



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 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΩΝ ΝΕΦΡΙΚΩΝ
ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΣΤΟΥΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ "**

υπό

ΠΟΥΛΞΕΝΗΣ ΠΑΠΠΑ

Ειδικευόμενης Ακτινοδιαγνωστικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
του Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των αγγειακών
παθήσεων»*

Λάρισα, 2022

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

Γεώργιος Κούβελος, Επ. Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής-Ενδοαγγειακής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Γεώργιος Κούβελος, Επ. Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής-Ενδοαγγειακής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Γρηγόριος Γιαμούζης, Επ. Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Κωνσταντίνος Μακαρίτσης, Αν. Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ

“THE IMPORTANCE OF USING ULTRASOUND FOR THE EXAMINATION OF RENAL ARTERIES IN HYPERTENSIVE PATIENTS”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Κούβελο Γεώργιο για τη διαρκή υποστήριξη και βοήθειά του στην εκπόνηση της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας. Η συνεχής καθοδήγησή του με στην εμπειρία, τις γνώσεις και τις στοχευμένες συμβουλές του, οδήγησε στην επιτυχή ολοκλήρωση της. Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή της αγγειοχειρουργικής κ. Αθανάσιο Δ. Γιαννούκα που με συμπεριέλαβε στο παρόν μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών, καθώς επίσης και όλους τους διδάσκοντες.

Πίνακας περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Περίληψη.....	4
Abstract.....	6
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	8
1.1 Επιπολασμός.....	9
1.2 Αίτια στένωσης νεφρικών αρτηριών.....	11
1.3 Παθοφυσιολογία.....	12
1.4 Έλεγχος στένωσης νεφρικών αρτηριών.....	13
1.5 Βασικές αρχές υπερηχοτομογραφίας.....	14
1.6 Τεχνική της υπερηχογραφικής μελέτης των νεφρικών αρτηριών.....	17

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία.....	19
2.1 Σκοπός.....	19
2.2 Κριτήρια συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας.....	19
2.3 Στρατηγική αναζήτησης.....	20
2.4 Διάγραμμα επιλογής άρθρων.....	21
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα- Συζήτηση.....	22
3.1 Υπερηχογράφημα σε στένωση νεφρικών αρτηριών.....	22
3.2 Διαφορές στις τιμές PSV και RAR.....	31
3.3 Δείκτης RRI	32
3.4 Άλλες τεχνικές απεικόνισης.....	35
3.5 Θεραπεία.....	42
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....	45
Βιβλιογραφία.....	46

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η νεφραγγειακή υπέρταση, είναι το αποτέλεσμα στένωσης της μίας ή και των δύο νεφρικών αρτηριών και προκαλείται κυρίως εξαιτίας της αθηροσκλήρυνσης, είτε πιο σπάνια λόγω ινομυώδους δυσπλασίας. Για τη διερεύνηση των ασθενών που πάσχουν από νεφραγγειακή υπέρταση χρησιμοποιείται το έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα, με το οποίο ανιχνεύεται η στένωση της νεφρικής αρτηρίας αλλά και η αιμοδυναμική επίπτωση της στένωσης αυτής, στο παρέγχυμα του νεφρού.

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να γίνει μία ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας σχετικά με τη χρήση της υπερηχοτομογραφίας στη διερεύνηση των νεφρικών αρτηριών στους υπερτασικούς ασθενείς, μέθοδος η οποία θεωρείται πρώτης γραμμής για τη διάγνωση της υπέρτασης.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Για την εκπόνηση της έρευνας πραγματοποιήθηκε συστηματική ηλεκτρονική ανασκόπηση άρθρων, μελετών, συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων, στην αγγλική γλώσσα στην υπάρχουσα βιβλιογραφία των μηχανών αναζήτησης Pubmed και Medline για τη χρονική περίοδο 2000-2021.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα υπερηχογραφικά διαγνωστικά κριτήρια για την στένωση των νεφρικών αρτηριών χωρίζονται σε άμεσα και έμμεσα. Τα κύρια κριτήρια που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή πράξη για τη διάγνωση στένωσης νεφρικής αρτηρίας, είναι τα άμεσα και περιλαμβάνουν τη μέτρηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας, τον υπολογισμό του λόγου μεταξύ της μέγιστης συστολικής ταχύτητας στη νεφρική αρτηρία και μέγιστης συστολικής ταχύτητας στην αορτή- RAR (Renal to Aorta Ratio) καθώς και το λόγο μεγίστων ταχυτήτων μεταξύ εγγύς και άπω τμήματος της νεφρικής αρτηρίας RRR (Renal Renal Ratio). Τα έμμεσα σημεία στένωσης νεφρικής αρτηρίας προκύπτουν από την ανάλυση της μεταστενωτικής Doppler κυματομορφής η οποία ανιχνεύεται περιφερικά μίας στένωσης >70% και βασίζονται στη λογική ότι μετά από μία σημαντική στένωση προκύπτει επιβράδυνση της ροής. Τα κριτήρια αυτά χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά στις δύσκολες περιπτώσεις που

υπάρχει αμφιβολία στη διάγνωση, μιας και αποδείχθηκε πως έχουν ακρίβεια μόνο για μεγάλου βαθμού στενώσεις.

Το δισδιάστατο υπερηχογράφημα δίνει έμμεσα στοιχεία της νεφραγγειακής νόσου όπως είναι η ασυμμετρία μεταξύ των δύο νεφρών, η λέπτυνση του φλοιού του πάσχοντος νεφρού, η αθηρωμάτωση της κοιλιακής αορτής, η παρουσία ανευρυσματικής νόσου καθώς και η ανώμαλη πορεία των νεφρικών αρτηριών.

Στην διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται ικανοποιητικά αποτελέσματα, όσον αφορά την αξιοπιστία της έγχρωμης υπερηχοτομογραφίας στην διάγνωση των στενώσεων των νεφρικών αρτηριών. Η ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου κυμαίνεται σε ποσοστά από 77%-95,3% και 56%-97% αντίστοιχα.

Επιπροσθέτως, σύγχρονες μελέτες αποδεικνύουν πως το υπερηχογράφημα που συνδυάζει τη χρήση σκιαγραφικών μέσων εμφανίζει 100% ευαισθησία και 87,5% ειδικότητα, γεγονός που το καθιστά εξίσου αξιόλογη διαγνωστική μέθοδο .

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα αποδεικνύεται ένα πολύτιμο εργαλείο για τη διαχείριση των υπερτασικών ασθενών. Αποτελεί μια εξέταση ευρέως διαθέσιμη, μη επεμβατική, χαμηλού κόστους και επαρκής για την ανάδειξη στένωσης νεφρικής αρτηρίας σε υπερτασικούς ασθενείς, η οποία μπορεί να χρησιμοποιείται ως εξέταση πρώτης γραμμής σε ασθενείς που κρίνονται ύποπτοι για νεφραγγειακή υπέρταση. Ακόμη, συμβάλλει στην επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από επαναγγείωση σε περίπτωση στένωσης αλλά και στην παρακολούθηση των ασθενών μετά από αυτήν.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: ‘έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα’, ‘υπέρταση’, ‘στένωση νεφρικών αρτηριών’, ‘υπερηχογραφική διάγνωση’, ‘νεφραγγειακή υπέρταση’ και οι συνδυασμοί τους.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Renal hypertension is caused by renal artery stenosis, mainly due to atherosclerotic factors and rarely due to fibromuscular dysplasia. In order to investigate these patients, researchers use mostly the Color Doppler ultrasound, as it is possible to detect both renal artery stenosis and its hemodynamic effect on the renal parenchyma.

PURPOSE: The purpose of this study is to collect as many data as possible, concerning the use of ultrasound for the detection of renal arteries stenosis in hypertensive patients, a method that is considered to be a first line examination in the algorithm of the secondary hypertension diagnosis.

METHOD: In this review, a systematic review of articles, studies, systematic reviews and meta-analyzes was carried out, focusing on the diagnosis of renal artery stenosis in patients with arterial hypertension. Data from Pubmed and Medline search engines was collected, for the period 2000-2021.

RESULTS: Doppler ultrasound parameters used to define renal artery stenosis are divided into direct and indirect. Direct criteria, which are the main criteria being used in clinical practice, include the measurement of the maximum systolic velocity, the calculation of the RAR (Renal to Aorta Ratio) ratio between the maximum systolic velocity in the renal artery and the maximum systolic velocity in the aorta- as well as the RRR (Renal Renal Ratio) ratio of maximum velocity between proximal and distal parts of the renal artery. The indirect criteria of renal artery stenosis result from the analysis of the Doppler waveform which is detected distally of a >70% narrowing artery and explain the fact that the flow is slowing down after such a significant narrowing. These criteria are used mostly in special difficult cases, as it has been proven to be accurate only for severe stenoses.

It has been proven that Doppler ultrasound has a key role in diagnosing renal arteries stenosis and has shown 77% -95.3% sensitivity and 56% -97% specificity. In addition, CEUS ultrasound

with the use of contrast agents has shown 100% sensitivity and 87.5% specificity, fact that makes it a remarkable diagnostic tool too.

Duplex ultrasound also provides information that predict renal disease, such as a difference in size between the two kidneys, thinning of the cortex of the affected kidney, atherosclerosis of the abdominal aorta, the presence of aneurysmatic disease and abnormal course of renal arteries.

CONCLUSION: Color Doppler ultrasound proves to be a valuable tool for the management and follow up of the hypertensive patients. It is a low-cost, non-invasive, widely available, and sufficient tool for the detection of renal artery stenosis in hypertensive patients, which can be used as a first-line examination in patients with suspected renal hypertension. It also contributes to select a number of patients who will benefit from revascularization in case of stenosis and monitoring patients after treatment.

Key words: ‘Color Doppler ultrasound’, ‘hypertension’, ‘renal arteries stenosis’, ‘ultrasound imaging’, ‘renal hypertension’.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σχέση μεταξύ της αρτηριακής πίεσης και της λειτουργίας των νεφρών, όσον αφορά την παθοφυσιολογία τους, είναι περίπλοκη και αμφίδρομη.[1] Η υψηλή αρτηριακή πίεση προκαλεί προοδευτική βλάβη της νεφρικής λειτουργίας αλλά και αγγειακή ή παρεγγυματική νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να προκαλέσει αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Σύμφωνα με μελέτες, τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μείωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) στο γενικό πληθυσμό, με την επίδραση αυτή να είναι πιο έντονη στους ηλικιωμένους [2]. Ακόμη, η διαταραχή της φυσιολογικής αιμάτωσης των νεφρών λόγω υπάρχουσας στένωσης στις νεφρικές αρτηρίες, προκαλεί τόσο νεφρική δυσλειτουργία, όσο και αύξηση της αρτηριακής πίεσης, μία κατάσταση που ορίζεται ως νεφραγγειακή υπέρταση. Ο υπέρηχος έχει βασικό ρόλο τόσο στην αξιολόγηση των μορφολογικών αλλαγών στη δομή των νεφρών (μέσω Duplex απεικόνισης) αλλά και την ανίχνευση των αλλαγών της νεφρικής και εξωνεφρικής αιμάτωσης (μέσω έγχρωμου Doppler και ενισχυμένης αντίθεσης CEUS), συμβάλλοντας έτσι στην πρόωμη διάγνωση της νεφρικής βλάβης, των οξέων ή χρόνιων νεφροπαθειών και της νεφραγγειακής νόσου σε υπερτασικούς ασθενείς.[3]

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ

Σύμφωνα με μελέτες [4] περισσότερο από το ¼ του ενήλικου πληθυσμού παγκοσμίως (σχεδόν 1 δισεκατομμύριο) έπασχε από αρτηριακή υπέρταση το 2000 και αυτό το ποσοστό υπολογίζεται να ανέλθει στο 29% (1, 56 δισεκατομμύρια) το 2025, με ίση κατανομή στα δύο φύλα. Σε πιο πρόσφατη έρευνα η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται, καθώς το 2010, περίπου 1.39 δισεκατομμύρια ενήλικες είχαν υπέρταση.[5]

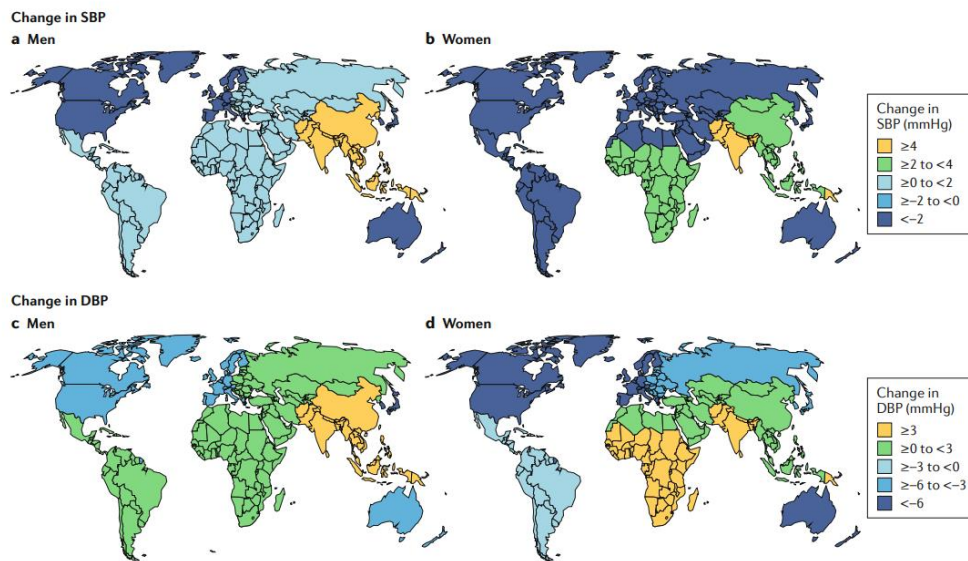


Fig. 1 | Changes in mean estimated blood pressure by world region between 1975 and 2015. a | Change in systolic blood pressure (SBP) in men. b | Change in SBP in women. c | Change in diastolic blood pressure (DBP) in men. d | Change in DBP in women. Data obtained from REF¹.

Εικόνα 1:Αλλαγές στην τιμή της αρτηριακής πίεσης ανά περιοχή, για τη χρονική περίοδο 1975 και 2015.

Ανατύπωση από: Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension.

Στο 90% των περιπτώσεων η αρτηριακή υπέρταση είναι ιδιοπαθής, ενώ στο 10% είναι δευτεροπαθής. Η πιθανότητα ανεύρεσης δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι μεγαλύτερη σε νεότερα άτομα (συνήθως γυναίκες <40 ετών). Συνηθέστερο αίτιο δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι η στένωση των νεφρικών αρτηριών, κατάσταση που χαρακτηρίζεται ως νεφραγγειακή υπέρταση και αποτελεί το αίτιο σε ποσοστό 1-5% των υπερτασικών.[6]

Η στένωση των νεφρικών αρτηριών βρέθηκε πως αποτελεί το 5,8% των περιπτώσεων δευτεροπαθούς υπέρτασης.[7]

Οι τρεις πιο σημαντικές αιτίες στένωσης των νεφρικών αρτηριών είναι η αθηροσκλήρυνση (στο 90% των περιπτώσεων), η ινομυώδης δυσπλασία (~10% σε νεαρές γυναίκες, συνήθως κάτω των 50 ετών) και η αγγειίτιδα μεγάλων αρτηριών .

