

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin,
Bereich Radiologie
und der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und
Endokrinologie
der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Renale sympathische Denervation durch CT-gestützte
Ethanolinjektion.

Eine Phase II-Pilotstudie einer neuen Technik.

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Svea Becker
aus Wernigerode
Magdeburg 2017

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Becker, Svea:

Renale sympathische Denervation durch CT-gestützte Ethanolinjektion.

Eine Phase II-Pilotstudie einer neuen Technik. - 2017.

62 Bl., 9 Abb., 1 Tab., 4 Anlagen

Kurzreferat

Gegenstand ist die renale sympathische Denervation durch CT-gestützte Ethanolinjektion an die Nierenarterien zur Behandlung einer therapieresistenten arteriellen Hypertonie. Primärer Endpunkt war die Sicherheit und Durchführbarkeit der Methode, sekundärer Endpunkt der Therapieerfolg. 11 Patienten mit therapieresistentem Hypertonus unterzogen sich der Intervention, Follow-up-Untersuchungen erfolgten nach 4 Wochen, 3, 6 und 12 Monaten. Es wurden der office based und 24h-Blutdruck sowie Laborwerte und klinische Untersuchungen beurteilt. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse $\geq 3^{\circ}$ festgestellt (nach CTCAE v4.0). Bei 3 Patienten zeigte sich postinterventionell eine leichtgradig verschlechterte Nierenfunktion. Bezüglich des Schmerzerlebens gaben 3 Patienten mittlere Schmerzen (VAS 4-6) an (Rest: VAS 1-2). Der durchschnittliche 24h-RR zeigte im 3-Monats-FU eine signifikante Senkung (-9,7mmHg, $p=0.039$), zu den anderen FU-Terminen zeigte sich eine Tendenz ohne Signifikanz. Die Senkung des office based RR war zu allen Messzeitpunkten signifikant. Daraus lässt sich schließen, dass die renale sympathische Denervation durch CT-gestützte Ethanolinjektion ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweist und auch bei verschiedenen anatomischen Varianten der Nierenarterien durchführbar ist. Für eine valide Aussage bezüglich des therapeutischen Effektes müssen weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv folgen.

Schlüsselwörter

CT-gestützte Ablation, sympathisches Nervensystem, therapieresistente arterielle Hypertonie, Vasotonus

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt, Schlüsselwörter	2
Inhaltsverzeichnis	3
1. Abkürzungsverzeichnis	5
2. Einleitung	6
2.1 Therapieresistente Hypertonie	6
2.1.1 Definition arterielle Hypertonie	6
2.1.2 Epidemiologie	7
2.1.3 Ätiologie	8
2.1.4 Komplikationen	9
2.1.5 Therapie	9
2.2 Autonomes Nervensystem und sympathische Denervation	12
2.2.1 Allgemein	12
2.3 Renale Katheter-gestützte Denervation	13
2.4 Ethanol-gestützte Denervation	14
2.5 Studienziel	15
3. Patienten, Material und Methoden	15
3.1 Patienten	16
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	17
3.3 Studiendesign / Datenakquise	17
3.4 Methode – interventionelle Technik	18
3.5 Statistik	20
4. Ergebnisse	21
4.1 Patienten	21
4.2 Primärer Endpunkt: Sicherheit und Durchführbarkeit	23
4.2.1 technische Durchführung	23
4.2.2 Adverse Events: Nierenfunktion	24
4.2.3 Adverse Events: Blutdruck	25
4.2.4 Adverse Events: Schmerzen	26

4.3 Sekundärer Endpunkt: Therapieansprechen	27
4.3.1 Veränderung des Blutdrucks	27
4.3.1.1 office based Blutdruck	27
4.3.1.2 24h-Blutdruck	28
4.3.1.3 Ausschluss von Patienten	29
4.3.2 Veränderung der Medikation	30
5. Diskussion	31
5.1 Primärer Endpunkt:	
Durchführbarkeit und unerwünschte Ereignisse	31
5.2 Sekundärer Endpunkt: Effekt auf den Blutdruck	33
5.3 Anatomie	35
5.4 Medikation	36
5.5 Limitationen der Studie	36
5.6 Perspektive	37
6. Schlussfolgerung	38
7. Zusammenfassung	40
8. Literaturverzeichnis	41
9. Danksagung	45
10. Eidesstattliche Erklärung	46
11. Lebenslauf	47
12. Anhang	49

1. Abkürzungsverzeichnis

A, Aa	Arteria, Arteriae
a. e.	am ehesten
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
aHT	arterielle Hypertonie
AT1-Blocker	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten
BP	Blood pressure
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CKD	Chronic Kidney Disease
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
diastol.	Diastolisch
EKG	Elektrokardiogramm
ESH/ESC	European Society of Hypertension / European Society of Cardiology
FU	Follow-up
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunden
HU	Hounsfield units
J.	Jahre
j/n	ja/nein
JNC 8	Eighth Joint National Committee
KHK	koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
M.	Morbus
Min	Minuten
min.	mindestens
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Mo	Monat
MRT	Magnetresonanztomographie
Nr.	Nummer
o. g.	oben genannten
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
Pat.	Patienten
prim.	primär
RI	Resistance Index
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
sek.	sekundär
St.	Stadium
s. u.	siehe unten
systol.	Systolisch
UAWs	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
USA	United States of America
V_{vps}	maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit
V_{edv}	enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit
VAS	visuelle Analogskala
WHO	World Health Organisation
Wo	Wochen
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

