την αγγειογραφία.Παράμετροι που μελετήθηκαν: PSV, η παρουσία PST στην κύρια νεφρική αρτηρία και ο AT στην πύλη του νεφρού. Διαγνωστικά κριτήρια αιμοδυναμικά σημαντικής RAS≥60% θεωρήθηκαν τιμές PSV≥200cm/sec και AT≥ 100msec	Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η διαγνωστική ακρίβεια της PSV και της παρουσίας PST ήταν 91% , 96% και 92% αντίστοιχα. Αντίθετα, ο δείκτης AT≥ 100msec , παρουσίαζε ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια 32% , 100% και 54% αντίστοιχα.	Η μέτρηση της PSV≥2m/sec στην κύρια νεφρική αρτηρία αποτελεί αξιόπιστο διαγνωστικό υπερηχογραφικό κριτήριο αιμοδυναμικά σημαντικής RAS σε σχέση με τον προσδιορισμό AT≥100msec σε περιφερικότερες θέσεις, όπως στην πύλη του νεφρού
Ripolles et al	2001	Spain	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	65 υπερτασικοί ασθενείς διερευνήθηκαν με US και με εκλεκτική αρτηριογραφία προς αποκλεισμό RVD	Αξιολόγηση των φασματικών κυματομορφών και των παραμέτρων AT, AI και RI σε σχέση με τα ευρήματα της αγγειογραφίας	AT≥80msec και AI≤ 1m/sec ² εμφάνιζαν ευαισθησία 89% και ειδικότητα 99% για RAS≥ 75%	Η ποσοτικοποίηση της ανάλυσης των ενδοεφρικών φασματικών κυματομορφών μέσω υπολογισμού των δεικτών AT και AI αποτελεί αξιόπιστο διαγνωστικό εργαλείο ανίχνευσης αιμοδυναμικά σοβαρής RAS, ειδικότερα σε ασθενείς ηλικίας < 50 ετών

AT: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDUS:υπερηχογραφία Doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία αριστεράς κοιλίας, RVD: νεφραγγειακή νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέσητη συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT: PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, FMD: ινομυϊκή δυσπλασία, ARAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας, EDV:τελοδιαστολική ταχύτητα ροής, CEUS: έγχρωμη υπερηχογραφία Doppler με χρήση σκιαγραφικού μέσου, TRAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας ασθενών με μεταμόσχευση νεφρών

Πίνακας 8. Αξιολόγηση Άμεσων & Έμμεσων Υπερηχογραφικών Κριτηρίων ή συνδυασμού τους

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Conkbayir et al	2003	Turkey	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	50 ασθενείς με κλινική υποψία RVD υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση διαγνωστικής ακρίβειας ενδονεφρικών και εξωνεφρικών US παραμέτρων ή του συνδυασμού τους στην αναζήτηση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS \geq 60% σε σχέση με την αγγειογραφία	Ο συνδυασμός των άμεσων κριτηρίων PSV \geq 180-200cm/sec και RAR \geq 3 εμφάνισε τη μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια σε σχέση με τους υπόλοιπους δείκτες, με ευαισθησία 92% και ειδικότητα 88%	Επί αδυναμίας απεικόνισης της κύριας νεφρικής αρτηρίας, ο καλύτερος έμμεσος δείκτης ανάδειξης αιμοδυναμικά σημαντικής RAS είναι ο έλεγχος του AT \geq 70msec
Nchimi et al	2003	Belgium	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	91 υπερτασικοί ασθενείς με αθηροσκλήρωση και ισχυρή υποψία RVD υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση διαγνωστικής ακρίβειας του US στην αναγνώριση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS \geq 60% σε σχέση με την αγγειογραφία. Υπερηχογραφικά κριτήρια αιμοδυναμικά σημαντικής RAS: PSV \geq 180cm/sec και RAR \geq 3,5	Η διαγνωστική ακρίβεια, ευαισθησία και ειδικότητα υπολογίσθηκαν σε 96%, 91% και 97% αντίστοιχα	Το 37% του πληθυσμού εμφάνισε αιμοδυναμικά σημαντική RAS. Με US δεν αναγνωρίστηκαν 16/19 επικουρικές νεφρικές αρτηρίες, οι οποίες απεικονίσθηκαν στον αγγειογραφικό έλεγχο. Παρά την αδυναμία του US να αναγνωρίσει τις επικουρικές νεφρικές αρτηρίες, η US αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο ελέγχου της RVD
Engelhorn et al	2004	Brazil	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	69 ασθενείς με υποψία RVD υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση της ακρίβειας των US παραμέτρων PSV \geq 180cm/sec και RAR \geq 3,5 στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS \geq 60% σε σχέση με την αγγειογραφία	Η ευαισθησία, η ειδικότητα, η PPV, η NPV και η συνολική ακρίβεια των US κριτηρίων ήταν 95,33%, 88,14%, 89,86%, 94,55%, και 91,94% αντίστοιχα.	Οι συγγραφείς προτείνουν τη χρήση των US κριτηρίων PSV και RAR ως εξέταση ρουτίνας σε επιλεγμένους ασθενείς με υποψία RVH προκειμένου να υποβληθούν στη συνέχεια σε εκλεκτική αρτηριογραφία.
Manganaro et al	2004	Italy	Κλινική Μελέτη	18 ασθενείς υποβλήθηκαν σε αγγειογραφία λόγω ισχυρής κλινικής υποψίας RAS. Από αυτούς, οι 8 εμφάνισαν αιμοδυναμικά σημαντική RAS.	Αξιολόγηση της ευαισθησίας, της ειδικότητας και των προγνωστικών τιμών μεταξύ της συμβατικής US (Duplex και Colour Doppler) και του Power Doppler.	Η Power Doppler υπερηχογραφική απεικόνιση αποτελεί την βέλτιστη μέθοδο αναγνώρισης RAS με υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα συγκριτικά με τις συμβατικές τεχνικές US, καθώς επιτρέπει την ευκρινή απεικόνιση συνολικά του αυλού του στενωμένου αγγείου	Η Power Doppler υπερηχογραφική απεικόνιση αναδεικνύεται ισόζια της εκλεκτικής αγγειογραφίας στην διάγνωση της RVH και παρουσιάζει ευαισθησία και NPV 100%
Saeed et al	2009	Sweden	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	169 ασθενείς με υποψία RVD υποβλήθηκαν σε US & αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση διαγνωστικής ακρίβειας US vs αγγειογραφία στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS $>$ 60%. Μελετήθηκαν ο υπερηχογραφικοί δείκτες: acceleration of blood flow in early systole (ACCmax) & AI.	Η ευαισθησία και ειδικότητα των AAGmax και AI ήταν 85% και 75% και 83% και 79% αντίστοιχα	Οι υπερηχογραφικοί δείκτες AACmax και AI αποτελούν αξιόπιστους δείκτες διάγνωσης αιμοδυναμικά σημαντικής RAS με παρόμοια διαγνωστική ακρίβεια ακόμη και σε ασθενείς με σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDUS:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία αριστεράς κοιλίας, RVD: νεφροαγγειακή νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέγιστη συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT:, PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, FMD: ινομυϊκή δυσπλασία, ARAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας, EDV:τελοδιαστολική ταχύτητα ροής, CEUS: έγχρωμη υπερηχογραφίας Doppler με χρήση σκιαγραφικού μέσου, TRAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας ασθενών με μεταμόσχευση νεφρών

Πίνακας 8. Αξιολόγηση Άμεσων & Έμμεσων Υπερηχογραφικών Κριτηρίων ή συνδυασμού τους

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Zachrisson et al	2017	Sweden	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	58 ασθενείς με υποψία RVD διερευνήθηκαν υπερηχογραφικά	Επιαναξιολόγηση των κλασικών US κριτηρίων αιμοδυναμικά σημαντικής RAS με μέθοδο αναφοράς την παρουσία κλίσης πίεσης >15mmHg. Επιαναξιολογήθηκαν οι δείκτες PSV και RAR	Ο συνδυασμός $PSV \geq 180 \text{ cm/sec}$ και $RAR \geq 3,5$ παρουσίαζε ευαισθησία 62% και ειδικότητα 91%. Όταν ο δείκτης $RAR \geq 2,6$, η ευαισθησία και η ειδικότητα ήταν 89% και 69% αντίστοιχα.	Η επιαναξιολόγηση των cut-off values του δείκτη $RAR \geq 2,6$ αποτελεί αξιόπιστο διαγνωστικό κριτήριο αναζήτησης αιμοδυναμικά σημαντικής RAS σε σχέση με τα ευρέως χρησιμοποιούμενα άμεσα διαγνωστικά κριτήρια
Grupp et al	2018	Germany	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	24 ασθενείς με υποψία RAS υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο. 181 υπερτασικοί ασθενείς αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.	Αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας του δείκτη dRI στις νεφρικές και σπληνικές ενδοπαρεγχυματικές αρτηρίες στη διάγνωση της RAS σε σχέση με την αγγειογραφία.	Ο δείκτης dRI ήταν σημαντικά μειωμένος επί αιμοδυναμικά σημαντικής RAS σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και τους ασθενείς με αγγειογραφικά μη στενωμένη νεφρική αρτηρία	Η αξιολόγηση του δείκτη dARI στις νεφρικές και σπληνικές αρτηρίες αποτελεί πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο σε περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης RAS όπου ο δείκτης ΔRI μεταξύ των δύο νεφρικών αρτηριών θεωρείται μειωμένης διαγνωστικής ακρίβειας
Januszevicz et al	2019	Poland	Πολυκεντρική Κλινική Μελέτη (ARCADIA STUDY)	153 ασθενείς με FMD υποβλήθηκαν σε US και συγκρίθηκαν με 60 υπερτασικούς ασθενείς και 60 υγιείς εθελοντές	Αξιολόγηση του δείκτη RRI σε ασθενείς με FMD ως διαγνωστικού εργαλείου αναζήτησης αιμοδυναμικά σημαντικής RAS	Οι ασθενείς με FMD και αιμοδυναμικά σημαντική RAS παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές RRI σε σχέση με τους ασθενείς με FMD χωρίς RAS καθώς και με τους ασθενείς με υπέρταση ή τους υγιείς εθελοντές	Ο δείκτης RRI σε ασθενείς με FMD και αιμοδυναμικά σημαντική RAS παρουσίαζε σημαντική συσχέτιση με την ηλικία, την παρουσία διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας και τη διάρκεια της υπέρτασης. Σε αντίθεση με τη ARAS οι ασθενείς με FMD παρουσιάζουν ικανοποιητικούς δείκτες ενδονεφρικής αιμάτωσης.
Cavalcante et al	2019	Brazil	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	135 ασθενείς με XNN υποβλήθηκαν σε US σπληνός και νεφρού. Ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 183 υγιείς εθελοντές.	Η αξιολόγηση του δείκτη DRI(RISK) σπληνός και νεφρού ως έμμεσου διαγνωστικού κριτηρίου αιμοδυναμικά σημαντικής RAS σε ασθενείς με XNN.	Οι τιμές των δεικτών RRI, Spleen RI(SRI) και RISK ήταν σημαντικά υψηλότερες σε ασθενείς με XNN σε σχέση με την ομάδα ελέγχου	Η αξιολόγηση του δείκτη RISK προτείνεται ως νέο αξιόπιστο διαγνωστικό κριτήριο του φαινομένου tardus-parvus που συνοδεύει μία αιμοδυναμικά σημαντική RAS