Στένωση νεφρικών αρτηριών λόγω αθηροσκλήρυνσης φαίνεται να υπάρχει σε ποσοστό 10–15% σε υπερτασικούς ασθενείς άνω των 50 ετών και αυξάνεται σε 50-60% σε ηλικιωμένους ασθενείς με υπέρταση, στεφανιαία νόσο, νεφρική δυσλειτουργία και περιφερική αγγειοπάθεια. [8]

Άλλες μελέτες δείχνουν ότι έως και το 6,8% των ατόμων άνω των 65 ετών έχουν αθηροσκληρυντική στένωση νεφρικών αρτηριών με ποσοστό απόφραξης άνω του 60%[9], ενώ μελέτες προσυμπτωματικού ελέγχου υποδεικνύουν αυξανόμενο επιπολασμό ανιχνεύσιμης στένωσης νεφρικών αρτηριών σε υπερτασικά άτομα, από 3% (ηλικίες 50-59 ετών), 20% (ηλικίες 60-69%) και 25% (ηλικίες > 70 ετών).[10]

ΑΙΤΙΑ ΣΤΕΝΩΣΗΣ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ

Άλλες πιο σπάνιες παθήσεις των νεφρικών αρτηριών που προκαλούν νεφραγγειακή υπέρταση εκτός από την αθηροσκλήρυνση και την ινομώδη δυσπλασία [11], είναι:

Μονόπλευρη νόσος (μοντέλο 1clip – 2 kidney hypertension)

- Ετερόπλευρη αθηρωματική νόσος
- Ετερόπλευρη ινομώδης δυσπλασία
- Ανεύρυσμα νεφρικής αρτηρίας
- Αρτηριακό έμβολο
- Αρτηριοφλεβική επικοινωνία (συγγενής ή τραυματική)
- Τμηματική αρτηριακή απόφραξη (μετατραυματική)
- Εξωτερική συμπίεση νεφρικής αρτηρίας, όπως για παράδειγμα φαιοχρωμοκύττωμα - μεταστατικοί όγκοι

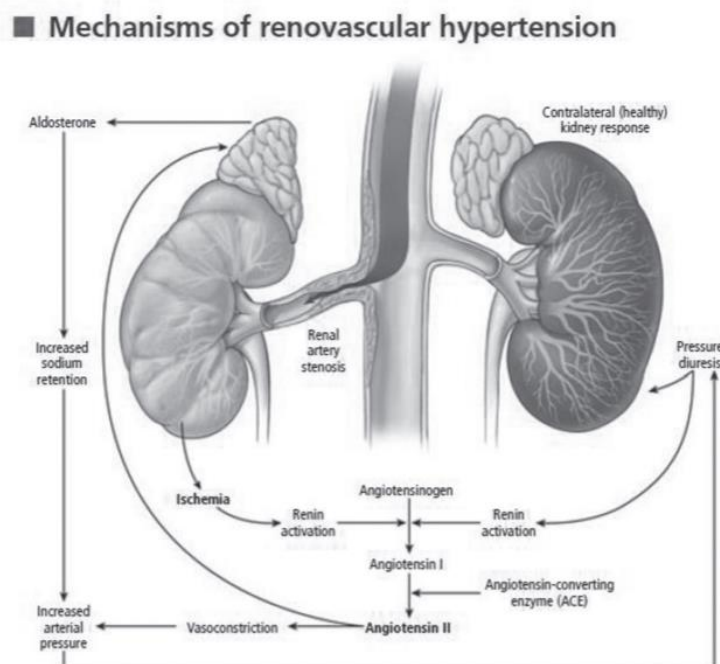
Αμφοτερόπλευρη νόσος ή μονήρης νεφρός (μοντέλο 1clip – 1 kidney hypertension)

- Στένωση νεφρικής αρτηρίας σε λειτουργικά μονήρη νεφρό
- Αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικών αρτηριών
- Διαχωρισμός αορτής
- Συστηματική αγγειίτιδα (Takayasu πολυαρτηρίτιδα)
- Αθηροεμβολική νόσος
- Απόφραξη από ενδαγγειακό stent στην αορτή

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης (renin – angiotensin – aldosterone, RAA) ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο, το ισοζύγιο του άλατος και του νατρίου καθώς και την λειτουργία της καρδιάς μέσω αλληλεπιδράσεων με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και με τις ορμόνες. Όταν υπάρχει στένωση της νεφρικής αρτηρίας, η χαμηλή πίεση με την οποία αιματώνεται ο νεφρός που πάσχει καθώς και η ισχαιμία του παρεγχύματός του πυροδοτούν το RAA με αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και τη βελτίωση της αιμάτωσης του νεφρού. Σύμφωνα με τα μοντέλα του Goldblatt [12], στην περίπτωση μονόπλευρης στένωσης ο υγιής νεφρός αντιδρά με αυξημένη νατριούρηση που οδηγεί σε σχετική υποογκαιμία και επιπλέον διέγερση του RAA στο νεφρό με τη στενωμένη αρτηρία (υπέρταση εξαρτώμενη από τη ρενίνη), ενώ αντίθετα, σε μονήρη νεφρό με στένωση νεφρικής αρτηρίας ή σε αμφοτερόπλευρη νεφρική στένωση σημειώνεται κατακράτηση νατρίου και ύδατος και περιορισμένη δραστηριότητα ρενίνης (νάτριο – όγκο εξαρτώμενη υπέρταση). (Εικόνα 2)[13,14]

Figure 1. The pathophysiological mechanism of hypertension in unilateral RAS.



Reprinted with permission from Garovic VD, Kane GC, Schwartz GL. Renovascular hypertension: balancing the controversies in diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2005; 72:1135–1147. Copyright © 2005 Cleveland Clinic. All rights reserved.

Εικόνα 2: Μηχανισμοί νεφραγγειακής υπέρτασης.

Ανατύπωση από: Chrysant SG. Treatment of hypertension in patients with atherosclerotic renal artery stenosis, updated.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡ ΙΩΝ

Οι ασθενείς που κρίνονται ύποπτοι για νεφραγγειακή υπέρταση και πρέπει να υποβληθούν σε περαιτέρω έλεγχο, παρουσιάζουν κάποιο από τα παρακάτω ευρήματα[15]:

1. Έναρξη αρτηριακής υπέρτασης πριν την ηλικία των 30 ετών ή σοβαρή υπέρταση μετά την ηλικία των 55 ετών (class I, Level of Evidence B)
2. Επιταχυνόμενη, ανθεκτική ή κακοήθης υπέρταση (class I, Level of Evidence C)
3. Νέα αζωθαιμία ή επιδείνωση μετά από χορήγηση ΑΜΕΑ (Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης) ή ΑΥΑ (Αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτασίνης) (class I, Level of Evidence B)
4. Ατροφικός νεφρός, χωρίς να έχει ανευρεθεί η αιτία, ή διαφορά στο μέγεθος μεταξύ δύο νεφρών >1.5cm (class I, Level of Evidence B)
5. Ξαφνικό, ανεξήγητο πνευμονικό οίδημα (class I, Level of Evidence B)
6. Ανεξήγητη νεφρική ανεπάρκεια (class IIa, Level of Evidence B)
7. Πολυαγγειακή στεφανιαία νόσος (class IIa, Level of Evidence B)
8. Ανεξήγητη συμφορητική ανεπάρκεια ή ανθεκτική – υποτροπιάζουσα στηθάγχη (class IIb, Level of Evidence C)

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ

Η υπερηχοτομογραφία στηρίζεται στη χρήση ηχητικών κυμάτων που ονομάζονται υπέρηχοι και μέσω αυτών, αποτελεί μέθοδο απεικόνισης του ανθρώπινου σώματος.[16] Οι υπέρηχοι παράγονται από τον ηχοβολέα (transducer) και θεωρείται πως διαπερνούν τους ιστούς του ανθρώπινου σώματος με ταχύτητα 1540 μέτρα το δευτερόλεπτο (1540 m/s). Κατά την διέλευσή τους μέσα από της διάφορους ιστούς του σώματος, ένα μέρος της ισχύος τους απορροφάται. Η εξασθένηση αυτής της ισχύος εξαρτάται από τους εξής παράγοντες: το μήκος κύματος των υπερήχων, τον τύπο και την πυκνότητα των ιστών, το βαθμό ανομοιογένειας των ιστών, τον αριθμό και τον τύπο των ανακλαστικών επιφανειών που συναντούν οι υπέρηχοι στην πορεία τους. Παρ' όλα αυτά μπορεί να θεωρηθεί, ότι μέση τιμή εξασθένησης των υπερήχων κατά την πορεία τους μέσα στους ιστούς, είναι 1db/1cm/1Mhz. Έτσι, για παράδειγμα για δέσμη 2,5 Mhz, η εξασθένηση θα είναι $2,5 \times 1 = 2,5$ db/cm. Έτσι εξηγείται η ταχύτερη εξασθένηση των υπερήχων υψηλής συχνότητας.

Η εξασθένηση των υπερήχων κατά την πορεία τους μέσα στους ιστούς του ανθρώπινου σώματος γίνεται με τους εξής τρόπους:

- απορρόφηση, κατά κύριο λόγο, με την μετατροπή της απορροφούμενης ενέργειας σε θερμότητα
- ανάκλαση, κατά την οποία δέσμη υπερήχων ανακλάται και επιστρέφει στην πηγή παραγωγής
- διάχυση, κατά την οποία δέσμη υπερήχων προσκρούει σε ανώμαλες και μικρές επιφάνειες, ανακλάται και διαχέεται προς άλλες κατευθύνσεις, μακριά από την πηγή παραγωγής της.

Όταν το παραγόμενο ηχητικό κύμα προσκρούσει σε ένα όργανο, μία επιφάνεια με διαφορετική υφή και πυκνότητα, ανακλάται. Το ανακλώμενο ηχητικό κύμα ανιχνεύεται από τον ηχοβολέα, μέσω πιεζοηλεκτρικών κρυστάλλων, που το μετατρέπουν σε ηλεκτρική ενέργεια. Το πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο, οφείλεται στην ιδιότητα, που έχουν ορισμένοι κρύσταλλοι, να παράγουν ηλεκτρικά φορτία όταν πιέζονται μηχανικά και παραμορφώνονται και το αντίστροφο, δηλαδή, όταν εφαρμόζεται σε αυτούς διαφορά δυναμικού, να αλλάζει το σχήμα τους.

Με την χρησιμοποίηση αυτής της ιδιότητας των κρυστάλλων, όταν εφαρμόζουμε ηλεκτρικό ρεύμα μικρής διάρκειας στον κρύσταλλο, τον θέτουμε σε παλμική κίνηση, η οποία παράγει υπερήχους. Αντίστροφα, όταν οι υπερήχοι επιστρέφουν στον κρύσταλλο, μετά από την διαδρομή που έχουν διανύσει στο σώμα, προσκρούουν επάνω του και δημιουργούν μηχανική παραμόρφωση και παραγωγή ηλεκτρικού ρεύματος. Άρα πιο απλουστευμένα, η ιδιότητα του ηχοβολέα είναι να μετατρέπει την ηλεκτρική ενέργεια σε μηχανική και εκ νέου σε ηλεκτρική.

Επειδή η πρόσκρουση των υπερήχων στο μορφομετατροπέα παράγει διαφορές δυναμικού πολύ μικρές, της τάξης του 0,01 Mv μέχρι 1000 Mv, είναι πολύ ασθενείς για να χρησιμοποιηθούν και για τον λόγο αυτό χρησιμοποιούνται ειδικά όργανα, οι προενισχυτές. Στις ανακλάσεις που φθάνουν στο μορφομετατροπέα γίνεται και μια άλλη ενίσχυση. Αυτή είναι απαραίτητη, γιατί κατά την διαδρομή των υπερήχων μέσα της ιστούς, αυτοί απορροφούνται και εξασθενούν. Έτσι οι ήχοι και οι ανακλάσεις τους που προέρχονται από τις μακρύτερα τοποθετημένες επιφάνειες πρέπει να ενισχυθούν. Η ενίσχυση αυτή γίνεται από μια ομάδα πλήκτρων, ώστε να είναι δυνατή η χωριστή ενίσχυση σε διαφορετικές αποστάσεις και βάθη από τον μορφομετατροπέα. Αυτή η έννοια αναφέρεται στο ηλεκτρικό σήμα που παράγεται από κάθε ηχώ που επιστρέφει στον μορφομετατροπέα. Κάθε τέτοιο σήμα μετατρέπεται σε ακέραιο αριθμό και τροφοδοτείται στον αριθμητικό επεξεργαστή, που διαθέτουν τα μηχανήματα υπερήχων και όπου γίνεται η επεξεργασία και η ανασύνθεση της εικόνας με την μετατροπή των αριθμών σε διαβαθμίσεις του γκριζου και με την τοποθέτησή τους στο ανάλογο βάθος. Έτσι έχουμε την δημιουργία της δισδιάστατης εικόνας με τη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή. Σήμερα χρησιμοποιείται το δισδιάστατο υπερηχοτομογράφημα πραγματικού χρόνου (real time) που απεικονίζει την υφή και κίνηση των ιστών σε διαρκή χρονική ροή στην οθόνη, επιτρέποντας τη μελέτη τόσο στατικών όσο και δυναμικών φαινομένων. Η υπερηχοτομογραφία Doppler και έγχρωμη Doppler υπερηχοτομογραφία στηρίζονται στο φαινόμενο Doppler κατά το οποίο αντιληπτή από ακίνητο παρατηρητή συχνότητα του ανακλώμενου ήχου από μία κινούμενη ανακλαστική επιφάνεια διαφέρει από εκείνη που εκπέμπεται και εξαρτάται από την ταχύτητα κίνησης και τη γωνία πρόπτωσης με μία γνωστή συναρτησιακή σχέση. Στην εξεταστική πράξη ηχοβολέας παράγει σήμα που ανακλάται από τα κινούμενα ερυθρά αιμοσφαίρια και επανέρχεται στον ηχοβολέα. Με τη βοήθεια του υπολογιστή του μηχανήματος λαμβάνεται ένα φάσμα ταχυτήτων από μία περιοχή σε συνάρτηση με τον χρόνο (Doppler), ή λαμβάνεται μία δισδιάστατη εικόνα με διαφορετικά χρώματα που αντιστοιχούν σε διαφορετικές ταχύτητες και φορές ροής από ή προς τον ηχοβολέα (έγχρωμο Doppler).

