

IMPACTUL DESIMPATIZĂRII ARTERELOR RENALE ASUPRA PATOLOGILOR ASOCIATE CU ACTIVITATEA SPORITĂ A SISTEMULUI NERVOS SIMPATIC

Anna Moiseeva – doctorandă, Mihaela Carauş – studentă,
Alina Bîtca – dr. în şt. med., Nadejda Sapojnic – dr. în şt. med.,
Alexandru Carauş – dr. hab. în şt. med., prof. cercet.,
IMSP Institutul de Cardiologie,
Departamentul „Hipertensiuni arteriale”
annamoiseeva1983@mail.ru.

Rezumat

În articol se abordează problema implementării în practica medicală a unei proceduri mini-invazive inovatoare - desimpatizarea arterelor renale. Sunt descrise particularități anatomice ale sistemului nervos simpatic și impactul creșterii activității acestuia în dezvoltarea unor patologii cronice precum insuficiență cardiacă, aritmii, apnee de somn, insulinorezistență. Sunt revizuite mai multe trialuri clinice, inițiate pentru determinarea influenței desimpatizării arterelor renale în tratamentul patologiilor asociate cu activitatea sporită a sistemului nervos simpatic.

Cuvinte-cheie: desimpatizarea arterelor renale, hipertensiune arterială rezistentă, sistemul nervos simpatic, insuficiență cardiacă

Summary. The impact of renal denervation on the management of the pathologies associated with increased activity of the sympathetic nervous system

The article approaches the implementation in the medical practice of the new mini-invasive procedure - renal denervation. There are described the anatomical particularities of the sympathetic nervous system and the impact of the increasing of its activity in the development of chronic diseases such as heart failure, arrhythmia, sleep apnea, insulin resistance. We reviewed several clinical trials in order to determine the influence of denervation of the renal arteries in the treatment of pathologies associated with increased activity of the sympathetic nervous system.

Key words: renal denervation, resistant hypertension, sympathetic nervous system, heart failure

Резюме. Влияние десимпатизации почечных артерий на заболевания, ассоциирующиеся с повышенной активностью симпатической нервной системы

В статье рассматривается вопрос о введении в медицинскую практику инновационной мини-инвазивной

процедуры - десимпатизация почечных артерий. Описаны анатомические особенности симпатической нервной системы и влияние повышения её активности на развитие некоторых хронических заболеваний, таких как сердечная недостаточность, аритмии, синдром обструктивного апноэ сна, инсулинорезистентность. Произведен обзор многих клинических исследований, инициированных с целью определения влияния десимпатизации почечных артерий на лечение заболеваний, характеризующихся повышенной активностью симпатической нервной системы.

Ключевые слова: десимпатизация почечных артерий, резистентная артериальная гипертензия, симпатическая нервная система, сердечная недостаточность

Introducere

Denervare simpatică a arterelor renale (DSAR) reprezintă o tehnică miniinvasivă bazată pe cateter concepută pentru a scădea activitatea sistemului nervos simpatic (SNS) și de a readuce corpul uman la condițiile homeostaziei fiziologice. Inițial a fost creată pentru tratamentul pacienților cu hipertensiune arterială (HTA) rezistentă. Studiile clinice pe DSAR efectuate anterior au demonstrat un profil terapeutic excelent în tratamentul hipertensiunii rezistente cu scăderea valorilor tensionale până la -32/-12 mmHg la 6 luni postprocedural, efectul benefic fiind menținut pe o perioadă de 3 ani [1,2].

În martie 2014 au fost publicate rezultatele studiului Symplicity HTN-3 care par a spulbera speranțele construite în jurul denervării renale ca o metodă de tratament a HTA rezistente. Acesta, fiind un studiu clinic randomizat cu utilizarea procedurii de control cu placebo, a contrazis surprinzător rezultatele anterioare și nu a demonstrat nici un beneficiu al desimpatizării arterelor renale asupra scăderii valorilor tensionale [3]. Există mai multe explicații a acestor rezultate, îndeosebi că au fost urmate de datele unui registru mondial (Global Symplicity Registry) care continuă să sugereze un beneficiu real al DSAR în tratamentul

pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă [4]. Unele explicații a eșecului Symplicity HTN-3 în a atinge punctul primar de eficacitate include posibile erori în studiile anterioare și probleme care ar putea afecta nemijlocit rezultatele studiului, precum denervare inefficientă, experiența inadecvată a operatorului și complianța suboptimă la tratament [5]. Acest rezultat subliniază caracterul preliminar al datelor disponibile cu privire la efectul clinic al DSAR și necesitatea unor studii minuțios proiectate înainte de a introduce această procedură ca modalitate terapeutică. Studiile preclinice și clinice umane continuă să sprijine utilizarea potențială a desimpatizării arterelor renale în gestionarea mai multor patologii asociate cu activitatea sporită a SNS, deseori independente de efectele antihipertensive.