AT: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDUS:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία αριστεράς κοιλίας, RVD: νεφραγγειακή νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέγιστη συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT: PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, FMD: ινομυική δυσπλασία, ARAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας, EDV:τελοδιαστολική ταχύτητα ροής CEUS: έγχρωμη υπερηχογραφία Doppler με χρήση σκιαγραφικού μέσου, TRAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας ασθενών με μεταμόσχευση νεφρών

Πίνακας 9. Μελέτες μειωμένης διαγνωστικής ακρίβειας της Υπερηχογραφίας & ανάδειξη περιορισμών

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Berland et al	1990	USA	Κλινική Μελέτη	26 ασθενείς με υποψία RVH υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο.	Αξιολόγηση US vs αγγειογραφικού ελέγχου στη διάγνωση της RVH. Υπερηχογραφικό κριτήριο σημαντικής RAS \geq 50% ορίστηκε PSV \geq 100cm/sec	Το 58% των σημαντικών RAS αναγνωρίστηκε μέσω US. Καμία RAS επικουρικής νεφρικής αρτηρίας δεν διαγνώστηκε με αυτή τη μέθοδο. Η ειδικότητα της US υπολογίστηκε σε 37%.	Το όριο των 100cm/sec για τη PSV είναι εξαιρετικά χαμηλό για να αποτελεί αξιόπιστο διαγνωστικό κριτήριο αιμοδυναμικά σημαντικής RAS.
Kletter et al	1990	Austria	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	24 ασθενείς με αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη RAS υποβλήθηκαν σε ραδιενεργό νεφρογράμμα με καπτοπρίλη και US	Αξιολόγηση ραδιενεργού νεφρογράμματος & US vs αγγειογραφίας στη διάγνωση της RVH. Κριτήρια αιμοδυναμικά σημαντικής RAS: μεταβολή της μέγιστης συστολικής συχνότητας (peak systolic frequency swift) \geq 4MHz & η φασματική διεύρυνση της κυματομορφής με παρουσία στροβιλώδους ροής	Το ραδιενεργό νεφρόγραμμα με καπτοπρίλη υπερέρχει σε ευαισθησία, ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια του US ελέγχου, στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS.	Η US δεν προτείνεται ως εξέταση διαλογής υπερτασικών ασθενών προς αποκλεισμό RVH, εξαιτίας των δυσκολιών που ανακύπτουν στην απεικόνιση της νεφρικής αρτηρίας ή επικουρικών και υπεράριθμων νεφρικών αρτηριών. Η ευαισθησία της US αυξάνεται όταν είναι εφοκτική η απεικόνιση της νεφρικής αρτηρίας και επί αιμοδυναμικά σημαντικής RAS.
Desberg et al	1990	USA	Κλινική Μελέτη	30 ασθενείς με αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη RAS μέσω αορτογραφίας υποβλήθηκαν σε US	Αξιολόγηση US vs αγγειογραφίας στη διάγνωση της σημαντικής RAS. Υπολογίστηκαν οι δείκτες PSV, EDV, RAR και RI. Διαγνωστικά κριτήρια σημαντικής RAS: PSV \geq 100cm/sec και RAR \geq 3,5	Η ευαισθησία των παραμέτρων PSV και RAR ήταν 0% σε αυτή τη σειρά ασθενών. Η CDUS δεν αποτελεί κατάλληλη εξέταση διαλογής στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS.	Καμία από τις συνολικά 13 επικουρικές αρτηρίες (24%) δεν απεικονίστηκε με την CDUS
Postma et al	1992	Netherlands	Κλινική Μελέτη	61 υπερτασικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε US και εκλεκτική αγγειογραφία	Προσδιορισμός διαγνωστικής ακρίβειας του US στη διάγνωση της RVD σε σχέση με τη κλασική αγγειογραφία για αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις \geq 50%. Κριτήρια σημαντικής στένωσης: διεύρυνση φασματικής κυματομορφής, systolic frequency \geq 4 KHz.	Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η συνολική διαγνωστική ακρίβεια υπολογίστηκε σε 62,5%, 86,4% και 73,9% αντίστοιχα σε σχέση με τη κλασική αγγειογραφία.	Η χαμηλή ευαισθησία της US τη καθιστά μη ικανοποιητική μέθοδο διάγνωσης της RVD σε μη επιλεγμένο πληθυσμό υπερτασικών ασθενών παρά τη σχετικά υψηλή ειδικότητά της.
Kliewer et al	1993	USA	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	46 ασθενείς με υπέρταση υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Μελέτη της χρησιμότητας US παραμέτρων στη διάγνωση της RVD. Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν: AT, PSV, PI, RI και τα χαρακτηριστικά των φασματικών κυματομορφών στη πρόμη συστολή	Η μελέτη του φαινομένου tardus-parvus στη μεταστενωτική περιοχή δεν αποδείχθηκε αποτελεσματική στη διάγνωση της RVD	Οι δείκτες AT και systolic accelatation παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές μεταξύ μη στενωτικών και αιμοδυναμικά σημαντικά στενωμένων νεφρικών αρτηριών.
Strotzer et al	1995	Germany	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	55 υπερτασικοί ασθενείς διερευνήθηκαν με MRA, US και αγγειογραφία	Σύγκριση διαγνωστικής ακρίβειας των δύο μεθόδων με την αγγειογραφία για αιμοδυναμικά σημαντική RAS \geq 60%	Η ειδικότητα των δύο μεθόδων υπολογίστηκε σε 90% και 85% αντίστοιχα.	Η MRA αναγνώρισε το 47% των στενώσεων που αφορούσαν επικουρικές νεφρικές αρτηρίες ενώ με την US δεν αναγνωρίστηκε καμία RAS επικουρικών νεφρικών αρτηριών.
Pedersen et al	1996	Demnark	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	131 ασθενείς με υποψία RVH διερευνήθηκαν με ραδιενεργό νεφρόγραμμα, νεφρόγραμμα με καπτοπρίλη, US και αγγειογραφία.	Σύγκριση των 3 μεθόδων με την αγγειογραφία	Οι 3 υπό εξέταση μέθοδοι αποτελούν είναι αξιόπιστες στη διάγνωση της RVD αλλά η PPV του ραδιενεργού νεφρογράμματος με καπτοπρίλη υπερτερεί του κλασικού νεφρογράμματος.	Η ευαισθησία και ειδικότητα της US μέσω του δείκτη PI υπολογίστηκε σε 75% και 76% αντίστοιχα για RAS \geq 50%. Το ραδιενεργό νεφρόγραμμα με καπτοπρίλη παρουσίαζε ευαισθησία και ειδικότητα 64% και 83% αντίστοιχα.

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDUS:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία AP κοιλίας, RVD: νεφραγγειακή νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέγιστη συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT: PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, FMD: ινομυϊκή δυσπλασία, ARAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας, EDV:τελοδιαστολική ταχύτητα ροής, CEUS: έγχρωμης υπερηχογραφίας Doppler με χρήση σκιαστικού μέσου, TRAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας ασθενών με μεταμόσχευση νεφρών

Πίνακας 9. Μελέτες μειωμένης διαγνωστικής ακρίβειας της Υπερηχογραφίας & ανάδειξη περιορισμών

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Lucas et al	1996	Australia	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	53 υπερτασικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση των ενδοεφρικών φασματικών κυματομορφών ως μεθόδου διάγνωσης σημαντικής RAS \geq 60%	Η ευαισθησία και ειδικότητα της ανάλυσης των ενδοεφρικών κυματομορφών ήταν 68% και 91% αντίστοιχα.	Η χαμηλή ευαισθησία της μεθόδου τη καθιστά ακατάλληλη μέθοδο αναγνώρισης ασθενών με RVD.
Postma et al	1996	Netherlands	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	57 υπερτασικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση του ESP ως διαγνωστικού δείκτη αιμοδυναμικά σημαντικής RAS \geq 50%	Η ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου υπολογίσθηκε σε 47% και 97% αντίστοιχα.	Η μελέτη του ESP έχει περιορισμένη αξία στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS.
Halpern et al	1998	USA	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	56 ασθενείς με αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη RVD υποβλήθηκαν σε US της κύριας και των τμηματικών νεφρικών αρτηριών και CTA	Αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας 2 US μεθόδων μεταξύ τους και με την CTA απεικόνιση, σε σχέση με την εκλεκτική αρτηριογραφία	Η CTA παρουσίαζε την υψηλότερη ευαισθησία(96%) σε σχέση με την US απεικόνιση της κύριας νεφρικής(63%) ή των τμηματικών νεφρικών αρτηριών(33%). Η ειδικότητα όμως των δύο μεθόδων ήταν συγκρίσιμη 88% και 89% αντίστοιχα	Η CTA υπερέχει της US σε διαγνωστική ακρίβεια. Η US απεικόνιση της κύριας νεφρικής αρτηρίας υπερέχει σε διαγνωστική ακρίβεια σε σχέση με την απεικόνιση των τμηματικών κλάδων της.
de Hann et al	2002	Netherlands	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	78 υπερτασικοί ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία RVD υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση της US vs αγγειογραφία στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS \geq 50%. Διαγνωστικά κριτήρια σημαντικής RAS ορίστηκαν PSV \geq 180cm/sec και RAR \geq 3,5	Η ευαισθησία και η ειδικότητα συνολικά της US ήταν 50% και 91,3% αντίστοιχα. Η US δεν αναγνώρισε καμία υπεράριθμη νεφρική αρτηρία σε αυτή τη σειρά ασθενών.	Η διαγνωστική ακρίβεια της US είναι περιορισμένη σε αυτή τη σειρά ασθενών αναφορικά με την ικανότητά της να αναγνωρίζει την αιμοδυναμικά σημαντική RAS. Η μείωση των τιμών των διαγνωστικών κριτηρίων βελτιώνει την ικανότητα αναγνώρισης της RVD αλλά με τίμημα τη σημαντική αύξηση των ψευδών θετικών αποτελεσμάτων.
Li et al	2008	China	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	81 ασθενείς με υποψία RVD υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφία	Αξιολόγηση διαγνωστικής ακρίβειας 5 US παραμέτρων στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS \geq 50% σε σχέση με την αγγειογραφία. Παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν: PSV \geq 170cm/sec,RAR \geq 2,3, Renal-Renal Ratio(RRR), Renal-Segmental Ratio(RSR), Renal-Interlobar Ratio(RIR).	Η διαγνωστική ακρίβεια των παραμέτρων PSV, RSR και RIR ήταν ικανοποιητική στη διάγνωση RAS \geq 50% σε αντίθεση με την ευαισθησία των παραμέτρων RAR και RRR.	Η διαγνωστική ακρίβεια του RAR είναι περιορισμένη αφού εξαρτάται από τις PSV στην αορτή και την κύρια νεφρική αρτηρία. Αντίθετα οι post-PSV ratios ελάχιστα επηρεάζονται από την PSV στην κοιλιακή αορτή.