Η υπερηχογραφική μέθοδος έχει ευρεία εφαρμογή στη διάγνωση, παρακολούθηση και θεραπεία αλλά παρουσιάζει ωστόσο μερικούς σημαντικούς περιορισμούς. Αυτό συμβαίνει διότι τα ηχητικά κύματα δεν διαχέονται καλά μέσα από τους εν τω βάθει ιστούς, τα οστά ή το λιπώδη ιστό. Τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα των υπερήχων είναι τα εξής:

1. Δίνουν σαφή εικόνα μυών και μαλακών ιστών και της σύνθεσης των οργάνων.
2. Οι εικόνες που παράγονται είναι άμεσες και «ζωντανές», κάνοντας τη διάγνωση ταχύτερη και ακριβέστερη. Επιτρέπουν και τη διεξαγωγή διαδικασιών όπως βιοψίες και τοποθέτηση stent, πράγμα στο οποίο μειονεκτούν άλλες τεχνικές απεικόνισης.
3. Απουσία παρενεργειών ή ακτινοβολίας στους εξεταζόμενους.
4. Η εξέταση μπορεί να διεξαχθεί παρά την κλίνη του ασθενούς, καθώς τα μηχανήματα των υπερήχων είναι μικρών διαστάσεων και μπορούν να μεταφερθούν εύκολα.
5. Έχει χαμηλό κόστος σαν εξέταση σε σύγκριση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους όπως η μαγνητική τομογραφία.

Οι αδυναμίες της υπερηχογραφικής μεθόδου αναφέρεται πως είναι:

1. Η περιορισμένη απεικόνιση των οστών.
2. Η λήψη χαμηλής διαγνωστικής αξίας εικόνων όταν υπάρχει μεγάλη ποσότητα αέρα στον πεπτικό σωλήνα (στόμαχος, έντερο) του εξεταζόμενου λόγω διαφοροποιήσεων στην ακουστική αντίσταση.
3. Η εξάρτηση της εξέτασης από το σωματότυπο του ασθενούς, καθώς σε παχύσαρκους ασθενείς οι εικόνες που λαμβάνονται είναι χαμηλής ποιότητας αφού οι ήχοι των κυμάτων έχουν περιορισμένη διάχυση μέσω του υποδόριου λίπους.
4. Η μέθοδος και η εικόνα που λαμβάνεται εξαρτάται πλήρως από τις δυνατότητες του χειριστή καθώς και από τη συντήρηση του μηχανήματος.

ΕΓΧΡΩΜΟ DOPPLER ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΗΜΑ

Στις ημέρες μας, το υπερηχογράφημα αποτελεί την πιο διαδεδομένη μέθοδο για τον έλεγχο των νεφρών και των νεφρικών αρτηριών [17]. Η αναβάθμισή του με την υπερηχοτομογραφία ροής (Power Doppler) αποτέλεσε ένα επιπλέον μεγάλο πλεονέκτημα της μεθόδου, καθώς έδωσε πληροφορίες για την ποιοτική και ποσοτική εκτίμηση της αιματικής ροής. Ακόμη σημαντική προσθήκη στην μελέτη των αγγείων αποτέλεσε και η χρήση των σκιαγραφικών μέσων των υπερήχων.

Με τη χρήση της υπερηχοτομογραφίας για τη μελέτη των νεφρών εκτιμώνται η νεφρική αιμάτωση, η αρτηριακή στένωση και η απόφραξη, η θρόμβωση της νεφρικής φλέβας, η αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία και τα ανευρύσματα.

ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΩΝ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ

Συνηθέστερα για την εξέταση των νεφρών, χρησιμοποιείται ηχοβολέας συχνότητας εκπομπής 3,5 MHz (2-5 MHz). Η εξέταση ξεκινάει με τον ασθενή σε ύπτια θέση και σε βαθιά εισπνοή, για τη κάθοδο των σπλάχνων και την αποφυγή της παρεμβολής της ακουστικής σκιάς των κατώτερων πλευρών. Κατά αυτόν τον τρόπο απεικονίζονται οι νεφροί και μετράται το μέγεθος τους, ελέγχεται η ηχογένειά τους και το πάχος του φλοιού τους. Λαμβάνονται τομές παράλληλες προς τον επιμήκη και εγκάρσιο άξονα των οργάνων. Οι δύο κύριες προσεγγίσεις είναι μέσω του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος για τον έλεγχο των κύριων νεφρικών αρτηριών και η δεύτερη είναι η διαμεσοπλευρία προσέγγιση κατά την οποία ελέγχουμε τα ενδονεφρικά αγγεία συνήθως. Για τον έλεγχο των νεφρικών αρτηριών, εντοπίζεται το σημείο έκφυσης των νεφρικών αρτηριών από την αορτή. Συνήθως οι νεφρικές αρτηρίες εκφύονται από την αορτή, 1-3 εκατοστά μετά την έκφυση της άνω μεσεντερίου αρτηρίας, στο επίπεδο του ανώτερου ορίου του 2^{ου} οσφυϊκού σπονδύλου. [18] Στον εντοπισμό των νεφρικών αρτηριών και ιδίως της αριστερής νεφρικής αρτηρίας, βοηθάει η εντόπιση της αριστερής νεφρικής φλέβας, η οποία διέρχεται μεταξύ της αορτής και της άνω μεσεντέριας αρτηρίας και εκβάλλει στην κάτω κοίλη φλέβα. Τη δεξιά νεφρική αρτηρία την εντοπίζουμε περί την 10^η με 11^η ώρα ενώ την

αριστερή στην 3^η με 5^η ώρα.[19] Ο έλεγχος γίνεται με εγκάρσιες τομές ως προς τον επιμήκη άξονα της αορτής. Γίνεται μελέτη της έκφυσης των νεφρικών αρτηριών για τυχόν ύπαρξη επασβεστωμένων αθηρωματικών πλακών, καθώς το σημείο της έκφυσης αποτελεί τη συνηθέστερη εντόπισή των πλακών.[19] Στην συνέχεια με τη χρήση του έγχρωμου Doppler, μελετάται η ροή εντός των αγγείων και μετράται η ταχύτητα ροής. Η μέτρηση της ταχύτητας ροής πρέπει να γίνεται στην έκφυση των αρτηριών από την αορτή, ή αν είναι δυνατόν σε όλο το μήκος της αρτηρίας και στην περιοχή της πύλης του νεφρού. Κάποιοι μελετητές μετρούν και την ταχύτητα ροής των ενδονεφρικών κλάδων.[20]

Στην διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται ικανοποιητικά αποτελέσματα, όσον αφορά την αξιοπιστία της έγχρωμης υπερηχοτομογραφίας στην διάγνωση των στενώσεων των νεφρικών αρτηριών. Η ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου κυμαίνεται σε ποσοστά από 77%-95,3% και 56%-97% αντίστοιχα. [21,22,23]

Η χρήση της υπερηχοτομογραφίας ροής (Power Doppler), γίνεται όταν υπάρχει πολύ μικρή ροή εντός της αρτηρίας και βοηθάει στην διάγνωση της απόφραξης ή ύπαρξης μεγάλου βαθμού στένωσης του αγγείου. [24]

Από τα μειονεκτήματα της μεθόδου, είναι ο σωματότυπος του ασθενούς, η επιπροβολή αέρα από τον γαστρεντερικό σωλήνα, η αδυναμία συγκράτησης της αναπνοής, η εξάρτηση από τις δεξιότητες του χειριστή αλλά και η αδυναμία εκτίμησης των στενώσεων μικρού βαθμού.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να γίνει καταγραφή με όσο το δυνατόν πληρέστερο τρόπο, όλων των νέων δεδομένων σχετικά με τη συμβολή της υπερηχοτομογραφίας στη μελέτη των νεφρικών αρτηριών στους υπερτασικούς ασθενείς. Για την εκπόνηση αυτής της εργασίας πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση των άρθρων που ήδη υπάρχουν στη βιβλιογραφία.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Τα κριτήρια επιλογής των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν για την ολοκλήρωση της συστηματικής ανασκόπησης στη βιβλιογραφία, σχετικά με τη συμβολή της υπερηχοτομογραφίας στη μελέτη των νεφρικών αρτηριών στους υπερτασικούς ασθενείς, είναι:

- Τα άρθρα θα έπρεπε να έχουν δημοσιευθεί στην αγγλική γλώσσα.
- Τα άρθρα είχαν χρονολογίες έκδοσης εντός της χρονικής περιόδου 2000-2021.
- Οι κλινικές μελέτες που αναλύονται στα άρθρα να περιλαμβάνουν έναν ικανοποιητικό αριθμό δείγματος ($n > 20$) ή ανασκοπήσεις να περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό μελετών ($n > 10$).
- Δεν υπάρχουν ηλικιακοί, φυλετικοί και παθοφυσιολογικοί περιορισμοί στο δείγμα που εξετάζεται.

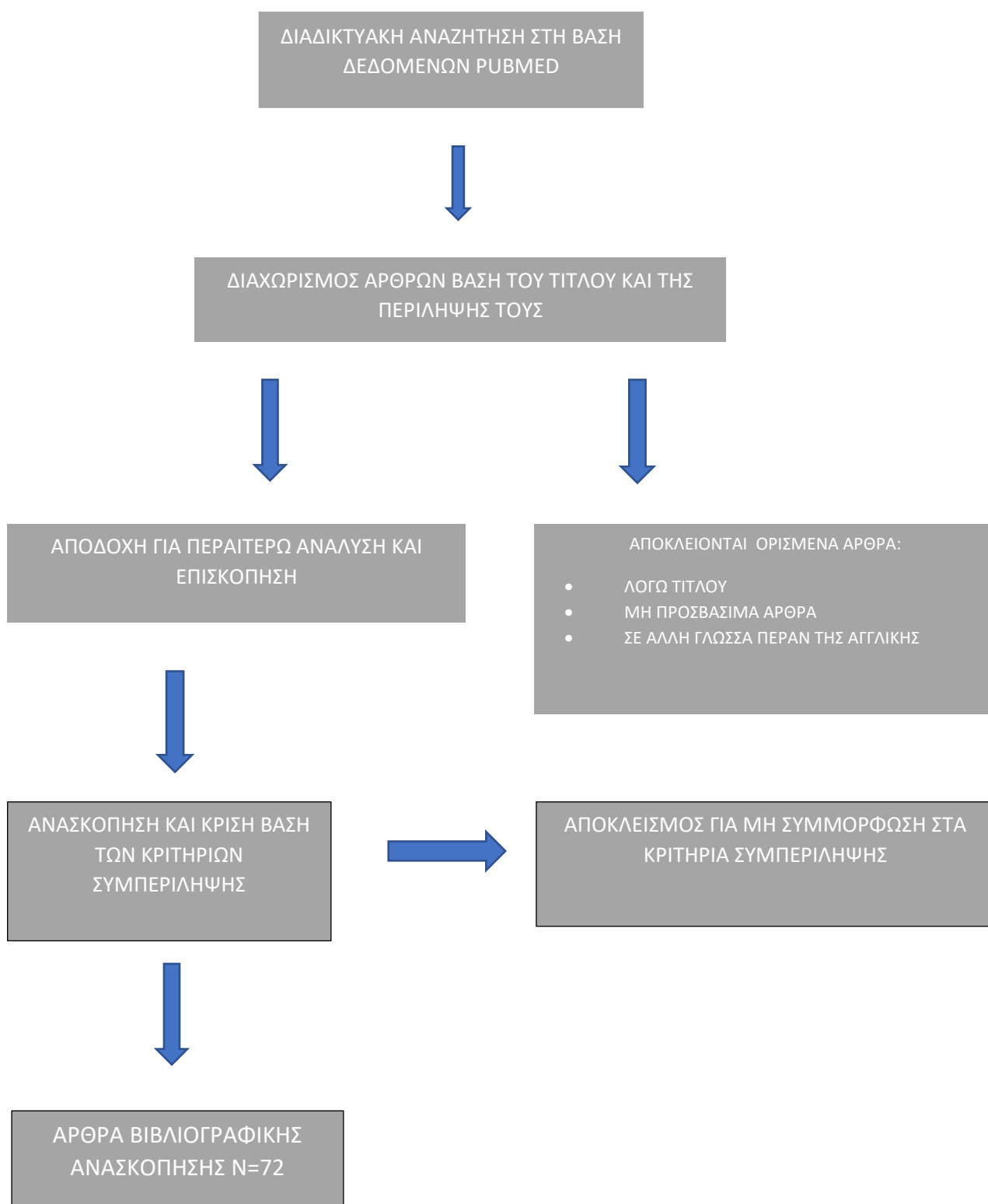
ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

Πραγματοποιήθηκαν αναζητήσεις στη μηχανή αναζήτησης Pubmed και Medline για τη χρονική περίοδο 2000-2021. Συλλέχθηκαν αγγλόφωνα άρθρα και οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση ήταν: renal arteries stenosis, color doppler ultrasonography, stenosis criteria, renal doppler ultrasound, hypertensive patients, renovascular hypertension, epidemiology, diagnosis, CEUS.

Στη βιβλιογραφία εντοπίστηκαν 72 άρθρα, τα οποία εκπλήρωσαν τις προϋποθέσεις και επιλέχθηκαν για περαιτέρω μελέτη. Άρθρα τα οποία δε χρησιμοποιήθηκαν στην βιβλιογραφική ανασκόπηση αλλά κρίθηκαν χρήσιμα από τον τίτλο και την περίληψή τους, βοήθησαν στην άντληση πληροφοριών για το γενικό μέρος. Δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση σε εκείνα που είχαν ειδική αναφορά στην περιγραφή της υπερηχογραφικής διερεύνησης των νεφρικών αγγείων σε υπερτασικούς ασθενείς. Επίσης, περαιτέρω συναφή άρθρα εντοπίστηκαν από τη βιβλιογραφία των ευρισκόμενων άρθρων.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ

Διάγραμμα 1: Διαδικασία επιλογής και ανασκόπησης άρθρων για τη διεξαγωγή ερευνητικών συμπερασμάτων:



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΣΕ ΣΤΕΝΩΣΗ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ

Το δισδιάστατο υπερηχογράφημα (B MODE) δίνει έμμεσα στοιχεία της νεφραγγειακής νόσου. Πιο αναλυτικά παρατηρούνται τα εξής:

- Ασυμμετρία μεταξύ των δύο νεφρών, με μείωση της επιμήκους διαμέτρου του προσβληθέντος νεφρού <9cm. Ακόμη βρέθηκε πως διαφορά στο μέγεθος των δύο νεφρών > 1cm υποδηλώνει μονόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας. [25]
- Λέπτυνση του φλοιού του πάσχοντος νεφρού
- Αθηρωμάτωση της κοιλιακής αορτής
- Παρουσία ανευρυσματικής νόσου
- Ανώμαλη πορεία των νεφρικών αρτηριών [26]

Τα διαγνωστικά κριτήρια για την στένωση των νεφρικών αρτηριών μπορούν να χωριστούν σε **άμεσες ενδείξεις**, που φαίνονται στο σημείο της στένωσης, και **έμμεσες ενδείξεις**, που βρίσκονται σε απόσταση από τη στένωση.

Τα **άμεσα στοιχεία** περιλαμβάνουν τη μέτρηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας >180cm/s, καθώς και τον υπολογισμό του λόγου μεταξύ της μέγιστης συστολικής ταχύτητας στη νεφρική αρτηρία και μέγιστης συστολικής ταχύτητας στην αορτή - RAR (Renal to Aorta Ratio)> 3,5/1. Ακόμη η έλλειψη σήματος Doppler στην νεφρική αρτηρία αποτελεί ένδειξη πλήρους απόφραξης, ενώ η έντονα τυρβώδης ροής και το μωσαϊκό χρωμάτων στην έγχρωμη Doppler απεικόνιση συνιστά απόδειξη σημαντικής στένωσης. Επίσης προτάθηκε και ο λόγος μεγίστων ταχυτήτων μεταξύ εγγύς και άπω τμήματος της νεφρικής αρτηρίας RRR (Renal Renal Ratio) . [22]

Η ταχύτητα ροής αυξάνεται ανάλογα με το βαθμό στένωσης του αυλού. Η ανώμαλη ροή που ανιχνεύεται στη θέση της στένωσης του αυλού εκδηλώνεται ως τυρβώδης ροή και μωσαϊκό χρωμάτων.