2. Einleitung

2.1 therapieresistente Hypertonie

Bei der in dieser Promotionsarbeit beschriebenen Studie geht es um eine neue Behandlungsoption für Patienten mit therapieresistenter Hypertonie. Diese ist definiert als arterielle Hypertonie (aHT), welche trotz medikamentöser 3-fach Therapie - inklusive eines Diuretikums - oder einer Therapie mit vier oder mehr Medikamenten - ungeachtet des Blutdruckes - persistiert ^[40]. Die Pathogenese ist aktuell nicht vollständig verstanden, angenommen wird jedoch eine Überaktivität des Sympathikus, die mit der Höhe des arteriellen Blutdruckes korreliert ^[16,46]. Zu unterscheiden ist hier eine echte von einer Pseudoresistenz ^[30]. Ursachen für letztere können eine falsche, nicht leitliniengerechte Blutdruckmessung, Incompliance oder auch der sogenannte Weißkittel-Hypertonus sein. Eine unzureichende medikamentöse Einstellung (zu geringe Dosierung, falsche Medikamentenklassen), Medikamenten-Interaktionen, mangelhafte Lebensstiländerung oder auch eine sekundäre Hypertonie können ebenfalls ursächlich für eine echte Therapieresistenz sein. ^[6,31].

Bevor im Folgenden die Therapieoptionen erläutert werden, erfolgt zunächst die Darstellung der Grundlagen zur arteriellen Hypertonie.

2.1.1 Definition arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie wird von der WHO definiert als eine Blutdruckerhöhung systolisch ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg mit weiteren Abstufungen in Hypertonie Grad 1-3 beziehungsweise hypertensive Krise und hypertensiver Notfall. ^[31]

In den USA existiert zusätzlich ein prähypertones Stadium ^[6]. Die Prähypertonie bezeichnet ein hochnormales Blutdruckniveau, das mit einem besonders für das Gesamtkollektiv erhöhten kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet ist.

Table 1 Definitions and classification of blood pressure (BP) levels (mmHg)

Category	Systolic		Diastolic
Optimal	< 120	and	< 80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥ 180	and/or	≥ 110
Isolated systolic hypertension	≥ 140	and	< 90

Isolated systolic hypertension should be graded (1, 2,3) according to systolic blood pressure values in the ranges indicated, provided that diastolic values are <90 mmHg. Grades 1, 2 and 3 correspond to classification in mild, moderate and severe hypertension, respectively. These terms have been now omitted to avoid confusion with quantification of total cardiovascular risk.

Abb. 1: Klassifikation von Blutdruckwerten ^[31]

Es wird zudem eine primäre, essentielle (ca. 90-95 %) von einer sekundären Hypertonie (ca. 5-10 %) unterschieden ^[8,53].

2.1.2 Epidemiologie

Die aHT ist eine der häufigsten Erkrankungen weltweit. Für das Jahr 2000 wurde die weltweite Prävalenz mit 26,4 % angegeben - Tendenz steigend (Voraussage für das Jahr 2025: weltweite Prävalenz von 29,2 %) ^[24]. In Deutschland sind ein Drittel der 18- bis 79-Jährigen an aHT erkrankt mit steigender Prävalenz in höherem Lebensalter (Prävalenz der 70- bis 79-Jährigen: 74,2 %) ^[34]. Es wurde weiterhin ermittelt, dass die aHT relativ häufiger in entwickelten Ländern vorkommt als in Entwicklungsländern, Todesfälle aufgrund der absolut höheren Anzahl an Individuen und der häufig mangelhaften medizinischen Versorgung treten in den Entwicklungsländern jedoch häufiger auf ^[24].

Die aHT ist einer der (vermeidbaren) Hauptrisikofaktoren für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ^[6]. Ein Großteil (ca. >50 %) der Hypertoniker ist sich seiner Erkrankung nicht bewusst ^[7], da sie häufig symptomlos verläuft, oder nicht bzw. unzureichend therapiert wird.

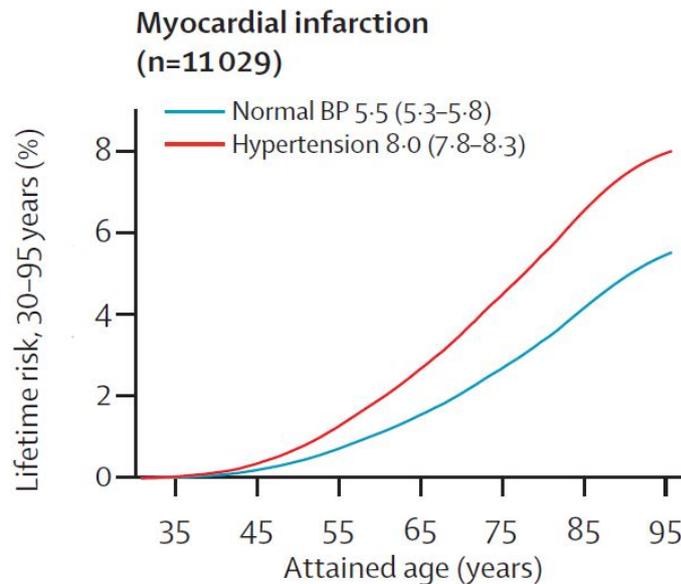


Abb. 2 ^[42]: Myokardinfarktisiko bei Normo- und Hypertension
BP = blood pressure

In den USA erreichen zwei Drittel der therapierten Hypertoniker nicht den Zielblutdruckwert von <140/90 mmHg ^[6] und 13-30 % ^[40] haben eine unkontrollierte arterielle Hypertonie (bei Einnahme von ≤ 2 Medikamenten) oder sind resistent für ihre antihypertensive Therapie mit ≥ 3 Medikamenten, inklusive eines Diuretikums ^[6]. Berechnungen ergaben, dass die aHT für die Allgemeinheit große Kosten verursacht. Sie ist für 10 % der gesamten Gesundheitskosten verantwortlich, in den USA beträgt diese Summe 55 Milliarden US-Dollar pro Jahr ^[2]. Berechnungen für fünf europäische Länder (Italien, Deutschland, Spanien, Frankreich und Großbritannien) ergaben Kosten von 51,3 Milliarden Euro, die im direkten Zusammenhang mit der aHT stehen ^[33].

