

## СИМПАТИЧЕСКАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕТОДИКИ

Чепурной А.Г.\*, Шугушев З.Х., Максимкин Д.А.

Российский университет дружбы народов, Москва

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.38.22.021

**Резюме.** Представлен анализ современных исследований, посвященных денервации почечных артерий у больных артериальной гипертензией. Освещаются патофизиологические особенности повышения эффективности процедуры, согласно которым целесообразно выполнять пролонгированные абляции в стволе почечной артерии, ветвях второго и третьего порядка и в добавочных ветвях диаметром более 3 мм. Кроме того, показано, что увеличение числа точек абляции повышает вероятность попадания радиочастотного воздействия на участок афферентных и эфферентных нервных волокон. Представлены современные технологические разработки, которые позволяют провести интраоперационное картирование расположения нервных волокон в адвентиции почечных артерий. Благодаря этому появляется возможность проведения селективной денервации почечных артерий, тем самым, за счет снижения количества неэффективных точек абляции, можно увеличить восприимчивость к оперативному лечению артериальной гипертензии и повысить частоту эффективных вмешательств.

**Ключевые слова:** денервация почечных артерий, артериальная гипертензия.

Симпатическая ренальная денервация является в настоящее время одним из альтернативных методов лечения больных артериальной гипертензией (АГ). Однако, в отношении эффективности данного метода возникает большое количество разногласий, связанных, прежде всего, с техническими особенностями выполнения самой процедуры. В связи с этим, до сих пор остаются открытыми и нерешенными вопросы выбора способа воздействия (радиочастотные волны, ультразвук, фарминъекции), локализации, протяженности абляционной зоны (до и после первой бифуркации почечной артерии), количество точек абляций, минимизации повреждения нецелевых анатомических структур (различные системы охлаждения). Одним из важных обоснований, позволяющих более детально рассмотреть ошибки применяемых методик, является изучение патофизиологических аспектов (особенностей) данной процедуры.

### Оценка структурных особенностей строения симпатических нервных волокон почечных артерий

Еще в 1935 г. Page I.H. с соавт. выдвинули предположение о веерообразной структуре распространения почечных ганглиев с широким неравномерным основанием у аорты и вершиной, сходящейся после бифуркации почечной артерии (ПА) у ветвей второго и третьего порядка [1]. А в 2011 г. патологоанатом Atherton D.S. с соавт. выполнили количественное исследование почечной анатомии и выявили максимально близкое скопление

### MODERN OPPORTUNITIES FOR IMPROVING THE TECHNIQUE OF RADIOFREQUENCY DENERVATION OF THE RENAL ARTERIES

Чепурной А.Г.\*, Шугушев З.Х., Максимкин Д.А.

RUDN, Moscow

**Abstract.** The analysis of modern studies on renal artery denervation in patients with arterial hypertension is presented. Pathophysiological features of increasing the efficiency of the procedure are highlighted, according to which it is reasonable to perform prolonged ablation in the trunk of the renal artery, branches of the second and third order and in additional branches with a diameter of more than 3 mm. Besides, it was shown that an increase in the number of ablation points enhance the likelihood of radiofrequency exposure to the site of afferent and efferent nerve fibers. Modern technological developments, that allow to make intraoperative mapping of the location of nerve fibers in the adventitia of the renal arteries, are presented. This makes it possible to conduct selective denervation of the renal arteries, thereby reducing the number of ineffective ablation points and increasing the susceptibility to surgical treatment of hypertension and increasing the frequency of effective interventions.

**Keywords:** renal sympathetic denervation, arterial hypertension.

нервных волокон (относительно интимы артерии), в зоне ветвей второго и третьего порядка. Причем расстояние между нервными окончаниями и интимой ПА в этой зоне было минимальным [2].

В адвентициальном слое почечной артерии залегают афферентные и эфферентные нервные волокна. Первые участвуют в передаче импульсов от механо- и хеморецепторов в ЦНС и регуляции гомеостаза сердечно-сосудистой системы, в то время как вторые ответственны за выработку ренина и реабсорбцию натрия. Фиброганглионарная масса окружает проксимальную треть ПА. Волокна канала почечного сплетения проходят вдоль верхней и нижней поверхности почечной артерии и соединяются на уровне средне-дистальной трети артерии.