Από παλιά έχουν προταθεί από πολλούς μελετητές διάφορες τιμές για τις παραπάνω άμεσα κριτήρια με διαφορετική κατά περίπτωση ευαισθησία και ειδικότητα.

Σε μελέτη που συνέκρινε τα υπερηχογραφικά ευρήματα με αυτά της εκλεκτικής αγγειογραφίας νεφρικών αρτηριών (ποσοστό στένωσης και κλίση πίεσης εκατέρωθεν της βλάβης) βρέθηκε πως η παράμετρος $PSV \geq 200 \text{ cm/sec}$ είχε 92% ευαισθησία και 81% ειδικότητα για στένωση $\geq 50\%$ όπως και για $RAR \geq 2.5$ είχε 92% ευαισθησία και 79% ειδικότητα. Ακόμη ένα $PSV \leq 200 \text{ cm/s}$ και $RAR \leq 2,5$ απέκλειαν με αξιοπιστία την ύπαρξη στένωσης $\geq 70\%$. [27]

Σε μια μελέτη [28], το μήκος του νεφρού σε ασθενείς με ύπαρξη στένωσης στη νεφρική αρτηρία $\geq 60\%$ ήταν περί τα 10.4cm, ενώ η αντίστοιχη τιμή για στένωση $< 60\%$ ήταν 11 cm. Ακόμη βρέθηκε πως για στένωση $\geq 60\%$, η ευαισθησία και η ειδικότητα ήταν 67% και 90% αντίστοιχα, σε νεφρική αρτηρία όταν $PSV \geq 285 \text{ cm/sec}$. Ακόμη για $RAR \geq 3.7$ ανιχνεύθηκε 69% ευαισθησία και 92% ειδικότητα. Συνδυαστικά, $PSV \geq 200 \text{ cm/sec}$ και $RAR \geq 3.5$ είχε 72% ευαισθησία και 83% ειδικότητα στην ανάδειξη στένωσης $\geq 60\%$.

Σε άλλη μελέτη [29], η αιμοδυναμικά σημαντική στένωση νεφρικής αρτηρίας καθορίστηκε από παρουσία κλίσης πίεσης $> 15 \text{ mmHg}$ στην εκλεκτική αγγειογραφία των νεφρικών αρτηριών. Η χρήση των κλασσικών κριτηρίων για το RAS έδειξε πως με έναν συνδυασμό $PSV \geq 180 \text{ cm/sec}$ και $RAR \geq 3.5$, έχουμε 62% ευαισθησία και 91% ειδικότητα. Όταν τα παραπάνω κριτήρια μετατράπηκαν ώστε να δίνουν έμφαση στην ευαισθησία, τότε φάνηκε πως η τιμή $RAR \geq 2.6$ είχε ευαισθησία 89% και ειδικότητα 69%.

Ακόμη οι Kawarada et al. [30], έδειξαν ότι σε σημαντική στένωση η ισχυρότερη συσχέτιση υπήρξε μεταξύ κλίσης πίεσης στην αγγειογραφία $\geq 20 \text{ mmHg}$ και $PSV \geq 219 \text{ cm/sec}$ με καλή προβλεπτική αξία και 89% ευαισθησία και 89% ειδικότητα.

Σε μια άλλη εργασία [22], μελετήθηκε ο δείκτης RRR (Renal Renal Ratio, δηλαδή ο λόγος PSV μεταξύ του εγγύς ή μέσου τμήματος της νεφρικής αρτηρίας και του άπω τμήματος αυτής). Βρέθηκε πως $RRR > 2.7$ είχε ευαισθησία 97% και ειδικότητα 96% για ανάδειξη στένωσης 50% και $PSV > 200 \text{ m/sec}$ είχε ευαισθησία 97% και ειδικότητα 72%, ενώ $RAR > 3$ είχε 77% και 90% ευαισθησία και ειδικότητα αντίστοιχα. Το γεγονός ότι ο δείκτης RRR υπερέχει έναντι του RAR φαίνεται να οφείλεται και στο γεγονός ότι η διάμετρος της νεφρικής αρτηρίας δεν διαφέρει στο εγγύς άπω και μέσο τμήμα, αντίθετα από ότι συμβαίνει μεταξύ νεφρικής αρτηρίας και αορτής.

- Renal artery to aorta peak systolic velocity ratio (RAR) > 3.5
- PSV > 180 cm/s με παρουσία τυρβώδους ροής μετά το σημείο της στένωσης
- EDV > 150 cm/s (για στένωση >80%)
- RI > 0.8 (για να προβλέψει την τιμή της αρτηριακής πίεσης και τη νεφρική λειτουργία μετά από επαναγγείωση)
- Σε απουσία ροής έχουμε πλήρη απόφραξη

Πίνακας 1: Διαγνωστικά κριτήρια στένωσης νεφρικής αρτηρίας.

Ανατύπωση από: Gerhard-Herman M, Guidelines for noninvasive vascular laboratory testing: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology.

Συγγραφέας	Έτος	Δείγμα	Μέθοδος	Αποτελέσματα
AbuRahma et al.	2013	313 ασθενείς	Το US χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση στένωσης των νεφρικών αρτηριών και συγκρίθηκε με τα αποτελέσματα της εκλεκτικής αγγειογραφίας.	Αποδείχθηκε πως PSV ≥ 200 cm/sec και RAR ≥ 3.5 , η ευαισθησία ήταν 72% και η ειδικότητα 83% στην ανάδειξη στένωσης $\geq 60\%$.
Zachrisson et al.	2015	58 ασθενείς	Το US χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση στένωσης των νεφρικών αρτηριών και συγκρίθηκε με τα αποτελέσματα της εκλεκτικής αγγειογραφίας.	Με έναν συνδυασμό PSV ≥ 180 cm/sec και RAR ≥ 3.5 έχουμε 62% ευαισθησία και 91% ειδικότητα. Όταν τα παραπάνω κριτήρια μετατράπηκαν ώστε να δίνουν έμφαση στην

				ευαισθησία, τότε φάνηκε πως η τιμή $RAR \geq 2.6$ είχε ευαισθησία 89% και ειδικότητα 69%. Επομένως, συμπεράναν πως $RAR \geq 2.6$ είναι ένα πιο ευαίσθητο κριτήριο από τα παραδοσιακά υπερηχογραφικά κριτήρια κατά τον έλεγχο ασθενών με κλινική υποψία RAS
Staub et al.	2007	49 ασθενείς	Το US χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση στένωσης των νεφρικών αρτηριών και συγκρίθηκε με τα αποτελέσματα της εκλεκτικής αγγειογραφίας.	$PSV \geq 200 \text{ cm/sec}$ είχε 92% ευαισθησία και 81% ειδικότητα για στένωση $\geq 50\%$ και για $RAR \geq 2.5$ είχε 92% ευαισθησία και 79% ειδικότητα. Ακόμη ένα $PSV < 200 \text{ cm/s}$ και $RAR \leq 2,5$ αξιόπιστα απέκλειαν ύπαρξη στένωσης $\geq 70\%$.
Kawarada et al.	2006	60 ασθενείς	Το US χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση στένωσης των νεφρικών αρτηριών και συγκρίθηκε με τα αποτελέσματα της εκλεκτικής αγγειογραφίας.	Σε σημαντικό βαθμού στένωση βρέθηκε $PSV \geq 219 \text{ cm/sec}$ με καλή προβλεπτική αξία και 89% ευαισθησία και 89% ειδικότητα. Οι συγγραφείς επομένως κατέληξαν πως συστήνουν ανεπιφύλακτα τη χρήση του υπερηχογραφήματος και του

				PSV για την ανίχνευση του RAS.
Chain et al.	2006	34 ασθενείς	Το US χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση στένωσης των νεφρικών αρτηριών και συγκρίθηκε με τα αποτελέσματα της εκλεκτικής αγγειογραφίας.	Βρέθηκε πως RRR>2.7 είχε ευαισθησία 97% και ειδικότητα 96% για ανάδειξη στένωσης 50% και PSV>200m/sec είχε ευαισθησία 97% και ειδικότητα 72%, ενώ RAR >3 είχε 77% και 90% ευαισθησία και ειδικότητα αντίστοιχα. Συμπερασματικά το RRR και το PSV δείχνουν καλύτερα ευαισθησία από το RAR για τη διάγνωση RAS.

Πίνακας 2: Αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης σχετικά με τη συμβολή των άμεσων κριτηρίων στην υπερηχογραφική διάγνωση της στένωσης νεφρικής αρτηρίας.

Τα **έμμεσα σημεία** στένωσης νεφρικής αρτηρίας βασίζονται στην ανάλυση της μεταστενωτικής Doppler κυματομορφής, η οποία ανιχνεύεται περιφερικά μίας στένωσης >70%, και εξαρτώνται από την ενδοτικότητα των ενδονεφρικών αγγείων και την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.[4]

Αυτά προέκυψαν διότι μετά από μια αιμοδυναμικά σημαντική στένωση αναμένεται η ροή στη νεφρική πύελο να αποσβένεται και να παρουσιάζει αργή άνοδο ως τη μέγιστη συστολική ταχύτητα. Το φαινόμενο αυτό ονομάστηκε “tardus-parvus”. Tardus - αργή επιτάχυνση στην κυματομορφή Doppler με παράταση του χρόνου μέχρι τη συστολική κορυφή και Parvus - χαμηλή συστολική κορυφή με χαμηλή ταχύτητα στην κυματομορφή Doppler.

Ωστόσο, αν και η παρουσία αυτού του ευρήματος είναι χρήσιμη στη διαμόρφωση της διάγνωσης, η απουσία του δεν αποκλείει το RAS όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση η ενδοτικότητα των αγγείων είναι μειωμένη γεγονός που κάνει το φαινόμενο “tardus-parvus” λιγότερο εμφανές. [18]

Τα συνηθέστερα έμμεσα κριτήρια [31] που αποδεικνύουν στένωση είναι:

1. ESP (loss of Early Systolic Peak)
2. AI (Acceleration Index) <3m/sec²
3. AT (Acceleration Time) >0.07sec
4. Κυματομορφή Tardus & Parvus
5. Διαφορά του RI μεταξύ των δύο νεφρών >0.05

Σε μία μελέτη, αποδείχθηκε πως παρουσία κυματομορφής pulsus parvus et tardus έχει ειδικότητα 96% και θετική προγνωστική τιμή 92% για τη διάγνωση RAS. Ωστόσο, έχει ευαισθησία μόνο 43%. [32]

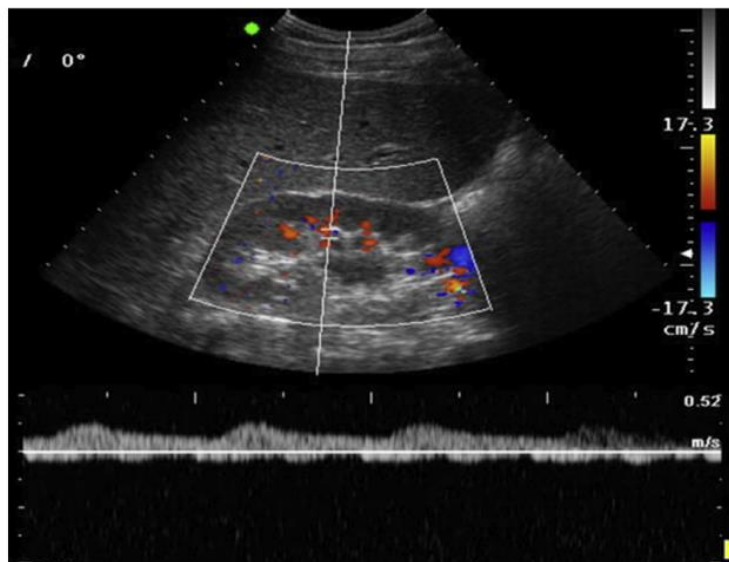


Fig. 7 Tardus–parvus waveform in a patient with RA stenosis. Note the delayed and dampened upstroke yielding a rounded appearance to the waveform.

Εικόνα 3: Κυματομορφή Tardus-parvus σε ασθενή με στένωση νεφρικής αρτηρίας.

Ανατύπωση από: Granata A, Doppler ultrasound and renal artery stenosis: An overview.

Σε μια άλλη μελέτη [33], σε 46 ασθενείς στους οποίους είχε διαπιστωθεί μέσω της αγγειογραφίας το RAS με στένωση νεφρικής αρτηρίας >60% με τη χρήση των έμμεσων κριτηρίων AI και AT. Οι δείκτες AI και AT βρέθηκαν παθολογικοί σε 31 περιπτώσεις ποσοστό 56% και φυσιολογικοί σε 13 περιπτώσεις. Η μεμονωμένη χρήση του Doppler για τη μελέτη των κυματομορφών των ενδονεφρικών αρτηριών μπορεί να οδηγήσει σε υψηλή επίπτωση ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στη διάγνωση αυτής της κατάστασης, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς και δεν είναι επαρκής για να αποδείξει σημαντική στένωση της κύριας νεφρικής αρτηρίας.

Επίσης, σε μελέτη [34] αναλύθηκαν οι ενδονεφρικές κυματομορφές σε ασθενείς με στένωση νεφρικών αρτηριών η οποία είχε διαπιστωθεί με τη χρήση της αγγειογραφίας. Με παθολογικά όρια $AI=3m/sec$ και $AT=0.07 sec$ αποδείχθηκε μια ευαισθησία 78%-89% και μια ειδικότητα 83%-94% για την ανάδειξη στένωσης 60%. Στη συγκεκριμένη μελέτη προέκυψαν 4 περιπτώσεις ασθενών με $AT<0.07 sec$ αλλά σημαντικής στένωσης στη νεφρική αρτηρία >70%. Επίσης αποδείχθηκε ότι η πιθανότητα, ένας μεμονωμένος ασθενής να έχει σημαντική στένωση νεφρικής αρτηρίας 70% ή περισσότερο, δεν πλησίασε το 90% μέχρι που ο χρόνος επιτάχυνσης ήταν μεγαλύτερος από 0,12 s. Στην έρευνα αυτή κατέληξαν πως παράταση του χρόνου επιτάχυνσης έως και περισσότερο από 0,12 s είναι ένα πιο ρεαλιστικό διαγνωστικό κριτήριο για τη διάγνωση του RAS και θα βοηθήσει στην επιλογή των ασθενών αυτών που θα πρέπει να προχωρήσουν σε αγγειογραφία και αγγειοπλαστική.