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDUS:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία αριστεράς κοιλίας, RVD: νεφρογενική νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέγιστη συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT:, PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, FMD: ινομυϊκή δυσπλασία, ARAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας, EDV:τελοδιαστολική ταχύτητα ροής, CEUS: έγχρωμη υπερηχογραφία Doppler με χρήση σκιαγραφικού μέσου, TRAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας ασθενών με μεταμόσχευση νεφρών

Πίνακας 10. Συγκριτική Αξιολόγηση της CDUS & της CTA

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Helenon et al	1995	France	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	96 ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία RVD αξιολογήθηκαν με US, αγγειογραφικά και με CTA.	Μελέτη US παραμέτρων στην RVD και η διαγνωστική τους ακρίβεια σε σχέση με την CTA και την αγγειογραφία	Η ευαισθησία και η ειδικότητα της Color Doppler US στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS ήταν 89% και 99% αντίστοιχα. Κριτήρια αιμοδυναμικά σημαντικής RAS αναδείχθηκαν η παρουσία υψηλής PSV, η παρουσία μεταστενωτικής διεύρυνσης του φάσματος της κυματομορφής και η τυρβώδης ροή ή η αναστροφή της ροής καθώς και διαταραχές σχετιζόμενες με το φαινόμενο tardus-parvus	Η μελέτη έμμεσων US κριτηρίων σχετίζεται συχνά με σφάλματα, αφού η παρουσία βιτών επικουρικών ή υπεράριθμων πολικών νεφρικών αρτηριών ή ακόμη και η ανάπτυξη ικανού παράπλευρου δικτύου μπορεί να συγκαλύψει μία αιμοδυναμικά σημαντική RAS της κύριας νεφρικής αρτηρίας. Επομένως, η διάγνωση RAS δεν μπορεί να βασιστεί αποκλειστικά στα έμμεσα υπερηχογραφικά κριτήρια.
Salveti et al	1996	Italy	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	316 ασθενείς με ΑΥ και αγγειογραφικά αποδεδειγμένη RAS υποβλήθηκαν σε DDUS & σπινθηρογραφικό έλεγχο	Καταγράφηκαν: 1) Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με RVH, 2) Ευαισθησία, ειδικότητα και PPV, NPV της υπερηχογραφίας στη διάγνωση RAS, 3) Ευαισθησία & ειδικότητα ραδιενεργού νεφρογράμματος με αναστολή με καπτοπρίλη στην διάγνωση RAS	1) Η DDUS αποτελεί αξιόπιστη δοκιμασία διαλογής/διάγνωσης της RVH, 2) 83,5 % ευαισθησία & 98,7% ειδικότητα του συνδυασμού των PSV, RAR, PI & RI στη διάγνωση της RAS	Πλεονεκτήματα και περιορισμοί του ραδιενεργού νεφρογράμματος, της MRA και της CTA σε σχέση με την DDUS στη διάγνωση RAS
Halpern et al	1998	USA	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	56 ασθενείς με αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη RVD υποβλήθηκαν σε US της κύριας και των τμηματικών νεφρικών αρτηριών και CTA	Αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας 2 US μεθόδων μεταξύ τους και με την CTA απεικόνιση, σε σχέση με την εκλεκτική αρτηριογραφία	Η CTA παρουσίαζε την υψηλότερη ευαισθησία(96%) σε σχέση με την υπερηχογραφική απεικόνιση της κύριας νεφρικής(63%) ή των τμηματικών νεφρικών αρτηριών(33%). Η ειδικότητα όμως των δύο μεθόδων ήταν συγκρίσιμη 88% και 89% αντίστοιχα	Η CTA υπερέχει της US σε διαγνωστική ακρίβεια. Η US της κύριας νεφρικής αρτηρίας υπερέχει σε διαγνωστική ακρίβεια σε σχέση με την απεικόνιση των τμηματικών κλάδων της.
Rountas et al	2007	Greece	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	58 ασθενείς με υποψία RVH υποβλήθηκαν σε US,CTA,MRA και αγγειογραφία	Αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας 3 μεθόδων στην αναγνώριση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS≥ 50% σε σχέση με την αγγειογραφία. Υπερηχογραφικά κριτήρια σημαντικής RAS θεωρήθηκαν: PSV≥200cm/sec, RAR≥3, AT≥0,07sec και η παρουσία του φαινομένου tardus-parvus	Η ευαισθησία και η ειδικότητα της υπερηχογραφίας ήταν 75% και 89,6% αντίστοιχα. Η CTA παρουσίαζε ευαισθησία και ειδικότητα 94% και 93% αντίστοιχα ενώ η MRA 90% ΚΑΙ 94,1% αντίστοιχα.	Η υπερηχογραφία προτείνεται ως διαγνωστικό εργαλείο διαλογής ασθενών με υποψία RVH ενώ η διενέργεια CTA ή MRA ως δεύτερο βήμα διαγνωστικής προσπέλασης παρά το γεγονός ότι καμία μέθοδος δεν ανέδειξε τις πολικές νεφρικές αρτηρίες
Bardelli et al	2019	Italy	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	226 ασθενείς με κλινική υποψία RVD υποβλήθηκαν σε US, CTA, MRA και ECG	Αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας της υπερηχογραφίας σε σχέση με την CTA και MRA στην αναζήτηση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS≥ 50%. Αξιολογήθηκε ο δείκτης AImax: maximal acceleration of flow in early systole/PSV in the interlobar arteries.	AImax=6,2±2,9sec ⁻¹ στις περιοχές με στένωση και AImax=13,4±3,5sec ⁻¹ στις φυσιολογικές νεφρικές αρτηρίες. Η ευαισθησία η ειδικότητα, η NPV και η PPV ήταν 97%,94%,99% και 55% αντίστοιχα.	US υπερηχογραφικών ευρημάτων συμβατών με RAS και χαμηλής PPV

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDUS:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία αριστεράς κοιλίας, RVD: νεφροαγγειακή νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέγιστη συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT.: PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία

Πίνακας 11. Συγκριτική Αξιολόγηση της CDUS και της MRA

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Strotzer et al	1995	Germany	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	55 ασθενείς με ΑΥ διερευνήθηκαν με MRA, US και αγγειογραφία	Σύγκριση διαγνωστικής ακρίβειας των δύο μεθόδων με την αγγειογραφία για αιμοδυναμικά σημαντική RAS \geq 60%	Η ειδικότητα των δύο μεθόδων υπολογίσθηκε σε 90% και 85% αντίστοιχα.	Η MRA αναγνώρισε το 47% των στενώσεων που αφορούσαν επικουρικές νεφρικές αρτηρίες ενώ με την US δεν αναγνωρίστηκε καμία RAS επικουρικών νεφρικών αρτηριών.
Salvetti et al	1996	Italy	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	316 ασθενείς με ΑΥ και αγγειογραφικά αποδεδειγμένη RAS υποβλήθηκαν σε DDUS & σπινθηρογραφικό έλεγχο	Καταγραφή: 1) Κλινικών χαρακτηριστικών ασθενών με RVH, 2) Ευαισθησίας, ειδικότητας και PPV, NPV της US στη διάγνωση RAS, 3) Ευαισθησίας & ειδικότητας ραδιενεργού νεφρογράμματος MAG3 με αναστολή με καπτοπρίλη στην διάγνωση RAS	1) Η DDUS αποτελεί αξιόπιστη δοκιμασία διαλογής/διάγνωσης της RVH, 2) 83,5 % ευαισθησία & 98,7% ειδικότητα του συνδυασμού των PSV, RAR, PI & RI στη διάγνωση της RAS	Πλεονεκτήματα και περιορισμοί του ραδιενεργού νεφρογράμματος, της MRA και της CTA σε σχέση με την DDUS στη διάγνωση RAS
Leung et al	1999	Switzerland	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	89 ασθενείς με κλινική υποψία RVH υποβλήθηκαν σε US και MRA. 60 ασθενείς διερευνήθηκαν με αγγειογραφία	Σύγκριση US και MRA στην αντίχρευση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS $>$ 60% vs αγγειογραφία. US κριτήρια σημαντικής RAS: παθολογικές φασματικές κυματομορφές κύριας νεφρικής αρτηρίας και ο δείκτης RAR \geq 3,5	Η ευαισθησία και η ειδικότητα της MRA ήταν 90% και 86% αντίστοιχα ενώ της US 81% και 87%.	Η MRA αναγνώρισε στο 96% την παρουσία επικουρικών νεφρικών αρτηριών ενώ η US στο 5% και επομένως υπερέχει αυτής, ενώ ταυτόχρονα υπερέχει στη διάγνωση ARAS. Η ευαισθησία της MRA αυξάνεται στο 97% επί αποκλεισμού ασθενών με FMD ενώ η US παρέχει πληροφορίες σχετικά με τις λειτουργικές αιμοδυναμικές μεταβολές επί RAS ή FMD.
Cobelli et al	2000	Italy	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	45 ασθενείς με κλινική υποψία RVH υποβλήθηκαν σε US, MRA και αγγειογραφία	Σύγκριση διαγνωστικής ακρίβειας των 2 μεθόδων με την αγγειογραφία για RAS \geq 50%. US παράμετροι που αξιολογήθηκαν: PSV $>$ 200cm/sec και AT $>$ 0,07sec, φαινόμενο parvus-tandus	Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια της MRA ήταν 100%, 93% και 95% αντίστοιχα ενώ της US 79%,93% και 89%.	Η MRA παρουσιάζει υψηλότερη ευαισθησία και διαγνωστική ακρίβεια σε σχέση με την US στην ανάδειξη αιμοδυναμικά σημαντικής RAS και επιπλέον αναδεικνύει την παρουσία στενώσεων σε επικουρικές νεφρικές αρτηρίες.
Voiculescu	2001	Germany	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	36 ασθενείς με υποψία RVD υποβλήθηκαν σε MRA, US και εκλεκτική αγγειογραφία	Αξιολόγηση της MRA και της US σε σχέση με την εκλεκτική αρτηριογραφία, στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS \geq 60%. US κριτήρια αιμοδυναμικά σημαντικής RAS ορίστηκαν: PSV \geq 200cm/sec και dRI \geq 0,05	Η MRA και η US παρουσιάζουν ευαισθησία 96% και 86% και ειδικότητα 96% και 89% αντίστοιχα.	Οι δύο μέθοδοι εμφανίζουν συγκρίσιμη διαγνωστική ακρίβεια και αποτελούν αξιόπιστα εργαλεία διαλογής ασθενών με υποψία RVH.
Argalia et al	2004	Italy	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	51 ασθενείς με κλινική υποψία RVH υποβλήθηκαν σε US πριν και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, MRA και αγγειογραφία	Αξιολόγηση 2 US τεχνικών και της MRA με την αγγειογραφία	Η ευαισθησία και η ειδικότητα της συμβατικής US ήταν 75% και 79,1% αντίστοιχα. Η εμπλουτισμένη με σκιαγραφικό US παρουσίαζε ευαισθησία 100% και ειδικότητα 87,5% ενώ η MRA 100% και 91,6% αντίστοιχα.	Η διαγνωστική ακρίβεια της MRA υπερέχει σημαντικά της συμβατικής US, ο εμπλουτισμός της οποίας με σκιαγραφικό μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ευαισθησία και την ειδικότητά της, σε επίπεδα συγκρίσιμα με αυτά της MRA απεικόνισης.
Rountas et al	2007	Greece	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	58 ασθενείς με υποψία RVH υποβλήθηκαν σε US,CTA,MRA και αγγειογραφία	Αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας 3 μεθόδων στην αναγνώριση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS \geq 50% σε σχέση με την αγγειογραφία. US κριτήρια σημαντικής RAS θεωρήθηκαν: PSV \geq 200cm/sec, RAR \geq 3, AT \geq 0,07sec και η παρουσία του φαινομένου tardus-parvus	Η ευαισθησία και η ειδικότητα της US ήταν 75% και 89,6% αντίστοιχα. Η CTA παρουσίαζε ευαισθησία και ειδικότητα 94% και 93% αντίστοιχα ενώ η MRA 90% και 94,1% αντίστοιχα.	Η US προτείνεται ως διαγνωστικό εργαλείο διαλογής ασθενών με υποψία RVH ενώ η διενέργεια CTA ή MRA ως δεύτερο βήμα διαγνωστικής προσπέλασης. Καμία μέθοδος δεν ανέδειξε τις πολικές νεφρικές αρτηρίες

