

## Utilizzo dell'ecoamplificatore nella diagnosi della stenosi dell'arteria renale a confronto con angio-RM

Giulio ARGALIA - Linda CACCIAMANI  
Roberta FAZI - Diego SALERA  
Gian Marco GIUSEPPETTI

**Scopo.** Valutare l'accuratezza diagnostica dell'eco-color-Doppler senza mezzo di contrasto ecografico (ECD) e dell'eco-power-Doppler con ecoamplificatore nella diagnosi di stenosi delle arterie renali (SAR) a confronto con Angio-RM. L'angiografia digitale sottrattiva (DSA) ha costituito il "gold standard".

**Materiale e metodi.** Cinquantuno pazienti (19 donne e 32 uomini; età compresa tra 29 e 76 anni) con sospetto clinico di ipertensione nefrovascolare (INV) sono stati sottoposti ad ECD; in 11 soggetti (21,6%) non si è ottenuto il rilievo totale e bilaterale delle arterie renali, per cui sono stati esclusi dal presente studio. I rimanenti 40 pazienti (14 donne e 26 uomini) sono stati quindi sottoposti ad eco-power-Doppler con analisi delle curve intensità/tempo dell'enhancement contrastografico sul parenchima renale e ad Angio-RM con mezzo di contrasto ev. Tutti i 40 soggetti sono stati successivamente studiati con DSA considerata, nella presente esperienza, metodica di verifica.

**Risultati.** Come già esposto, 11 dei 51 pazienti non hanno proseguito l'iter diagnostico per mancato rilievo delle arterie renali al preliminare esame ecografico. La DSA ha accertato la SAR in 16 dei 40 soggetti rimanenti. In questi l'ECD convenzionale ha presentato una sensibilità del 75% ed una specificità del 79,1%; l'eco-power-Doppler con mdc rispettivamente del 100% e del 87,5%. L'Angio-RM ha mostrato una sensibilità del 100% ed una specificità del 91,6%.

**Conclusioni.** L'Angio-RM si è dimostrata la metodica più affidabile nella diagnosi di SAR. L'eco-power-Doppler con mdc ha ottenuto livelli di sensibilità e specificità superiori all'ECD. Sebbene l'Angio-RM consenta una migliore valutazione della malattia, la buona accuratezza diagnostica, la maggiore accettabilità da parte del paziente e la maggiore diffusione della metodica promuovono l'eco-power-Doppler con mdc come esame di prima istanza nello screening dei soggetti con sospetta ipertensione nefrovascolare.

**PAROLE CHIAVE:** Ecografia - Mezzo di contrasto - Ecografia, arterie renali - Ecografia, ipertensione renovascolare.

## *Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of renal artery stenosis: comparison with MR-angiography*

**Purpose.** To investigate the diagnostic accuracy of non-enhanced Colour-Doppler US and enhanced power-Doppler US in the diagnosis of renal artery stenosis compared with breath-hold Gd-DOTA-enhanced MR-angiography. Digital subtraction angiography (DSA) provided the gold standard.

**Materials and methods.** A total of 51 patients (19 women and 32 men, age ranging from 29 to 76 years) with clinical suspicion of renovascular hypertension underwent Colour-Doppler US of the renal artery; 11 subjects (21.6%) were excluded from the study as a complete and bilateral depiction of renal artery was not obtained. The remaining 40 subjects (14 women and 26 men) were investigated with power-Doppler US with time-intensity renal enhancement curve and with MR-Angiography. All of these subjects were also studied by DSA which provided the gold standard.

**Results.** As stated, in 11 of 51 patients the diagnostic work-up was not completed because the initial US examination failed to depict the renal arteries. DSA showed renal artery stenosis in 16 of the remaining 40 patients. The sensitivity and specificity in diagnosing stenoses were 75% and 79.1% for conventional colour-Doppler US, 100% and 87.5% for enhanced power-Doppler US and 100% and 91.6% for MR-angiography.

**Conclusions.** MR-angiography is the most reliable technique in the diagnosis of renal artery stenosis. The sensitivity and specificity of enhanced power-Doppler US are superior to those of colour-Doppler US. Although MR-Angiography enables a better evaluation of renal artery stenosis, the good diagnostic accuracy of enhanced power-Doppler US, its greater acceptance by the patients and its wider diffusion support the use of this technique in the screening of patients with clinical suspicion of renovascular hypertension.

**KEY WORDS:** Ultrasonography - Contrast medium - Ultrasonography, renal artery - Ultrasonography, renovascular hypertension.

## Introduzione

L'ipertensione arteriosa (IA) colpisce il 15-20% della popolazione europea [1] ed è uno dei più importanti fattori di rischio per la malattia cardiovascolare, tanto che anche incrementi minimi dei valori tensivi determinano un significativo aumento della mortalità cardiovascolare e cerebrovascolare. Nella maggior parte dei casi (95%) si tratta di "ipertensione

## Introduction

*Arterial hypertension affects 15-20% of the European population [1] and is one of the most important risk factors for cardiovascular disease, to the extent that even the slightest increase in arterial pressure values results in a significant rise in cardiovascular and cerebrovascular mortality. In most cases (95%) the condition is referred to as "essen-*

arteriosa essenziale" non riuscendo ad individuare un chiaro fattore eziologico; nei restanti casi si parla di ipertensione secondaria strettamente correlata a cause note [2].

La stenosi delle arterie renali (SAR) è la causa più frequente di ipertensione secondaria; essa viene spesso incidentalmente riscontrata in corso di arteriografia, anche in individui normotesi, e può essere, o meno, correlata eziologicamente con un'ipertensione significativa. Solo quando correggendo la stenosi si assiste ad una riduzione della pressione arteriosa si può parlare di ipertensione nefrovascolare (INV). Essa va distinta, dunque, dalla semplice malattia aterosclerotica renale che non sempre è causa dello stato ipertensivo e che viene genericamente definita malattia renovascolare (MRV). Sebbene l'INV rappresenti solo l'1-5% degli stati di ipertensione arteriosa [3], l'importanza di una diagnosi tempestiva ed accurata deriva dalla possibilità di poter efficacemente intervenire con metodiche risolutive quali la PTA ed il posizionamento di stent [4, 5].

Scopo del presente lavoro è valutare l'accuratezza diagnostica dell'eco-color-Doppler (ECD) e dell'eco-power-Doppler con ecoamplificatore nella diagnosi di stenosi delle arterie renali a confronto con l'Angio-RM. I risultati della angiografia digitale sottrattiva (DSA) hanno costituito il "gold standard".

## Materiale e metodi

Il campione preso in considerazione è costituito da 51 pazienti (19 donne e 32 uomini) con sospetta INV, reclutati consecutivamente nel periodo tra Maggio 2001 e Maggio 2002.

In tutti i pazienti l'INV era sospettata sulla base di almeno uno dei seguenti criteri clinici:

- insorgenza dell'IA in soggetti con età < 30 anni o >50 anni;
- IA ad esordio improvviso, con aumento soprattutto della pressione diastolica;
- IA a decorso accelerato;
- IA severa associata ad insufficienza renale progressiva; resistenza alla terapia farmacologica;
- presenza di soffio addominale altamente suggestivo di stenosi delle arterie renali ed ipotassiemia.

Da ciascun paziente è stato ottenuto il consenso informato per la partecipazione allo studio.

Tutti i 51 soggetti sono stati sottoposti inizialmente ad esame US con ECD allo scopo di rappresentare e valutare i vasi renali; tale parametro ha costituito criterio di inclusione.

In 11 pazienti (21,6%) non è stato possibile ottenere il rilievo totale di entrambe le arterie renali, per cui sono stati esclusi dal presente studio.