Οι Conkbayir et al. [35] έδειξαν ότι τα άμεσα κριτήρια RAR και PSV ήταν πιο χρήσιμα στην ανάδειξη σημαντικής στένωσης >60% από τα έμμεσα. Ακόμη αποδείχθηκε πως $AT >70 msec$ είχε ευαισθησία 48% και ειδικότητα 93% και προτάθηκε η χρήση του στην περίπτωση που δεν απεικονίζονται καλά οι κύριες νεφρικές αρτηρίες καθώς είναι σημαντικό να χρησιμοποιηθούν τα έμμεσα κριτήρια για να αποφευχθεί μεγάλο ποσοστό ψευδών αποτελεσμάτων.

Combination of direct and indirect parameters for the detection of renal artery stenosis

Threshold	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
PSV > 180 cm/s or RAR > 3.5	89	88	75	95
PSV > 180 cm/s or RAR > 3.0	92	88	76	96
PSV > 180 cm/s or AT \geq 70 ms	75	86	71	88
PSV > 200 cm/s or RAR > 3.0	92	88	76	96
PSV > 180 cm/s or RAR > 3.0 or AT \geq 70 ms	78	86	72	89
PSV > 200 cm/s or RAR > 3.0 or AT \geq 70 ms	78	86	72	89

PSV: peak systolic velocity, RAR: renal aortic ratio, AT: acceleration time, Ac: acceleration, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value.

Πίνακας 3: Συνδυασμός άμεσων και έμμεσων κριτηρίων για τη διάγνωση της στένωσης νεφρικής αρτηρίας.

Ανατύπωση από: Conkbayir I, Doppler sonography in renal artery stenosis. An evaluation of intrarenal and extrarenal imaging parameters.

Οι Stavros et al [36] χρησιμοποίησαν και αυτοί έμμεσους υπερηχογραφικούς δείκτες για να αναδείξουν σημαντική στένωση στην κύρια νεφρική αρτηρία. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποίησαν Doppler κυματομορφές των τμηματικών αρτηριών και απέδειξαν 95% ευαισθησία και 97% ειδικότητα για στένωση >60% κυρίως στην περίπτωση απώλειας της πρώιμης συστολικής κορυφής από το καταγεγραμμένο φάσμα ροής. Εξίσου καλά ήταν τα ευρήματα και για τα άλλα έμμεσα κριτήρια (AI, AT).

Στον ισχαιμικό νεφρό μετά από μια σημαντική στένωση >70% υπάρχει μικρή διαφορά μεταξύ μέγιστης και ελάχιστης ταχύτητας με φάσμα tardus – parvus. Τα στοιχεία αυτά συνθέτουν έναν χαμηλό δείκτη αντίστασης RI (resistance index) ο οποίος είναι αρκετά χαμηλότερος συγκριτικά με αυτόν του ετερόπλευρου νεφρού. Επιπλέον η μελέτη αγγείων σε άλλες περιοχές του ανθρώπινου σώματος αποκάλυψε ότι τα έμμεσα κριτήρια είναι αξιόπιστα μόνο για ανάδειξη στενώσεων υψηλού βαθμού. Έτσι, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι ένα $\Delta RI > 0.05$ μεταξύ των δύο νεφρών ως δείκτης στένωσης >50% έχει μειωμένη ευαισθησία 42% και ειδικότητα 91% .[19]

$\Delta RI > 0.05$ έχει ευαισθησία 76% και ειδικότητα 97% στην ανάδειξη αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης όταν συνυπάρχει με $RAR > 3.524$. [36]

Συγγραφέας	Έτος	Δείγμα	Μέθοδος	Αποτελέσματα
Demipolat et al.	2003	46 ασθενείς	Ελέγχθηκαν υπερηχογραφικά 46 ασθενείς με διαπιστωμένη στένωση νεφρικής αρτηρίας >60% από διεξαγωγή αγγειογραφίας, με τη χρήση των έμμεσων κριτηρίων AI και AT.	Συμπέραναν ότι η μεμονωμένη μελέτη των κυματομορφών των ενδονεφρικών αγγείων δεν είναι επαρκής για να αναδείξει σημαντική στένωση της κύριας νεφρικής αρτηρίας, καθώς δίνει υψηλά ποσοστά ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς.
Conkbayir et al.	2003	550 ασθενείς	Το US χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση στένωσης των νεφρικών αρτηριών και συγκρίθηκε με τα αποτελέσματα της εκλεκτικής αγγειογραφίας.	Τα άμεσα κριτήρια RAR και PSV αποδείχθηκαν πιο χρήσιμα στην ανάδειξη σημαντικής στένωσης >60% από τα έμμεσα. Ακόμη αποδείχθηκε πως AT >70 msec είχε ευαισθησία 48% και ειδικότητα 93% και προτάθηκε η χρήση του στην περίπτωση που δεν απεικονίζονται καλά οι κύριες νεφρικές αρτηρίες.
Baxter et al.	1996	73 ασθενείς	Το US χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση στένωσης των νεφρικών αρτηριών και συγκρίθηκε με τα αποτελέσματα της εκλεκτικής αγγειογραφίας.	Κατέληξαν πως παράταση του AT έως και περισσότερο από 0,12 s είναι ένα πιο ρεαλιστικό διαγνωστικό κριτήριο για τη διάγνωση του RAS και θα βοηθήσει στην επιλογή των ασθενών αυτών που θα πρέπει να προχωρήσουν σε αγγειογραφία και αγγειοπλαστική.

Stavros et al.	1992	56 ασθενείς	Το US χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση στένωσης των νεφρικών αρτηριών και συγκρίθηκε με τα αποτελέσματα της εκλεκτικής αγγειογραφίας.	$\Delta RI > 0.05$ έχει ευαισθησία 76% και ειδικότητα 97% στην ανάδειξη αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης όταν συνυπάρχει με $RAR > 3.524$
-----------------------	------	-------------	--	---

Πίνακας 4: Αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης σχετικά με τη συμβολή των έμμεσων κριτηρίων στην υπερηχογραφική διάγνωση της στένωσης νεφρικής αρτηρίας.

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΙΣ ΤΙΜΕΣ PSV ΚΑΙ RAR

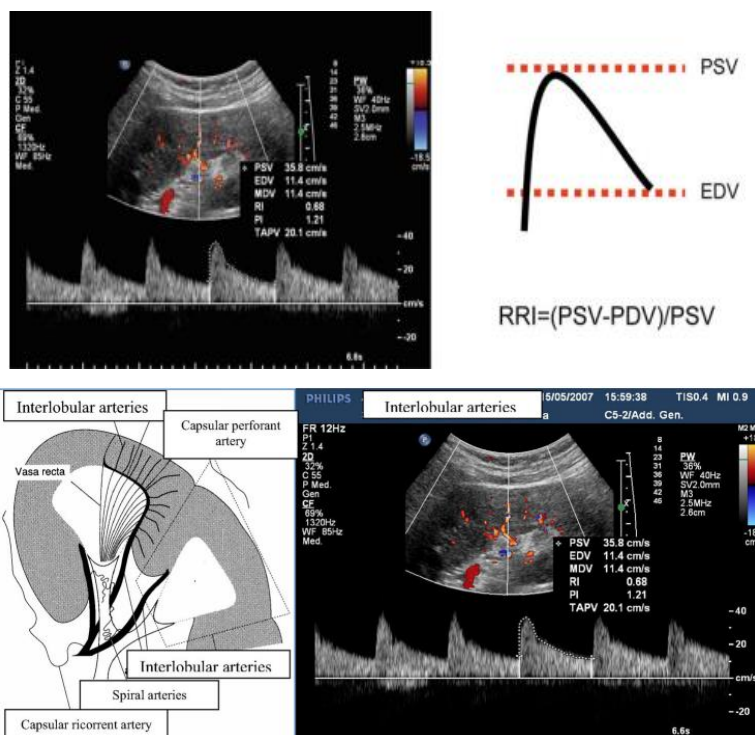
Υπάρχουν ορισμένοι λόγοι για τους οποίους βρίσκουμε διαφορές στις τιμές των PSVs και RARs μεταξύ των ερευνητών για την ανάδειξη σημαντικής στένωσης.[19]

Αρχικά η επιλογή υψηλότερης τιμής PSV ως παθολογικό όριο αναπόφευκτα οδηγεί σε μικρότερη ευαισθησία και πιο υψηλή ειδικότητα σε σχέση με τα ευρήματα της αγγειογραφίας. Ακόμη οι ενδεικτικές τιμές του PSV επηρεάζονται και από το μέγεθος της στένωσης όπου σε κάποιες περιπτώσεις θεωρήθηκε αγγειογραφικά σημαντική στένωση, μία στένωση της τάξης του $>50\%$ και σε άλλες $>60\%$. Επίσης φαίνεται ότι το PSV μπορεί να επηρεαστεί από την αρτηριακή πίεση, το εύρος και την ακαμψία του εξεταζόμενου αγγείου και την παρουσία χρόνιας παρεγχυματικής νεφρικής νόσου καθώς και από τη μέθοδο εξέτασης και κυρίως την γωνία Doppler θ ιδιαίτερα σε αγγεία με έντονες ελικώσεις. Σε ασθενείς που πάσχουν από ινομυωματώδη δυσπλασία μπορεί να απεικονίζεται δύσκολα το μέσο τμήματος της αριστερής νεφρικής αρτηρίας λόγω επιπροβολής του παχέος εντέρου. Επίσης πολύ σημαντική είναι η ακρίβεια στη μέτρηση της στένωσης στην αγγειογραφία και συχνά υπάρχει ασυμφωνία για το ποσοστό της στένωσης ανάμεσα στους ακτινολόγους. Ειδικά στην περίπτωση των έκκεντρων στενώσεων, παρατηρούνται σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ του υπερηχογραφήματος και της αγγειογραφίας, με την τελευταία να δείχνει μικρότερη στένωση συγκριτικά με ιδίου βαθμού μείωση της διαμέτρου σε συμμετρική βλάβη. Στο υπερηχογράφημα, η στένωση αξιολογείται από το ποσοστό μείωσης της επιφάνειας. Έτσι, το PSV στην συμμετρική στένωση μπορεί να είναι μεγαλύτερο με ίδια μείωση διαμέτρου συγκριτικά με έκκεντρη στένωση. Εξαιτίας αυτών

των προβλημάτων ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν τη χρήση συνδυασμού κριτηρίων, που όμως στην κλινική πράξη αυξάνει το χρόνο και την περιπλοκότητα της υπερηχογραφικής εξέτασης. Γι' αυτό έχει καθιερωθεί ο υπολογισμός της στένωσης κυρίως με βάση το PSV και γίνεται επικουρικά η χρήση συνδυασμού κριτηρίων όταν το απαιτούν οι συνθήκες. Επομένως, υπάρχει μεγάλη ακρίβεια στην ανίχνευση σημαντικών στενώσεων >70% που αυτές έχουν μεγαλύτερη κλινική σημασία, επειδή προκαλούν πτώση πίεσης μεταστενωτικά και ενεργοποιούν το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης και επομένως οδηγούν στην υπέρταση.

ΔΕΙΚΤΗΣ RRI

Ο Renal Resistance Index (δείκτης νεφρικής αντίστασης) στην περίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης αποτελεί ένα έμμεσο στοιχείο για την ανάδειξη σημαντικής στένωσης της νεφρικής αρτηρίας και ορίζεται ως το πηλίκο της διαφοράς μεταξύ μέγιστης συστολικής ταχύτητας και της ελάχιστης τελοδιαστολικής ταχύτητας προς την μέγιστη συστολική ταχύτητα ($RRI = \frac{PSV - EDV}{PSV}$).



Εικόνα 4: Κυματομορφή Doppler περιφερικών αγγείων του νεφρού και υπολογισμός του RRI .

Ανατύπωση από: Boddì M, The internist and the renal resistive index: truths and doubts.

Εκτός από τη χρήση του ως έμμεσο κριτήριο έχει βρεθεί πως συλλέγει μερικά επιπλέον πλεονεκτήματα:

1. Το RRI βρέθηκε πως είναι χρήσιμο στοιχείο στην ανάδειξη ασθενών με ανθεκτική υπέρταση. Οι Kintis et al [38] μελέτησαν 50 ασθενείς που λάμβαναν βέλτιστη αγωγή και είχαν ανθεκτική υπέρταση σε σχέση με άλλους ασθενείς που είχαν καλά ελεγχόμενη υπέρταση. Απέδειξαν πως οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση είχαν μεγαλύτερο δείκτη RRI, δηλαδή διαπιστώθηκε ότι ένας $RRI > 0.7$ ήταν αξιόλογος δείκτης ανθεκτικής υπέρτασης με ευαισθησία και ειδικότητα 78% και 72% αντίστοιχα.

2. Οι Hashimoto et al [39] σε μελέτη που πραγματοποίησαν σε 133 ασθενείς απέδειξαν συσχέτιση της παρουσία μικροαλβουμινουρίας με το RRI. Υπολόγισαν την πίεση στην αορτή, τις ταχύτητες και τις κυματομορφές Doppler σε περιφερικά αγγεία, όπως και το RRI και απέδειξαν πως κάθε 0.1 αύξηση στην τιμή RRI συσχετίστηκε με 5.4 φορές αύξηση του κινδύνου αλβουμινουρίας. Επομένως, συμέραναν πως η αυξημένη πίεση παλμού στην αορτή σε υπερτασικούς ασθενείς, ένα στοιχείο που έμμεσα δείχνει την ύπαρξη αρτηριοσκληρυνσης, μπορεί να οδηγήσει σε μικροαλβουμινουρία και πρόκληση βλαβών που εκφράζονται με αύξηση του RRI.

3. Σε άλλη μελέτη οι Miyoshi [40] et al απέδειξαν πως σε ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση, ο RRI είναι προβλεπτικός δείκτης μελλοντικής αλβουμινουρίας. Βρήκαν ότι τιμές $RRI > 0.71$ προειδοποιούν για μελλοντική αύξηση κατά 50% της αλβουμίνης των ούρων στα επόμενα δύο χρόνια με 52.4% ευαισθησία και 84.4% ειδικότητα. Επομένως, με αυτή την πληροφορία, είναι εφικτή η κατάλληλη προσαρμογή της αντιυπερτασικής θεραπείας ώστε να προληφθεί η δεδομένη κατάσταση. Σύμφωνα μάλιστα με μελέτες, ορισμένα φαρμακευτικά σκευάσματα τα οποία δόθηκαν γι' αυτό ακριβώς το λόγο βρέθηκε πως μειώνουν και τον δείκτη RRI και έτσι έγινε αντιληπτό πως με τον υπολογισμό του RRI δίδεται η δυνατότητα να κριθεί η επίδραση διαφορετικών φαρμάκων στην αιμοδυναμική του νεφρού.

4. Επιπρόσθετα αποδείχθηκε [41] ότι το υψηλό RRI μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης στους υπερτασικούς ασθενείς για καρδιαγγειακά συμβάματα και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ειδικά όταν συνδυάζεται με μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, σε έρευνα που περιλάμβανε 426 ασθενείς. Ο RRI ήταν σημαντικά πιο αυξημένος στους ασθενείς που εν τέλει ανέπτυξαν καρδιαγγειακά συμβάματα, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), διαχωρισμό αορτής, όπως και τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοκάθαρση.