Применение гистоиммунохимического анализа позволило проанализировать определенные закономерности микроанатомии почечных нервов. Согласно данным Sakakura K. и соавт. было подтверждено, что наибольшая плотность нервных волокон расположена в устьевой и проксимальной частях почечной артерии.

Поэтому необходимость финальной устьевой абляции, применяющейся на практике при радиочастотной денервации девайсами первых поколений, была обоснована. Однако при неравномерном и переменном распределении симпатических волокон, стандартизованное положение абляционной точки воздействия в стволе почечной артерии может быть анатомически неадекватным [3]. Так же было установлено, что в этой анатомической

\* e-mail: a.g.chepurnoy@gmail.com

зоне адвентиция может достигать до 10 мм толщины, а нервные окончания расположены в хаотичном порядке на разной глубине. Учитывая, что глубина воздействия радиочастотной технологии не превышает 25 мм<sup>2</sup> (или ~4 мм в глубину), то можно предположить, что приложение радиочастотной энергии к сегменту почечной артерии, где нервные волокна находятся на большем расстоянии от интимы, может привести к неоптимальной денервации и неудовлетворительному гипотензивному эффекту [4].

В ряде работ было оценено распределение и плотность почечной симпатической нервной системы у человека, доказывающих, что хотя большинство нервов расположены в проксимальном и среднем сегменте почечных артерий, в дистальных сегментах нервные окончания расположены гораздо ближе к просвету артерии, хотя и менее концентрированы. Эти данные позволяют предположить, что эффективность денервации может быть увеличена при пролонгированном радиочастотном воздействии от проксимального до дистального сегмента артерии [5]. Экспериментов показано, что для достижения устойчивого снижения высвобождающегося норадреналина требуется повреждение как минимум 40% нервных окончаний [6]. Учитывая физические ограничения радиочастотной технологии, применение денервации на всем протяжении артерии, куда можно безопасно доставить инструментарий, может повысить эффективность операции. Согласно вычислениям Sakakura K. и Okada T., при такой «тотальной» радиочастотной денервации под воздействие попадет около 60% нервных окончаний, что вполне достаточно для достижения гипотензивного эффекта [7; 8]. Эта теория была подтверждена Fengler K. и соавторами после анализа результатов исследования, в котором сравнивалась стандартная методика денервации ствола почечной артерии (до первой бифуркации) и пролонгированная денервации от ствола до бифуркации второго порядка. Было продемонстрировано статистически значимое превосходство пролонгированного воздействия по снижению суточного и офисного артериального давления ( $p < 0,001$ ) [9].

Дальнейшие исследования структуры симпатических волокон выявили в проксимальном сегменте почечной артерии замкнутую цепочку нервных волокон — так называемое «ганглионарное кольцо». От этого кольца к почке идут магистрали нервных волокон, по ходу которых располагаются малые дополнительные ганглии. Более того в работах Mompreo B. и Okada T. описываются диагональные коммуниканты, соединяющие все нервные волокна в единое целое [10]. В исследовании SYMPLICITY HTN-3 одноэлектродным катетером в большинстве случаев выполнялись немногочисленные абляции по спирали, а подобная техника не захватывает возможную сеть «коллатеральных мостиков», что так же могло негативно сказаться на качестве выполняемых операций [11].

Согласно работам Sakakura K., циркулярное залегание нервных окончаний неравномерно. Так в верхнем

и нижнем квадрантах сеть нервных волокон выражена сильнее нежели в боковых. Первоначальная концепция спиральной точечной денервации так же не гарантирует, что большее число точек воздействия не попадет в зону с минимальной иннервацией. Поэтому наиболее предпочтительной техникой на сегодняшний день является циркулярное воздействие по четырем квадрантам, для достижения антигипертензивного эффекта. Уникальность исследований SPYRAL HTN OFF-MED и SPYRAL HTN ON-MED в первую очередь заключалась в радиочастотной денервации почек, нацеленной на ветви сосудов за пределами бифуркации главной почечной артерии. Исследуемая популяция представлена комбинированными пациентами с систоло-диастолической гипертензией, а в качестве основной тактики воздействия выбрана 4-квадрантное воздействие на артерию. Однако не смотря на переосмысленный алгоритм проведения операции и усовершенствованный дизайн квадриполярного электрода SYMPLICITY SPYRAL в полугодовых результатах исследования все еще встречаются данные о неоднородной эффективности денервации почечных артерий. У части пациентов отмечается хороший гипотензивный эффект после процедуры, а другая часть пациентов была отнесена к ноуреспондерам (эффект отсутствовал, либо был слабо выражен) [11].