I rimanenti 40 pazienti (14 donne e 26 uomini; età compresa tra 29 e 76 anni; età media $\pm$ DS, 52 $\pm$ 3,5 anni) sono stati quindi sottoposti ad eco-power-Doppler con mdc, ad Angio-RM delle arterie renali ed infine a DSA, considerata, nella presente esperienza, metodica di verifica.

L'Angio-RM è stata eseguita entro 10 gg. dalla valutazione ecografica e la DSA entro due settimane dall'Angio-RM.

Le metodiche sono state condotte da operatori diversi, all'oscuro dei risultati delle altre indagini.

L'esame ECD ed eco-power-Doppler con mdc è stato eseguito con apparecchiatura Technos (Esaote, Biomedica, Genova, Italia), utilizzando un trasduttore convex da 3,5 MHz.

*tial arterial hypertension" as no clear etiology can be identified; in the remaining cases hypertension is secondary to known causes [2].*

*Renal artery stenosis is the most common cause of secondary hypertension. A common incidental finding at arteriography even in individuals with normal blood pressure, it may be correlated to significant hypertension. Renovascular hypertension refers to hypertension in which the arterial pressure is reduced after correcting the stenosis. This condition should therefore be distinguished from mere renal atherosclerosis which is not always responsible for the hypertensive state and which is generically termed renovascular disease. Although renovascular hypertension accounts for only 1-5% of the cases of arterial hypertension [3], the importance of a timely and accurate diagnosis is based on the possibility of effectively intervening using curative methods such as PTA and stent placement [4, 5].*

*The aim of this study is to evaluate the diagnostic accuracy of colour-Doppler US and contrast-enhanced power-Doppler US in the diagnosis of renal artery stenosis and compare it with MR-angiography. Digital subtraction angiography (DSA) was considered the gold standard.*

## Materials and methods

*The study population consisted of 51 consecutive patients (19 women and 32 men) with suspected renovascular hypertension recruited between May 2001 and May 2002.*

*In all of the patients the suspicion of renovascular hypertension was based on at least one of the following clinical criteria:*

- onset of arterial hypertension in subjects age <30 years or >50 years;
- sudden onset of arterial hypertension, above all with increased diastolic pressure;
- rapidly progressive arterial hypertension;
- severe arterial hypertension associated with progressive renal failure; resistance to pharmacological therapy;
- presence of an abdominal murmur highly suggestive of renal artery stenosis and hypokalemia.

*Informed consent to participate in the study was obtained from each patient.*

*All of the 51 subjects underwent a preliminary colour-Doppler US examination to visualise and evaluate the renal arteries. Successful visualisation at colour-Doppler US constituted the inclusion criterion. In 11 patients (21.6%) complete depiction of both renal arteries was not possible, and these patients were excluded.*

*The remaining 40 patients (14 women and 26 men; age range: 29-76 years; mean age $\pm$ SD: 52 $\pm$ 3.5 years) were studied by contrast-enhanced power-Doppler US, MR-angiography of the renal arteries and finally by DSA, considered the standard of reference in this study.*

*MR-angiography was performed within 10 days of the US examination and DSA within two weeks of MR-angiography.*

*The examinations were carried out by different operators blinded to the results of the previous imaging studies.*

*The contrast-enhanced colour-Doppler US and power-Doppler US exams were performed with a Technos unit*

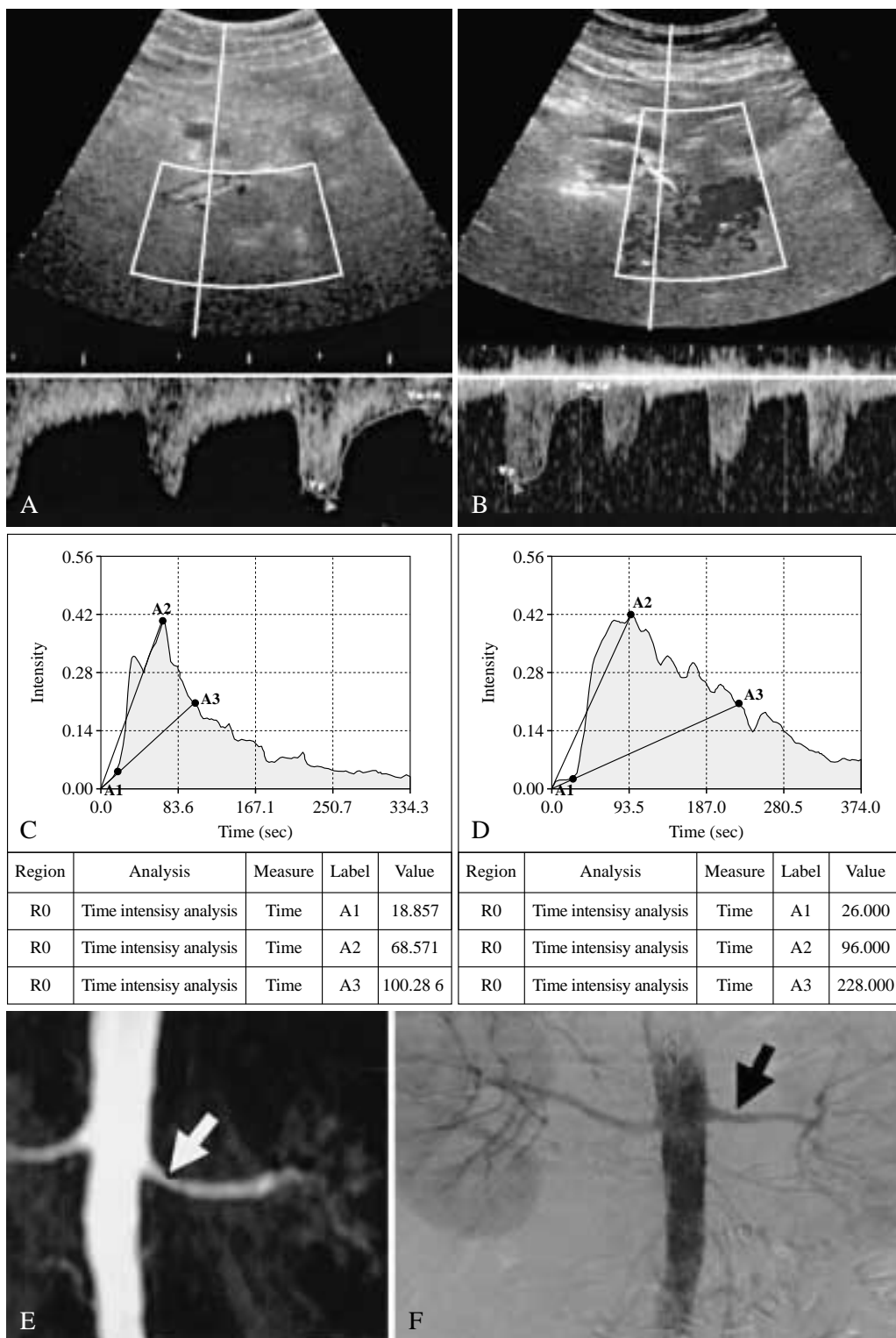


Fig. 1. — Stenosi di grado lieve ( $\leq 50\%$ ) dell'arteria renale sn. A) Reperti ECD normali a livello dell'arteria renale dx. B) Elevata velocità di picco sistolico all'origine dell'arteria renale sn (gli spettri sono rappresentati con due scale diverse in (A)  $-0,86$  m/s, in (B)  $-2,12$  m/s). C) Normale curva di enhancement a livello del rene dx. D) Ritardo patologico nelle fasi di wash-in e wash-out nella curva di enhancement del rene sn. E) Immagine coronale Angio-RM MIP tridimensionale evidenzia una stenosi di grado lieve (freccia) all'origine dell'arteria renale sn. F) La DSA antero-posteriore conferma (freccia) i reperti ecotomografici ed Angio-RM. *Mild stenosis ( $\leq 50\%$ ) of the left renal artery. A) Normal Doppler waveform at the right renal artery. B) High PSV at the beginning of the left renal artery (Spectra are presented with two different scales, A)  $-0,86$  m/s, B)  $-2,12$  m/s). C) Normal enhancement curve at the right kidney. D) The enhanced curve shows a pathologic delay in the wash-in and wash-out phases at the left kidney. E) Coronal, three-dimensional, MIP MR-angiography depicts a mild stenosis (arrow) at the origin of the left renal artery. F) Anteroposterior DSA (arrow) confirms the US and MR-angiography diagnosis.*

