

Imaging studies in renovascular hypertension

Citation for published version (APA):

de Haan, M. W. (2003). *Imaging studies in renovascular hypertension*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20030619mh>

Document status and date:

Published: 01/01/2003

DOI:

[10.26481/dis.20030619mh](https://doi.org/10.26481/dis.20030619mh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Hypertension is probably one of the more important health problems in the developed countries. Depending on the racial composition of the study and the criteria used to define this condition, the prevalence of hypertension may reach 15% in the adult population. Even in its mild forms, hypertension is a progressive disease with severe atherosclerotic complications and end organ damage if left untreated. In the majority of cases, the etiology of hypertension is unknown.

Renal artery stenosis (RAS) is the most frequent cause of secondary hypertension, with an estimated prevalence of 3%-5% in the general population of hypertensive patients. Identification of RAS in patients with hypertension and/or renal failure, preferably in combination with assessment of its hemodynamic effect on renal perfusion, poses an important clinical challenge, since surgical or percutaneous treatment of these lesions may improve blood pressure control and/or stabilise renal function in a certain number of these patients.

To date, conventional x-ray angiography still is considered as the most accurate method to assess the presence and severity of renal artery stenosis. However, its invasive nature and high costs, in addition to the requirement to use nephrotoxic contrast medium and radiation, make this procedure less appropriate as a screening modality. The ideal screening procedure to select patients for renal angiography should be simple, non- (or minimally) invasive and highly accurate both for the detection of renovascular disease and for assessment of its clinical significance. This thesis focuses on the diagnostic performance of several non-invasive radiological techniques for detection and evaluation of renovascular disease.

Chapter 2 discusses a study that evaluated the accuracy of duplex ultrasound for the diagnosis of renal artery stenosis in a cohort of seventy-eight hypertensive patients with clinical suspicion of renovascular disease. Based on the combination of the peak systolic velocity (PSV_{max}) and peak renal to aortic velocity ratio (RAR) at thresholds commonly applied in current literature: i.e. $PSV_{max} > 180$ cm/sec and $RAR > 3.5$, the results of the duplex ultrasound examination showed an overall sensitivity of 50%, a specificity of 91% and positive (PPV) and negative (NPV) predictive values of 59% and 88% respectively. These results, although disappointing, fall well within the wide range of internationally reported data in terms of specificity, sensitivity as well as in number of inadequate examinations and do not seem to support general application of duplex ultrasound as a screening procedure for detection and assessment of renovascular disease.

In the last decade several magnetic resonance (MR) angiographic techniques have been proposed for examination of the renal vasculature. Phase-contrast magnetic resonance angiography (PC MRA) has shown variable results with respect to detection of renal artery disease. Artefacts caused by the pulsatility of blood flow, that hinder image interpretation could, at least partially, be responsible for this variation in test accuracy. In chapter 3, the value of cardiac synchronisation on image quality and validity of three-dimensional PC-MRA (3D PC MRA) of the renal arteries is explored in a cohort of 38 consecutive patients. The main results of this study indicate that 3D PC MRA is a highly sensitive technique for the detection of renovascular disease, whereas implementation of cardiac gating on a routine basis is not supported by its limited improvement of these results.

Following, in chapter 4 the performance of MR and CT angiography in the detection of the second most common form of renal artery stenosis: fibromuscular dysplasia was analyzed. This noninflammatory dysplastic process is characterized by abnormalities in the fibromuscular lining of the renal artery, seen as multiple aneurysms separated by focal narrowing: string-of-beads-sign on angiography. In 40 kidneys (29 patients) with angiographically proven fibromuscular dysplasia in the renal arteries, neither PC-MRA, neither contrast enhanced MRA (CE-MRA), nor CTA showed reliable results in diagnosing this renal artery disorder. Even in this artificially composed population with a very high prevalence of fibromuscular dysplasia the observers frequently failed to identify fibromuscular dysplasia despite prior knowledge of the presence of this disease in one of the renal arteries. The results of CTA were better than CE-MRA, which in turn performed better than PC-MRA, but with none of the three techniques a detection rate of $\geq 82\%$ for the presence of fibromuscular dysplasia could be reached. Further analysis showed that both extent of fibromuscular dysplasia as well as the distance of these lesions from the aortic ostium influenced the results in all three techniques. The limited spatial resolution in relation to the relatively small caliber of the segmental arteries, together with motion artifacts influencing the image quality of the more distal part of the renal arteries were identified as possible causes for the poor performance of the three non-invasive imaging modalities.