2.1.3 Ätiologie:

- primäre Hypertonie

Die primäre Hypertonie wird auch essentielle oder idiopathische Hypertonie genannt und ist definiert als eine Blutdruckerhöhung ohne sekundäre

Ursache (Ausschlussdiagnose)^[53]. Die Ätiologie ist multifaktoriell / polygen. Sogenannte Lifestyle-Faktoren wie Ernährung, Body-Mass-Index, Stress, Nikotinkonsum oder niedriger sozioökonomischer Status werden als begünstigend angegeben^[8].

- sekundäre Hypertonie

Ursache dieser Hypertonie-Form sind Erkrankungen, welche im Verlauf zu einer Blutdruckerhöhung führen. Hier sind besonders das Schlafapnoe-Syndrom, renoparenchymatöse und -vaskuläre Erkrankungen sowie endokrine Ursachen (z.B. Conn-Syndrom, Phäochromozytom, Morbus Cushing) zu nennen^[8,39].

- Sonderformen:

Der Vollständigkeit halber seien an dieser Stelle hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, isolierter Praxishochdruck und die isoliert systolische Hypertonie genannt.

2.1.4 Komplikationen:

Die kardiovaskulären Erkrankungen sind verantwortlich für 30 % der Todesfälle weltweit^[24] und finden sich damit auf dem ersten Platz der Todesursachenstatistik wieder. Direkte Folgen einer arteriellen Hypertonie sind vor allem Augenhintergrundveränderungen bis hin zur Erblindung, eine hypertensive Nephropathie mit Nierenfunktionseinschränkungen (bis hin zur Dialysepflichtigkeit), die koronare Herzkrankheit, ein Myokardinfarkt oder ein Apoplex. Das kardiovaskuläre Risiko ist direkt proportional zum systolischen Blutdruck - eine Blutdruckerhöhung von 20 mmHg systolisch bzw. 10 mmHg diastolisch verdoppelt das kardiovaskuläre Risiko^[6].

2.1.5 Therapie:

Das Eighth Joint National Committee (JNC 8)^[19] gibt ab dem 60. Lebensjahr einen Zielblutdruckwert von <150/90 mmHg an, bei den 30- bis 59-Jährigen oder Patienten mit Nebenerkrankungen wie Diabetes mellitus oder chronischen

Nierenerkrankungen wird einen Zielwert von <140/90 mmHg genannt. Bei letztgenanntem besteht lediglich für den diastolischen Wert eine klare Empfehlung (Empfehlungsgrad A), der systolische Grenzwert beruht auf Expertenmeinungen ^[19]. Die ESH-/ESC-Leitlinien zum Management der aHT aus dem Jahr 2013 ^[32] fordern eine noch strengere Blutdruckeinstellung für Diabetes mellitus-Patienten. Hier soll ein diastolischer Blutdruck von 80-85 mmHg erreicht werden. Bei einer als Komorbidität oder häufig auch als Folgekrankheit des Diabetes mellitus auftretenden Nephropathie oder einer Proteinurie (>300 mg/d) wird eine Blutdruckeinstellung von systolisch <130 mmHg empfohlen ^[19,32].

Die Therapie des sekundären Hypertonus erfolgt ursächlich, indem die zugrunde liegende Erkrankung behandelt wird. Beim primären Hypertonus sollte der erste Therapieansatz immer eine Lebensstilveränderung sein (konservative Therapie). Empfohlen wird eine ausgewogene Ernährung mit Reduktion des Salzgehaltes (maximal 5 g Natriumchlorid pro Tag), körperliche Aktivität für 30 Min pro Tag an den meisten Wochentagen, damit einhergehende Gewichtsabnahme und ggf. eine Reduktion des Alkoholkonsums (max. 20-30 g Ethanol pro Tag für Männer bzw. 10-20 g pro Tag für Frauen) ^[6,31]. Eine suffiziente Blutdrucksenkung lässt sich hierdurch jedoch häufig nicht erreichen.

Bei weiterhin erhöhten Blutdruckwerten ist laut aktueller europäischer Leitlinie ^[32] eine medikamentöse Therapie indiziert. Individuell und in Abhängigkeit von Nebenerkrankungen, Unverträglichkeiten und dem Interaktionsprofil bei Komedikation kann aus fünf verschiedenen Hauptklassen ausgewählt und eine Mono- oder Kombinationstherapie begonnen werden. Die Hauptklassen sind: Thiazid-Diuretika, Kalzium-Antagonisten, β -Blocker, ACE-Hemmer oder bei Unverträglichkeit Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten. Andere Medikamentengruppen (Aldosteron-Antagonisten, direkte Renin-Inhibitoren, alpha-Rezeptor-Antagonisten, direkte Vasodilatoren, zentral wirksame sympathikolytische Agenzien und andere Diuretika-Subklassen) werden als zweite Wahl eingesetzt ^[6,31]. Der Therapieansatz ist die Verringerung einer Volumenüberlastung (Diuretika, Aldosteron-Antagonisten), die Hemmung der Sympathikus-Wirkung (β -Blocker, zentral wirksame Substanzen) oder die Verringerung des peripheren

Gefäßwiderstandes (ACE-Hemmer/AT1-Blocker, Kalzium-Antagonisten, alpha1-Blocker).