Sistemul nervos simpatic

Activitatea sporită a SNS stă la baza evoluției patologice a mai multor afecțiuni cronice (fig.1). Aceste patologii includ hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă (IC), aritmiile, insuficiență renală, insulinorезистență, apnee obstructivă de somn [6].

DSAR reprezintă un modulator mecanic al sistemului nervos simpatic. Sistemul nervos simpatic renal este compus din fibre eferente direcționate din

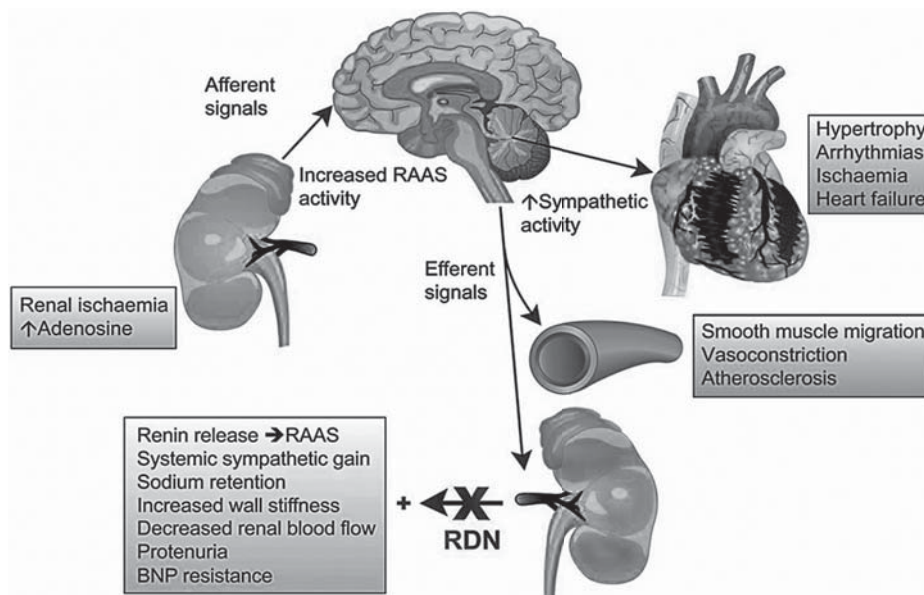


Fig. 1. Rolul desimpatizării arterelor renale în scăderea efectelor nocive a activității sporite a sistemului nervos simpatic

sistemul nervos central (SNC) spre rinichi și fibrele aferente cu direcționare opusă. Axonii neuronilor preganglionari, care au origine la nivelul T10-L2, interacționează cu nervii renali postganglionari la nivelul ganglionilor simpatici pre- și paravertebrali. Fibrele renale postganglionare trec paralel cu arterele renale, situate în jurul adventiției, și intră prin hilul renal pentru a inerva tubulele renale, vase sangvine și aparatul juxtaglomerular [7-9]. Stimularea simpatică a aparatului juxtaglomerular duce la retenția volumetrică, resorbția de sodiu, scăderea fluxului sangvin renal și activarea sistemului renin-angiotensină-aldosteron. În sens opus rinichii transmit răspunsurile neuronale la SNC prin fibrele aferente, de asemenea situate în jurul adventiției arterelor renale. Fibre simpatiche renale aferente au o rețea extinsă în pelvisul renal și transmit semnale de la 2 tipuri de receptori: receptori mecanosensitivi, care raspund la creșterea presiunii hidrostatice, și receptori chemosensitivi care sunt activate de hipoxie și ischemie renală. Semnalele de la acești receptori trec prin ganglionii dorsali ipsilaterali spre SNC, în special în nucleul paraventricular a hipotalamusului. Această stimulare a sistemului nervos aferent duce la creșterea valorilor tensionale prin eliberarea vasopresinei și creșterea rezistenței vasculare sistemice. În plus, fibrele aferente comunică cu rinichiul contralateral, astfel echilibrând tulburările unilaterale a excreției hidrosaline [10,11]. O serie de studii inițiate au relevat reduceri statistice semnificative atât a excesului de noradrenalină, cât și a activității simpatiche la nivel muscular la pacienți care au suportat DSAR, deseori independente de efecte antihipertensive [12]. Scăderea activității simpatiche are potențialul de a influența în mod pozitiv mai multe stări de boală.