5. Ακόμη ένας πολύ σημαντικός ρόλος του RRI αποδείχθηκε πως είναι η χρήση του ως προβλεπτικού δείκτη για τους ασθενείς με νεφραγγειακή υπέρταση που πρόκειται να ωφεληθούν από επαναγγείωση. Οι Rademacher et al [42] σε 138 ασθενείς με υπέρταση και στένωση νεφρικής αρτηρίας που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική ή ανοιχτή επέμβαση απέδειξαν πως οι ασθενείς που βελτίωσαν την νεφρική λειτουργία και την αρτηριακή πίεση ήταν εκείνοι που είχαν $RRI < 0,8$. Αντίθετα $RRI > 0,8$ σε συνδυασμό με κακή νεφρική λειτουργία δηλαδή κάθαρση κρεατινίνης < 40 ml/min, ήταν κακός προγνωστικός δείκτης και οι συγγραφείς κατέληξαν σε αποφυγή επεμβατικής θεραπείας σε τέτοιους ασθενείς. Σε άλλη μελέτη οι Bruno et al [43] εξέτασαν με τη χρήση υπερήχου 158 ασθενείς με γνωστή στένωση νεφρικής αρτηρίας πριν υποβληθούν σε αγγειοπλαστική. Βρήκαν ότι ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης για επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ήταν ο $RI > 0,73$ στον υγιή - χωρίς στένωση νεφρό με ευαισθησία και ειδικότητα 80% και 73% αντίστοιχα. Αυτό συνέβη πιθανώς διότι η στένωση της νεφρικής αρτηρίας ίσως προστατεύει από την έκθεση σε υψηλή αρτηριακή πίεση, ενώ αντιθέτως ο υγιής νεφρός υπόκειται σε μεγαλύτερη βλάβη. Η παρούσα μελέτη δεν ανέδειξε κάποιο προγνωστικό ρόλο των υπερηχογραφικών δεικτών σε σχέση με την επίδραση της αποκατάστασης της στένωσης στη ρύθμιση της. Σε μια άλλη μελέτη οι Brouwers et al [44] μελέτησαν 32 υπερτασικούς ασθενείς μετά από επαναγγείωση της νεφρικής αρτηρίας. Αξιολόγησαν το RRI και τη συστολική επιτάχυνση- ACC στην κυματομορφή Doppler και αποδείχθηκε πως οι ασθενείς με $RI \leq 0,5$ και $ACC \leq 1,3$ m/sec² είχαν καλύτερη έκβαση μετά την επέμβαση όσον αφορά την αρτηριακή πίεση και τη νεφρική λειτουργία, με 69% ευαισθησία και 89% ειδικότητα.

6. Οι Noory et al [45] απέδειξαν ότι το ΔRI σε υπερτασικούς ασθενείς σχετίζεται με μονόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας με την πτώση πίεσης εκατέρωθεν της στένωσης, η οποία καθορίστηκε ως ο λόγος Pd -πίεση περιφερικά της στένωσης και Pa -πίεση στην αορτή. Αποδείχθηκε πως σε μονόπλευρη στένωση μια πτώση του $RI > 0,05$ συγκρινόμενο με τον υγιή νεφρό σχετίζεται με μια $Pd/Pa < 0,9$. Η τιμή αυτή της πτώσης πίεσης έχει συσχετιστεί με αιμοδυναμικά σημαντική στένωση που προκαλεί αυξημένη έκκριση ρενίνης από τον νεφρό και προάγει την νεφραγγειακή υπέρταση.

ΆΛΛΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας 2018 (ESC) και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης (ESH) για τη διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης και τις κατευθυντήριες οδηγίες του American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) για τον εντοπισμό, αξιολόγηση και διαχείριση της υψηλής αρτηριακής πίεσης σε ενήλικες, η εξέταση εκλογής για ύποπτο RAS μπορεί να πραγματοποιηθεί με υπερηχογράφημα Doppler των νεφρικών αρτηριών, αξονική αγγειογραφία (CTA) ή μαγνητική αγγειογραφία (MRA).

Παρόλο που το gold standard στη διάγνωση της στένωσης των νεφρικών αρτηριών είναι η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία[28], οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί χρησιμοποιούν τον υπέρηχο ως την αρχική εξέταση σε υπερτασικούς ασθενείς που υποψιάζονται στένωση των νεφρικών αρτηριών, ενώ λιγότεροι χρησιμοποιούν την αξονική αγγειογραφία (CTA) ή τη μαγνητική αγγειογραφία (MRA). [46]

ΑΞΟΝΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ (CTA)

Ο ερχομός της CTA πολλαπλών τομών και η ικανότητά της να συγκεντρώνει με υψηλή ταχύτητα, σε λεπτές τομές, σύνολα δεδομένων, έκανε δυνατή σε αντίθεση με τις προηγούμενες τεχνολογίες, την κατάλληλη εκτίμηση των νεφρικών αρτηριών ακόμη και όταν πρόκειται για πολύ λεπτά αγγεία. Αν και η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (DSA) εξακολουθεί να θεωρείται το gold standard πρότυπο, η CTA παρουσιάζει τρισδιάστατη απεικόνιση των αγγείων, δίνει πληροφορίες για το βαθμό αθηρωμάτωσης των αγγείων με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Μελέτες που έγιναν τα τελευταία χρόνια έδειξαν ευαισθησίες 90-100% και ειδικότητες 92-98%. [47,48] Μόνο η προοπτική πολυκεντρική μελέτη διαγνωστικής απεικόνισης νεφρικής αρτηρίας στην υπέρταση (Renal Artery Diagnostic Imaging Study in Hypertension-RADISH) [49] έχει δείξει ευαισθησία 64% και ειδικότητα 92%, που όμως τα αποτελέσματά της αυτά είναι αμφιλεγόμενα λόγω ασυμφωνίας των ομάδων μελέτης και διαφορών στα κριτήρια συλλογής των ασθενών.

Προβλήματα προκύπτουν στην εκτίμηση των πολικών νεφρικών αρτηριών. Με ευαισθησία 100% και ειδικότητα 99%, η CTA έδωσε πολύ καλά αποτελέσματα στην εκτίμηση της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας ακόμη και μετά από τοποθέτηση ενδοπρόθεσης, σε μελέτη που αφορούσε 95 στενωμένες νεφρικές αρτηρίες. [50]

Κάποια επιπλέον μειονεκτήματα είναι η έκθεση σε ακτινοβολία και η πιθανή επαγόμενη νεφροπάθεια λόγω χρήσης σκιαγραφικού μέσου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη, καθώς επίσης και το γεγονός ότι το στιγμιότυπο που λήφθηκε αδυνατεί να απεικονίσει την αιμοδυναμική των αγγείων. Επομένως, η CTA συνιστάται, όταν υπάρχει υψηλό ποσοστό επιτυχίας της επαναγγείωσης RAS λόγω υψηλού κινδύνου νεφροπάθειας από το σκιαγραφικό. Σε σύγκριση με τη μαγνητική αγγειογραφία (MRA), η CTA είναι ευρέως διαθέσιμη, λιγότερο απαιτητική τεχνικά και δίνει τη δυνατότητα αξιολόγησης stent μοσχεύματων νεφρικής αρτηρίας με ελάχιστα τεχνικά σφάλματα (artifact).

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ (MRA)

Με 88-100% ευαισθησία και ειδικότητα [49] η μαγνητική αγγειογραφία με τη χρήση σκιαγραφικού φαίνεται να είναι ιδανική μέθοδος για τη διάγνωση της στένωσης των νεφρικών αρτηριών, αν και έχει αποδειχθεί ότι υπερεκτιμά το ποσοστό της στένωσης κατά 26-32% [51,52]. Είναι επίσης κατάλληλη μέθοδος για την απεικόνιση των βοηθητικών (accessory) νεφρικών αρτηριών [51] αλλά έχει περιορισμένη χρησιμότητα στη διάγνωση της ινομυώδους δυσπλασίας [7]. Παρόλα αυτά, η μαγνητική αγγειογραφία παρέχει πληροφορίες και για τη λειτουργική κατάσταση των νεφρών και την παρεγχυματική ροή. Ως μειονεκτήματα αναφέρονται η αδυναμία διενέργειάς της σε νεφροπαθείς και σε ασθενείς που φέρουν βηματοδότες, τα τεχνικά σφάλματα από μεταλλικά υλικά ή όργανα που περιέχουν αέρα, καθώς και η χρήση του γαδολινίου ως σκιαγραφικό μέσο λόγω της πρόκλησης νεφροτοξικότητας ειδικά σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης -GFR.

ΨΗΦΙΑΚΗ ΑΦΑΙΡΕΤΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ

Η ενδοαρτηριακή ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία στοχεύει στην επιβεβαίωση της διάγνωσης του RAS, αξιολογεί την έκταση της ενδονεφρικής αγγειακής νόσου, και αναγνωρίζει σχετιζόμενα ανευρύσματα ή αποφράξεις αορτής [7]. Αιμοδυναμικά σημαντική στένωση αναδεικνύεται όταν η κλίση πίεσης στο σημείο της στένωσης είναι μεγαλύτερη από το 10% της μέσης αρτηριακής πίεσης [53]. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της επεμβατικής απεικόνισης είναι ότι η αιμοδυναμικά σημαντική στένωση μπορεί να μετρηθεί άμεσα και να αντιμετωπιστεί αμέσως. Όμως ως επεμβατική τεχνική, έχει κινδύνους όπως είναι η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία και επιπλοκές όπως είναι η εμβολή, συνήθως λόγω εμβόλων χοληστερόλης. Αγγειογραφία πρέπει να αποφασίζεται και να διενεργείται είτε σε ασθενή με προηγούμενο θετικό τεστ διαλογής ο οποίος είναι καλός υποψήφιος για επαναγγείωση ή σε ασθενή με υψηλό κίνδυνο για RAS παρόλο που η υπολογιστική τομογραφία ή αγγειογραφία μαγνητικού συντονισμού εμφανίζει φυσιολογικά αποτελέσματα.

CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND (CEUS)

Ο μηχανισμός δράσης των σκιαγραφικών μέσων που χρησιμοποιούνται για αυτήν την εξέταση, στηρίζεται στην παραγωγή μικροφουσαλίδων (micro bubbles), οι οποίες μετά την ενδοφλέβια έγχυση, προκαλούν αύξηση της ηχογένειας του εξεταζόμενου αγγείου [19]. Η υπερηχοτομογραφία αντίθεσης δεν είναι ευρέως διαδεδομένη για την ανάδειξη στένωσης των νεφρικών αρτηριών. Έχει μεγαλύτερο κόστος από το απλό έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα αλλά μικρότερο από την αξονική και μαγνητική αγγειογραφία. Ακόμη, λόγω της μεγαλύτερης διαγνωστικής ακρίβειας του CEUS σε σχέση με το απλό υπερηχογράφημα, η χρήση του μειώνει το ποσοστό ασθενών που χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση λόγω αμφιβολίας στη διάγνωση. Επίσης οι παράγοντες αντίθεσης που χρησιμοποιούνται δεν έχουν νεφροτοξικότητα, γεγονός που αποτελεί μεγάλο πλεονέκτημα αφού η πλειονότητα των υπερτασικών ασθενών έχουν γνωστή νεφρική δυσλειτουργία ή υποκλινική νεφρική βλάβη.

Σε μελέτη που συνέκρινε το απλό υπερηχογράφημα με αυτό που συνδυάζει τη χρήση σκιαγραφικών μέσων και είχε ως μέθοδο αναφοράς τη μαγνητική τομογραφία, βρέθηκε ευαισθησία και ειδικότητα της έγχρωμης υπερηχοτομογραφίας Doppler με την χρήση σκιαγραφικών μέσων, στην ανίχνευση της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας, 100% και 87,5% αντίστοιχα, ενώ το απλό υπερηχογράφημα είχε 75% ευαισθησία και 79% ειδικότητα [54].

Ο Ciccone et al. [55] σε μια μελέτη που περιλάμβανε 120 ασθενείς με 38 στενωμένες νεφρικές αρτηρίες ανέφερε 100% ευαισθησία και 84% ειδικότητα, για το υπερηχογράφημα αντίθεσης σε σύγκριση με το απλό υπερηχογράφημα (ECD). Το ένα τρίτο των ασθενών της μελέτης (40 από τους 120 ασθενείς) εμφάνισαν στένωση νεφρικής αρτηρίας σε μία από τις δύο τεχνικές υπερήχων. Η ECD εντόπισε στένωση νεφρικής αρτηρίας σε 33 περιπτώσεις και CEUS σε 38. Αντίθετα, η αγγειογραφία ανίχνευσε στένωση νεφρικής αρτηρίας σε 38 ασθενείς, το ίδιο με το CEUS. Έτσι, η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια του CEUS ήταν παρόμοια με εκείνη της αγγειογραφίας ενώ έξι ψευδώς αρνητικά και δύο ψευδώς θετικά λήφθηκαν με την ECD.

Ο Claudon [56] περιέγραψε μια βελτίωση 20% (από 63,9% έως 83,9%) στην ανίχνευση στένωσης στο RAS χρησιμοποιώντας υπερηχογράφημα ενισχυμένης αντίθεσης (CEUS) σε σύγκριση με το συμβατικό υπερηχογράφημα ακόμη και σε παχύσαρκους ασθενείς ή ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Σε μία παλαιότερη μελέτη ο Missouriis et al [57] διαπίστωσε αύξηση της ευαισθησίας από 85% σε 94% και της ειδικότητας από 79% έως 88% με αύξηση 20 dB στην ένταση του Doppler μετά από χορήγηση σκιαγραφικού μέσου. Επίσης βελτιώνεται η ακρίβεια και ο χρόνος διεξαγωγής της εξέτασης.

Ο Cui et al [58] σε μία άλλη μελέτη που χρησιμοποιούσε ως gold standard τη ψηφιακή αγγειογραφία (DSA), ανακάλυψε πως το CEUS έχει καλύτερα αποτελέσματα από το συμβατικό υπερηχογράφημα, με ευαισθησία 89% έναντι 74% και ειδικότητα 78% έναντι 88%.

Συμπερασματικά, η χρήση του CEUS στη στένωση των νεφρικών αρτηριών είναι μία πολλά υποσχόμενη τεχνική που όμως χρειάζεται περισσότερες έρευνες πριν την εισαγωγή της στην κλινική πράξη.

Συγγραφέας	Έτος	Δείγμα	Μέθοδος	Αποτέλεσμα
Wittenberg et al.	1999	82 ασθενείς	82 ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση υποβλήθηκαν σε CTA και ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (DSA) για να αποκλειστεί το RAS.	Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι η CTA είναι σε θέση να απεικονίσει αιμοδυναμικά σημαντική RAS με ακρίβεια τόσο υψηλή όσο αυτή του DSA και συνιστάται ως μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, καθώς εμφανίζει χαμηλότερο κίνδυνο από την επεμβατική μέθοδο της DSA.
Cui et al.	2020	122 νεφρικές αρτηρίες επιλέχθηκαν	DSA, DUS και CEUS πραγματοποιήθηκαν για όλους τους ασθενείς με υποψία στένωσης νεφρικής αρτηρίας	Το CEUS έχει καλύτερα αποτελέσματα από το συμβατικό υπερηχογράφημα, με ευαισθησία 89% έναντι 74% και ειδικότητα 78% έναντι 88% και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση στένωσης νεφρικής αρτηρίας.
Missouris et al.	1996	22 ασθενείς	22 επιβεβαιωμένοι ασθενείς με στένωση νεφρικής αρτηρίας μέσω αγγειογραφίας ,έκαναν DUS και CEUS	Διαπιστώθηκε αύξηση της ευαισθησίας από 85% σε 94% και της ειδικότητας από 79% έως 88% με αύξηση 20 dB στην ένταση του Doppler μετά από χορήγηση σκιαγραφικού μέσου. Επίσης βελτιώνεται η ακρίβεια και ο χρόνος διεξαγωγής της εξέτασης.
Ciccione et al.	2011	128 ασθενείς	DSA, DUS και CEUS πραγματοποιήθηκαν για όλους τους ασθενείς με υποψία στένωσης νεφρικής αρτηρίας	Το CEUS αναδείχθηκε ανώτερο από το απλό υπερηχογράφημα.