Für therapieresistente Hypertoniker stehen interventionelle Methoden zur Verfügung, wie die Katheter-Ablation ^[26], die Barorezeptorstimulation ^[54] und die im Folgenden beschriebene CT-gestützte Ethanol-Ablation.

2.2 Autonomes Nervensystem und sympathische Denervation

2.2.1 Allgemein

Das autonome Nervensystem, das weitestgehend für die unwillkürliche Kontrolle der Körperfunktionen zuständig ist, wird grob unterteilt in das sympathische, das parasympathische und das enterische Nervensystem^[28]. Bezüglich des Blutdruckes spielt insbesondere das sympathische Nervensystem eine bedeutende Rolle^[5,41]. Schon in den 1850er Jahren wurde von Bernard und Brown-Séquard die vasodilatierende und -konstriktive Funktion und damit die Bedeutung für die Blutdruckkontrolle entdeckt^[5]. Später kam das Wissen um Feedback-Mechanismen und komplexe Reflexbögen hinzu^[9].

Die spezielle renale sympathische Innervierung und ihre Anatomie wurde in den 1940er und den nachfolgenden Jahren erforscht^[37]. Es zeigte sich, dass es jeweils am Abgang der Nierenarterien von der Aorta ein, teilweise auch mehrere aorticorenale Ganglia gibt und dass sympathische Nervenfasern an den Nierenarterien und in deren Gefäßwänden verlaufen. Die therapeutische Bedeutung wurde schnell erkannt und die chirurgische Sympathektomie zeigte gute Ergebnisse bei den Hypertoniepatienten^[35], war jedoch nach heutigem Verständnis sehr nebenwirkungsreich. Häufig zeigten sich ein Pneumothorax der kontralateralen Seite (standardmäßig wurden durch einen thorakalen Zugang auch dortige Ganglien mit entfernt), postoperative Schmerzen bis zu mehreren Wochen, Impotenz und das Raynaud-Phänomen^[35]. Das Interesse schwand in den folgenden Jahren, da neue Antihypertensiva entwickelt wurden und damit eine nebenwirkungsärmere Alternative zur Verfügung stand. In den 1980er Jahren wurde die alte Idee wieder aufgenommen, nachdem bei Patienten mit essentieller Hypertonie eine erhöhte Noradrenalin-Spillover-Rate im Plasma nachgewiesen wurde. Die Noradrenalin-Spillover-Rate ist diejenige Transmitter-Fraktion, welche sich nach der Ausschüttung durch sympathische Nervenfasern dem Reuptake und dem Metabolismus entzieht und sich als Überschuss im Plasma wiederfindet^[10]. Bei Patienten mit primärem Hypertonus konnte eine erhöhte Aktivität der efferenten sympathischen Nervenfasern zu den Nieren und somit eine erhöhte Noradrenalin-Spillover-Rate nachgewiesen werden^[45].

1919 wurde von *Kappis* erstmalig eine perkutane Sympathikolyse des Splanchnikusgebietes zur Analgesie beschrieben ^[23]. Diese und ähnliche Prozeduren hielten Einzug in die klinische Routine und wurden anfangs offen chirurgisch, später interventionell und nach Ausreifung der Technik auch Sonographie-, CT- oder MRT-gestützt durchgeführt ^[4].

2.3 Renale Katheter-gestützte Denervation

2009 veröffentlichten *Krum et al.* Ergebnisse zur endovaskulären, kathetergestützten sympathischen Denervation der Nierenarterien ^[26]. Die erste Studie (Simplicity-HTN1) schloss insgesamt 50 Patienten in australischen und europäischen Zentren ein, die eine primäre, essentielle Hypertonie mit systolischen RR-Werten >160 mmHg hatten und mindestens drei antihypertensive Medikamente inklusive eines Diuretikums einnahmen. Patienten mit sekundärer Hypertonie oder mit renovaskulären Anomalien wurden von der Studie ausgeschlossen. Nach Testung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie nach abgeschlossener Vorbereitung erfolgte die Katheter-Denervation mithilfe eines Simplicity®-Katheters über die Femoralarterien und mehreren Radiofrequenzablationen pro Nierenarterie mit dem Ziel, die dortigen sympathischen Nervenfasern zu abladieren. Es konnte zunächst gezeigt werden, dass die Methode ausreichend sicher und in den 1- bzw. 2-Jahres-Follow-up-Untersuchungen effektiv war ^[26,30]. In den veröffentlichten Studien werden Schmerzen während und nach der Intervention erwähnt und teils als sehr stark bis unerträglich, trotz Analgesie (inklusive Morphin-Derivaten) beschrieben, weshalb die Eingriffe in manchen Zentren in Vollnarkose durchgeführt werden ^[25,38]. Bezüglich der Effektivität zeigte sich nach zwölf Monaten eine signifikante RR-Reduktion von -27 mmHg systolisch bzw. -17 mmHg diastolisch ^[26]. Die Simplicity-HTN2-Studie, eine prospektive, kontrollierte, randomisierte Studie, zeigte ebenfalls eine Reduktion des office based Blutdrucks von -32/-12 mmHg nach sechs Monaten bzw. -28/-10 mmHg nach einem Jahr (jeweils signifikant) bei gleichbleibend hypertonen Werten in der Kontrollgruppe. Die 24h-RR-Messungen zeigten eine weniger starke, jedoch ebenfalls signifikante Reduktion von -11/-7 mmHg ^[11,30]. In die Simplicity HTN-3-Studie aus dem Jahr 2014, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, einfach verblindete Studie, wurden insgesamt 364 Patienten eingeschlossen. 171 von ihnen