Per l'ECD si è utilizzata una sonda da 3,5 MHz con frequenza Doppler di 2,5 MHz, PRF compresa tra 1 KHz e 2,5 KHz ed angolo  $\phi$  compreso tra  $0^\circ$  e  $60^\circ$ .

L'esame è stato condotto a paziente in decubito supino per

(Esaote, Biomedica, Genoa, Italy), using a convex 3.5 MHz transducer. For colour-Doppler US we used a 3.5 MHz probe with a 2.5 MHz Doppler frequency, PRF between 1 and 2.5 KHz and  $\phi$  angle between  $0^\circ$  and  $60^\circ$ .

TABELLA I. — Classificazione dei pazienti esaminati.

	N. pazienti
Negativo	24
Stenosi lieve (<50%)	9
Stenosi severa (50-99%)	4
Ostruzione	3

TABELLA II. — Tempi di arrivo, di piko massimo e di dimezzamento nei pazienti negativi rispetto a VP e FP.

	Tempo di arrivo (media±DS)	Tempo per il piko (media±DS)	Tempo di dimezzamento (media±DS)
Negativi	20,5±6,7	59,5±21,4	109,7±22,7
Range	11-28,2	27,5-82,2	83,3-160,1
Stenosi lieve	21,3±6	95,2±12,5	206,4±46,4
Range	14,7-26,3	88-109,7	165-256,6
Falsi positivi	22,6±7,2	109,5±21,9	226,2±54,8
Range	14,6-29,6	85,5-128,4	163,5-265,2

visualizzare, in scansione epigastrica assiale, l'origine, il decorso e la morfologia di entrambe le arterie renali principali. Per un migliore rilievo del vaso si è, a volte, posizionato il paziente in lieve rotazione laterale destra o sinistra.

Gli spettri Doppler sono stati campionati a livello delle arterie renali principali, in particolare nei tratti che dimostravano un flusso più turbolento al color-Doppler. L'analisi del tracciato si è basata su criteri di tipo qualitativo, quantitativo e semiquantitativo [6,7], analizzando la morfologia dello spettro (che in caso di normalità appare tipicamente ad elevata portata e bassa resistenza) e la PSV (che nel normale è <100 cm/s) (fig. 1A).

Come proposto precedentemente [7], si è considerata la morfologia dello spettro alterata quando il piko sistolico era elevato ed appuntito e la diastole scarsamente rappresentata.

È stata considerata una PSV compresa tra 100 e 200 cm/s suggestiva per stenosi di grado lieve (riduzione di calibro <50%) (fig. 1B), una PSV >200 cm/s suggestiva di stenosi severa (riduzione di calibro del 50%-99%) ed una PSV non campionabile suggestiva di ostruzione.

L'esame contrastografico, condotto con duplice iniezione, una per lo studio del rene sinistro ed una per il contro-laterale, è stato praticato bilateralmente, acquisendo una curva di enhancement prima sul rene sinistro poi sul destro.

L'intervallo di tempo intercorso tra le due iniezioni è stato di 15', per consentire la completa eliminazione del contrasto precedentemente iniettato.

Ciascuna curva di enhancement è stata acquisita previa somministrazione ev di 2,5 g di Levovist (Schering, Berlino, Germania), diluito in un volume di 5 ml di acqua (pari alla concentrazione di 400 mg) iniettati in 60 secondi mediante iniettore automatico. L'esame è stato condotto utilizzando un trasduttore da 3,5 MHz con frequenza Doppler di 2,5

TABLE I.—Classification of the patients.

	No. patients
Negative	24
Mild stenosis (<50%)	9
Severe stenosis (50-99%)	4
Obstruction	3

TABLE II.—Arrival time, time to peak enhancement and halving time in normal subjects and in true positive and false positive cases.

	Arrival time (mean±SD)	Time to peak (mean±SD)	Halving time (mean±SD)
Negative	20.5±6.7	59.5±21.4	109.7±22.7
Range	11-28.2	27.5-82.2	83.3-160.1
Mild stenosis	21.3±6	95.2±12.5	206.4±46.4
Range	14.7-26.3	88-109.7	165-256.6
False positive	22.6±7.2	109.5±21.9	226.2±54.8
Range	14.6-29.6	85.5-128.4	163.5-265.2

The examination was performed with the patient in supine position to visualize the origin, the course and the morphology of both main renal arteries in an axial epigastric scan. In some cases, to improve visualisation of the vessel the patient was placed in slight right or left lateral rotation.

The Doppler spectra were sampled at the a main renal arteries, in particular at the segments showing greater flow turbulence at colour-Doppler. Spectral analysis was based on qualitative, quantitative and semiquantitative criteria [6, 7], considering spectral morphology (which under normal circumstances typically appears as high-capacity low-resistance) and PSV (normally <100 cm/s) (fig. 1A).

As done by other authors [7], we considered spectral morphology abnormal when the systolic peak was high and pointed and the diastole was scarcely represented.

A PSV between 100 and 200 cm/s was considered indicative of mild stenosis (<50% stenosis) (fig. 1B), a PSV greater than 200 cm/s indicative of severe stenosis (50%-99%) and non detectable PSV indicative of obstruction.

The contrast-enhanced examination with double injection — one for the left and one for the right kidney — was performed bilaterally, obtaining enhancement curves for the left kidney first and then for the right kidney.

The time interval between the two injections was 15' to allow complete excretion of the previously injected contrast material.

Each enhancement curve was acquired after the IV administration of 2.5 gr of Levovist (Schering, Berlin, Germany), diluted in 5 ml of water (equal to a concentration of 400 mg) injected over 60 seconds by an automatic injector. The examination was performed using a 3.5 MHz transducer with a Doppler frequency of 2.5 MHz, power-Doppler module, PRF