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDUS:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία αριστεράς κοιλίας, RVD: νεφραρχειακή νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέγιστη συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT: PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, FMD: ινομυϊκή δυσπλασία, ARAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας

Πίνακας 11. Συγκριτική Αξιολόγηση της CDUS και της MRA

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Bardelli et al	2019	Italy	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	226 ασθενείς με κλινική υποψία RVD υποβλήθηκαν σε US, CTA, MRA και ηχοκαρδιογραφία	Αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας της US σε σχέση με την CTA και MRA στην αναζήτηση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS \geq 50%. Αξιολογήθηκε ο δείκτης ΔI_{max} : maximal acceleration of flow in early systole/PSV in the interlobar arteries.	$\Delta I_{max}=6,2\pm 2,9\text{sec}^{-1}$ στις περιοχές με στένωση και $\Delta I_{max}=13,4\pm 3,5\text{sec}^{-1}$ στις φυσιολογικές νεφρικές αρτηρίες. Η ευαισθησία η ειδικότητα, η NPV και η PPV ήταν 97%,94%,99% και 55% αντίστοιχα.	Η ECG ανέδειξε ότι οι βαλβιδικές και μη βαλβιδικές παθήσεις της αορτής αποτελούν σημαντική αιτία ψευδώς θετικών USευρημάτων συμβατών με RAS και χαμηλής PPV

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDUS:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία αριστεράς κοιλίας, RVD: νεφραγγειακή νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέγιστη συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT:, PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, FMD: ινομυϊκή δυσπλασία, ARAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας

Πίνακας 12. Συγκριτική Αξιολόγηση της CDUS και του ραδιενεργού νεφρογράμματος

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Kletter et al	1990	Austria	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	24 ασθενείς με αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη RAS υποβλήθηκαν σε ραδιενεργό νεφρόγραμμα με καπτοπρίλη και US	Αξιολόγηση ραδιενεργού νεφρογράμματος & US vs αγγειογραφίας στη διάγνωση της RVH. Κριτήρια αιμοδυναμικά σημαντικής RAS: μεταβολή της μέγιστης συστολικής συχνότητας (peak systolic frequency swift) $\geq 4\text{MHz}$ & η φασματική διεύρυνση της κυματομορφής με παρουσία στροβιλώδους ροής	Το ραδιενεργό νεφρόγραμμα με καπτοπρίλη υπερέχει σε ευαισθησία, ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια της US στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS.	Η υπερηχογραφία δεν προτείνεται ως εξέταση διαλογής ασθενών με ΑΥ προς αποκλεισμό RVH, εξαιτίας των δυσκολιών που ανακύπτουν στην απεικόνιση της νεφρικής αρτηρίας ή επαικουρικών και υπεράριθμων νεφρικών αρτηριών. Η ευαισθησία της US αυξάνεται όταν είναι εφικτή η απεικόνιση της νεφρικής αρτηρίας και επί αιμοδυναμικά σημαντικής RAS.
Dondi et al	1992	Italy	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	63 ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία RVH υποβλήθηκαν σε US, σπληντογραφικό έλεγχο με καπτοπρίλη και αγγειογραφία	Αξιολόγηση διαγνωστικής ακρίβειας των δύο μεθόδων σε σχέση με την αγγειογραφία.	Το ραδιενεργό νεφρόγραμμα με καπτοπρίλη παρουσίαζε ευαισθησία και ειδικότητα 90% και 94% αντίστοιχα για στενώσεις $\geq 50\%$ ενώ η US 85% και 78% αντίστοιχα.	Η US για οποιοδήποτε βαθμού RAS παρουσίαζε ευαισθησία 79% έναντι 64% του ραδιενεργού νεφρογράμματος με καπτοπρίλη.
Miralles et al	1993	Spain	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	46 υπερτασικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε US, προσδιορισμό της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος, ραδιενεργό νεφρόγραμμα με και χωρίς καπτοπρίλη και αγγειογραφία	Αξιολόγηση των 5 μεθόδων διάγνωσης αιμοδυναμικά σημαντικής RAS $\geq 60\%$. Διαγνωστικά US κριτήρια RAS: $PSV \geq 210\text{cm/sec}$ και $RAR \geq 3,5$.	Η ευαισθησία και ειδικότητα της US υπολογίστηκε σε 89,5% και 90,7% αντίστοιχα.	Οι δείκτες PSV και RAR αποτελούν αξιόπιστους US δείκτες διάγνωσης αιμοδυναμικά σημαντικής RAS.
Pedersen et al	1996	Denmark	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	131 ασθενείς με υποψία RVH διερευνήθηκαν με ραδιενεργό νεφρόγραμμα, νεφρόγραμμα με καπτοπρίλη, US και αγγειογραφία.	Σύγκριση των 3 μεθόδων με την αγγειογραφία	Οι 3 υπό εξέταση μέθοδοι είναι αξιόπιστες στη διάγνωση της RVD αλλά η PPV του ραδιενεργού νεφρογράμματος με καπτοπρίλη υπερτερεί του κλασικού νεφρογράμματος.	Η ευαισθησία και ειδικότητα της υπερηχογραφίας μέσω του δείκτη PI υπολογίστηκε σε 75% και 76% αντίστοιχα για RAS $\geq 50\%$. Το ραδιενεργό νεφρόγραμμα με καπτοπρίλη παρουσίαζε ευαισθησία και ειδικότητα 64% και 83% αντίστοιχα.
Handa et al	1998	Japan	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	20 υπερτασικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε ραδιενεργό νεφρόγραμμα, US και αγγειογραφικό έλεγχο. Συγκρίθηκαν με 11 νορμοτασικούς ασθενείς.	US δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν AI, AT και Acceleration time ratio για την αναγνώριση RAS $\geq 50\%$	Η διαγνωστική ακρίβεια, ευαισθησία και ειδικότητα της υπερηχογραφίας ήταν 95%, 100% και 93% αντίστοιχα. Η διαγνωστική ακρίβεια του νεφρογράμματος ήταν 80%.	Ο δείκτης AI παρουσίαζε σημαντική συσχέτιση με τη βαρύτητα της RAS.

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDUS:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία αριστεράς κοιλίας, RVD: νεφρογενετική νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέγιστη συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT:, PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία.