erhielten nur eine Schein-Ablation (Nierenarteriographie), während die übrigen Patienten wie in den Studien zuvor die therapeutische Radiofrequenzablation erhielten. Es zeigte sich nach sechs Monaten jedoch keine RR-Reduktion in der Denervationsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe und widersprach damit den vorherigen Studien ^[3]. Die DENERHTN-Studie, eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie aus dem Jahr 2015, zeigte hingegen, dass bei Patienten mit gesicherter therapieresistenter Hypertonie die Kombination von renaler Denervation und medikamentöser Therapie den Blutdruck (Tages-, Nacht- und 24h-RR) signifikant stärker senkt als eine medikamentöse Therapie allein ^[1]. Die Effektivität der renalen Denervation ist bisher folglich nicht abschließend geklärt.

2.4 Ethanol-gestützte Denervation

Die Verwendung von Ethanol zur langfristigen Sympathikolyse wurde bereits in den 60er Jahren beschrieben ^[49]. Im Jahr 1976 zeigten *Taylor et al.*, wie Nervenfasern auf Ethanol reagieren und dass das Ausmaß der Schädigung abhängig ist von der Dauer der Einwirkung und der Ethanol-Konzentration. Sie stellten fest, dass die Myelinscheiden zerstört wurden, Zellorganellen anschwellen, Proteine denaturierten und in der Folge eine Wallersche-Degeneration eintrat ^[50]. Als Wallersche-Degeneration werden Prozesse bezeichnet, zu denen es nach einer Nervenverletzung oder -schädigung kommt. Eine solche Schädigung führt zu einer Desintegration und Zerstörung des distalen Axons, Zielorgane werden in der Folge nur noch vermindert oder nicht mehr innerviert ^[13]. Anfang des 20. Jahrhunderts wurde die Methode (Neurolyse der Splanchnicus-Nerven) als Schmerzmanagement bei oberen Abdominalschmerzen angewandt ^[4,23]. Heute wird Ethanol häufig zur Ablation peripherer Nerven bei Spastizität angewendet ^[20] oder auch bei therapierefraktären, chronischen Schmerzen, die durch dortige Nervenplexus übertragen werden. Eine Pankreatitis oder ein Pankreaskarzinom gehen häufig mit derartigen Schmerzen einher ^[21,36]. In solchen Fällen erwies sich die CT-gestützte Ethanol-Ablation des Plexus coeliacus als sichere und im Allgemeinen effektive Therapiemethode. Als häufige Nebenwirkung wurde u. a. eine leichte Hypotonie beobachtet ^[14,17,21,29,36]. *Streitparth et al.* (2013) demonstrierten, dass diese Nebenwirkung für einen positiven Effekt genutzt werden kann. Sie zeigten in einer

Studie an Schweinen, dass die perkutane MRT-gestützte Ethanol-Ablation des renalen Ganglions machbar und wirkungsvoll ist. Ihre Studie ergab, dass die Noradrenalin-Konzentration im Nierenparenchym an der mit einem Ethanol-Gemisch behandelten Niere im Vergleich zur kontralateralen, nicht behandelten Niere um 53 % erniedrigt war, Komplikationen wurden nicht beobachtet ^[47]. Daraufhin veröffentlichten sie einen Case Report eines Patienten mit therapierefraktärem Hypertonus bei fortgeschrittener Nierenerkrankung und demonstrierten die Durchführbarkeit und Wirksamkeit am Menschen ^[48]. *Firouznia et al.* bestätigten im Jahr 2015 die Ergebnisse mit ihrer Studie an Schafen. Sie führten die Ethanol-Ablation CT-gestützt durch und konnten ebenfalls eine verminderte Noradrenalin-Konzentration in der therapierten Niere feststellen ^[12].

2.5 Studienziel

Das primäre Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit und Durchführbarkeit der CT-gestützten Ethanol-Ablation der renalen sympathischen Nervenfasern an Patienten zu demonstrieren. Sekundärer Endpunkt war die Senkung des office based und des 24h-Blutdruckes, welche in mehreren Follow-up-Untersuchungen innerhalb von zwölf Monaten post interventionem erhoben wurden. Zusätzlich erfolgte die Auswertung der Veränderung der antihypertensiven Medikation im Verlauf.

Nach Vorliegen des positiven Ethikvotums vom 20.12.2012 unter der Registrierungsnummer 98/12 erfolgte das Screening von 111 Patienten mit therapieresistentem Hypertonus zwischen September 2012 und Mai 2014. Nach Beachtung strenger Ein- und Ausschlusskriterien konnten 11 Patienten in die Studie eingeschlossen und mittels Ethanol-Ablation behandelt werden.

3. Patienten, Material und Methoden

3.1 Patienten

Im Zeitraum September 2012 – Mai 2014 erfolgte das Screening von 111 Patienten durch unsere Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie (s.u. – Flow Chart).