#### В чем же причина различной эффективности денервации?

Изначальным камнем преткновения служило отсутствие возможности интраоперационной оценки воздействия радиочастотного излучения непосредственно на нервные сплетения. Зона абляции всегда выбиралась случайным образом, основываясь на визуальном рентгенологическом положении инструмента в почечной артерии. На некоторых моделях абляционных аппаратов для денервации ориентиром служила цветовая индикация качества соприкосновения электрода (-дов) к интима почечной артерии. Однако, хорошая аппозиция инструмента не гарантировала расположение электрода над нервным окончанием.

Существует несколько лабораторных методов определения эффективности процедуры, такие как измерение норадреналина и тирозингидроксилазы, однако это сложный и экономически не выгодный этап процедуры. К тому же, в исследованиях часто непосредственные послеоперационные показатели менялись незначительно, а статистически достоверное снижение АД проявлялось спустя несколько месяцев после операции.

При увеличении точек абляции, вероятность попадания радиочастотного воздействия в нервное окончание возрастает. Kanzari D. et al. субанализе SYMPLICITY HTN-3 продемонстрировали значительную корреляцию между количеством абляционных точек и снижением артериального давления [11–13].

В исследованиях SPYRAL OFF-MED и ON-MED также было показано усиление эффекта снижения артериального давления (офисного САД в среднем на 10 мм рт. ст.

и суточного амбулаторного САД на 5,5 мм рт. ст.) при выполнении многочисленных абляций. Однако, даже при большом количестве точек радиочастотного воздействия >30% пациентов остались невосприимчивыми к денервации почечных артерий (ДПА), либо имели незначительный эффект снижения АД [14; 15].

### Термический эффект радиочастотного воздействия на стенку почечной артерии

Каков долгосрочный эффект радиочастотного воздействия на артериальную стенку и есть ли последствия для почечной артерии? Согласно работам Anidjar S. и Bi Y. и соавт., деградация эластина (компонента внеклеточного матрикса) может привести к развитию аневризм. Однако в серии экспериментов было показано, что структурные свойства, связанные с эластиновым компонентом, не повреждаются тепловым циклом. Не наблюдалось различий в средней реакции напряжения-деформации, модуля или силы разрушения и реакции усадки тканей после применения термического цикла. Долгосрочные клинические результаты радиочастотной термической денервации почек показали высокий профиль безопасности в отдаленном периоде по развитию аневризматических расширений [16; 17].

С другой стороны, влияние теплового цикла на коллагеновый компонент внеклеточного матрикса является значительным. В образцах внеклеточного матрикса присутствовало статистически значимое различие в жесткости ткани, в результате чего средняя жесткость коллагена составляет только 16% от контрольных образцов, что подчеркивает, что тепловое воздействие значительно ухудшает структуру коллагена в гистологических образцах. Это ожидаемый результат, так как температура распада коллагена находится в диапазоне 50–60 °C [18–19].

Потенциально это снижение жесткости может иметь негативные последствия для дальнейшей миграции и роста гладкомышечных клеток. Применение термического цикла в эксперименте снизило среднюю прочность на разрыв нативной ткани и децеллюляризованной ткани на 38% и 77% соответственно. Важно отметить, что физиологическую значимость этих результатов не следует преувеличивать, так как артериальные структуры обычно работают в значительно меньшем диапазоне от стрессового уровня. Тем не менее, в небольшом числе случаев может иметь место некоторая форма повреждения сосудов, и могут присутствовать более слабые зоны артериальной стенки для наложения хирургических швов. Это необходимо учитывать, в случае необходимости проведения открытого хирургического удаления аневризматического мешка после ДПА [20].