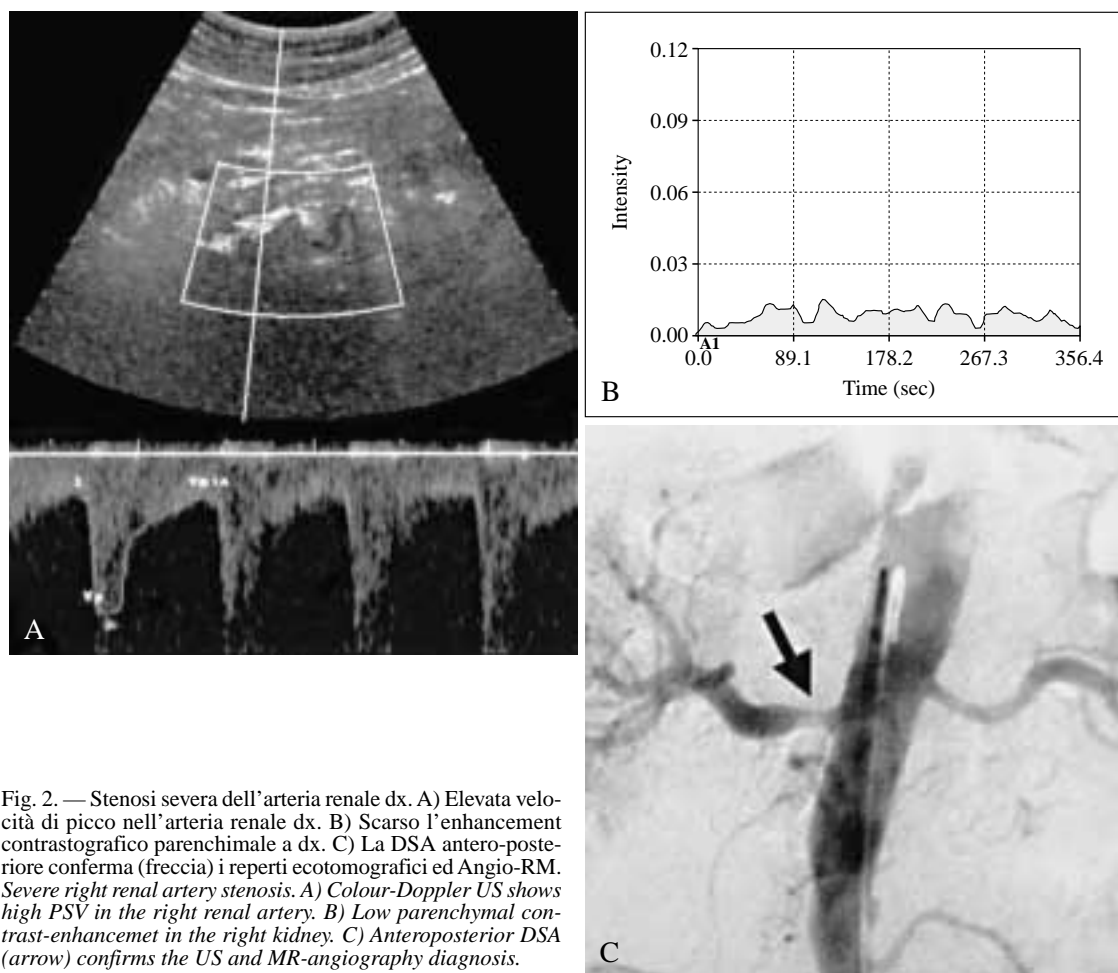


Fig. 2. — Stenosi severa dell'arteria renale dx. A) Elevata velocità di picco nell'arteria renale dx. B) Scarso l'enhancement contrastografico parenchimale a dx. C) La DSA antero-posteriore conferma (freccia) i reperti ecotomografici ed Angio-RM. *Severe right renal artery stenosis. A) Colour-Doppler US shows high PSV in the right renal artery. B) Low parenchymal contrast-enhancement in the right kidney. C) Anteroposterior DSA (arrow) confirms the US and MR-angiography diagnosis.*

MHz, modulo “power-Doppler”, PRF di 1,2 KHz, indice meccanico di 1,1 e valore power gain regolato (valore medio  $2,8 \pm 0,2$ ) al fine di evitare la comparsa di artefatti.

Il tempo di acquisizione della curva è stato di 5 minuti ed è stata ottenuta utilizzando un software dedicato, installato sull'ecografo, a partire da una ROI tracciata manualmente a circoscrivere l'immagine renale visualizzata in scansione coronale e sottoposta ad alcuni “smoothing” (da 0 a 3 volte) per eliminare gli artefatti del movimento.

La curva mostra la variazione dell'intensità di enhancement contrastografico (asse delle ordinate) in funzione del tempo misurato in secondi (asse delle ascisse); ciascun grafico è stato quindi valutato sia qualitativamente che quantitativamente (fig. 1C) secondo quanto proposto dalla letteratura [8, 9]. In particolare si è cercato di individuare le tre fasi fondamentali (wash-in, picco massimo e wash-out) di ogni curva misurando tramite l'apposito software, i seguenti parametri:

- piede della fase ripida della curva (tempo di arrivo);
- raggiungimento del massimo enhancement contrastografico (tempo di picco massimo);
- dimezzamento dello stesso (tempo di dimezzamento).

L'Angio-RM è stata condotta utilizzando un magnete da 1 T (Magnetom Expert Siemens, Erlangen, Germania) e bobina phased-array, sequenze 3D FISP in apnea respiratoria

of 1.2 KHz, mechanical index of 1.1, and power gain (mean value  $2.8 \pm 0.2$ ) adjusted to prevent artifacts.

Curve acquisition took 5 minutes and was obtained with dedicated software running on the US unit, starting from a ROI positioned manually to circumscribe the renal image visualized in the coronal scan and subsequently smoothed (0-3 times) to eliminate motion artifacts.

The curve shows the variation in the strength of contrast enhancement (y axis) as a function of time measured in seconds (x axis); each graph was then evaluated both qualitatively and quantitatively (fig. 1C), as suggested by previous reports [8, 9]. In particular, for each curve we tried to identify the three main stages (wash-in, peak enhancement and wash-out) by measuring the following parameters with the dedicated software:

- foot of the slope (arrival time);
- point of maximum enhancement (time to peak enhancement);
- halving of enhancement (halving time).

MR-angiography was performed using a 1 Tesla magnet (Magnetom Expert Siemens, Erlangen, Germany) and phased-array coil, with coronal 3D FISP breath-hold sequences (TR/TE 6,7/2.8 ms, FA 30°, acquisition time 17-20 s, slice thickness 50 mm) before and after the IV admin-

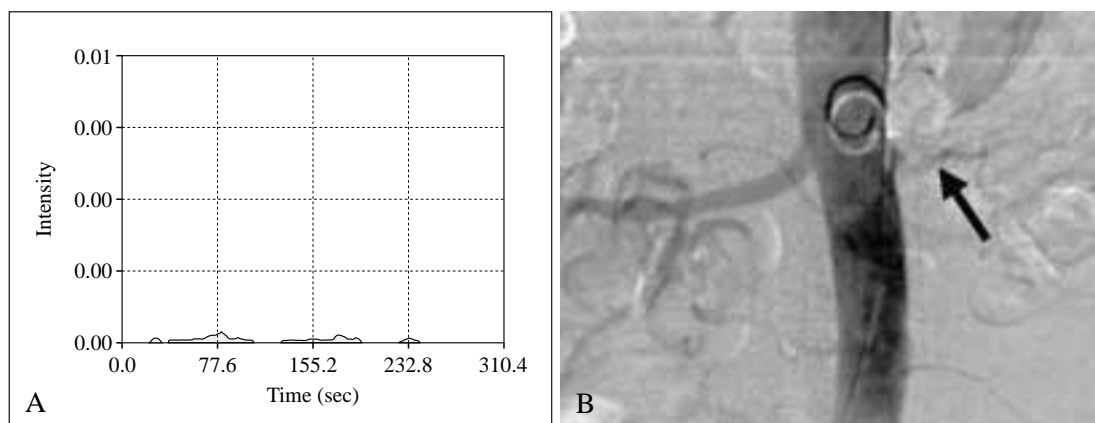


Fig. 3. — Ostruzione dell'arteria renale sn. A) Enhancement contrastografico praticamente assente a livello del rene sn. B) La DSA antero-posteriore conferma (freccia) i reperti ecotomografici ed Angio-RM.  
*Obstruction of left renal artery. A) No T/I curve is depicted from the left kidney. B) Anteroposterior DSA (arrow) confirms the US and MR-angiography diagnosis.*

(TR/TE 6,7/2,8 ms, FA 30°, tempo di acquisizione 17-20 s, spessore dello strato 50 mm) in proiezione coronale, prima e dopo l'iniezione endovenosa a bolo di Gd-DOTA (0,2 mmol/Kg, Guerbet, Parigi, Francia) utilizzando un iniettore automatico [10,11]. La ricostruzione delle immagini è stata eseguita mediante tecnica MIP e sottrazione delle immagini.