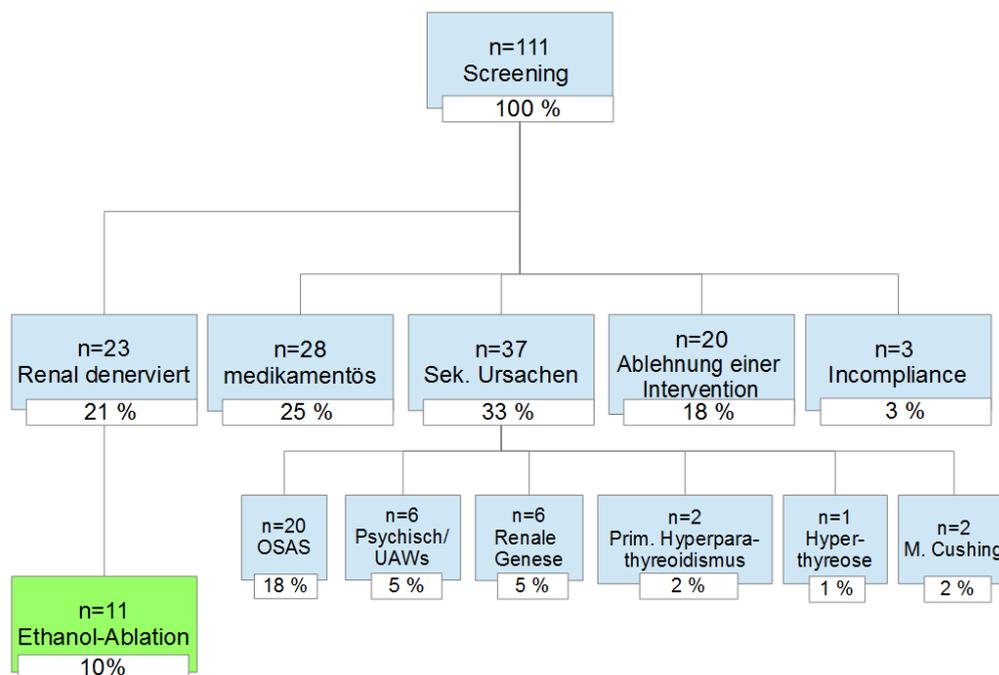


Abb. 3: eigene Abbildung, Flow Chart Patientenscreening

Die Patienten präsentierten sich mit therapieresistenter aHT, boten demnach hypertone RR-Werte trotz 3-facher antihypertensiver Medikation inklusive eines Diuretikums. Ursachen für eine sekundäre Hypertonie wie obstruktive Schlafapnoe, Nierenarterienstenose oder endokrine Ursachen wurden beim Screening ausgeschlossen. Die häufigsten Gründe bei den Patienten keine Ethanol-Ablation durchzuführen, war zum einen die erfolgreiche Modifikation der medikamentösen Therapie (n=28), die Identifikation einer sekundären Hypertonie (n=37) sowie die Ablehnung einer Studienteilnahme oder einer Intervention an sich (n=20). Elf Patienten willigten nach ausführlicher Aufklärung in die Studienteilnahme und den Therapieversuch mittels Ethanol-Ablation ein.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden in Anlehnung an die Simplicity-Studien formuliert. Zu den Einschlusskriterien gehörte ein office based Blutdruck von >160 mmHg systolisch trotz Einnahme von min. drei Antihypertensiva inklusive eines Diuretikums oder Intoleranz gegenüber antihypertensiver Medikation. Sekundäre Ursachen für einen Hypertonus durften nicht vorliegen (obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, Nierenarterienstenose oder endokrine Ursachen), die glomeruläre Filtrationsrate sollte min. 45 ml/min/1,73m² betragen.

Zu den Ausschlusskriterien zählte ein Diabetes mellitus Typ I, eine Kontraindikation bezüglich Kontrastmittelgaben, eine Schwangerschaft oder renovaskuläre Anomalien wie eine Nierenarterienstenose oder vorherige Stentung der Nierenarterie, nicht jedoch anatomische Varianten wie z.B. paarig angelegte Nierenarterien.

3.3 Studiendesign / Datenakquise

Das Setting war eine einarmige, Open-label Phase II Pilotstudie. Der primäre Endpunkt war die Sicherheit und Durchführbarkeit der Technik, der sekundäre Endpunkt umfasste die Blutdrucksenkung in der office based und Langzeitblutdruckmessung. Es erfolgte die Definition von strengen Ein- und Ausschlusskriterien (detaillierte Auflistung: siehe oben). Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurden die demographischen Daten, Vorerkrankungen und Medikation des Patienten erfasst. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden überprüft, es erfolgte eine klinische Untersuchung, eine Blutdruckmessung nach 5 min Ruhe in sitzender Position (an beiden Oberarmen), sowie eine Langzeitblutdruckmessung (Mobil-O-Graph NG®, I.E.M Industrielle Entwicklung Medizintechnik und Vertriebsgesellschaft mbH, Stolberg Deutschland). Gab es eine Seitendifferenz, wurde der höhere Blutdruckwert erfasst. Wurde eine Seitendifferenz von >20 mmHg systolisch oder >10 mmHg diastolisch gemessen, erfolgten weiterführende Untersuchungen zum Ausschluss einer Aortenisthmusstenose oder anderer vaskulärer Auffälligkeiten. Zum Ausschluss einer Nierenarterienstenose erfolgte initial und in den Follow-up-Untersuchungen eine Duplex-Sonographie

(Toshiba Xario XG, Transducer: Curved Array 3,75 Mhz). Des Weiteren erfolgte eine Echokardiographie, ein EKG und eine Blutentnahme, mit besonderem Augenmerk auf die Elektrolyte, die Retentionswerte, das Thyreoidea-stimulierende Hormon, die Thrombozyten im Speziellen sowie die Gerinnung im Allgemeinen.