Πίνακας 12. Συγκριτική Αξιολόγηση της CDUS και του ραδιενεργού νεφρογράμματος

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Coen et al	1998	Italy	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	133 ασθενείς με ΑΥ ή/και ΧΝΝ αγνώστου αιτιολογίας, ηλικία > 50 ετών, υποβλήθηκαν σε US ή/και σπινθηρογραφικό έλεγχο. Ακολούθως, επί θετικών ευρημάτων διενεργήθηκε επιβεβαιωτική αγγειογραφία	Αξιολόγηση της US και του σπινθηρογραφικού ελέγχου στη διάγνωση της RVD.	Η US ανέδειξε σε ποσοστό 100% την παρουσία RVD σε αντίθεση με το ραδιενεργό νεφρόγραμμα. Η παρουσία αιμοδυναμικά σημαντικής RAS συσχετίστηκε με την ηλικία και το βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, όπως και τον αριθμό των χορηγούμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων.	Η RVD αποτελεί σημαντική αιτία ΧΝΝ και ανθεκτικής υπέρτασης σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας.
Johansson et al	2000	Sweden	Κλινική μελέτη	121 ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία RVH υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφία. 98 εξ' αυτών υποβλήθηκαν σε σπινθηρογραφικό έλεγχο με καπτοπρίλη.	Αξιολόγηση της ευαισθησίας, της ειδικότητας και των προγνωστικών τιμών της US, του σπινθηρογραφικού ελέγχου ή του συνδυασμού τους στη διάγνωση της RVD vs αγγειογραφία. US κριτήρια που αξιολογήθηκαν: PI και η acceleration of the blood flow velocity during early systole.	Η US και το ραδιενεργό νεφρόγραμμα με καπτοπρίλη σχετίζονται με υψηλή ειδικότητα και NPV στη διάγνωση της RVD. Η ευαισθησία και η PPV της US υπερτερούν συγκριτικά με τον σπινθηρογραφικό έλεγχο ενώ ο συνδυασμός των δύο μεθόδων μπορεί να αυξήσει περαιτέρω την ευαισθησία αφήνοντας ανεπιρέαστη την ειδικότητα.	Η US προτείνεται ως μέθοδος διαλογής υπερτασικών ασθενών με ισχυρή κλινική υποψία RVD σε σχέση με την διενέργεια σπινθηρογραφικού ελέγχου, δοθέντος ότι αποτελεί εύκολα προσβάσιμη τεχνική χαμηλού κόστους.

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDU:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία αριστεράς κοιλίας, RVD: νεφραγγειακή νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέγιστη συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT:, PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία

Πίνακας 13. Συγκριτική Αξιολόγηση της CDUS και της CEUS

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Missouris et al	1996	UK	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	21 ασθενείς με επιβεβαιωμένη αγγειογραφικά RAS υποβλήθηκαν σε US πριν και μετά την έγχυση σκιαγραφικού	Αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας 2 US μεθόδων σε σχέση με την αγγειογραφία στην αναγνώριση RAS \geq 60%. Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν: PSV, EDV, AT και AI.	Η ευαισθησία και η ειδικότητα της συμβατικής US ήταν 85% και 79% αντίστοιχα, αλλά μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού αυξήθηκε σε 94% και 88% αντίστοιχα.	Η εφαρμογή της CEUS βελτιώνει τη διαγνωστική ακρίβεια της συμβατικής US, μειώνει κατά 50% το χρόνο εξέτασης και παρέχει ποιοτικά ανώτερες ενδονεφρικές φασματικές κυματομορφές.
Claudon et al	2000	France	Πολυκεντρική Κλινική Μελέτη	198 ασθενείς με κλινική υποψία RVH διερευνήθηκαν με US, CEUS και εκλεκτική αγγειογραφία	Αξιολόγηση των 2 μεθόδων vs αγγειογραφία στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS \geq 50%. Υπερηχογραφικοί παράμετροι που μελετήθηκαν: PSV και RAR	Η CEUS αναδείχθηκε αποτελεσματική μέθοδος στη διάγνωση RAS στο 83% ενώ η κλασική US στο 63,9%. Η ευαισθησία και ειδικότητα της CEUS υπολογίστηκε σε 83,7% και 83,6% ενώ της συμβατικής US σε 80% και 80,8% αντίστοιχα.	Η εφαρμογή της CEUS καθιστά εφικτή την απεικόνιση υπεράριθμων ή επικουρικών νεφρικών αρτηριών με RAS σε ποσοστό 40,8% σε αντίθεση με τη κλασική US
Lacourciere et al	2002	Canada	Κλινική μελέτη	78 ασθενείς με ΑΥ και πιθανή RVD	Μελέτη 3 διαγνωστικών μεθόδων: US, CEUS και ραδιενεργού νεφρογράμματος με καπτοπρίλη	Η CEUS υπερέχει διαγνωστικά της απλής US και του δυναμικού νεφρογράμματος με καπτοπρίλη	Προτείνεται η χρήση CEUS ως μέθοδος διαλογής υπερτασικών ασθενών με ισχυρή υποψία RAS
Blebea et al	2003	USA	Κλινική Μελέτη	22 ασθενείς με κλινική υποψία RVD υποβλήθηκαν σε US χωρίς και με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού καθώς και σε αγγειογραφία	Αξιολόγηση διαγνωστικής ακρίβειας της US πριν και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού σε σχέση με την αγγειογραφία. Διαγνωστικά κριτήρια σημαντικής RAS \geq 50%: ανάλυση των φασματικών κυματομορφών, PSV \geq 180cm/sec και RAR \geq 3,5	Η διαγνωστική ακρίβεια της κλασικής US ήταν 50% ενώ της CEUS 75%.	Η CEUS απεικόνισε 5 από τις 7 νεφρικές αρτηρίες που δεν απεικονίστηκαν με την κλασική US. Η αύξηση των μέγιστων συστολικών ταχυτήτων σε στενωμένα και μη στενωμένα αγγεία δεν ήταν στατιστικά σημαντική.
Argalia et al	2004	Italy	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	51 ασθενείς με κλινική υποψία RVH υποβλήθηκαν σε US έλεγχο πριν και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, MRA και αγγειογραφία	Αξιολόγηση 2 US τεχνικών και της MRA με την αγγειογραφία	Η ευαισθησία και η ειδικότητα της συμβατικής US ήταν 75% και 79,1% αντίστοιχα. Η CEUS παρουσίαζε ευαισθησία 100% και ειδικότητα 87,5% ενώ η MRA 100% και 91,6% αντίστοιχα.	Η διαγνωστική ακρίβεια της MRA υπερέχει σημαντικά της συμβατικής US, ο εμπλουτισμός της οποίας με σκιαγραφικό μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ευαισθησία και την ειδικότητά της, σε επίπεδα συγκρίσιμα με αυτά της MRA απεικόνισης.
Teixeira et al	2004	Brazil	Κλινική μελέτη	31 ασθενείς με κλινική υποψία RVH. Οι 18 από αυτούς είχαν αγγειογραφικά σημαντική ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη RAS. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε US και CEUS.	Αξιολόγηση της ευαισθησίας, της ειδικότητας και των προγνωστικής αξίας των κλασικών US διαγνωστικών κριτηρίων RAS σε σχέση με τη CEUS. Διαγνωστικά κριτήρια αιμοδυναμικά σημαντικής RAS: PSV \geq 150cm/sec, RAR \geq 3 και RI \geq 0,8	Σε ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία RVH η ευαισθησία και ειδικότητα του US εξαρτάται από το διαγνωστικό κριτήριο που εξετάζεται. Η CEUS βελτιώνει μόνο την ειδικότητα του RAR και αφήνει αμετάβλητη την ευαισθησία όλων των άλλων δεικτών.	Η ευαισθησία και ειδικότητα της US εξαρτώνται από το διαγνωστικό κριτήριο που μελετάται και η διενέργεια CEUS επηρεάζει μόνο την ειδικότητα του κριτηρίου RAR και επιφέρει μείωση κατά 20% του χρόνου μελέτης των νεφρικών αρτηριών
Ciccione et al	2011	Italy	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	120 ασθενείς με ΑΥ υποβλήθηκαν σε Doppler US και CEUS. 40 από αυτούς υποβλήθηκαν σε επιβεβαιωτικό αγγειογραφικό έλεγχο.	Αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας της CEUS σε σχέση με την κλασική Doppler US και την αγγειογραφία στην αναγνώριση RAS	Η Doppler US αναγνώρισε 33 από τις 38 RAS. Η CEUS αναγνώρισε 38 RAS όπως και η εκλεκτική αρτηριογραφία.	Η CEUS υπερέχει της κλασικής US σε διαγνωστική ακρίβεια και εμφανίζει παρόμοια ευαισθησία και ειδικότητα με την αγγειογραφία

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDUS:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία αριστεράς κοιλίας, RVD: νεφρογενική νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέριση συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT: PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, FMD: ινομική δυσπλασία, ARAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας, EDV:τελοδιαστολική ταχύτητα ροής, CEUS: έγχρωμης υπερηχογραφίας Doppler με χρήση σκιαγραφικού μέσου

Πίνακας 13. Συγκριτική Αξιολόγηση της CDUS και της CEUS

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Song et al	2020	China	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	198 ασθενείς με ή χωρίς RAS επιβεβαιωμένης αγγειογραφικά υποβλήθηκαν σε CEUS καρωτίδων	Διερεύνηση της συσχέτισης της ενδοπλακτικής νεοαγγειογένεσης στις αθηρωματικές βλάβες των καρωτίδων(IPN) με την αθηροσκληρωτική RAS σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία	Η βαρύτητα της ενδοπλακτικής νεοαγγειογένεσης στις αθηρωματικές πλάκες των καρωτίδων αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό παράγοντα σοβαρής RAS αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας	Η CEUS αξιολόγηση των καρωτίδων αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο αναζήτησης και σταδιοποίησης της RAS λόγω αθηροσκλήρωσης
Cui et al	2020	China	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	63 ασθενείς με υποψία RVD υποβλήθηκαν σε CEUS, Doppler U/S και αγγειογραφία	Αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας των 2 US σε σχέση με την αγγειογραφία	Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια της CEUS ήταν 88,9%, 87,8% και 88,5% αντίστοιχα ενώ της Doppler US 74,1% 78% και 75,4% αντίστοιχα	Η CEUS αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο διάγνωσης RAS και σταδιοποίησης της βαρύτητάς της συγκρίσιμη με την αγγειογραφία

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDUS:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία αριστεράς κοιλίας, RVD: νεφραγγειακή νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέγιστη συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT:, PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, FMD: ινομική δυσπλασία, ARAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας, EDV:τελοδιαστολική ταχύτητα ροής, CEUS: έγχρωμη υπερηχογραφία Doppler με χρήση σκιαγραφικού μέσου