In tutti i pazienti sono stati valutati l'origine, il decorso e la morfologia delle arterie renali. Sono stati presi in considerazione i seguenti parametri: visualizzazione/non visualizzazione delle arterie renali, presenza e grado di stenosi.

La DSA è stata condotta tramite accesso femorale, eseguendo un'aortografia panoramica tramite catetere pig-tail ed iniezione in bolo di Iopamiro 300 mg/ml (Bracco, Milano, Italia) alla velocità di 20 ml/s per 2 s. Le immagini sono state ottenute nelle proiezioni antero-posteriore ed oblique.

L'esame è stato completato da cateterismo selettivo delle arterie renali quando necessario e nei casi in cui si sia proceduto a posizionamento di stent endovascolari o ad angioplastica (PTA) [12-15].

La DSA è stata considerata l'esame di riferimento ed ha verificato l'effettiva assenza/presenza ed il grado di stenosi (lieve, severo, ostruzione).

Sono state classificate lievi quelle stenosi con riduzione di calibro inferiore al 50% rispetto al calibro medio del vaso, severe quelle con riduzione di calibro del 50%-99%; l'interruzione della visualizzazione del vaso è stata considerata indicativa di ostruzione completa [6].

I risultati delle tre indagini (ECD, eco-power-Doppler con mdc ed Angio-RM), relative ai 40 pazienti selezionati, sono stati confrontati con la DSA.

Allo scopo di individuare l'accuratezza diagnostica delle metodiche sono stati valutati veri positivi (VP), veri negativi (VN), falsi positivi (FP) e falsi negativi (FN). Si è inteso per VP quei casi in cui il grado di stenosi è stato confermato dalla DSA, mentre il VN è rappresentato da quei casi in cui non si è evidenziata una stenosi alla DSA.

L'analisi statistica è stata condotta con il programma SPSS-PC (SPSS, Italia). I dati sono stati analizzati con il test t di Student per campioni indipendenti. Il limite di significatività statistica è stato fissato per valori di  $p < 0,05$ .

istration of a bolus of Gd-DOTA (0.2 mmol/kg, Guerbet, Paris, France) with an automatic injector [10, 11]. Image reconstruction was performed using MIP and image subtraction.

In all patients the origin, the course and the morphology of the renal arteries were evaluated. The following parameters were considered: visualization/non visualization of the renal arteries, presence and degree of stenosis.

DSA was carried out with a femoral approach and by taking a panoramic aortography with a pig-tail catheter and bolus injection of 300 mg/ml iopamidol (Iopamiro, Bracco, Milan, Italy) at a rate of 20 ml/s for 2 s. Images were obtained in anteroposterior and oblique projections.

The examination was completed by selective catheterisation of the renal arteries where necessary and in patients undergoing endovascular stent placement or angioplasty (PTA) [12-15].

DSA was considered the standard of reference providing validation of the presence or absence of stenosis and its degree (mild, severe, obstruction).

Stenoses were considered mild when they had a diameter below 50% of the mean vessel diameter, and severe if the reduction in diameter was 50%-99%; interruption in the visualization of the vessel was considered to indicate complete obstruction [6].

The results of the three examinations (colour-Doppler US, contrast-enhanced power-Doppler US and MR-angiography) in the 40 patients participating in the study were then compared to the DSA findings.

In order to identify the diagnostic accuracy of the imaging methods we evaluated the true positives (TP), true negatives (TN), false positives (FP) and false negatives (FN). We considered true positives all the cases in which the degree of stenosis was confirmed by DSA, and true negatives those in which DSA showed no evidence of stenosis.

Statistical analysis was carried out using the software package SPSS-PC (SPSS, Italy). The data were analysed with Student's t test for independent samples.  $p$  values  $< 0.05$  were considered to be statistically significant.

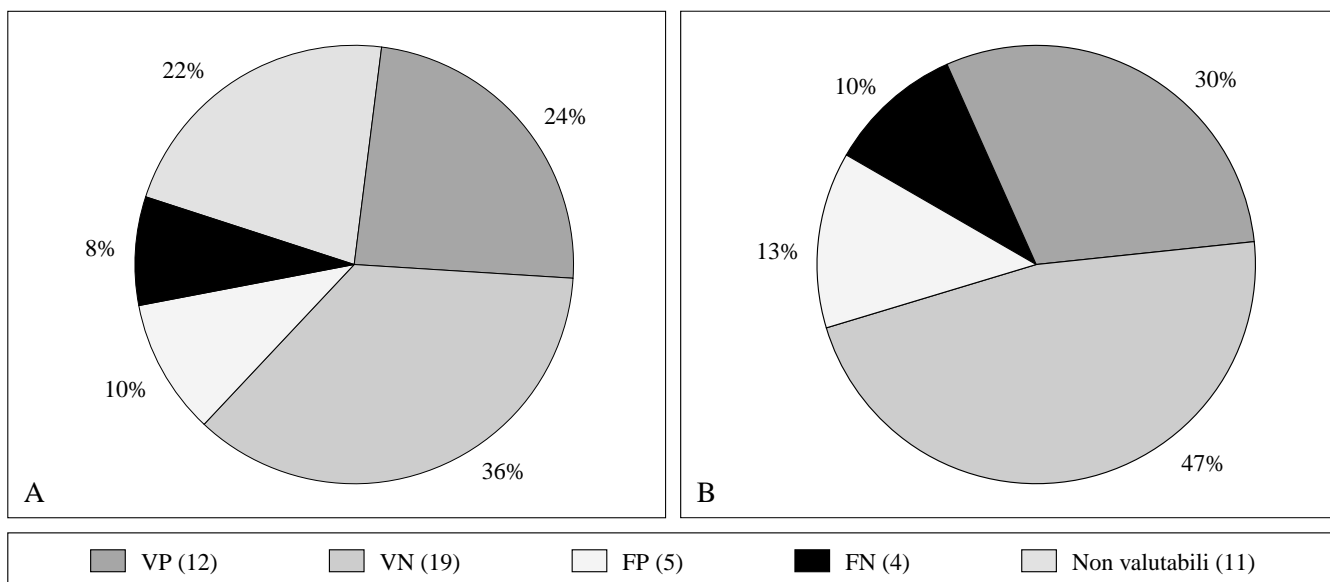


Fig. 4. — Performance dell'ECD prima A) e dopo B) la preliminare esclusione di 11 pazienti.  
Colour-Doppler US performance before A) and after B) the preliminary exclusion of 11 patients.

## Risultati

Preliminarmente alla presentazione dei risultati bisogna ricordare come dal campione originale di 51 pazienti sono stati successivamente esclusi 11 pazienti (21,6%) poiché all'iniziale esame US ed ECD non si è ottenuto il rilievo totale e bilaterale delle arterie renali (fig. 4). In particolare, tra questi soggetti 2 presentavano un'evidente obesità, 5 hanno offerto una scarsa collaborazione (mancata apnea), 3 erano portatori, non noti, di aneurisma dell'aorta addominale ed infine 1 di sindrome di Leriche.

Nei restanti 40 pazienti, a cui i risultati fanno riferimento, sono state evidenziate e valutate con le tre metodiche (ECD, eco-power-Doppler con mdc ed Angio-RM) 80 arterie renali principali.