Direkt präinterventionell erfolgte eine erneute körperliche Untersuchung zur Verifizierung der Eignung sowie eine Blutentnahme und eine 24h-Blutdruckmessung. Postinterventionell erfolgten engmaschige Blutdrucküberwachungen, Laborkontrollen und eine 24h-Blutdruckmessung mit ggf. Anpassung der Medikation. Des Weiteren beantworteten die Patienten einen Fragebogen zu ihrem Schmerzerlebnis (Beurteilung der Schmerzen anhand der visuellen Analogskala) während und kurze Zeit nach der Ethanol-Ablation. Falls sie zuvor eine Katheter-Ablation erhalten haben, bewerteten sie ihr Schmerzerlebnis auch für diese Intervention. Zu Studienbeginn wurden auch Patienten nach erfolgloser Katheter-Ablation eingeschlossen. Bei ebenfalls fehlendem Ansprechen auf die Ethanol-Ablation wurden solche Patienten nicht weiter rekrutiert.

Die Follow-up-Untersuchungen erfolgten 4 Wochen, 3, 6 und 12 Monate nach der Intervention und beinhalteten eine office based und 24h-Blutdruckmessung sowie eine Blutentnahme. Am 3-Monats- und 12-Monats-Follow-up erfolgte zusätzlich eine Duplex-Sonographie zur Bestimmung des Resistance Index (RI) beider Nierenarterien, um eine Nierenarterienstenose auszuschließen. Der RI wird aus der maximalen systolischen Strömungsgeschwindigkeit (V_{ps}) und der enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeit (V_{edv}) nach der Formel: $RI = (V_{psv} - V_{edv}) / V_{psv}$ berechnet und ist einer der sensitivsten Parameter bei pathologisch veränderter Nierenperfusion. Die häufigste Ursache für einen erhöhten RI ist die Nierenarterienstenose ^[15].

3.4 Methode – interventionelle Technik

Alle Interventionen erfolgten in einem 16-Zeilen-CT (Toshiba Aquilion, Toshiba, Tokyo Japan) in Bauchlage. Die Prozedur wurde jeweils vom gleichen interventionellen Radiologen durchgeführt. Primär erfolgte zur Darstellung der Anatomie eine CT-Angiographie mit 80 ml jodhaltigem Kontrastmittel (Ultravist 300,

Bayer Pharma AG, Berlin, Germany) mit einer Infusionsrate von 3 ml/s, Scan-Verzögerung durch bolus tracking mit einer Anfangsverzögerung von 3 sec nach Erreichen von 120 HU in der Aorta. Die Schichtdicke des rekonstruierten Bildes betrug 1 mm. Die Position der Nadelspitze ober- und unterhalb der jeweils dominanten Nierenarterien wurde unmittelbar vor der Intervention anhand der Planungs-CT-Angiographie festgelegt.

Bei den ersten drei Patienten erfolgte eine Testinjektion mit Bupivacain, um mit einem reversiblen Medikament zunächst schwere Komplikationen bei der Intervention auszuschließen und die Sicherheit und Durchführbarkeit zu demonstrieren. Der definitive Eingriff mit Ethanol-Applikation wurde am Folgetag oder am zweiten postinterventionellen Tag durchgeführt. Es traten keinerlei schwerwiegende Komplikationen auf, sodass im Folgenden auf die Testinjektion verzichtet wurde.

Zur Interventionsvorbereitung erhielten die Patienten eine Prämedikation (Midazolam) und Infusionen. Periinterventionell erhielten die Patienten bei Bedarf zusätzlich Sauerstoff über eine Maske (bis max. 4 L/min) sowie zusätzliche Analgetika, wenn notwendig (Fentanyl n=8, Metamizol n=2, Piritramid n=1). Während der gesamten Intervention wurden kontinuierlich der Blutdruck, die Herzfrequenz sowie die O₂-Sättigung aufgezeichnet. Zeigten sich RR-Spitzen >200 mmHg erfolgte die Therapie mit Nitro Spray sublingual (n=1). Die Intervention erfolgte durch perkutanes Einbringen einer Nadel, die Nadelspitze wurde unter CT-Durchleuchtung jeweils angrenzend an die Nierenarterie positioniert. Es folgte die Instillation von 2 ml Lidocain 2 %, danach 8 ml Ethanol 95 % (Spanne: 5 - 16 ml) und 2 ml jodhaltigem KM (Ultravist 300, Spanne: 1 - 4 ml) auf jeder Seite. Das Lokalanästhetikum wurde nicht zu dem Ethanol-Kontrastmittel-Gemisch gegeben, um eine weitere Verdünnung zu vermeiden. Die Ausbreitung des Gemisches wurde mit einer erneuten CT-Bildgebung beobachtet. Eine wiederholte Punktion und Ethanol-Einbringung an aberranten Arterien wurde nur dann durchgeführt, wenn der Abschluss-CT-Scan eine unzureichende Verteilung des Ethanol-Kontrastmittel-Gemisches zeigte und die Index-Gefäße nicht erreicht wurden (n=2). Postinterventionell wurden die Patienten zunächst engmaschig überwacht, die

Bedarfsanalgesie bestand aus Ibuprofen (n=1) oder Metamizol (n=3). Bei stabilen Herz-Kreislauf-Parametern wurden die Patienten dann zur weiteren Überwachung hospitalisiert. Die mediane Aufenthaltsdauer betrug 5 Tage (Spanne: 3-9 Tage).