The challenge of diagnosing renovascular disease does not only rest in purely morphological identification of renal artery pathology, but also, and this is probably more important, in the determination of its effect on renal blood flow and kidney perfusion. In chapter 5, a technique that goes beyond purely morphologic imaging of arteries is evaluated for non-invasive quantitative assessment of renal artery flow dynamics: 2D phase-contrast MR flow quantification. The aim of the presented study was to determine the feasibility and reproducibility of two respiration controlled PC MR techniques: a breath-hold sequence, and a respiratory-triggered sequence, to measure blood flow in the individual renal arteries. In twelve healthy subjects reproducible quantitative measurements of renal artery blood flow with both respiratory controlled, cardiac-gated, phase-contrast MR techniques was possible. However, the limited sample size of this study together with the composition of the subject-group (i.e. healthy, relatively young volunteers) made extrapolation of the results to the daily practice premature and called for larger, comparative studies in patients.

Therefore, the study described in the chapter 6 was a logical continuation of this line of investigation. In this study the $^{133}\text{Xenon}$ washout technique was used as an independent test for comparative evaluation of the accuracy of the 2D PC MR renal artery flow measurements obtained in patients suspected of having renovascular hypertension. In addition, the 2D PC MR flow data were related to functional renal information as acquired by selective arterial and venous renin sampling in order to assess the presence of renal artery stenosis. The results showed a good correlation of 2D PC MR flow quantification with the $^{133}\text{Xenon}$ washout technique to measure renal artery blood flow. However, a poor correlation of both techniques with both the presence of renovascular disease on conventional angiography, and the degree of renin stimulation, was also noted. This lack of discriminating power of 2D PC MR flow quantification for functional assessment of the renal arteries calls for further improvement before it can be applied on a larger scale.

In conclusion, the detection of renovascular disease with either MR or CT angiography is far from perfect. In view of the recently introduced multi-detector helical technique, CTA may eventually prove to be the preferred non-invasive imaging modality of the renal arteries because of its significantly shorter acquisition time compared to MRA. The quantitative studies on the other hand, indicate that 2D PC MR flow quantification may well become a key instrument in the non-invasive functional assessment of renovascular pathology

Samenvatting

Hypertensie of hoge bloeddruk is een relatief veel voorkomend gezondheidsprobleem in de Westerse wereld. Afhankelijk van de raciale samenstelling van de bestudeerde patiëntengroep en de gehanteerde definities voor deze aandoening kan de prevalentie van hypertensie in een groep van volwassen personen oplopen tot 15%. Hypertensie is een progressieve ziekte en heeft, als de ziekte niet wordt behandeld, zelfs in milde vorm ernstige complicaties tot gevolg: hartaanval, beroerte (een herseninfarct of -bloeding) of hartfalen. In de meerderheid van de gevallen blijft oorzaak van hypertensie onbekend waardoor de mogelijkheid van gerichte preventie en/of behandeling wordt beperkt.

Nierarterie stenosen (vernauwingen van de nierslagader) zijn, hoewel schaars, de meest voorkomende vorm van secundaire hypertensie met een geschatte prevalentie van 3-5% in een algemene populatie van hypertensieve personen. Het aantonen van nierarterie stenosen bij patiënten met hypertensie en/of progressief nierfunctie verlies is een belangrijke klinische uitdaging, omdat percutane dan wel chirurgische correctie van de stenosen in een bepaald aantal van hen kan leiden tot een betere bloeddruk controle en/of behoud van nierfunctie. Tot op heden wordt conventionele röntgen angiografie nog steeds beschouwd als de meest betrouwbare methode om de aanwezigheid en de ernst van nierarterie stenosen te bepalen. De hoge kosten, het invasieve karakter en de noodzakelijke toepassing van straling en nefrotisch contrast, maken deze procedure evenwel minder geschikt als screeningstest.