La DSA ha verificato 24 pazienti negativi e 16 pazienti con stenosi dell'arteria renale (SAR); in particolare, 3 pazienti presentavano ostruzione delle arterie renali, 4 stenosi di grado severo, 9 stenosi di grado lieve (tab. I). In nessun paziente era presente una situazione di stenosi bilaterale nè arterie renali accessorie.

L'esame ECD ha mostrato 12 veri positivi, 19 veri negativi, 5 falsi positivi e 4 falsi negativi (sens.75%, spec.79,1%). Dei 12 veri positivi, 5 presentavano una SAR di grado lieve, 4 una di grado severo e 3 un'ostruzione dell'arteria renale.

Rispetto ai criteri considerati, all'esame eco-power-Doppler con mdc 21 dei 24 (87,5%) pazienti con DSA negativa hanno mostrato ben riconoscibili curve di enhancement con fasi di wash-in, picco di massimo enhancement e di wash-out; sempre gli stessi soggetti presentavano inoltre tempi di arrivo di  $20,5 \pm 6,7$  s (media $\pm$ DS), di picco max di  $59,5 \pm 21,4$  s e di dimezzamento di  $109,7 \pm 22$  s.

I rimanenti 3 pazienti con DSA normale hanno presentato, monolateralmente (2 a dx ed 1 a sn), tempi di picco massimo ( $119,5 \pm 30,5$  s) e di dimezzamento ( $226,5 \pm 54,9$  s) superiori a quanto rilevato nei 21 pazienti normali.

## Results

As previously stated, of the original study population of 51 patients, 11 (21.6%) were excluded because the preliminary US and colour-Doppler US examinations failed to provide complete bilateral depiction of the renal arteries (fig. 4). More specifically, 2 of these subjects were obese, 5 were poorly cooperative (failure to hold their breath), 3 had abdominal aorta aneurysm undiagnosed at the time and 1 had Leriche's syndrome.

In the remaining 40 patients, a total of 80 main renal arteries were visualised and evaluated with the three imaging methods (colour-Doppler US, contrast-enhanced power-Doppler US and MR-angiography).

DSA demonstrated 24 negative cases and 16 patients with renal artery stenosis; more specifically, 3 patients had renal artery obstruction, 4 had severe stenoses, and 9 had mild stenoses (tab. I). There were no cases of bilateral stenosis nor of accessory renal arteries.

Colour-Doppler US detected 12 true positives, 19 true negatives, 5 false positives and 4 false negatives (sens. 75%, spec.79.1%). Of the 12 true positives, 5 had mild stenosis, 4 had severe stenosis and 3 had renal artery obstruction.

In 21 of the 24 (87.5%) patients with negative DSA contrast-enhanced power-Doppler showed enhancement curves with clear wash-in, peak enhancement and wash-out phases; arrival time was  $20.5 \pm 6.7$  s (mean $\pm$ SD), time to peak was  $59.5 \pm 21.4$  s and halving time was  $109.7 \pm 22$  s. The remaining 3 patients with normal DSA findings showed, monolaterally (2 right kidneys and 1 left kidney), a longer time to peak enhancement ( $119.5 \pm 30.5$  s) and halving time ( $226.5 \pm 54.9$  s) than those seen in the 21 normal patients.

Of the 16 patients with DSA-proven renal artery steno-

Nel gruppo dei 16 pazienti verificati portatori di SAR, l'eco-power-Doppler con mdc ha mostrato, nei 9 pazienti con lieve SAR ( $\leq 50\%$ ), curve con una fase di wash-in e di wash-out a ridotta pendenza con tempo di arrivo di  $21,3 \pm 6$  s, tempo di picco max di  $95,2 \pm 2,5$  s e tempo di dimezzamento di  $206,4 \pm 46,4$  s (fig. 1D, tab. II).

Nei 4 casi in cui è stata identificata una stenosi severa (50%-99%), l'enhancement contrastografico è rimasto sostanzialmente costante nel tempo (tracciato "piatto") in assenza di fase di wash-out (fig. 2).

Nei rimanenti 3 pazienti, in cui è stata verificata ostruzione dell'arteria renale, l'iniezione del mdc non ha determinato alcun enhancement (assenza di curva campionabile) (fig. 3).

Non sono state osservate differenze statisticamente significative dei tempi di arrivo nei pazienti negativi rispetto ai pazienti con SAR di entità media e lieve ( $p=0,055$ ). Al contrario le differenze dei tempi di picco massimo e di dimezzamento nei due gruppi si sono dimostrate statisticamente significative ( $p \leq 0,004$  e  $p \leq 0,001$ ).

Dall'analisi statistica sono stati esclusi i pazienti con stenosi grave (4 pazienti) e quelli con ostruzione dell'arteria renale (3 pazienti). Infatti, nei soggetti con ostruzione nessuna curva era campionabile; in quelli con SAR grave la curva non presentava tempi di arrivo, di picco di massimo enhancement e di dimezzamento misurabili.

Assumendo come non patologiche le curve con fase di wash-in, picco di massimo enhancement e fase di wash-out chiaramente identificabili in aggiunta a valori cut-off di soglia di 88 secondi per il tempo di picco massimo e di 165 secondi per il tempo di dimezzamento, l'eco-power-Doppler con mdc, nel ristretto campione esaminato, dimostra una sensibilità del 100% ed una specificità dell'87,5%.

L'Angio-RM ha diagnosticato 16 veri positivi, 22 veri negativi, presentando 2 falsi positivi. Dei 16 pazienti positivi, in 9 è stata accertata una SAR di grado lieve (riduzione di calibro inferiore al 50%), in 4 casi è stata identificata una stenosi severa (riduzione di calibro del 50%-99% con enhancement contrastografico conservato nel tratto post-stenotico) ed in 3 casi un'ostruzione dell'arteria. L'Angio-RM non ha presentato falsi negativi (sensibilità 100%, specificità 91,6%).

## Discussione

L'ipertensione arteriosa secondaria riconosce come causa più frequente la SAR; la diagnosi di tale condizione è stata per anni perseguita attraverso metodiche invasive (quali l'angiografia, il dosaggio selettivo della renina con cateterismo venoso) con rischi non trascurabili per il paziente o con indagini scarsamente accurate ed obsolete (quali l'urografia con wash-out o la scintigrafia renale). Da diversi anni è in atto un'intensa attività clinica sperimentale volta alla ricerca di una metodica di screening affidabile, non invasiva ed a basso costo da impiegare nei pazienti con sospetto clinico di INV.