Статистической разницы между компонентом эластина или группами внеклеточного матрикса между нагретыми и не нагретыми образцами выявлено не было. Однако, когда нативную ткань подвергали термическому циклу, наблюдалось уменьшение площади просвета до 27%. Согласно гипотезе Rahman A. и соавт.,

механизм усадки заключается в частичной денатурации и ремоделировании. Исследования проводились на свиной артериальной модели, т.к. именно у этого животного патологические процессы в сердечно-сосудистой системе протекают максимально сравнимо с человеческими. Однако плотность и ориентация коллагена в сердечно-сосудистых тканях может изменяться с возрастом, что может привести к последующим изменениям механических свойств. Поэтому данные полученные на молодых здоровых тканях свиньи сложно экстраполировать на реальные клинические примеры пожилых пациентов с артериальной гипертензией [21–23]. Результаты исследования не предполагают, что существуют какие-либо опасения относительно безопасности процедур термической денервации почек, но правильно спроектированные системы охлаждения были бы полезными для снижения теплового повреждения [24].

### Интраоперационное картирование почечных симпатических волокон

Последние анатомические и гистологические исследования предоставили теоретическую основу для «картирования» почечных артерий, путем стимуляции почечных нервов (СПН). Физиологический ответ нервных волокон в популяции на СПН различен: стимуляции могут привести к увеличению, уменьшению или отсутствию изменений в АД. Смещение показателей АД зависит от общих реакций нервных волокон (и их концентрации) на стимуляцию в конкретной анатомической точке артерии. Таким образом, СПН дает возможность создать карту почечных нервов для селективной денервации, тем самым повышая эффективность и безопасность процедуры с меньшим количеством абляций [25–27].

В эксперименте на собаках, 24 взрослые здоровые особи были случайным образом распределены на 3 группы: группа денервации с сильным ответом АД на стимуляцию (с максимальным повышением САД >10 мм рт. ст. во время стимуляции), группа денервации со слабым ответом на стимуляцию (с повышением САД ≤10 мм рт. ст.) и контрольная группа только стимуляции.

Абляция в зонах с сильным ответом на стимуляцию показала более высокий эффект снижения АД, чем абляция точек со слабым ответом. Также в группе I была зафиксирована более низкая концентрация норадреналина и экспрессия тирозингидроксилазы в почечной ткани. Лучшие клинические и лабораторные эффекты в первой группе, согласно большому количеству гистологических срезов, были связаны с разрушением большого количества почечных нервов. Уровни норадреналина в почках коррелировали с вызванными абляцией повреждениями нервной системы. Общая площадь почечных нервов в группе сильного ответа АД на стимуляцию была больше, чем у группы II (0,65±0,34 против 0,27±0,17 мм<sup>2</sup>, P = 0,012). В то же время, группа с сильным ответом имела большее среднее количество нервов (9,2±1,9 против 3,1±1,4, P < 0,001). Таким образом, выполнение абляции в зоне с

сильным повышением АД в ответ на стимуляцию может привести к более эффективной ДПА [28].

Была доказана эффективность травматизации как эфферентных, так и афферентных почечных симпатических нервов для купирования гипертонии. Однако физиологическая функция парасимпатических нервов до настоящего времени изучена не полностью. Большинство исследований выявили, что изменения АД, вызванные ренальной стимуляцией, связаны с повышением центрального симпатического тонуса через симпато-стимулирующие почечные афферентные пути [29; 30]. Обычно значительный ответ (повышение АД) происходил через 10–20 с после начала стимуляции и сопровождался распространенным сужением сосудов как в висцеральном, так и мышечно-кожном ложах. Это указывает на то, что активация почечных афферентных волокон может вызывать рефлекторное увеличение эфферентной симпатической активности. Также повышенный уровень катехоламинов в сыворотке крови, вариабельность сердечного ритма во время стимуляции и активная сердечная вегетативная нервная деятельность после стимуляции также отражали увеличение системной симпатической нервной деятельности посредством стимуляции почечного афферентного пути.

В теории, активация почечного эфферентного нерва займет больше время, чтобы вызвать ответное повышение АД. Более того, в соответствии с отчетом De Jong M. и Murai H. в исследовании также наблюдалось и снижение АД во время стимуляции на некоторых участках артерии [31; 32]. Это может быть связано с активацией «симптоингибирующего» почечного афферентного нерва или парасимпатических нервных волокон с помощью ренальной электрической стимуляции. Теоретически абляция на участках артерии, где на стимуляцию АД снижалось, не будет приводить к желаемому снижению АД. Возможно, такая абляция могла привести в РКИ к изменению эффекта снижения АД после неселективной ДПА. Таким образом, почечная стимуляция позволяет идентифицировать рекомендуемые, а также нереконструируемые зоны артериальной стенки для абляции. Влияние электростимуляции на АД зависит от доминирующих компонентов нервных волокон в пучке в конкретной зоне. Соответственно и денервация этих участков должна вызывать соответствующее воздействие на АД в зависимости от доминирующего типа нервных волокон на участках. Следует отметить, что среднее количество участков абляции у каждой собаки в исследовании составило 6 точек (диапазон 5–8), что значительно ниже, чем в предыдущих исследованиях с неселективной ДПА [33–36].