Insuficiență cardiacă

Rigiditatea vasculară

Deși rezultatele recente indică faptul că DSAR nu are efect semnificativ asupra tensiunii arteriale ambulatorie, aceasta are însă potențialul de a modula rigiditatea vasculară și de a regula hemodinamica centrală, deoarece mecanismele adrenergice sunt strâns legate de toate aspectele distensibilității și complianței arteriale [13,14]. Velocitatea undei pulsului aortic și indicele augmentării periferice sunt măsuri de rigiditate vasculară care corelează cu evenimente cardiovasculare și morbiditatea și pot furniza dovezi superioare ale consecințelor afectării unui organ țintă în comparație cu tradițională măsurare brahială a TA [15]. Investigațiile inițiale efectuate de către Hering și colaboratori au demonstrat într-un grup de pacienți cu boala cronică renală (n=15) că desimpatizare a arterelor renale a dus la atenuarea rapidă a indicelui de augmentare periferică (a scăzut de la 51% la

39% la 3 luni, $p < 0,01$) [16]. Acest rezultat a fost replecat într-un grup separat de pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă (n=50), cu rezultate similare în urma efectuării DSAR, inclusiv scăderea indicelui de augmentare periferică ($30,6 \pm 23,8\%$ versus $22,7 \pm 22,4\%$ la 3 luni, $P = 0,002$), independent de modificarea tensiunii arteriale sistolice și diastolice [13]. De asemenea s-au înregistrat reduceri adiționale ale vitezei undei pulsului și a presiunilor centrale și periferice a pulsului. Aceste modificări au corespuns important la îmbunătățirea parametrilor efortului cardiac, măsurate prin durata de ejeție și sarcina tensiunii arteriale sistolice în aortă. Aceste modificări sunt dificil de interpretat fără comparație, însă sugerează un răspuns hemodinamic favorabil la DSAR.

Insuficiența cardiacă sistolică

Beneficiile semnificative ale blocadei neurohormonale farmacologice observate din studiile clinice pe insuficiență cardiacă sistolică susțin prioritatea activării simpatiche în progresia cardiomiopatiilor ischemice și non-ischemice; cu toate acestea, rolul activării SNS în precipitarea și agravarea IC sistolice este neclară și ridică multe întrebări legitime în privința potențialului beneficiu al tratamentului. Multiple modele de animale care simulează IC au raportat succesul în folosirea DSAR pentru a limita aceste reacții simpatiche patologice [17].

Două studii-pilot au demonstrat potențialul desimpatizării arterelor renale în insuficiență cardiacă sistolică. Studiul de denervare a arterelor renale în IC cronică (studiul REACH) a evaluat inofensivitatea DSAR la 7 pacienți cu IC clasa III-IV (NYHA) cu fracția de ejeție a VS 28-58%, aceștia fiind non-hipertensivi [18]. La 6 luni postprocedural nu s-au înregistrat efecte adverse majore, s-a raportat îmbunătățirea parametrilor clinici importanți, inclusiv a testului-mers 6 min (de la 221 ± 33 la 249 ± 34 m, $P = 0,03$) și micșorarea necesității în diuretice la 4 pacienți ($P = 0,046$). La moment nu există un grup comparabil pentru evaluarea acestor rezultate, însă un studiu larg randomizat este în prezent în curs de desfășurare [19].

Studiul-pilot Olomouc a investigat pacienți cu IC CF II-IV (NYHA) (n=51), randomizați pentru aprecierea eficacității DSAR vs tratament medicamentos optim [20]. Grupul de DSAR a înregistrat o incidență mai joasă a spitalizărilor (31% versus 72%, $P < 0,001$) și îmbunătățirea clasei funcționale NYHA, scăderea nivelului NT-proBNP, ameliorarea numeroaselor parametri ecocardiografici. Aceste rezultate necesită control riguros pentru a ilumina datele anterioare în ceea ce privește manipularea sistemului nervos simpatic în insuficiență cardiacă, obținute din studiul clinic randomizat MOXCON, care a inclus 1934 pacienți și a demonstrat în mod surprinzător o mortalitate

mai mare la pacienți cu IC sistolică, ce au administrat minoxidina - un inhibitor simpatic central [21]. Tripluri clinice randomizate suplimentare sunt necesare pentru evaluarea efectelor DSAR în IC sistolică asupra evenimentelor cardiovasculare și mortalității pe termen lung, acestea ar trebui să aducă claritate cu privire la folosirea DSAR în acest domeniu.

Insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată

Hipertrofia VS, disfuncția diastolică și corelarea lor clinică - insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată rezultă din hiperactivarea sistemului nervos simpatic cu influența importantă asupra evenimentelor cardiovasculare. Aceste modificări pot cauza în cele din urmă fibroza cardiacă, ducând la relaxare ventriculară alterată și insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată [22].

Rapoartele preliminare sugerează că DSAR poate limita această patologie. Într-un studiu clinic randomizat cu includere a 64 pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament, 1/4 parte din care au prezentat clinic insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată, Brandt și colab. au raportat o îmbunătățire a corelațiilor ecocardiografice ai hipertrofiei ventriculare stângi și rigidității. Comparativ cu tratament medicamentos optim, la 6 luni după efectuarea DSAR, s-a demonstrat o reducere cu 17% a masei VS (scădere de la 53.9 ± 15.6 la 44.7 ± 14.9 g/m², $P < 0.001$), mai mult exprimat în cohorta cu inițială HVS [22]. Funcția sistolică de asemenea s-a îmbunătățit față de valoarea inițială în grupul DSAR cu reducerea volumului end-sistolic a VS și creșterea FE (de la $63.1 \pm 8.1\%$ la $70.1 \pm 11.5\%$, $P < 0.001$). Disfuncția diastolică, măsurată prin scurtarea mitrală a timpului de decelerare a undei E, micșorarea timpului de relaxare izovolumetrică, creșterea relaxării diastolice și scăderea fluxului mitral s-au îmbunătățit față de valoarea inițială (fig. 2).

Un studiu multicentric orb controlat, desfășurat de către Mahfoud și colab., care a inclus 72 pacienți similari, a folosit rezonanța magnetică cardiacă pentru a evolua efectele DSAR asupra hipertrofiei VS și rigidității [23]. La 6 luni postprocedural s-a demonstrat o reducere a indicelui masei VS cu 7,1% (reducere de la 46.3 ± 13.6 la 43 ± 12.6 g/m², $P < 0.001$). Aceste date sunt similare, însă cu un grad de reducere mai scăzut a masei VS, decât cele menționate în studiul ecocardiografic anterior, ceea ce subliniază specificitatea mai înaltă a rezonanței magnetice cardiace [24]. Funcția sistolică, în special la pacienți cu reducerea inițială a acesteia, de asemenea s-a îmbunătățit după efectuarea denervării renale (FE 43% vs 50%, $P < 0.001$).