Nella presente esperienza si è voluto testare e confrontare due metodiche più attuali e sicuramente meno invasive, nonostante l'impiego di mezzo di contrasto, quali il Doppler e la Angio-RM. La prima, condizionante l'esclusione del 21,6% del campione inizialmente arruolato, ha mostrato livelli non ottimali di sensibilità e specificità (sensibilità 75%, specificità 79,1%) con un totale di 5 falsi positivi e 4

*sis, 9 with mild renal artery stenosis ( $\leq 50\%$ ) showed gradually rising wash-in and wash-out phases, with an arrival time of  $21.3 \pm 6$  s, a time to peak enhancement of  $95.2 \pm 2.5$  s and a halving time of  $206.4 \pm 46.4$  s at contrast-enhanced power-Doppler US (fig. 1D, tab. II).*

*In the 4 cases with severe stenosis (50%-99%) contrast enhancement remained essentially unchanged over time (plateau) without any wash-out phase (fig. 2). In the remaining 3 patients, with renal artery obstruction, the injection of contrast material caused no enhancement (no sampling curve) (fig. 3).*

*No statistically significant differences were found between the arrival times recorded in the patients with negative DSA and those with moderate or mild renal artery stenosis ( $p=0.055$ ). Conversely, the differences in the times to peak enhancement and halving times between the two groups were statistically significant ( $p \leq 0.004$  and  $p \leq 0.001$ ).*

*The patients with severe stenosis (4 cases) and those with renal artery obstruction (3 patients) were excluded from the statistical analysis, since no curve could be sampled in those with obstruction and the curves did not show measurable arrival, peak enhancement and halving times in those with severe renal artery stenosis.*

*If we consider all curves showing clear wash-in, peak enhancement and wash-out phases and cut-off values of 88 seconds for the time to peak enhancement and of 165 seconds for the halving time as non pathological, contrast-enhanced power-Doppler US showed a sensitivity of 100% and a specificity of 87.5%.*

*MR-angiography diagnosed 16 true positives, 22 true negatives, and 2 false positives. Of the 16 positive patients, it detected mild renal artery stenosis ( $< 50\%$ ) in 9 cases, severe stenosis ( $> 50\%$ -99% with preserved contrast enhancement in the post-stenotic segment) in 4 cases, and obstruction in 3 cases. MR-angiography had no false negatives (sensitivity 100%, specificity 91.6%).*

## Discussion

*Secondary arterial hypertension is most frequently caused by renal artery stenosis. For many years the diagnosis of this condition was established either by invasive methods (angiography, direct renin assay via venous catheterisation) with resulting risks for the patient or by poorly accurate or obsolete examinations (such as excretory urography or renal scintigraphy). In recent years much clinical research has looked into the issue in an attempt to identify a reliable, non-invasive and low-cost method to screen patients with clinically suspected renovascular hypertension.*

*In this study we tested and compared two modern methods that are no doubt less invasive despite the use of contrast material: Doppler US and MR-angiography. The first, which led to the exclusion of 21.6% of the initially selected population, showed suboptimal sensitivity and specificity levels (sensitivity 75%, specificity 79.1%) with a total of 5 false positives and 4 false negatives. These limitations have already been reported in the literature [6, 7].*

*Bearing in mind that 11 (21.6%) of the 51 patients orig-*

falsi negativi. Peraltro tali limitazioni sono già state indicate, anche in tempi recenti, in letteratura [6, 7].

Sempre considerando che nel totale dei 51 pazienti inizialmente reclutati 11 (21,6%) sono stati esclusi dopo il preliminare esame US ed ECD, nei rimanenti 40 l'impiego dell'ecoamplificatore con analisi delle curve intensità/tempo dell'enhancement ha incrementato la performance della metodica Doppler giungendo a livelli di sensibilità del 100% e di specificità dell'87,5%. Infatti 3 pazienti con curve di enhancement e con tempi di picco massimo e di dimezzamento significative per lieve SAR ( $\leq 50\%$ ) sono risultati alla verifica con DSA negativi. Quest'ultimi rilievi si sono verificati indipendentemente dal lato preso in esame (2 a dx ed 1 a sn) e, ad una revisione, non esistono a riguardo ipotesi in grado di giustificare il dato. La misurazione dei tempi di picco massimo e di dimezzamento si dimostra utile nella diagnosi di SAR di lieve entità ( $\leq 50\%$ ). Infatti nei veri negativi il picco massimo è stato ottenuto entro 82,2 secondi mentre nei pazienti con stenosi il picco massimo è avvenuto sempre dopo 88 secondi, analogamente il dimezzamento si è verificato entro 160,1 secondi nei soggetti negativi e dopo 165 secondi nei pazienti con stenosi lieve; tuttavia è da ricordare che la scelta di tali valori condizionerebbe 3 errori in senso falso positivo.

Considerando il ridotto numero del campione ed i criteri di esclusione che hanno portato alla eliminazione di 11 su 51 pazienti (21,6%), i valori di sensibilità (100%) e di specificità (87,5%) dell'eco-power-Doppler con mdc potrebbero non essere generalizzabili ad una più ampia popolazione. Inoltre la totale assenza nel campione di arterie renali accessorie documentata dalla DSA è un dato in disaccordo con la prevalenza (10-20%) riportata in letteratura [6,16]. Tuttavia il ruolo delle arterie renali accessorie nell'INV rimane controverso [17] ed alcuni autori hanno recentemente sostenuto come la capacità di identificare eventuali arterie renali accessorie non rappresenti una proprietà fondamentale per un test non invasivo nello screening dell'INV [18].

È noto come l'Angio-RM consenta una visualizzazione tridimensionale panoramica dell'intera aorta addominale e delle sue principali ramificazioni, comprese eventuali arterie renali accessorie (non presenti nel nostro campione); oltre a ciò essa fornisce informazioni di tipo funzionale documentate da asimmetrie tra rene patologico e rene sano nelle fasi cortico-midollare, midollare ed escretrice, con marcato allungamento di queste tre fasi nel rene patologico.

Nel nostro studio l'Angio-RM, in funzione dei parametri diagnostici presi in considerazione, si è dimostrata la metodica più affidabile nella diagnosi di SAR con una sensibilità del 100% e una specificità del 91,6%.

Il limite dell'Angio-RM potrebbe essere rappresentato dagli artefatti legati al flusso turbolento post-stenotico, in quanto il defasamento degli spin in questi casi determina una perdita di segnale che può portare ad una sovrastima del grado di stenosi o addirittura ad un errore in senso falso positivo; ciò verosimilmente è alla base dei 2 falsi positivi riscontrati nel nostro studio. Questo limite, oggi, risulta in gran parte superato grazie all'iniezione a bolo di mdc in corso di acquisizione delle sequenze e grazie all'utilizzo di apparecchiature di ultima generazione, che consentono di impiegare TE estremamente brevi [19].

L'eco-power-Doppler con mdc ha ottenuto livelli di sensibilità e specificità superiori all'ECD.

*inally selected for the study were excluded after the preliminary US and colour-Doppler US examinations, use of the echo-enhancer with analysis of the time/intensity curves in the remaining 40 improved the performance of the Doppler method yielding sensitivity and specificity levels of 100% and 87.5%, respectively. Three patients displaying enhancement curves and time-to-peak and wash-out values suggestive of mild renal artery stenosis ( $\leq 50\%$ ) were found to be negative at cross-validation by DSA. These findings were unrelated to the side examined (2 right and 1 left kidney) and, on review, we have no hypothesis accounting for the finding. Measurement of the time to peak enhancement and halving time proved useful in the diagnosis of mild renal artery stenosis ( $\leq 50\%$ ). In the true negative cases peak enhancement was reached within 82.2 seconds, whereas in patients with stenosis it occurred after 88 seconds in all cases; likewise, the occurred halving occurred within 160.1 seconds in the negative subjects and after 165 seconds in patients with mild stenosis. However, it should be noted that the choice of these figures as cut-off values would lead to 3 false positive cases.*

*Given the small number of subjects studied and the inclusion criteria adopted which led to the exclusion of 11 patients out of 51 (21.6%), the sensitivity (100%) and specificity rates (87.5%) of contrast-enhanced power-Doppler US may not apply to larger populations. In addition, the total absence of accessory renal arteries in our study, as demonstrated by DSA, does not reflect the prevalence (10-20%) reported in the literature [6, 16]. However, the role of accessory renal arteries in renovascular hypertension remains controversial [17] and some authors have recently stated that the ability to identify accessory renal arteries is not a crucial prerequisite for a non-invasive screening test for renovascular hypertension [18].*