Важно отметить, что в среднем при стимуляции ствола почечной артерии изменения САД изменялись значительно сильнее (до  $-23 \pm 14$  мм рт. ст.), чем в иных участках артерии ( $-9 \pm 7$  мм рт. ст.) при стимуляции при 4 мА ( $p = 0,003$ ) [37].

С одной стороны, такая сложность и информационная «перегруженность» данной технологии может отпугнуть производителей от разработки новых более совершенных девайсов, так как коммерческий успех данной методики находится под высоким риском. Но все же есть основания для дальнейшего осторожного оптимизма в области ДПА и последние работы SPYRAL HTN-OFF MED, SPYRAL HTN-ON MED и RADIANCE-HTN SOLO хорошие тому подтверждения.

В РФ система ConfidenHT еще не прошла регистрацию и сертификацию, поэтому и нет возможности применить технику селективной ДПА. Как видно из рисунка зоны с наибольшим ответом на стимуляцию располагались хаотично. У ряда пациентов проксимальная зона ПА отмечена желтым и зеленым цветом, соответственно при проксимальной денервации с большой вероятностью был бы зафиксирован низкий гипотензивный эффект. Поэтому увеличение числа точек абляции и протяженность воздействия при неселективной ДПА может играть решающую роль в снижении АД.

### Заключение

Таким образом, на данный момент просто не найдены идеальная технология и дизайн инструментария для эндоваскулярного воздействия на нервные сплетения. В ближайшем будущем, управляемая электростимуляция и селективная ДПА может уменьшить чрезмерную абляцию и риск побочных эффектов, связанных с медикаментозной терапией, без ослабления гипотензивного эффекта. Понимание анатомо-морфологических особенностей строения почечного сплетения и его ответ на электростимуляцию может значительно уменьшить количество ноуреспондеров при денервации.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Page IH, Heuer GJ. The effect of renal denervation on the level of arterial blood pressure and renal function in essential hypertension. *J Clin Invest.* 1935;14(1):27–30. doi: 10.1172/JCI100652.
2. Atherton DS, Deep NL, Mendelsohn FO. Micro-anatomy of the renal sympathetic nervous system: a human postmortem histologic study. *Clin Anat.* 2012;25(5):628–633. doi: 10.1002/ca.21280.
3. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic periarterial renal nerves in man. *Am J Coll Cardiol.* 2014;64(7):635–643. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.059.
4. Esler M. Renal denervation: not as easy as it looks. *Sci Transl Med.* 2015;7:285fs18. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa5457.
5. Mahfoud F, Lüscher TF. Renal denervation: simply trapped by complexity? *Eur Heart J.* 2015;36:199–202. doi: 10.1093/eurheartj/ehu450.
6. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypert.* 2000;13(1):99–105S.
7. Okada T, Pellerin O, Savard S, et al. Eligibility for renal denervation: anatomical classification and results in essential resistant hypertension. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38(1):79–87. doi: 10.1007/s00270-014-0865-6.
8. Doumas M, Faselis C, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation and systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2010;105(4):570–576. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.10.027.