Om patiënten te kunnen selecteren voor een dergelijk angiografisch onderzoek zou men in het ideale geval de beschikking hebben over een eenvoudige en niet- (of minimaal) invasieve test met een hoge betrouwbaarheid voor het aantonen van nierarterie stenosen. In dit proefschrift wordt het vermogen van enkele niet-invasieve, radiologische technieken om nierarterie afwijkingen op te sporen en functioneel te evalueren nader onderzocht.

In hoofdstuk 2 wordt een studie gepresenteerd waarin de nauwkeurigheid van duplex echografie voor het opsporen van nierarterie stenosen wordt geëvalueerd in een cohort van 78 hypertensieve patiënten met klinische verdenking op nierarterie afwijkingen. Met name is een combinatie van een tweetal erkende Doppler parameters onderzocht: piek systolische snelheid (PSV_{max}) en de ratio tussen de piek snelheden in nierarterie en aorta (RAR), hierbij gebruikmakend van internationaal geaccepteerde drempelwaarden voor hemodynamisch significante stenosen ($PSV_{max} > 180$ cm/sec; $RAR < 3,5$).

In de onderzochte groep patiënten is een sensitiviteit bereikt van slechts 50% voor het aantonen van ernstige nierarterie stenosen met een specificiteit van 91% en een positief (PPV), en negatief (NPV) voorspellende waarde van 59%, respectievelijk 88%. Hoewel teleurstellend vallen deze resultaten, wat betreft sensitiviteit en specificiteit en aantal onvolledige onderzoeken binnen het (brede) bereik van de internationaal gepubliceerde resultaten. Uitgaande van deze gegevens kan worden geconstateerd dat algemene toepassing van duplex echografie als screeningstest voor detectie en evaluatie van nierarterie afwijkingen onvoldoende onderbouwd is.

Gedurende de afgelopen jaren zijn als alternatief voor duplex echografie verschillende magnetische resonantie (MR) technieken ontwikkeld om de nierarteriën af te beelden. Met één van deze MR technieken: phase-contrast magnetische resonantie angiografie (PC-MRA) zijn met betrekking tot het vaststellen van nierarterie stenosen zeer wisselende resultaten geboekt. Hinderlijke artefacten veroorzaakt door de pulsatiliteit van de bloedstroom

zouden, ten minste deels verantwoordelijk kunnen zijn voor deze variatie in testresultaten. Als mogelijke oplossing van dit probleem is de waarde van cardiale synchronisatie op de beeldkwaliteit van drie dimensionale PC-MRA (3D PC-MRA) nader bekeken in een groep van 38 patiënten. De resultaten van deze studie, zoals beschreven in hoofdstuk 3, laten zien dat 3D PC-MRA een zeer gevoelige test is voor het aantonen van nierarterie stenosen, waarbij de toegevoegde waarde van cardiale synchronisatie echter zodanig beperkt blijkt dat routinematige toepassing er van niet zinvol is.

Zeventig procent van de nierarterie stenosen zijn van atherosclerotische origine, terwijl de volgende meest voorkomende oorzaak fibromusculaire dysplasie is. Deze noninflammatoire dysplastische aandoening wordt gekarakteriseerd door afwijkingen in de fibromusculaire wandlaag van de nierarteriën en manifesteert zich angiografisch als multiple focale verwijdingen afgewisseld met korte vernauwingen: het "kralensnoer" teken.

In hoofdstuk 4 wordt de nauwkeurigheid bestudeerd van zowel MR als CT angiografie om dergelijke fibromusculaire dysplastische afwijkingen in de nierarteriën aan te tonen. In 40 nieren (29 patiënten) met angiografisch aangetoonde fibromusculaire dysplasie waren zowel PC-MRA, contrast versterkte MRA (CE-MRA), als CTA niet in staat om de afwijkingen betrouwbaar af te beelden. Zelfs in deze kunstmatig samengestelde groep van patiënten met een zeer hoge prevalentie van fibromusculaire dysplasie blijken de waarnemers veelvuldig niet in staat de aandoening te identificeren, ondanks voorkennis over de aanwezigheid er van.