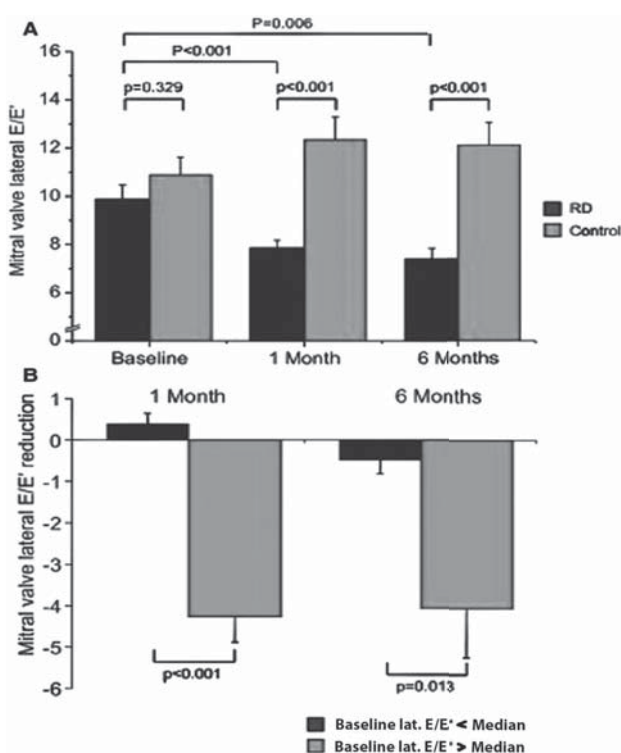


Fig. 2. Efectul DSAR asupra funcției diastolice

Aritmii

Fibrilația atrială

Fibrilația atrială (FiA) și alte disritmii cardiace apar în urma complexului interacțiunilor electrofiziologice influențate de sistemul nervos autonom și condiții hemodinamice variate [25]. Atât hipertensiune, cât și disbalanța autonomică contribuie la remodelare structurală aritmogenă de atriul stâng, ceea ce duce la tulburări de conducere locale, care creează substratul și precipitant pentru fibrilație atrială [26]. Beta-adrenergice cresc incidența FiA, în timp ce beta-blocante scad recurențele acesteia. În contrast, tonusul vagal sporit scurtează perioada atrială refractară efectivă, eventual, induce și menține FiA. Interacțiunea controlului autonom este complex și include, probabil, dezechilibrul între sistemul nervos simpatic și parasimpatic [27]. Pokushalov și colab. au demonstrat pe o cohortă mică de pacienți (n=27) moderat hipertensivi cu FiA tratați prin izolarea venelor pulmonare (PVI) și combinația acesteia cu DSAR, scăderea recurențelor fibrilației atriale la pacienți, cărora suplimentar la PVI a fost efectuată DSAR (69% versus 29%, $P = 0,033$) (fig. 3) [28]. Multiple studii clinice randomizate, care sunt în curs de desfășurare, examinează în prezent eficacitatea și siguranța DSAR ca tratament adjuvant ci PVI și alte modalități de gestionare a fibrilației atriale.

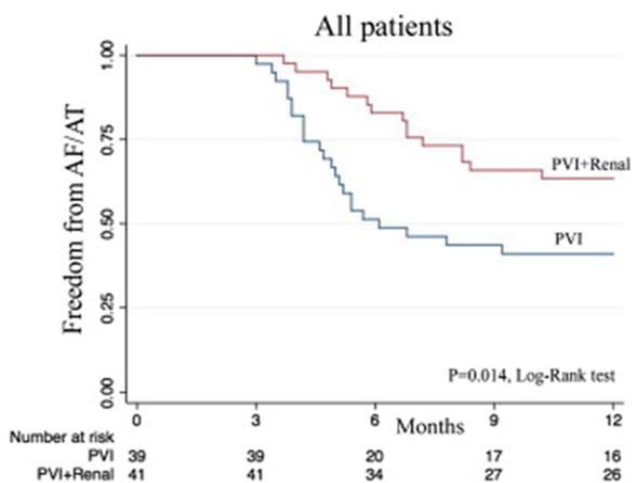


Fig. 3. Incidența recurențelor fibrilației atriale la pacienți cu/fără DSAR. AT- tahicardia atrială

Tahiaritmiile ventriculare

Tahiaritmiile ventriculare sunt frecvent întâlnite în urma unor leziuni ischemice, fiind potențial condiționate de hiperactivitatea simpatică centrală. Inițierea tratamentului cu beta-blocante cu scopul prevenirii tahiaritmiilor ventriculare intră în standardul conduitei pacienților postinfarct miocardic, iar DSAR ar putea juca un rol similar în modularea activității simpatice [29]. Modele porcine de ischemie coronariană acută au demonstrat o supresie semnificativă a aritmiilor ventriculare după efectuarea DSAR comparativ cu placebo și efectul echivalent cu medicația cu atenolol [30]. Potențialul DSAR de a suprima tahicardia ventriculară la om a fost analizat până-n prezent doar în rapoarte de caz și serii mici de pacienți, dar sugerează scăderea contracțiilor ventriculare premature și creșterea intervalelor libere de tahicardia ventriculară în diferite situații clinice, inclusiv în cardiomiopatiile dilatative și hipertrofice, în tahicardia ventriculară refractară, apărută după infarct miocardic [31].

Boala cronică renală

Activarea SNS este un semn distinctiv al bolii cronice renale severe, gradul de activare fiind corelat direct cu evenimente cardiovasculare majore [32]. Desimpatizarea arterelor renale se consideră inofensivă la această categorie de pacienți, demonstrând o rată minimală a efectelor adverse. Investigațiile efectuate la pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament și funcția renală păstrată au demonstrat că DSAR are în general un efect neutru asupra ratei de filtrare glomerulară (eGFR) [33]. La pacienți cu eGFR inițial scăzută, aceste studii au exprimat îngrijorarea cu privire la înrăutățirea funcției renale în urma efectuării DSAR, efectul nefiind observat ulterior în perioada de follow-up. Hering și colaboratorii au raportat într-o cohortă mică de pacienți (n=15) cu boala cronică renală de la moderată la severă (GFR<45 mL/