Πίνακας 14. Αξιολόγηση του ρόλου της Υπερηχογραφίας σε TRAS

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Snider et al	1989	USA	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	31 μεταμοσχευμένοι ασθενείς με υποψία TRAS υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφικό και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση US vs αγγειογραφίας στην αναγνώριση TRAS. Μελετήθηκαν οι παράμετροι μεταβολής των συχνοτήτων (frequency swift) και η παρουσία στροβιλώδους ροής.	Η ευαισθησία και η ειδικότητα της US ήταν 94,1% και 86,7% αντίστοιχα. Μεταβολή συχνοτήτων ≥ 7.5 kHz και παρουσία τυρβώδους ροής μεταστανωτικά αποτελούν αξιόπιστες παραμέτρους TRAS.	Η US αποτελεί ένα άριστο, μη επεμβατικό διαγνωστικό εργαλείο της TRAS. Συστήνεται η μετα-μεταμοσχευτική παρακολούθηση των ασθενών με US προκειμένου να αναγνωρισθεί έγκαιρα η TRAS.
Grenier	1991	France	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	146 μεταμοσχευμένοι ασθενείς με υποψία TRAS υποβλήθηκαν σε US από τους οποίους οι 44 υποβλήθηκαν σε αγγειογραφία.	Αξιολόγηση της υπερηχογραφίας στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής TRAS.	Η US αναγνώρισε 10 από τις 11 σημαντικές στενώσεις της κύριας νεφρικής αρτηρίας ή των κλάδων της.	Η μελέτη της PSV αποτελεί αξιόπιστο διαγνωστικό κριτήριο TRAS. Η μέση τιμή της PSV υπολογίσθηκε σε 215,2cm/sec σε TRAS ενώ η μέση τιμή της PSV σε φυσιολογικές νεφρικές αρτηρίες νεφρικών μοσχεύματων ήταν 99,2cm/sec.
Maia et al	1992	Brazil	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	14 μεταμοσχευμένοι ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία TRAS υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Αξιολόγηση US vs αγγειογραφίας στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής TRAS. Κριτήρια σημαντικής RAS: PSV>7,5kHz και μεταστενωτική πτώση της PSV σε συνδυασμό με στροβιλώδη ροή	Η ευαισθησία και η ειδικότητα της US ήταν 87,5% και 100% αντίστοιχα. Η συνολική διαγνωστική της ακρίβεια υπολογίσθηκε σε 92,8%	Ο US έλεγχος της νεφρικής αρτηρίας του μοσχεύματος αποτελεί ένα άριστο εργαλείο πρώτης γραμμής στη διερεύνηση μεταμοσχευμένων ασθενών με ισχυρή κλινική υποψία RVH.
Saارين et al	1994	Finland	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	19 μεταμοσχευμένοι ασθενείς με υποψία RVH υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο	Μελέτη των RI και PSV ως US διαγνωστικών δεικτών αιμοδυναμικά σημαντικής TRAS	Η ειδικότητα και η PPV του RI για TRAS \geq 50% ήταν 100%. Η ευαισθησία RI \leq 0,6 ήταν 67%. Η ευαισθησία του δείκτη PSV \geq 200cm/sec ήταν 91%.	Η παρουσία χαμηλού RI \leq 0,6 αποτελεί ισχυρή ένδειξη αιμοδυναμικά σημαντικής TRAS και επιταχούς αγγειοπλαστικής
Hollenbeck et al	1994	Germany	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	93 μεταμοσχευμένοι ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία TRAS υποβλήθηκαν συνολικά σε 86 US και 40 αγγειογραφίες	Αξιολόγηση US vs αγγειογραφία στην αναγνώριση αιμοδυναμικά σημαντικής TRAS. Κριτήρια που μελετήθηκαν: τοπική αύξηση της PSV $\geq 150\%$ σε σχέση με άλλα τιμήματα της νεφρικής αρτηρίας και η παρουσία στροβιλώδους ροής	Η ευαισθησία και η ειδικότητα της US προσδιορίστηκε σε 92% και 96% αντίστοιχα.	Η χρήση των 2 US παραμέτρων αποτελεί αξιόπιστο διαγνωστικό εργαλείο αναγνώρισης αιμοδυναμικά σημαντικής TRAS.
Ghazanfar et al	2011	UK	Κλινική μελέτη	67 μεταμοσχευμένοι ασθενείς με αγγειογραφικά επαβεβαιωμένη TRAS. 44 υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική, 9 σε επέμβαση επαναγγείωσης και 14 αντιμετώπισθηκαν συντηρητικά	Μελέτη αποτελεσματικότητας 3 μεθόδων στην νεφρική επιβίωση του μοσχεύματος και την ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΥ. US κριτήριο αιμοδυναμικά σημαντικής TRAS θεωρήθηκε: PSV \geq 200cm/sec	Η αγγειοπλαστική αποτελεί πολύτιμη μέθοδο αντιμετώπισης της TRAS και συσχετίζεται με τα υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης του, 91% και 86% αντίστοιχα στο 1ο και 5ο έτος παρακολούθησης	Η US παρακολούθηση της νεφρικής αρτηρίας του μοσχεύματος αποτελεί την καλύτερη διαγνωστική μέθοδο ανίχνευσης TRAS. Η πρόωπη αναγνώριση αυτών των ασθενών θα επιτρέψει την έγκαιρη αντιμετώπιση με αγγειοπλαστική και θα παρατείνει σημαντικά την επιβίωση του μοσχεύματος
Pozo et al	2012	Spain	Κλινική μελέτη	13 μεταμοσχευμένοι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση ή/και ΧΝΝ και US ευρήματα TRAS, υποβλήθηκαν σε αγγειογραφία και αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent	Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αγγειοπλαστικής με τοποθέτηση stent στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής ΑΥ και εξέλιξης της νεφρικής βλάβης σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με αιμοδυναμικά σημαντική TRAS	Σταδιακή βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας εντός 3 μηνών από την αγγειοπλαστική και σταθεροποίησή της για χρονικό διάστημα 2 ετών. Βελτίωση της αρτηριακής πίεσης και μείωση του αριθμού των χορηγούμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων στον ίδιο χρόνο παρακολούθησης.	Η αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο αντιμετώπισης της TRAS.

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDU:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία αριστεράς κοιλίας, RVD: νεφραγγειακή νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέγιστη συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, RI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT: PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, FMD: ινομυϊκή δυσπλασία, ARAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας, EDV:τελοδιαστολική ταχύτητα ροής, CEUS: έγχρωμη υπερηχογραφία Doppler με χρήση σκιαγραφικού μέσου, TRAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας ασθενών με μεταμόσχευση νεφρών

Πίνακας 14. Αξιολόγηση του ρόλου της Υπερηχογραφίας σε TRAS

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Grzelak et al	2013	Poland	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	180 μεταμοσχευμένοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε Doppler US και CEUS πρώιμα μετά τη μεταμόσχευση 6 μήνες μετά. 16 υποβλήθηκαν σε CTA ή MRA προς επιβεβαίωση της TRAS.	Αξιολόγηση των 2 US μεθόδων σε σχέση με την CTA ή MRA στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS του μοσχεύματος	Η CEUS παρέχει πολύτιμες πληροφορίες την άμεση μετα-μεταμοσχευτική περίοδο σχετικά με την αιμάτωση του μοσχεύματος	Η CEUS αποτελεί αξιόπιστο συμπληρωματικό εργαλείο της Doppler υπερηχογραφίας στη διάγνωση RAS και αξιολόγησης της βαρύτητας της στένωσης, πρώιμα μετά τη μεταμόσχευση
Pan et al	2017	China	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	78 μεταμοσχευμένοι ασθενείς με υποψία RAS υποβλήθηκαν σε US, CEUS και CTA	Αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας της US και της CEUS σε σχέση με την CTA. Μελετήθηκαν οι παράμετροι: PSV και RSV ratio της κύριας νεφρικής αρτηρίας και τμηματικών ενδονεφρικών κλάδων της.	Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια της CEUS ήταν 92,3%, 92% και 875% αντίστοιχα	Η CEUS υπερέρχει σημαντικά της Doppler υπερηχογραφίας στη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης της νεφρικής αρτηρίας σε μεταμοσχευμένους ασθενείς
Ren et al	2020	China	Κλινική Μελέτη	33 ασθενείς με TRAS υποβλήθηκαν σε επέμβαση επαναμάτωσης με αγγειοπλαστική ή/και τοποθέτηση stent. US Παρακολούθηση σε 0, 1,6,12 μήνες και ακολούθως κάθε	Αξιολόγηση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της αγγειοπλαστικής στην αντιμετώπιση αιμοδυναμικά σημαντικής TRAS \geq 50%. Διαγνωστικά κριτήρια επαναστένωσης θεωρήθηκαν : PSV>2m/sec και dPSV προ- και	Συνολικός ρυθμός επαναστένωσης 6,3%. Απουσία σημαντικών επιπλοκών.	Η αγγειοπλαστική με ή χωρίς stent αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο αντιμετώπισης TRAS. Η US παρακολούθηση αποτελεί την εξέταση εκλογής στην αναζήτηση επαναστένωσης προς αποφυγή διαγνωστικής αγγειογραφίας.
Wang et al	2020	China	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	8 μεταμοσχευμένοι ασθενείς με TRAS υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με ή χωρίς stent	Μελέτη των κλινικών χαρακτηριστικών, των διαγνωστικών μεθόδων και των θεραπευτικών επιλογών της TRAS. US κριτήριο αιμοδυναμικά σημαντικής TRAS θεωρήθηκε RI<0,55.	Μέση τιμή RI=0,49(0,43-0,55). Η ψηφιακή αγγειογραφία επιβεβαίωσε τη στένωση της κύριας ή των τμηματικών της κλάδων.	Η ψηφιακή αγγειογραφία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής διάγνωσης TRAS και διενεργείται στον ίδιο χρόνο με την αγγειοπλαστική. Η US εκτίμηση της στένωσης μέσω του δείκτη RI αποτελεί άριστο εργαλείο διαλογής ασθενών με ανθεκτική υπέρταση ή ανεξήγητη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDUS:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία αριστεράς κοιλίας, RVD: νεφραγγειακή νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέγιστη συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT:, PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, FMD: ινομυϊκή δυσπλασία, ARAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας, EDV:τελοδιαστολική ταχύτητα ροής, CEUS: έγχρωμη υπερηχογραφία Doppler με χρήση σκιαγραφικού μέσου, TRAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας ασθενών με μεταμόσχευση νεφρών

Πίνακας 15. Αξιολόγηση του ρόλου της Υπερηχογραφίας μετά από Αγγειοπλαστική με Stent