De resultaten van CTA zijn beter dan CE-MRA en PC-MRA, maar met geen van de drie technieken kan een detectiegraad van meer dan 82% worden bereikt. Additionele analyse wijst uit dat de zowel ernst van fibromusculaire dysplasie als de afstand van de afwijkingen ten opzichte van de nierarterie oorsprong van invloed zijn op de testresultaten van alle drie de technieken. Als mogelijke verklaring voor de slechte resultaten van de drie technieken wordt de beperkte spatiële resolutie in relatie tot het kleine kaliber van de bloedvaten geïdentificeerd. Voorts blijken bewegingsartefacten, met name optredend in het meer perifere deel van de nierarteriën een belangrijke verstoring te geven van beeldkwaliteit en beeldinterpretatie.

De uitdaging om afwijkingen aan de nierarteriën te diagnostiseren is niet beperkt tot de puur morfologische weergave van deze bloedvaten, maar omvat ook het vaststellen van de functionele invloed van deze afwijkingen op de bloedstroom naar, en doorstroming van, de nieren. In hoofdstuk 5 wordt een techniek geëvalueerd die in staat is om zowel de nierarteriën af te beelden als de bloedstroom naar de nieren kwantitatief te bepalen: 2D phase-contrast MR flow quantification. Het belangrijkste doel van deze studie was de toepasbaarheid en reproduceerbaarheid vast te stellen van twee verschillende, ademhaling gecontroleerde 2D PC MR technieken (breath-hold; respiration triggered) voor bepalen van de bloedstroom in de afzonderlijke nierarteriën. In twaalf gezonde vrijwilligers blijken met beide ademhaling gecontroleerde, cardiac-gated 2D PC MR technieken reproduceerbare kwantitatieve analyses van de nierarterie doorstroming mogelijk. Echter, de geringe omvang van deze studie alsmede de samenstelling van de bestudeerde populatie (gezonde, relatief jonge vrijwilligers) beperkte de mogelijkheid om de behaalde resultaten naar de dagelijkse praktijk te extrapoleren en vroeg om aanvullende, vergelijkend studies in patiënten.

De in hoofdstuk 6 beschreven studie vormt derhalve een logische voortzetting van bovenbeschreven onderzoekslijn. In deze studie wordt wederom de bloedstroom door de

individuele nierarteriën berekend, echter ditmaal in hypertensieve patiënten met klinische verdenking op nierarterie afwijkingen en met de $^{133}\text{Xenon}$ washout techniek als onafhankelijke vergelijkende test. Om ook de invloed van de nierarterie afwijkingen te kunnen evalueren worden de 2D PC MR bloedstroom berekeningen vergeleken met functionele informatie van de nieren, zoals deze wordt verkregen door selectieve arteriële en veneuze renine sampling. De aldus verkregen bloedstroom bepalingen laten een goede correlatie zien tussen de 2D PC MR methode en de $^{133}\text{Xenon}$ washout techniek.

Helaas wordt ook een slechte correlatie gesignaleerd van beide technieken met zowel de aanwezigheid van nierarterie afwijkingen op de conventionele angiografie als met de renine ratio. Het discriminerend vermogen van het toegepaste studie protocol om nierarteriën en/of nierarterie afwijkingen functioneel te evalueren blijkt derhalve van slechts beperkte waarde en maakt verder onderzoek noodzakelijk.

Geconcludeerd kan worden dat het vermogen van MR en CT angiografie om nierarterie afwijkingen op te sporen verre van volmaakt is. Dankzy de recent geïntroduceerde multi-detector techniek, is het mogelijk dat het CT angiografisch onderzoek op termijn de modaliteit van eerste keuze wordt voor het in beeld brengen van nierarteriën. Anderzijds geven de kwantitatieve analyses in dit proefschrift aan dat 2D PC MR flow quantification een belangrijk instrument kan worden bij de non-invasieve functionele evaluatie van nierarterie pathologie