min per 1.73 m²), cărora a fost efectuată desimpatizarea arterelor renale, o îmbunătățire a parametrilor hemodinamici și funcionali de la valoarea inițială, fără modificarea eGFR, parametrilor biochimici plasmatici sau urinare la 6 luni postprocedural [16]. Această stabilitate era însoțită de ameliorarea hemodinamică cu restabilirea patternului de dipping fiziologic și reducerea indicelui de augmentare. Un grup suplimentar de pacienți cu cauze multiple ale bolii cronice renale în stadii terminale (dependență de hemodializă ≥ 6 luni) au indicat potențialul DSAR de a reduce valorile tensionale fără efecte adverse majore [34]. Aceste rezultate sunt umbrite de creșterea complicațiilor anatomice și procedurale în acest grup de pacienți, care pot limita aplicațiile terapeutice practice [35]. Ambele aceste studii au examinat cohorte mici necontrolate, de aceea, pentru evaluarea inofensivității DSAR la pacienți cu boala cronică renală este nevoie de rezultate unor studii clinice mari randomizate.

Cu toate că desimpatizarea arterelor renale pare a fi bine tolerată de rinichi, avantajul suplimentar al acestei manipulări rămâne a fi mai puțin clar. Într-un studiu prospectiv de pacienți cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament (n=100), Mahfoud și colab. au raportat că DSAR a dus la o îmbunătățire a indicelui de rezistență renală, un indice ultrasonografic de durată și severitatea hipertensiunii, asociată cu scăderea funcției renale [36]. Filtrația renală de asemenea s-a îmbunătățit, fapt demonstrat prin scăderea micro- și macroalbuminuriei (-10% și -23% de la inițial, P=0.001), fără modificări semnificative a GFR. Ott și colab. au demonstrat îmbunătățirea similară a filtrației glomerulare la 6 luni postprocedural în cohorta pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă [37]. Funcția renală serică a rămas nemodificată, în timp ce raportul albumina:creatinina a scăzut (160 versus 89 mg/g, P<0.001), efect observat în populația cu micro- și macroalbuminuria inițială.

Insulinorezistență

Activarea SNS favorizează majorarea glicemiei, crescând lipoliza și gluconeogeneza hepatică și scăzând secreția de insulină [38]. La rândul său, insulinorezistență mediază creșterea activității adrenergice, astfel creând un cerc vicios. Acest lucru produce un mediu de inflamație și stres oxidativ, prezenți la jumătate de pacienți cu hipertensiune rezistentă [39]. Dovezi preliminare sugerează că DSAR poate ajuta la restabilirea echilibrului metabolic și scăderea insulinorezistenței. Un studiu prospectiv (n=50), efectuat de Mahfoud și colab., a demonstrat o reducere semnificativă a glicemiei, insulinei serice, nivelului de C-peptida și îmbunătățirea sensibilității la insulină la 3 luni după efectuarea desimpatizării arterelor renale în comparație cu grupul de control [39]. Un

studiu mic prospectiv a pacienților (n=10) cu apnee obstructivă de somn de asemenea a demonstrat scăderea semnificativă a toleranței la glucoză și ameliorarea controlului glicemiei de lungă durată, obiectivizat prin măsurarea hemoglobinei A1c la 6 luni după efectuarea DSAR (de la 6,1% la 5,6%, $p < 0,05$) [40].

Apnee obstructivă de somn

Apnee de somn reprezintă un factor independent de risc cardiovascular caracterizat prin obstrucția recurentă a căilor aeriene superioare și hipoxie intermitentă care duc la stimularea activității SNS, cauzând inflamație sistemică și disfuncția endotelială [41]. Studiile inițiate sugerează un beneficiu al DSAR în apnee de somn, însă datele actuale sunt limitate și este nevoie de rezultate unor trialuri clinice mari, care în prezent sunt în curs de desfășurare, pentru aprecierea efectului benefic al acestei proceduri. Într-un studiu prospectiv de pacienți (n=10) cu apnee de somn Witkowski și colab. au raportat că DSAR scade indice de apnee-hipopnee (16.3 versus 4.5 evenimente pe oră, $P=0.059$) și somnolența subiectivă [42]. O analiză retrospectivă (n=31), care a comparat DSAR cu presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii la pacienți cu apnee de somn de grad moderat până la sever, de asemenea a demonstrat o îmbunătățire a parametrilor de somn (indice nocturn de apnee-hipopnee și durata SpO₂ <90%) în ambele loturi, dar cu efecte benefice mai semnificative în grupul tratat cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii [43].