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Blum et al	1997	Germany	Κλινική Μελέτη	68 ασθενείς με ανθεκτική RVH υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με stent μετά από αποτυχημένη αγγειοπλαστική.	Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αγγειοπλαστικής με stent στην αντιμετώπιση της RAS. Παρακολούθηση ασθενών με US πριν την επέμβαση, αμέσως μετά και σε 3,6,12 μήνες. Ακολούθως κάθε έτος. Παρ. Αμετροι που αξιολογήθηκαν: PSV, EDV και dRI. Κριτήρια RAS: PSV \geq 2m/sec & dRI> 0,05	60 μήνες μετά την επέμβαση το 84% των ασθενών παρέμειναν ελεύθεροι επαναστενώσεως. Ρυθμός επαναστενώσεως \geq 50% αφορούσε το 11% των ασθενών. Η νεφρική λειτουργία διατηρήθηκε ανεπηρέαστη ή και βελτιώθηκε στη πλειοψηφία. Μακροχρόνια ομαλοποίηση της ΑΥ παρατηρήθηκε σε 11% των ασθενών	Η αγγειοπλαστική με stent είναι τεχνικά εφικτή με ελάχιστες επιπλοκές και άριστα μακροχρόνια αποτελέσματα όσον αφορά τα ποσοστά επαναστενώσεως. Η US παρακολούθηση κρίνεται απαραίτητη προκειμένου να αναγνωρισθούν εγκαίρως ασθενείς με σημαντική επαναστενώση που θα ωφεληθούν από μία νέα επέμβαση.
Kaplan-Pavlovic et al	1998	Slovenia	Κλινική Μελέτη	28 ασθενείς με υποψία RVD υποβλήθηκαν σε US, σπινθηρογράφημα και αγγειογραφία. Αγγειοπλαστική επί αμιοδυναμικά σημαντικής RAS	Αξιολόγηση της US και του σπινθηρογραφήματος στην αναγνώριση αμιοδυναμικά σημαντικής RAS \geq 60% σε σχέση με την αγγειογραφία. Μελέτη της προγνωστικής αξίας κάθε μεθόδου στη βελτίωση της RVH μετά από αγγειοπλαστική.	Η ευαισθησία και ειδικότητα του ραδιενεργού νεφρογράμματος με καίριοπύλη υπολογίστηκε σε 78% και 81% αντίστοιχα. Η ευαισθησία και ειδικότητα της US σε 83% και 81% αντίστοιχα. Η PPV των δύο μεθόδων στη θεραπεία ή βελτίωση της RVH μετά από αγγειοπλαστική ήταν αντίστοιχα 86% και 85%.	Οι δύο μέθοδοι συνιστούν συγκρίσιμες και αξιόπιστες τεχνικές διάγνωσης αμιοδυναμικά σημαντικής RAS \geq 60%. Οι PPV στη θεραπεία της RVH μετά από διαδερμική αγγειοπλαστική είναι υψηλές και συγκρίσιμες για όλες τις μεθόδους.
Stuhrmann et al	1998	Germany	Κλινική μελέτη	44 ασθενείς με αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη RAS υποβλήθηκαν συνολικά σε 68 διαδερμικές αγγειοπλαστικές	Αξιολόγηση των μεταβολών των ενδονεφρικών φασματικών κυματομορφών πριν και μετά την εφαρμογή αγγειοπλαστικής και η συσχέτισή τους με αγγειογραφικά & κλινικά ευρήματα. Παράμετροι που αξιολογήθηκαν: παρουσία ή απουσία ESP, AT & AI.	Σε 51 από τις 60 περιπτώσεις (85%) με μοτίβο tardus-parvus πριν την αγγειοπλαστική, οι φασματικές ενδονεφρικές κυματομορφές ομαλοποιήθηκαν. Απουσία του μοτίβου tardus-parvus πριν την αγγειοπλαστική δεν επέφερε καμία μεταβολή στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης	Η μελέτη των ενδονεφρικών κυματομορφών είναι σημαντική σημαντική RAS (>70%) αφού η παρουσία του φαινομένου tardus-parvus σχετίζεται με επιτυχή ρύθμιση της ΑΥ μετά την αγγειοπλαστική. Η παρουσία μέτριας RAS 50-70% ή η RAS επικουρικής νεφρικής αρτηρίας μπορεί να παραβλεφθεί με την μελέτη μόνο των φασματικών ενδονεφρικών κυματομορφών.
Henry et al	1999	France	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	210 ασθενείς με ανθεκτική ΑΥ ή/και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας υποβλήθηκαν σε DDUS πριν και μετά από διαδερμική τοποθέτηση stent λόγω ανεπιτυχούς αγγειοπλαστικής	1) Αξιολόγηση με DDUS της αγγειοπλαστικής με stent επί αποτυχίας της διαδερμικής αγγειοπλαστικής. Χρήση δεικτών PSV, EDV, RI και dRI (κριτήρια σημαντικής RAS PSV>2m/sec και dRI> 0.5), 2)Επανααξιολόγηση σε 48 ώρες μετά και τον 3ο, 6ο και 12ο μήνα. Εκτοτε κάθε 12 μήνες. U/S κριτήρια επαναστενώσεως η απώλεια της πρόμης συστολικής εγκοπής (notch) και PSV>1.5m/sec.	1) 24 μήνες μετά παρατηρήθηκε επαναστενώση σε ποσοστό 11.4%, 2)60 μήνες μετά παρατηρήθηκε βελτίωση της υπέρτασης σε ποσοστό 61% και της νεφρικής λειτουργίας στο 29%	1) Η αγγειοπλαστική με stent αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο αντιμετώπισης της RVH, εναλλακτική της χειρουργικής, πρωτίτως σε βλάβες που αφορούν την έκφυση της νεφρικής αρτηρίας από την κοιλιακή αορτή, 2) Η US παρακολούθηση των ασθενών αυτών είναι σημαντική δεδομένου ότι η παρουσία επαναστενώσεως μπορεί να είναι κλινικά σιωπηλή
Strecker et al	2000	Germany	Κλινική Μελέτη	34 ασθενείς με ανθεκτική RVH επιβεβαιωμένης αγγειογραφικά υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με stent	Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας της αγγειοπλαστικής με stent στην έκβαση των ασθενών (σε 1 και 3 χρόνια) όσον αφορά το ποσοστό επαναστενώσεως, τη βελτίωση της ΑΥ και της νεφρικής λειτουργίας με US παρακολούθηση.	Η επιτυχής τοποθέτηση stent συσχέτισθηκε με αποκατάσταση της ανθεκτικής ΑΥ στο 77%. Βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας παρατηρήθηκε στο 76% . Διατήρηση της βατότητας του stent με US ή αγγειογραφικά κριτήρια στα 3 χρόνια παρακολούθησης παρατηρήθηκε στο 89,9%	Η US παρακολούθηση της βατότητας της νεφρικής αρτηρίας μετά από επιτυχή αγγειοπλαστική με stent μπορεί να αντικαταστήσει τη κλασική αγγειογραφική απεικόνιση.

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία , DDUS:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία αριστεράς κοιλίας , RVD: νεφραγγειακή νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία , PSV: Ταχύτητα κατά τη μέγιστη συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT:, PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, FMD: ινομυϊκή δυσπλασία, ARAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας, EDV:τελοδιαστολική ταχύτητα ροής, CEUS: έγχρωμης υπερηχογραφίας Doppler με χρήση σκιαγραφικού μέσου, TRAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας ασθενών με μεταμόσχευση νεφρών

Πίνακας 15. Αξιολόγηση του ρόλου της Υπερηχογραφίας μετά από Αγγειοπλαστική με Stent

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Napoli et al	2002	Italy	Κλινική μελέτη	84 ασθενείς υποβλήθηκαν σε US και αγγειογραφικό έλεγχο και ακολούθως επί αιμοδυναμικά σημαντικής RAS αντιμετωπίστηκαν με αγγειοπλαστική και τοποθέτηση stent	Αξιολόγηση διαγνωστικής ακρίβειας της US στην ανίχνευση αιμοδυναμικά σημαντικής RAS πριν και μετά τη διενέργεια αγγειοπλαστικής σε σχέση με την κλασική αγγειογραφία. Αξιολογήθηκαν οι δείκτες: $PSV \geq 180 \text{ cm/sec}$ και $RAR \geq 3,5$ ως κριτήρια αιμοδυναμικά σημαντικής RAS $\geq 60\%$. Παρακολούθηση τους μήνες 0, 1, 3, 6, 12 και ακολούθως κάθε 6 μήνες.	Η ευαισθησία των δεικτών PSV και RAR πριν την αγγειοπλαστική ήταν 93% και η ειδικότητα 92% και 96% αντίστοιχα ενώ μετά την αγγειοπλαστική 90% και 95% ενώ η ειδικότητα 93% και 95% αντίστοιχα.	Η μελέτη των υπερηχογραφικών δεικτών PSV και RAR συνιστά αξιόπιστο διαγνωστικό εργαλείο ανίχνευσης αιμοδυναμικά σημαντικής RAS καθώς και παρακολούθησης της νεφρικής αρτηρίας μετά από αγγειοπλαστική για το ενδεχόμενο επαναστενώσεως.
Coen et al	2004	Italy	Κλινική μελέτη	27 ασθενείς με ετερόπλευρη RAS υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με stent και 19 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά	Μελέτη της επίδρασης της αγγειοπλαστικής με stent στα επίπεδα της ΑΥ, τη νεφρική λειτουργία και την πρωτεинуρία. Υπερηχογραφικά σημαντική RAS $\geq 70\%$. Παρακολούθηση τους μήνες 1,3,6,12 μετά την τοποθέτηση stent.	Η αντιμετώπιση της ετερόπλευρης RAS με τοποθέτηση stent σχετίζεται με ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΥ, σταθεροποίηση ή και βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας του σύστοιχου νεφρού ενώ ο ετερόπλευρος νεφρός παρουσίαζε επιδείνωση της λειτουργίας του, πιθανώς λόγω υπερδύτησης.	Ασθενείς με $RI \geq 0,8$ είναι απίθανο να ωφεληθούν από την παρέμβαση με stent σε αντίθεση με τους υπερτασικούς ασθενείς με $RI \leq 0,8$.
Criado et al	2005	Spain	Κλινική Μελέτη	36 ασθενείς με RAS υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική. US έλεγχος διενεργήθηκε πριν και μετά .	Η αξιολόγηση των US παραμέτρων RI και acceleration ως προγνωστικών δεικτών μετά από επιτυχή αγγειοπλαστική.	Το 55% των ασθενών είχε $RI < 0,8$ πριν την αγγειοπλαστική. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση του δείκτη RI με τη νεφρική επιβίωση. Ασθενείς με χαμηλές τιμές $RI < 0,8$ παρουσίασαν σημαντική βελτίωση της ΑΥ μετά την αγγειοπλαστική.	Ο δείκτης $RI > 0,8$ δεν αποτελεί αξιόπιστη παράμετρο πρόγνωσης της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης μετά από αγγειοπλαστική και δεν αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού επέμβασης επαναγγείωσης
Lekston et al	2008	Poland	Τυχασιοποιημένη κλινική Μελέτη	71 ασθενείς με ανθεκτική RVH αντιμετωπίστηκαν με αγγειοπλαστική ή συνδυασμό της με g-intraluminal brachytherapy	Σύγκριση της επίδρασης των δύο τεχνικών στη νεφρική λειτουργία. Έλεγχος μέσω ενδοαγγειακού υπερήχου	Η αντιμετώπιση της ισχαιμικής νεφροπάθειας με αγγειοπλαστική αποτελεί μέθοδο διάσωσης της νεφρικής λειτουργίας ενώ ο συνδυασμός της με g-intraluminal brachytherapy μπορεί να αποτρέψει επαναστενώση και να εξασφαλίσει μακροπρόθεσμα τη νεφρική επιβίωση	Η εφαρμογή g-transluminal brachytherapy μετά την αγγειοπλαστική αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο αποτροπής της εμφάνισης επαναστενώσεως και ως εκ τούτου διατήρησης ικανοποιητικής νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ισχαιμική νεφροπάθεια λόγω RVH.
Singh et al	2008	USA	Κλινική Μελέτη (RENAISSANCE)	100 ασθενείς με RAS $\geq 70\%$ υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με stent. Παρακολούθηση για 3 έτη	Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αγγειοπλαστικής με stent και της διαγνωστικής ακρίβειας της Doppler US στην αναγνώριση επαναστενώσεως. Αξιολογήθηκαν οι δείκτες RAR,PSV,RRI και η επιμήκης διάμετρος του νεφρού.	Ο ρυθμός επαναστενώσεως σε 9 μήνες ήταν 21,3%. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της US στην αναγνώριση in-stent επαναστενώσεως ήταν 83,3% και 91,7% αντίστοιχα. Ο δείκτης RRI δεν ανέδειξε σημαντικές μεταβολές πριν και μετά την αγγειοπλαστική.	Η υπερηχογραφική παρακολούθηση αποτελεί αξιόπιστο εργαλείο έγκαιρης διάγνωσης της in-stent επαναστενώσεως με διαγνωστική ακρίβεια παρόμοια της αγγειογραφίας. Η μελέτη του δείκτη RRI δεν αποτελεί προγνωστικό δείκτη κλινικής ανταπόκρισης μετά την αγγειοπλαστική.
Mazza et al	2011	Italy	Κλινική μελέτη	18 υπερτασικοί ασθενείς με ετερόπλευρη RAS. 9 υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent και 9 συντηρητικά	Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αγγειοπλαστικής με stent στη ρύθμιση της RVH και της νεφρικής λειτουργίας σε 3 έτη. Η παρακολούθηση της βατότητας μετεγχειρητικά αξιολογήθηκε με US. Καταγράφηκαν οι συστολικές ταχύτητες ροής.	Η διενέργεια αγγειοπλαστικής με stent επιφέρει σημαντική βελτίωση των επιπέδων ΑΥ αλλά όχι και της συνολικής νεφρικής λειτουργίας σε διάστημα 3 ετών από τη πραγματοποίησή της.	Η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ΑΥ και της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης πιθανώς καθιστά επαπαικτική ανάγκη την αντιμετώπιση με αγγειοπλαστική με stent της ετερόπλευρης RAS σε υπερτασικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου.