Claudon et al.	2000	198 ασθενείς	DSA, DUS και CEUS πραγματοποιήθηκαν για όλους τους ασθενείς με υποψία στένωσης νεφρικής αρτηρίας.	Αποδείχθηκε βελτίωση 20% (από 63,9% έως 83,9%) στην ανίχνευση στένωσης χρησιμοποιώντας υπερηχογράφημα ενισχυμένης αντίθεσης (CEUS) σε σύγκριση με το συμβατικό υπερηχογράφημα.
Agalia et al.	2004	51 ασθενείς	Συνέκρινε το απλό υπερηχογράφημα με το CEUS και είχε ως μέθοδο αναφοράς τη μαγνητική αγγειογραφία(MRA).	Βρέθηκε ευαισθησία και ειδικότητα της έγχρωμης υπερηχοτομογραφίας Doppler με την χρήση σκιαγραφικών μέσων, στην ανίχνευση της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας, 100% και 87,5% αντίστοιχα, ενώ το απλό υπερηχογράφημα είχε 75% ευαισθησία και 79% ειδικότητα.
Gilfeather et al.	1999	54 ασθενείς	Συγκρίθηκε η επεμβατική αγγειογραφία με τη μαγνητική αγγειογραφία(MRA).	Η MRA αγγειογραφία με χρήση γαδολινίου επιτρέπει την αξιολόγηση της στένωσης νεφρικής αρτηρίας και έχει αποτελέσματα συγκρίσιμα με την επεμβατική αγγειογραφία.
Rountas et al.	2007	58 ασθενείς	Συγκρίθηκε η επεμβατική αγγειογραφία με το Doppler υπερηχογράφημα, την αξονική αγγειογραφία (CTA) και τη μαγνητική αγγειογραφία(MRA).	Κατέληξαν, πως ο συνδυασμός US και είτε CTA είτε MRA είναι επαρκής για να αποδείξει την παθολογία των νεφρικών αρτηριών και να χρησιμεύσει ως μια αξιόπιστη μη επεμβατική διαδικασία που μπορεί να χρησιμοποιείται στη συνήθη κλινική πράξη. Ο παραπάνω συνδυασμός είναι ιδιαίτερα χρήσιμος σε περιπτώσεις αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης νεφρικής αρτηρίας. Τέλος η DSA

				προορίζεται για ασθενείς με αρνητικά απεικονιστικά ευρήματα και ανεξήγητη υπέρταση, για όσους ανευρίσκονται διαφορές στα αποτελέσματα των παραπάνω μεθόδων και για εκείνους που πρόκειται να κάνουν αγγειοπλαστική ή τοποθέτηση stent.
Steinwender et al.	2009	86 ασθενείς	Μελετήθηκε η αξονική αγγειογραφία (CTA) και η χρησιμότητα της στην αξιολόγηση της επαναστένωσης μετά από τοποθέτηση stent.	Με ευαισθησία 100% και ειδικότητα 99%, η CTA έδωσε πολύ καλά αποτελέσματα στην εκτίμηση της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας ακόμη και μετά από τοποθέτηση ενδοπρόθεσης, σε μελέτη που αφορούσε 95 στενωμένες νεφρικές αρτηρίες.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης σχετικά με τη συμβολή και άλλων απεικονιστικών μεθόδων στην διάγνωση της στένωσης νεφρικής αρτηρίας.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Υπάρχουν τρία θεραπευτικά μονοπάτια για τους ασθενείς που πάσχουν από νεφραγγειακή υπέρταση:

- 1) η φαρμακευτική θεραπεία
- 2) η τοποθέτηση ενδοαγγειακής πρόθεσης (percutaneous renal artery stent, PTRAS) για την αποκατάσταση της στένωσης και
- 3) η χειρουργική θεραπεία.

Παρόλο που η φαρμακευτική θεραπεία συστήνεται για όλους τους ασθενείς, η τοποθέτηση ενδοαγγειακής πρόθεσης φαίνεται πως είναι ωφέλιμη μόνο για μια ομάδα ασθενών. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, στους οποίους ανιχνεύεται τυχαία το RAS δεν συστήνεται η επαναγγείωση με τοποθέτηση stent [59].

Το PTRAS είναι το πρότυπο περίθαλψης για ασθενείς με αιμοδυναμικά σημαντική στένωση της νεφρικής αρτηρίας (> 70% στένωση της νεφρικής αρτηρίας στην αγγειογραφία ή στένωση 50% έως 70% με σημαντική διαπερατότητα) και

- 1) ανθεκτική υπέρταση και αποτυχία τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, ένα εκ των οποίων είναι διουρητικό, ή υπέρταση με δυσανεξία στα φάρμακα,
- 2) ισχαιμική νεφροπάθεια και
- 3) σύνδρομο καρδιακής αποσταθεροποίησης [60].

Σύμφωνα με μία μεγάλη μελέτη CORAL trial (The Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions), η θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με πρόσφατα ανακαλυφθείσα στένωση νεφρικής αρτηρίας και υπέρταση είναι λήψη αποκλειστικά φαρμακευτικής αγωγής. Για όσους αποτυγχάνουν με αυτό, το PTRAS παραμένει ένα κατάλληλη στρατηγική [60].

Έτσι τα τωρινά δεδομένα συστήνουν την επαναγγείωση με ενδοπρόθεση μόνο σε ασθενείς με συνεχή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, σε αυτούς που εμφανίζουν επαναλαμβανόμενο οξύ πνευμονικό οίδημα και σε εκείνους με ξαφνική ανάγκη για αύξηση της αντιυπερτασικής αγωγής ενώ προηγουμένως είχαν καλά ρυθμιζόμενη υπέρταση [61].

Ωστόσο, μια ακόμη οντότητα που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι το σύνδρομο Pickering που ορίζεται ως υποτροπιάζοντα επεισόδια οξέος πνευμονικού οιδήματος (flash pulmonary edema) και υπερτασικών επεισοδίων που συμβαίνουν δευτερογενώς σε αμφοτερόπλευρο RAS. Είναι σαφές ότι σε αυτήν την κατάσταση, η επείγουσα επαναγγείωση αποδεικνύεται σωτήρια [62,63].

Το υπερηχογράφημα κατέχει κύρια θέση, καθώς είναι η προτεινόμενη τεχνική απεικόνισης για τον έλεγχο επαναστένωσης της ενδοπρόθεσης. Οι δείκτες που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της στένωσης είναι και εδώ ο PSV και RAR. Όπως κατά την τοποθέτηση stent σε άλλα αγγεία, οι τιμές των ταχυτήτων που χρησιμοποιούνται ως δείκτες επαναστένωσης είναι υψηλότερες από αυτές των φυσικών αγγείων, έτσι και υψηλότερες τιμές PSV και RAR, συγκριτικά με τις φυσικές νεφρικές αρτηρίες, προβλέπουν σημαντική στένωση μέσα στην ενδοπρόθεση, ενώ μία φυσιολογική υπερηχογραφική μελέτη αποκλείει την πιθανότητα σημαντικού βαθμού επαναστένωσης.

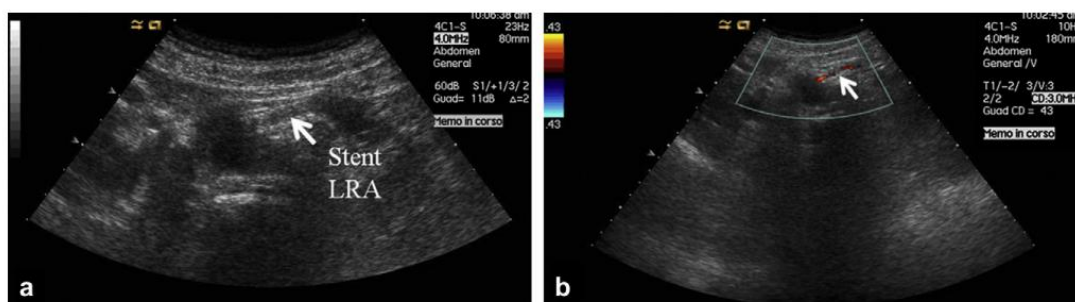


Fig. 8 (a) Gray-scale US examination showed a stent in the left RA (arrow); (b) Color US examination showed restenosis in the left RA (arrow).

Εικόνα 5: (α)Απεικόνιση ενδοαυλικής πρόθεσης(stent) στην αριστερή νεφρική αρτηρία. (β)Απεικόνιση επαναστένωσης της αριστερής νεφρικής αρτηρίας

Ανατύπωση από: Granata A, Doppler ultrasound and renal artery stenosis: An overview.

Σε μια έρευνα, οι Chi et al [64] μελέτησαν 67 ασθενείς με αγγειοπλαστική και ενδοπρόθεση (stent) σε νεφρική αρτηρία και 55 χωρίς παρέμβαση με υπερηχογράφημα Doppler προς ανίχνευση επαναστένωσης ή στένωσης αντίστοιχα. Όσοι ασθενείς είχαν υπερηχογράφημα ενδεικτικό επαναστένωσης ή στένωσης οδηγήθηκαν σε αγγειογραφία. Έτσι βγήκε το συμπέρασμα πως για παρόμοιο ποσοστό στένωσης οι υπερηχογραφικοί δείκτες PSV και RAR ήταν σαφώς υψηλότεροι στην ομάδα των ασθενών με προηγούμενη αγγειοπλαστική. Το

γεγονός αυτό εξηγήθηκε λόγω της μικρότερης ενδοτικότητας του αγγειακού τοιχώματος μετά την τοποθέτηση stent με αποτέλεσμα την αύξηση των μετρούμενων ταχυτήτων. Απέδειξαν πως στένωση εντός του stent >70% μπορεί να επιβεβαιωθεί με $PSV > 395 \text{ cm/s}$ ή $RI > 5,1$ [64]. Επίσης σε μια άλλη αναδρομική μελέτη [65] μελετήθηκαν 132 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε τοποθέτηση stent σε νεφρική αρτηρία με υπερηχογράφημα και με αγγειογραφία νεφρικών αρτηριών μέσα στους επόμενους 6 μήνες. Επιβεβαιώθηκε ότι υψηλότερες τιμές PSV και RAR συγκριτικά με τις φυσικές νεφρικές αρτηρίες δείχνουν σημαντική στένωση μέσα στο stent, ενώ φυσιολογικές τιμές PSV και RAR αποκλείουν πιθανή επαναστένωση.

Παρόλα αυτά σε άλλες μελέτες αποδείχθηκαν μικρότερα παθολογικά όρια PSV και RAR για την ανάδειξη επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική νεφρικής αρτηρίας. Οι Nolan et al [66] πρότειναν για τον έλεγχο της επαναστένωσης μετά από τοποθέτηση stent τα ίδια κριτήρια ταχύτητας με τις φυσικές νεφρικές αρτηρίες δηλαδή $PSV > 200 \text{ cm/sec}$ ή $RAR > 3.5$. Αυτό το αιτιολόγησαν διότι ο υπερηχογραφικός έλεγχος άμεσα μετά την τοποθέτηση stent δεν είχε διαφορά ως προς τις μετρούμενες ταχύτητες. Επομένως μία αύξηση για παράδειγμα PSV 140 cm/sec σε PSV 190 cm/sec συνιστά ένδειξη επαναστένωσης. Εκτός από τις τιμές του PSV, ασθενείς που είχαν και άλλες ενδείξεις επαναστένωσης, όπως επανάκαμψη της υπέρτασης, επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας, σταδιακή επιδείνωση των υπερηχογραφικών δεικτών, υποβλήθηκαν σε νέα αγγειογραφία για έλεγχο επαναστένωσης, χωρίς να διαπιστωθεί κανένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα από την υπερηχογραφική μελέτη. Επίσης οι Fleming et al [67] σε 49 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική νεφρικής αρτηρίας με τοποθέτηση stent υπήρξε επαναστένωση σε ποσοστό 35%. Για $PSV > 180 \text{ cm/sec}$ και στένωση >60% βρήκαν 73% ευαισθησία και 80% ειδικότητα, για $PSV > 200 \text{ cm/sec}$ 68% ευαισθησία και 80% ειδικότητα και για $PSV > 200 \text{ cm/sec}$ 59% και 95% αντίστοιχα. Οι διαφορές στα παθολογικά όρια των ταχυτήτων για την ανάδειξη της επαναστένωσης στις μελέτες εξαρτώνται από τον αντικειμενικό στόχο του κάθε μελετητή [19]. Για ανίχνευση έστω και μικρών στενώσεων πρέπει να επιλεγεί χαμηλό PSV με στόχο όσο μεγαλύτερη ευαισθησία (73%). Για την ανάδειξη υψηλού βαθμού στενώσεων (οι οποίες είναι και οι μοναδικές στις οποίες συνίσταται επανεπέμβαση) ένα υψηλότερο $PSV > 250 \text{ cm/sec}$ χρειάζεται, ώστε να υπάρχει υψηλή ειδικότητα 95% και υψηλή θετική προβλεπτική αξία PPV 87% .

Βέβαια είναι σημαντικό το γεγονός πως εάν ο υπέρηχος δίνει την υποψία επαναστένωσης, πρέπει να συνεκτιμηθεί η κλινική συμπτωματολογία πριν ακολουθήσει επαναγγείωση [64]. Επίσης εάν ο υπέρηχος είναι ασαφής συστήνεται η διενέργεια αξονικής αγγειογραφίας [68].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο ρόλος του έγχρωμου Doppler υπερηχογραφήματος στους ασθενείς με πιθανή στένωση νεφρικής αρτηρίας πλέον είναι αδιαμφισβήτητος, καθώς συμβάλλει τόσο στη διάγνωση της στένωσης όσο και στον υπολογισμό του βαθμού της στένωσης και της αιμοδυναμικής επίπτωσης αυτής στο νεφρό.

Για τη διάγνωση της στένωσης των νεφρικών αρτηριών χρησιμοποιούνται κυρίως δύο άμεσα κριτήρια, η μέτρηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας PSV στο σημείο της στένωσης, καθώς και ο λόγος αυτής προς την ταχύτητα στην αορτή - RAR . Τα κριτήρια αυτά συγκρινόμενα με την εκλεκτική αγγειογραφία των νεφρικών αρτηριών (που αποτελεί το «gold standard») έδειξαν καλή ευαισθησία και ειδικότητα. Πιο συγκεκριμένα, ένα PSV 180 cm/sec και δείκτης RAR >3.5 έχουν καθιερωθεί από τους περισσότερους ιατρούς για ανάδειξη στένωσης >50% με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα.