Concluzii

Desimpatizarea arterelor renale modulează activitatea SNS, îmbunătățind parametri fiziologici în mai multe patologii cronice. În ciuda recentului eșec al studiului Symplicity HTN-3 în a atinge punctul primar de eficacitate, dovezi promițătoare în multe domenii alternative, sugerează potențialul de a depăși obstacole terapeutice actuale. Datele preliminare continuă să sprijine utilizarea DSAR în patologii asociate cu sporirea activității SNS. Asemănător cu rezultate inițiale în hipertensiune arterială rezistentă la tratament, lipsa numărului necesar și controlului adecvat al eșantionului limitează interpretarea și aplicarea acestor rezultate. În prezent, în curs de desfășurare sunt >100 trialuri clinice randomizate controlate, inițiate pentru abordarea acestor probleme și formularea unor arii terapeutice noi pentru aplicarea desimpatizării arterelor renale.

Bibliografie

1. Davis MI, Filion KB, Zhang D, Eisenberg MJ, Afilalo J, Schiffrin EL, Joyal D. *Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol. 2013; 62:231-241.
2. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, O'Neill WW, Esler M, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Massaro JM,

Negoita M, Oparil S, Rocha-Singh K, Straley C, Townsend RR, Bakris GL. *Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPLICITY HTN-3 trial*. Clin Cardiol. 2012; 35:528-535.

3. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL. *A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension*. N Engl J Med. 2014; 370:1393-1401.

4. SYMPLICITY registry data spur further debate on role of renal denervation [Internet]; 2014. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/822839>. Accessed December 20, 2014.

5. Schmeider R. *Hypertension: how should data from SYMPLICITY HTN-3 be interpreted?* Nat Rev Cardiol. 2014; 11:375-376.

6. SYMPLICITY HTN-2 Investigators. *Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (SYMPLICITY HTN-2 trial): a randomised controlled trial*. Lancet. 2010; 376:1903-1909.

7. Ditting T, Freisinger W, Siegel K, et al. *Tonic post-ganglionic sympathetic inhibition induced by afferent renal nerves?* Hypertension. 2012; 59: 467-476.

8. Stella A, Zanchetti A. *Functional role of renal afferents*. Physiol Rev. 1991; 71:659-682.

9. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et al. *Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease*. Circulation. 2002; 106:1974-1979.

10. Ciriello J, de Oliveira CV. *Renal afferents and hypertension*. Curr Hypertens Rep. 2002; 4:136-142.

11. Kopp UC, Smith LA, DiBona GF. *Renorenal reflexes: neural components of ipsilateral and contralateral renal responses*. Am J Physiol. 1985; 249:F507-F517.

12. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Esler MD, Schlaich MP. *Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension*. Hypertension. 2013; 61:457-464.

13. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Ika-Sari C, Walton AS, Krum H, Sobotka PA, Mahfoud F, Bohm M, Lambert GW, Esler MD, Schlaich MP. *Renal nerve ablation reduces augmentation index in patients with resistant hypertension*. J Hypertens. 2013; 31:1893-1900.

14. Brandt MC, Reda S, Mahfoud F, Lenski M, Bohm M, Hoppe UC. *Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension*. J Am Coll Cardiol. 2012; 60:1956-1965.

15. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. *Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol. 2010; 55:1318-1327.

16. Hering D, Mahfoud F, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Lambert EA, Sobotka PA, Bohm M, Cremers B, Esler MD, Schlaich MP. *Renal denervation in moderate to severe CKD*. J Am Soc Nephrol. 2012; 23:1250-1257.

17. Sobotka PA, Krum H, Bohm M, Francis DP, Schlaich MP. *The role of renal denervation in the treatment of heart failure*. Curr Cardiol Rep. 2012; 14:285-292.

18. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J, Hamady M, Hughes AD, Sever PS, Sobotka PA, Francis DP. *First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-pilot study*. *Int J Cardiol*. 2013; 162:189-192.
19. Clinicaltrials.gov: *Renal denervation* [Internet]; 2013. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?>. Accessed December 20, 2014.
20. *The effect of renal denervation in patients with advanced heart failure: Oloumoc I study*[Internet];2012. Available at: <http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?ee-vid=54&fp=3148>. Accessed December 20, 2014.
21. Bohm M, Ewen S, Kindermann I, Linz D, Ukena C, Mahfoud F. *Renal denervation and heart failure*. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16:608-613.
22. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Bohm M, Hoppe UC. *Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension*. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:901-909.
23. Mahfoud F, Urban D, Teller D, Linz D, Stawowy P, Hassel JH, Fries P, Dreysse S, Wellnhofer E, Schneider G, Buecker A, Schneewels C, Doltra A, Schlaich MP, Esler MD, Fleck E, Bohm M, Kelle S. *Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial*. *Eur Heart J*. 2014; 35:2224-2231.
24. Bruno RM, Taddei S. *Renal denervation and regression of left ventricular hypertrophy*. *Eur Heart J*. 2014; 35:2205-2207.
25. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, Shirakova N, Karasov A, Mittal S, Steinberg JS. *A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension*. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60:1163-1170.
26. Patterson E, Lazzara R, Szabo B, Liu H, Tang D, Li YH, Scherlag BJ, Po SS. *Sodium-calcium exchange initiated by the Ca²⁺ transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins*. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:1196-1206.
27. Linz D, Mahfoud F, Schotten U, Ukena C, Neuberger HR, Wirth K, Bohm M. *Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea*. *Hypertension*. 2012; 60:172-178.
28. Pokushalov E, Romanov A, Katritsis DG, Artyomenko S, Bayramova S, Losik D, Baranova V, Karasov A, Steinberg JS. *Renal denervation for improving outcomes of catheter ablation in patients with atrial fibrillation and hypertension: early experience*. *Heart Rhythm*. 2014; 11:1131-1138.
29. Linz D, Wirth K, Ukena C, Mahfoud F, Poss J, Linz B, Bohm M, Neuberger HR. *Renal denervation suppresses ventricular arrhythmias during acute ventricular ischemia in pigs*. *Heart Rhythm*. 2013; 10:1525-1530.
30. Hoffmann BA, Steven D, Willems S, Sydow K. *Renal sympathetic denervation as an adjunct to catheter ablation for the treatment of ventricular electrical storm in the setting of acute myocardial infarction*. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013; 24:1175-1178.
31. Ukena C, Bauer A, Mahfoud F, Schreieck J, Neuberger HR, Eick C, Sobotka PA, Gawaz M, Bohm M. *Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm: first-in-man experience*. *Clin Res Cardiol*. 2012; 101:63-67.
32. Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, Eikelis N, Lambert EA, Straznicki N, Esler MD, Lambert GW. *Sympathetic activation in chronic renal failure*. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20:933-939.
33. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. *Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study*. *Lancet*. 2009; 373:1275-1281.
34. Schlaich MP, Bart B, Hering D, Walton A, Marusic P, Mahfoud F, Bohm M, Lambert EA, Krum H, Sobotka PA, Schmeider RE, Ika-Sari C, Eikelis N, Straznicki N, Lambert GW, Esler MD. *Feasibility of catheter-based renal nerve ablation and effects on sympathetic nerve activity and blood pressure in patients with end-stage renal disease*. *Int J Cardiol*. 2013; 168:2214-2220.
35. Amasyali B, Kilic A, Oylumlu M. *The link between renal denervation and reduction of cardiovascular risks: simplicity or not?* *Int J Cardiol*. 2014; 174:732-733.
36. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, Linz D, Schmeider R, Rump LC, Kindermann I, Sobotka PA, Krum H, Scheller B, Schlaich M, Laufs U, Bohm M. *Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension*. *Hypertension*. 2012;60:419-424.
37. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, Ditting T, Veelken R, Ewen S, Ukena C, Uder M, Bohm M, Schmeider RE. *Improvement of albuminuria after renal denervation*. *Int J Cardiol*. 2014; 173:311-315.
38. Schlaich MP, Straznicki N, Grima M, Ika-Sari C, Dawood T, Mahfoud F, Lambert E, Chopra R, Socratous F, Hennebry S, Eikelis N, Bohm M, Krum H, Lambert G, Esler MD, Sobotka PA. *Renal denervation: a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome?* *J Hypertens*. 2011; 29:991-996.
39. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, Hoppe UC, Vonend O, Rump LC, Sobotka PA, Krum H, Esler M, Bohm M. *Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study*. *Circulation*. 2011; 123:1940-1946.
40. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, Michalowska I, Kabat M, Warchol E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA, Januszewicz A. *Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea*. *Hypertension*. 2011; 58:559-565.

41. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. *Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome*. J Am Coll Cardiol. 2013;62:569-576.

42. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, Michalowska I, Kabat M, Warchol E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA, Januszewicz A. *Effects of renal sympathetic denervation*

on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. Hypertension. 2011; 58:559-565.

43. Zhao MM, Tan XX, Ding N, Zhang XL. *Comparison of efficacy between continuous positive airway pressure and renal artery sympathetic denervation by radiofrequency ablation in obstructive sleep apnea syndrome patients with hypertension*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2013; 93:1234-1237.