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDUS:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στενώση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία AP κοιλίας, RVD: νεφραγγειακή νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέγιστη συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, RI: δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT.: PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, FMD: ινομυϊκή δυσπλασία, ARAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας, EDV:τελοδιαστολική ταχύτητα ροής, CEUS: έγχρωμης υπερηχογραφίας Doppler με χρήση σκιαραφικού μέσου, TRAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας ασθενών με μεταμόσχευση νεφρών

Πίνακας 15. Αξιολόγηση του ρόλου της Υπερηχογραφίας μετά από Αγγειοπλαστική με Stent

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Είδος Μελέτης	Αριθμός ασθενών	Σκοπός Μελέτης	Αποτελέσματα	Σχόλια
Jaff et al	2012	USA	Κλινική μελέτη (Hercules study)	202 ασθενείς με ARAS και ανθεκτική ΑΥ υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent	Αξιολόγηση, με US κριτήρια, της επαναστένωσης 9 μήνες μετά από αγγειοπλαστική και της αποτελεσματικότητας της μεθόδου στην ρύθμιση της ΑΥ	Το ποσοστό επαναστένωσης 9 μήνες μετά την αγγειοπλαστική ήταν 10,5% ενώ η μέση τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης μειώθηκε	Η αγγειοπλαστική με stent αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματικό τρόπο αντιμετώπισης της ανθεκτικής ΑΥ σε επιλεγμένους ασθενείς με ARAS
Bruno et al	2014	Italy	Κλινική Μελέτη	168 υπερτασικοί ασθενείς με ετερόπλευρη RAS υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική ή συνδυασμό αγγειοπλαστικής και τοποθέτησης stent	Αξιολόγηση του RI στη στενωτική και την ετερόπλευρη φυσιολογική νεφρική αρτηρία ως προγνωστικού δείκτη εξέλιξης της νεφρικής βλάβης και ρύθμισης της ΑΥ. Υπερηχογραφική παρακολούθηση σε 24 ώρες, 1,3,6 και 12 μήνες μετά την αγγειοπλαστική.	Ο δείκτης RI της φυσιολογικής νεφρικής αρτηρίας αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα εξέλιξης της νεφρικής βλάβης μετά από επιτυχή αγγειοπλαστική ετερόπλευρης RAS. Η παρακολούθηση των μεταβολών του RI δε μπορεί να προβλέψει την επιτυχή αντιμετώπιση της ανθεκτικής ΑΥ.	RI ₂ 0,73 στο νεφρό με απουσία στενωτικής βλάβης αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη δυσμενούς εξέλιξης της νεφρικής λειτουργίας με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, αφού συσχετίζεται με εγκατεστημένη νεφροσκληρίωση.
Chrysant et al	2014	USA	One-arm Κλινική Μελέτη (HERCULES STUDY)	202 ασθενείς με αιμοδυναμικά σημαντική RAS και ανθεκτική ΑΥ που είχαν υποβληθεί σε ανεπιτυχή αγγειοπλαστική	Πρωτεύων καταληκτικό σημείο η επαναστένωση σε 9 μήνες από την τοποθέτηση stent και δευτερεύοντα η επίδραση της αγγειοπλαστικής στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής ΑΥ ή τον αριθμό των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε US μετά την επέμβαση και σε 1,9,24 και 36 μήνες	Η διαδερμική τοποθέτηση stent σε επιλεγμένους ασθενείς με ανθεκτική RVH επιφέρει παραεταμμένη και σημαντική βελτίωση των επιπέδων της συστολικής αρτηριακής πίεσης ενώ ο ρυθμός επαναστένωσης του stent διατηρείται εξαιρετικά χαμηλός.	Η αγγειοπλαστική με διαδερμική τοποθέτηση stent αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία της RAS σε επιλεγμένη ομάδα ασθενών με RVH.
Zeller et al	2017		Πολυκεντρική Τυχαίοποιημένη ή Κλινική Μελέτη (RADAR Study)	86 ασθενείς με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη αιμοδυναμικά σημαντική RAS. 45 από αυτούς αντιμετωπίστηκαν με αγγειοπλαστική με stent και 41 συντηρητικά	Αξιολόγηση της επίδρασης της διαδερμικής αγγειοπλαστικής με stent στη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με αιμοδυναμικά σημαντική RAS σε 3έτη. Η US παρακολούθηση σε 0, 6 και 12 μήνες περιελάμβανε τη καταγραφή των: RA ratio, Maximal systolic flow, RI, AT, Degree of stenosis and pole to pole kidney length	Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μεταβολή του eGFR σε 1 χρόνο παρακολούθησης, μεταξύ της αγγειοπλαστικής με stent και της βέλτιστης συντηρητικής αγωγής	Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της συντηρητικής και επεμβατικής αντιμετώπισης στα σύνθετα καταληκτικά σημεία.
Wang et al	2020	China	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	30 ασθενείς με RAS υποβλήθηκαν σε CEUS πριν και μετά τη διαδερμική τοποθέτηση stent	Μελέτη της νεφρικής παρεγχυματικής αιμάτωσης μέσω CEUS και παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την αγγειοπλαστική μέσω των time-intensity curve(TIC) παραμέτρων	Η CEUS αναδείχθηκε ακριβής μέθοδος αξιολόγησης της νεφρικής παρεγχυματικής αιμάτωσης	Η CEUS αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο αναγνώρισης ασθενών με RAS που θα ωφεληθούν από διαδερμική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Η συνδυαστική μελέτη των TIC παραμέτρων προβλέπει την πιθανότητα βελτίωσης της νεφρικής λειτουργίας μετά αγγειοπλαστική.
Ran et al	2020	China	Συγκριτική Μελέτη Παρατήρησης	21 ασθενείς με σοβαρή RAS υποβλήθηκαν σε CEUS πριν και μετά τη διενέργεια αγγειοπλαστικής με stent	Αξιολόγηση των μεταβολών της αιμάτωσης του νεφρικού φλοιού μέσω CEUS, πριν και μετά την αγγειοπλαστική με stent. Μελετήθηκαν οι παράμετροι TIC, PI, TTP, MTT, curve ascending slope(S) και AUC.	Οι παράμετροι PI, TTP, MTT και S παρουσίασαν σημαντικές διαφορές πριν και μετά την αγγειοπλαστική	Η μελέτη των μεταβολών των TIC παραμέτρων μέσω CEUS αποτελεί πολύτιμο εργαλείο ποσοτικοποίησης των μεταβολών της φλοιικής νεφρικής αιματικής ροής που επιφέρει η αγγειοπλαστική

AY: Αρτηριακή Υπέρταση, US: υπερηχογραφία, CTA:νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία, DDUS:υπερηχογραφία doppler δύο διαστάσεων, ECG: ηχοκαρδιογραφία, AS:στένωση νεφρικής αρτηρίας, RVH: Υπερπλασία AP κοιλίας, RVD: νεφραγγειακή νόσος, MRA: μαγνητική αγγειογραφία, PSV: Ταχύτητα κατά τη μέγιστη συστολή, RAR:νεφρο-αορτικός λόγος, PI:δείκτης παλμικότητας, RI: δείκτης αντίστασης, AT: PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, FMD: ινομυϊκή δυσπλασία, ARAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας, EDV:τελοδιαστολική ταχύτητα ροής, CEUS: έγχρωμη υπερηχογραφία Doppler με χρήση σκιαραφικού μέσου, TRAS: στένωση νεφρικής αρτηρίας ασθενών με μεταμόσχευση νεφρών