*As is known, MR-angiography enables a panoramic 3D visualisation of the whole abdominal aorta and of its principal branches, including possible accessory renal arteries (non present in our series); moreover, it provides functional information in the form of corticomedullary-, medullary- and excretory-phase asymmetries between the disease and healthy kidney, the three phases being considerably longer in the disease kidney.*

*Considering the diagnostic parameters examined in our study, MR-angiography proved to be the most reliable method in the diagnosis of renal artery stenosis, achieving a sensitivity of 100% and a specificity of 91.6%.*

*One limitation of MR-angiography may lie in the artifacts due to flow turbulence in the post-stenotic segment, as in this case the spin dephasing causes a loss of signal which could lead to overestimate the degree of stenosis or even false positive findings; this is likely to account for the 2 false positive cases observed in our study. However, this limitation has recently been overcome with the bolus injection of contrast material during the acquisition or with the use of latest-generation magnets that allow the use of very short TE [19].*

*Contrast-enhanced power-Doppler US showed better sensitivity and specificity levels than colour-Doppler US.*

*Colour-Doppler US proved to have limited sensitivity*

L'ECD ha infatti dimostrato limitati livelli di sensibilità (75%) e specificità (79,1%) condizionati inoltre dalla visualizzazione dell'intero decorso delle arterie renali (possibile solo nel 79,4% dei pazienti inizialmente arruolati).

L'eco-power-Doppler con mdc ha decisamente migliorato la performance diagnostica dell'ECD soprattutto in termini di sensibilità (ECD sens.75% vs eco-power-Doppler con mdc sens.100%), comportando tuttavia un incremento del tempo d'indagine di circa 25/30 minuti. Sebbene l'Angio-RM consenta una migliore valutazione della malattia, la buona accuratezza diagnostica, la maggiore diffusione ed accettabilità da parte del paziente propongono l'eco-power-Doppler con mdc, in accordo con altri studi [20, 21], esame di prima istanza nello screening dei soggetti con sospetta INV. La nota caratteristica di basso costo propria della metodica ecografica, in questa specifica situazione non è realizzata per l'impiego di una quantità di mdc economicamente significativa. L'avvento di ecoamplificatori di nuova generazione e software dedicati alla loro gestione potrebbe aumentare l'affidabilità e la standardizzazione della tecnica. Nuovi trasduttori, utilizzando la tecnologia della larga banda associata alla multifrequenza, potrebbero consentire sicuramente di ridurre quella percentuale non trascurabile di soggetti (21,6%) in cui la mancata visualizzazione globale e bilaterale del vaso rende questo studio non applicabile.

(75%) and specificity (79.1%) levels that were also affected by visualization of the entire course of the renal arteries (possible in 79.4% only of the patients recruited).

Contrast-enhanced power-Doppler US clearly improved the diagnostic accuracy of colour-Doppler US above all as regards sensitivity (100% vs 75%), but it also lengthened the examination time by approx. 25-30 minutes. Although MR-angiography enables a better evaluation of the renovascular hypertension, the good diagnostic accuracy of contrast-enhanced power-Doppler US, its wider diffusion and greater patient acceptance allows us to propose, in agreement with previous studies [20, 21], this technique as a first-line screening examination for patients with suspected renovascular hypertension. The well-known inexpensiveness of sonography does not apply in this situation owing to the use of a financially significant amount of contrast material. However, the advent of new-generation echo-enhancers and dedicated software could improve the reliability and standardisation of the technique. New transducers using broadband technology associated with multiple frequencies could no doubt reduce the number of subjects (21.6%) in whom complete and bilateral visualisation of the renal artery cannot not be obtained.

## Bibliografia/References

- Rappelli A, Dessi Fulgheri P: Ipertensione arteriosa sistemica. In: Abate, Abbate et al: *Medicina clinica* 2: 1494-1515, Nuova Editoriale Grasso, Bologna, 1997.
- Hillmann BJ: Renal Hypertension. *Urol Radiol* 10: 31-34, 1988.
- Zierler R, Bergelin R, Davidson R *et al*: A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertension* 9: 1055-1061, 1996.
- Lee HY: Sonography in renovascular hypertension. *EGJ Ultrasound Med* 21: 431-441, 2002.
- Caps MT, Zierler RE, Polissar NL *et al*: Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *J Kidney Int* 53: 735-742, 1998.
- De Cobelli F, Venturini M, Vanzulli A *et al*: Renal arterial stenosis: prospective comparison of color Doppler US and breath-hold, three-dimensional, dynamic, gadolinium-enhanced MR angiography. *Radiology* 214: 373-380, 2000.
- Palatresi S, Longari V, Airolidi F *et al*: Usefulness and limits of distal echo-Doppler velocimetric indices for assessing renal hemodynamics in stenotic and non-stenotic kidneys. *Am J Hypertens* 19:1489-1496, 2001.
- Cioni D, Lencioni R, Pinto S *et al*: Renal artery stenosis: time-intensity analysis of renal enhancement curve with power Doppler imaging. Contributo alla ricerca italiana nello sviluppo dei mezzi di contrasto, SIRM Ed, 2000.
- Lencioni R, Pinto S, Cioni D *et al*: Contrast-enhanced Doppler ultrasound of renal artery stenosis: prologue to a promising future. *Echocardiography* 16: 767-773, 1999.
- Mallouhi A, Schocke M, Judmaier W *et al*: 3D MR angiography of renal arteries: comparison of volume rendering and maximum intensity projection algorithms. *WR Radiology* 223: 509-516, 2002.
- Halpern EJ, Nazarian I: US, CT, and MR evaluation of accessory renal arteries and proximal renal arterial branches. *Acad Radiol* 6: 299-304,1999.
- Rossi P, Pavone P, Tempesta P *et al*: Present and future prospects for angiographic technique. *Radiol Med* 72: 51-55, 1996.
- Napoli V, Pinto S, Bargellini I *et al*: Duplex ultrasonographic study of the renal arteries before and after renal artery stenting. *Eur Radiol* 12: 796-803, 2002.
- De Cobelli F, Venturini M, Vanzulli A *et al*: Renal arterial stenosis: prospective comparison of color Doppler US and breath-hold, three-dimensional, dynamic, gadolinium-enhanced MR angiography. *Radiology* 214: 373-380, 2000.
- Qanadli SD, Soulez G, Therasse E *et al*: Detection of renal artery stenosis: prospective comparison of captopril-enhanced Doppler sonography, captopril-enhanced scintigraphy, and MR angiography. *AJR* 177: 1123-1129, 2001.
- Satyapal KS, Haffeejee AA, Singh B *et al*: Additional renal arteries: incidence and morphometry. *Surg Radiol Anat* 23: 33-8, 2001.
- Aquino RV, Rhee RY, Muluk SC *et al*: Exclusion of accessory renal arteries during endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 34: 878-84, 2001.
- Bude RO, Forauer AR, Caoili EM *et al*: Is it necessary to study accessory arteries when screening the renal arteries for renovascular hypertension? *Radiology* 226: 411-416, 2003.
- Walker M, Souza S, Doumulin C: Quantitative flow measurement in phase-contrast MR angiography. *Compton Assist Tomogr* 12: 304-313, 1998.
- Lacourciere Y, Levesque J, Onrot JM *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. *J Can Assoc Radiol* 53: 219-227, 2002.
- Levesque J, Lacourciere Y, Onrot JM *et al*: Economic impact of an ultrasonographic contrast agent on the diagnosis and initial management of patients with suspected renal artery stenosis. *J Can Assoc Radiol* 53: 228-236, 2002.

Prof. G. M. Giuseppetti  
U. O. Radiologia Clinica  
Ospedale Regionale Torrette  
Via Conca, 2  
60100 Ancona AN  
Tel. 071-5964077