Σε δύσκολες περιπτώσεις, εισάγονται και κάποια έμμεσα κριτήρια που θα βοηθήσουν στην τελική διάγνωση και βασίζονται στην ανάλυση της μεταστενωτικής Doppler κυματομορφής. Παρόλα αυτά επειδή αποδείχθηκε πως έχουν ακρίβεια μόνο για μεγάλου βαθμού στενώσεις χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά στη διερεύνηση των υπερτασικών ασθενών.

Ακόμη το υπερηχογράφημα νεφρικών αρτηριών δίνει πληροφορίες για την αιμοδυναμική επίπτωση της στένωσης στο νεφρό και με αυτό τον τρόπο συμβάλλει στην επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από επαναγγείωση αλλά και στην παρακολούθηση μετά από αυτή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Colbert GB, Abra G, Lerma EV. Update and review of renal artery stenosis. *Dis Mon.* 2021 Jun;67(6):101118
- [2] Garofalo C, Borrelli S, Pacilio M, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L, Conte G. Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Am J Kidney Dis.* 2016 Jan;67(1):89-97.
- [3] Boddi M. Renal Ultrasound (and Doppler Sonography) in Hypertension: An Update. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 956:191-208.
- [4] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005 Jan 15-21;365(9455):217-23
- [5] Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Apr;16(4):223-237
- [6] Greco BA, Breyer JA. Atherosclerotic ischemic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1997 Feb;29(2):167-87
- [7] Samadian F, Dalili N, Jamalian A. New Insights into Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Renovascular Hypertension. *Iran J Kidney Dis.* 2017 Mar;11(2):79-89
- [8] De Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens.* 2009 Jul;27(7):1333-40
- [9] Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, Burke GL, Dean RH. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg.* 2002 Sep;36(3):443-51
- [10] Coen G, Manni M, Giannoni MF, Bianchini G, Calabria S, Mantella D, Pigorini F, Taggi F. Ischemic nephropathy in an elderly nephrologic and hypertensive population. *Am J Nephrol.* 1998;18(3):221-7
- [11] Textor SC. Renal Arterial Disease and Hypertension. *Med Clin North Am.* 2017 Jan;101(1):65-79

[12] Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. STUDIES ON EXPERIMENTAL HYPERTENSION: I. THE PRODUCTION OF PERSISTENT ELEVATION OF SYSTOLIC BLOOD PRESSURE BY MEANS OF RENAL ISCHEMIA. *J Exp Med.* 1934 Feb 28;59(3):347-79

[13] Safian RD. Renal artery stenosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021 Mar-Apr; 65:60-70

[14] Chrysant SG. Treatment of hypertension in patients with atherosclerotic renal artery stenosis, updated. *Postgrad Med.* 2014 Nov;126(7):59-67

[15] Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Mar 21;47(6):1239-312

[16] Barbara S. Hertzberg, William D. Middleton. *Ultrasound: The Requisites*, 3rd edition, Philadelphia, United States, Elsevier - Health Sciences Division, 2015; 656

[17] Rankin SC, Saunders AJ, Cook GJ, Scoble JE. Renovascular disease. *Clin Radiol.* 2000 Jan;55(1):1-12

- [18] Granata A, Fiorini F, Andrulli S, Logias F, Gallieni M, Romano G, Sicurezza E, Fiore CE. Doppler ultrasound and renal artery stenosis: An overview. *J Ultrasound*. 2009 Dec;12(4):133-43.
- [19] Schäberle W, Leyerer L, Schierling W, Pfister K. Ultrasound diagnostics of renal artery stenosis: Stenosis criteria, CEUS and recurrent in-stent stenosis. *Gefasschirurgie*. 2016; 21:4-13
- [20] Zubarev AV. Ultrasound of renal vessels. *Eur Radiol*. 2001;11(10):1902-15
- [21] Olin JW, Piedmonte MR, Young JR, DeAnna S, Grubb M, Childs MB. The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann Intern Med*. 1995 Jun 1;122(11):833-8.
- [22] Chain S, Luciardi H, Feldman G, Berman S, Herrera RN, Ochoa J, Muntaner J, Escudero EM, Ronderos R. Diagnostic role of new Doppler index in assessment of renal artery stenosis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006 Jan 25; 4:4
- [23] Nchimi A, Biquet JF, Brisbois D, Reginster P, Bouali K, Saive C, Magotteaux P. Duplex ultrasound as first-line screening test for patients suspected of renal artery stenosis: prospective evaluation in high-risk group. *Eur Radiol*. 2003 Jun;13(6):1413-9
- [24] Hélénon O, Correas JM, Chabriaux J, Boyer JC, Melki P, Moreau JF. Renal vascular Doppler imaging: clinical benefits of power mode. *Radiographics*. 1998 Nov-Dec;18(6):1441-54; discussion 1455-7.
- [25] Simeoni M, Borrelli S, Garofalo C, Fuiano G, Esposito C, Comi A, Provenzano M. Atherosclerotic nephropathy: an updated narrative review. *J Nephrol*. 2021 Feb;34(1):125-136
- [26] Meola M, Samoni S, Petrucci I. Imaging in Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol*. 2016; 188:69-80.
- [27] Staub D, Canevascini R, Huegli RW, Aschwanden M, Thalhammer C, Imfeld S, Singer E, Jacob AL, Jaeger KA. Best duplex-sonographic criteria for the assessment of renal artery stenosis--correlation with intra- arterial pressure gradient. *Ultraschall Med*. 2007 Feb;28(1):45-51

- [28] AbuRahma AF, Yacoub M. Renal imaging: duplex ultrasound, computed tomography angiography, magnetic resonance angiography, and angiography. *Semin Vasc Surg.* 2013 Dec;26(4):134-43 [24]
- [29] Zachrisson K, Herlitz H, Lönn L, Falkenberg M, Eklöf H. Duplex ultrasound for identifying renal artery stenosis: direct criteria re-evaluated. *Acta Radiol.* 2017 Feb;58(2):176-182
- [30] Kawarada O, Yokoi Y, Takemoto K, Morioka N, Nakata S, Shiotani S. The performance of renal duplex ultrasonography for the detection of hemodynamically significant renal artery stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006 Aug;68(2):311-8
- [31] Gerhard-Herman M, Gardin JM, Jaff M, Mohler E, Roman M, Naqvi TZ; American Society of Echocardiography; Society of Vascular Medicine and Biology. Guidelines for noninvasive vascular laboratory testing: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006 Aug;19(8):955-72
- [32] Al-Katib S, Shetty M, Jafri SM, Jafri SZ. Radiologic Assessment of Native Renal Vasculature: A Multimodality Review. *Radiographics.* 2017 Jan-Feb;37(1):136-156
- [33] Demirpolat G, Ozbek SS, Parildar M, Oran I, Memiş A. Reliability of intrarenal Doppler sonographic parameters of renal artery stenosis. *J Clin Ultrasound.* 2003 Sep;31(7):346-51
- [34] Baxter GM, Aitchison F, Sheppard D, Moss JG, McLeod MJ, Harden PN, Love JG, Robertson M, Taylor G. Colour Doppler ultrasound in renal artery stenosis: intrarenal waveform analysis. *Br J Radiol.* 1996 Sep;69(825):810-5
- [35] Conkbayir I, Yücesoy C, Edgüer T, Yanik B, Yaşar Ayaz U, Hekimoğlu B. Doppler sonography in renal artery stenosis. An evaluation of intrarenal and extrarenal imaging parameters. *Clin Imaging.* 2003 Jul-Aug;27(4):256-60
- [36] Stavros AT, Parker SH, Yakes WF, Chantelois AE, Burke BJ, Meyers PR, Schenck JJ. Segmental stenosis of the renal artery: pattern recognition of tardus and parvus abnormalities with duplex sonography. *Radiology.* 1992 Aug;184(2):487-92
- [37] Boddi M, Natucci F, Ciani E. The internist and the renal resistive index: truths and doubts. *Intern Emerg Med.* 2015 Dec;10(8):893-905

- [38] Kintis K, Tsioufis C, Kasiakogias A, Dimitriadis K, Konstantinidis D, Andrikou E, Andrikou I, Patsilinakos S, Petras D, Vlahakos D, Tousoulis D. Noninvasive assessment of haemodynamics in resistant hypertension: the role of the renal resistive index. *J Hypertens*. 2017 Mar;35(3):578-584
- [39] Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension*. 2011 Nov;58(5):839-46
- [40] . Miyoshi K, Okura T, Tanino A, Kukida M, Nagao T, Higaki J. Usefulness of the renal resistive index to predict an increase in urinary albumin excretion in patients with essential hypertension *J of Human Hypertension (2016) Clin Exp Hypertens*. 2006 Jul;28(5):451-61
- [41] Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Hayashi S, Kubota Y, Nakamura S, Horio T, Kawano Y. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension*. 2012 Sep;60(3):770-7
- [42] Radermacher J. Echo-doppler to predict the outcome for renal artery stenosis. *J Nephrol*. 2002 Nov-Dec;15 Suppl 6:S69-76.
- [43] Bruno RM, Daghini E, Versari D, Sgrò M, Sanna M, Venturini L, Romanini C, Di Paco I, Sudano I, Cioni R, Lerman LO, Ghiadoni L, Taddei S, Pinto S. 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 Feb 20;12:9.
- [44] Brouwers JJ, van Wissen RC, Veger HT, Rotmans JJ, Mertens B, Visser MJ. The use of intrarenal Doppler ultrasonography as predictor for positive outcome after renal artery revascularization. *Vascular*. 2017 Feb;25(1):63-73
- [45] Noory E, Rastan A, Beschorner U, Macharzina R, Zeller T. Duplex derived intrarenal resistance index correlates with invasive pressure gradient measurements in detecting relevant unilateral renal artery stenosis. *Vasa*. 2016;45(2):175-80.
- [46] Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Karplus TE, Yung W, Hodson EM, Craig JC. Comparative accuracy of renal duplex sonographic parameters in the diagnosis of renal artery stenosis: paired and unpaired analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Mar;188(3):798-811.

- [47] Rountas C, Vlychou M, Vassiou K, Liakopoulos V, Kapsalaki E, Koukoulis G, Fezoulidis IV, Stefanidis I. 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):295-302.
- [48] Wittenberg G, Kenn W, Tschammler A, Sandstede J, Hahn D. Spiral CT angiography of renal arteries: comparison with angiography. *Eur Radiol.* 1999;9(3):546-51
- [49] Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, de Leeuw PW, van Engelshoven JM. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2001 Sep 18;135(6):401-11
- [50] Steinwender C, Schützenberger W, Fellner F, Hönig S, Schmitt B, Focke C, Hofmann R, Leisch F. 64-Detector CT angiography in renal artery stent evaluation: prospective comparison with selective catheter angiography. *Radiology.* 2009 Jul;252(1):299-
- [51] Gilfeather M, Yoon HC, Siegelman ES, Axel L, Stolpen AH, Shlansky-Goldberg RD, Baum RA, Soulen MC, Schnall MD. Renal artery stenosis: evaluation with conventional angiography versus gadolinium-enhanced MR angiography. *Radiology.* 1999 Feb;210(2):367-72
- [52] Krinsky G, Rofsky N, Flyer M, Giangola G, Maya M, DeCoroto D, Earls J, Weinreb J. Gadolinium-enhanced three-dimensional MR angiography of acquired arch vessel disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1996 Oct;167(4):981-7
- [53] Modrall JG. COmmentary: assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NH, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48:1851-1855. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2007 Dec;19(4):412-3.
- [54] Argalia G, Cacciamani L, Fazi R, Salera D, Giuseppetti GM. Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of renal artery stenosis: comparison with MR-angiography. *Radiol Med.* 2004 Mar;107(3):208-17. English, Italian. PMID: 15031685.
- [55] Ciccone MM, Cortese F, Fiorella A, Scicchitano P, Cito F, Quistelli G, Pertosa G, D'Agostino R, Guida P, Favale S. 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 Apr;30(2):135-9.

[56] Claudon M, Plouin PF, Baxter GM, Rohban T, Devos DM. 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 Mar;214(3):739-46.

[57] Missouris CG, Allen CM, Balen FG, Buckenham T, Lees WR, MacGregor GA. Non-invasive screening for renal artery stenosis with ultrasound contrast enhancement. *J Hypertens.* 1996 Apr;14(4):519-24. PMID: 8761903.

[58] Cui Y, Zhang Q, Yan J, Wu J. The Value of Contrast-Enhanced Ultrasound versus Doppler Ultrasound in Grading Renal Artery Stenosis. *Biomed Res Int.* 2020 Sep 8;2020 :7145728. doi: 10.1155/2020/7145728. PMID: 32964041; PMCID: PMC7495158.

[59] Safian RD. Renal artery stenosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021 Mar-Apr; 65:60-70. doi: 10.1016/j.pcad.2021.03.003. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33745915.

[60] Tafur JD, White CJ. Renal Artery Stenosis: When to Revascularize in 2017. *Curr Probl Cardiol.* 2017 Apr;42(4):110-135. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2017.01.004. Epub 2017 Jan 20. PMID: 28325353.

[61] Boutari C, Georgiou E, Sachinidis A, Katsimardou A, Christou K, Piperidou A, Karagiannis A. Renovascular Hypertension: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev.* 2020;16(1):24-29

[62] Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J.* 2014 May 14;35(19):1245-54. doi: 10.1093/eurheartj/eh534. Epub 2013 Dec 23. PMID: 24366917.

[63] Vipparla N, Kichloo A, Albosta MS, Aljadah M, Wani F, Lone N. Resistant Hypertension Secondary to Severe Renal Artery Stenosis with Negative Duplex Ultrasound: A Brief Review of Different Diagnostic Modalities. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020 Jan-Dec; 8:2324709620914793.

[64] Chi YW, White CJ, Thornton S, Milani RV. Ultrasound velocity criteria for renal in-stent restenosis. *J Vasc Surg*. 2009 Jul;50(1):119-23. doi: 10.1016/j.jvs.2008.12.066. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19233590.

[65] Del Conde I, Galin ID, Trost B, Kang J, Lookstein R, Woodward M, Gustavson S, Cambria RP, Jaff MR, Olin JW. Renal artery duplex ultrasound criteria for the detection of significant in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014 Mar 1;83(4):612-8.

[66] Nolan BW, Schermerhorn ML, Powell RJ, Rowell E, Fillinger MF, Rzucidlo EM, Wyers MC, Whittaker D, Zwolak RM, Walsh DB, Cronenwett JL. Restenosis in gold-coated renal artery stents. *J Vasc Surg*. 2005 Jul;42(1):40-6

[67] Shawn H. Fleming, MD, Ross P. Davis, MD, Timothy E. Craven, MSPH, Joel K. Deonanan, MD, Christopher J. Godshall, MD, and Kimberley J. Hansen, MD, Winston-Salem, NC. Accuracy of duplex sonography scans after renal artery stenting. *J Vasc Surg* 2010; 52:953-8.

[68] Prince M, Tafur JD, White CJ. When and How Should We Revascularize Patients with Atherosclerotic Renal Artery Stenosis? *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Mar 25;12(6):505-517.