9. Fengler K, Ewen S, Hollriegel R, et al. Blood pressure response to main artery and combined main renal artery plus branch renal denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(1):e006196. doi: 10.1161/JAHA.117.006196.
10. Mompeo B, Maranillo E, Garcia-Touchard A, et al. The gross anatomy of the renal sympathetic nerves revisited. *Clin Anat.* 2016;29(5):660–664. doi: 10.1002/ca.22720.
11. Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F, et al. The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: Rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J.* 2016;171(5):82–91. doi: 10.1016/j.ahj.2015.08.021.
12. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J.* 2015;36(2):219–227. doi: 10.1093/eurheartj/ehu441.
13. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Clin Cardiol.* 2012;35(9):528–535. doi: 10.1002/clc.22008.
14. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of anti-hypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017;390(10108):2160–2170. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X.
15. Barber-Chamoux N, Esler MD. Predictive factors for successful renal denervation: should we use them in clinical trials? *Eur J Clin Invest.* 2017;47(2):860–867. doi: 10.1111/eci.12792.
16. Andjar S, Salzmann JL. Elastase-induced experimental aneurysms in rats. *Circulation.* 1990;82(3):973–981.
17. Bi Y, Zhong H, Xu K, et al. Development of a novel rabbit model of abdominal aortic aneurysm via a combination of periaortic calcium chloride and elastase incubation. *PLoS One.* 2013;8(7):e68476. doi: 10.1371/journal.pone.0068476.
18. Gross J. Thermal denaturation of collagen in the dispersed and solid state. *Science.* 1964;143(3609):960–961. doi: 10.1126/science.143.3609.960.
19. Venkatasubramanian RT, Wolkers WF, Shenoi MM, et al. Freeze-thaw induced biomechanical changes in arteries: role of collagen matrix and smooth muscle cells. *Ann Biomed Eng.* 2010;38(3):694–706. doi: 10.1007/s10439-010-9921-9.
20. Brown XQ, Bartolak-Suki E, Williams C, et al. Effect of substrate stiffness and PDGF on the behavior of vascular smooth muscle cells: implications for atherosclerosis. *J Cell Physiol.* 2010;225(1):115–122. doi: 10.1002/jcp.22202.
21. Lerman LO, Schwartz RS, Grande JP, et al. Noninvasive evaluation of a novel swine model of renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(7):1455–1465.
22. Swindle MM, Makin A, Herron AJ, et al. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol.* 2012;49(2):344–356. doi: 10.1177/0300985811402846.
23. Aronow WS. The older man's heart and heart disease. *Med Clin North Am.* 1999;83(5):1291–1303.
24. Hopkins AA, Sheridan WS, Sharif F, Murphy BP. The effect of a thermal renal denervation cycle on the mechanical properties of the arterial wall. *J Biomech.* 2014;47(15):3689–3694. doi: 10.1016/j.jbiomech.2014.09.029i.
25. Mahfoud F, Schlaich M, Bohm M, et al. Catheter-based renal denervation: the next chapter begins. *Eur Heart J.* 2018;39:4144–4149. doi: 10.1093/eurheartj/ehy584.
26. Fudim M, Sobotka A.A, Yin Y.H, et al. Selective vs. global renal denervation: a case for less is more. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20:37. doi: 10.1007/s11906-018-0838-2.
27. Lu J, Wang Z, Zhou T, Chen S, et al. Selective proximal renal denervation guided by autonomic responses evoked via high-frequency stimulation in a preclinical canine model. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(6):e001847. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.001847.
28. Zafiri AR, Mahfoud F, Keating JH, et al. Innervation patterns may limit response to endovascular renal denervation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1079–1087. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.937.
29. Osborn JW, Foss JD. Renal nerves and long-term control of arterial pressure. *Compr Physiol.* 2017;7:263–320. doi: 10.1002/cphy.c150047.
30. Kopp UC. Role of renal sensory nerves in physiological and pathophysiological conditions. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015;308:R79–R95. doi: 10.1152/ajpregu.00351.2014.
31. De Jong MR, Hoogerwaard AF, Adiyaman A, et al. Renal nerve stimulation identifies aorticorenal innervation and prevents inadvertent ablation of vagal nerves during renal denervation. *Blood Press.* 2018;27(5):271–279. doi: 10.1080/08037051.2018.1463817.
32. Murai H, Okuyama Y, Sakata Y, et al. Different responses of arterial blood pressure to electrical stimulation of the renal artery in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol.* 2015;190:296–298. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.196.
33. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373(9671):1275–1281. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3.
34. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9756):1903–1909. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
35. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1393–401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670.
36. Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet.* 2018;391(10137):2346–2355. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6.
37. Tsioufis KP, Feys L, Dimitriadis K. Safety and performance of diagnostic electrical mapping of renal nerves in hypertensive patients. *Euro Intervention.* 2018;14(12):e1334–e1342. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00536.