3.5 Statistik

Bei Studieneinschluss erfolgte die tabellarische Erfassung verschiedener Patientenbezogener Charakteristika (Vorerkrankungen, Medikation), technischer Parameter (RR- und Laborwerte, EKG, RI-Messung) und im Verlauf die Aufzeichnung der Follow-up-Daten. Periinterventionelle Daten (Medikation, RR, Menge Ethanol-Kontrastmittel-Gemisch, Dauer) wurden aus dem Interventionsprotokoll extrahiert. Die relevanten Ergebnisse (bezüglich des primären und sekundären Endpunktes) wurden als Durchschnittswerte mit Standardabweichungen oder mediane Werte mit entsprechenden Intervallen dargestellt und mit SPSS 22 (IBM SPSS Statistics, 2013) statistisch ausgewertet. Ergebnisse von Häufigkeiten wurden als Anzahl oder Prozent angegeben. Schmerzen während oder nach der Intervention wurden anhand der visuellen Analogskala (VAS ^[18], 1 kein Schmerz bis 10 unerträglicher Schmerz) gemessen. Zur Klassifikation von unerwünschten Ereignissen wurde Version 4.0 CTCAE verwendet ^[51].

Der zweiseitige Wilcoxon-Test wurde zur Berechnung der Differenz des systolischen Blutdruckes verglichen mit den Baseline-Werten benutzt, ein $p < 0,05$ wurde als signifikant gewertet. Eine Senkung des systolischen Blutdruckes von 10mmHg oder mehr in der 24h-RR-Messung im FU wurde als Therapieerfolg gewertet und separat analysiert.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

Von den eingeschlossenen Patienten waren 7 männlich, 4 weiblich mit einem mittleren Alter von 59,3 Jahren (± 13 J., Spanne: 34-73J.), die häufigsten Nebenerkrankungen waren Diabetes mellitus Typ II, Hyperlipidämie oder KHK (genaue Auflistung siehe in Tabelle 1 – Patienten-Charakteristika). Im Median wurden 7 (Spanne 5-8) antihypertensive Medikamente inklusive eines Diuretikums eingenommen. Hierunter zeigte sich ein mittlerer RR-Wert von 164,8/93,8 mmHg in der 24h-Messung (office based im Mittel 195/100 mmHg). 4 der Studienpatienten hatten zuvor eine Katheter-Ablation der Nierenarterien erhalten, welche jedoch keinen Therapieerfolg erbrachte. 3 Patienten zeigten aberrante Aa. renales (n=2 mit einer zusätzlichen Nierenarterie, n=1 mit 3 zusätzlichen Arterien), 5 von 27 Aa. renales hatten einen Durchmesser <4 mm und bei ebenfalls 5 von 27 Aa. renales maß das proximale Segment <2 cm. Zur besseren Vergleichbarkeit für Follow-up-Untersuchungen lag präinterventionell bei 10 von 11 Patienten eine Duplex-Sonographie der Nierenarterien vor, bei einem Patienten konnte eine pathologische Veränderung an den Nierenarterien ebenfalls präinterventionell mittels MRT ausgeschlossen werden.

Tab. 1: Patienten-Charakteristika		
Geschlecht	männlich	7
	weiblich	4
Rasse	kaukasisch/andere	11/0
Alter (in Jahren, Mittelwert; Spanne)		59,3 (± 11); 34-73
Alter ≥ 65 y (j/n)		6/5
Vorerkrankungen		
Koronare Herzkrankheit (j/n)		3/8
Myokardinfarkt (j/n)		2/9
Diabetes Typ II (j/n)		2/9
Hyperlipidämie (j/n)		3/8
Geschätzte GFR bei Aufnahme (Mittelwert/Spanne)		75.8 / 44-102
<60ml/min/1.73m ² (j/n)		4/7

Chronische Nierenerkrankung K/DOQI (j/n) Stadium 1 (Pat.): Stadium 2 (Pat.):	6/5 2 4
Anzahl der antihypertensiven Medikamente (Mittelwert/Spanne)	6.7 / 5-8
Typ der antihypertensiven Medikamente ACE Inhibitor (j/n) Angiotensin-Rezeptor-Blocker (j/n) Aldosteron-Antagonist (j/n) Alpha adrenerge Blocker (j/n) β-Blocker (j/n) Kalzium-Kanal-Blocker (j/n) zentral wirkende sympatholytische Substanzen (j/n) Direkte Renin-Inhibitoren (j/n) Direkte Vasodilatoren (j/n) Diuretika (j/n)	3/8 8/3 3/8 9/2 10/1 10/1 8/3 0/11 8/3 11/0
Office based RR (mmHg) (Mittelwert/Spanne) systol. diastol.	195 / 165-230 100 / 71-120
24h RR (mmHg) (Mittelwert/Spanne) systol. diastol.	164.8 / 149-185 93.8 / 80-105
RR-Abfall in der 24h-Messung im Schlaf (j/n)	5/6
vorherige endovaskuläre Katheter-Ablation (j/n)	4/7
Incompliance (bezüglich der Medikamenteneinnahme) (j/n) davon mit vorheriger endovaskulärer Katheter-Ablation	3/8 2
Kreatinin (µmol/l, Mittelwert/Spanne)	92 / 60-151
Renale Varianten (j/n) Anzahl der Nierenarterien (total) Anzahl der Nierenarterien n≥3 Proximales Nierenarteriensegment in mm (Mittelwert/Spanne) Proximales Nierenarteriensegment n<20mm Durchmesser Nierenarterie in mm (Mittelwert/Spanne) n<4mm n≥4mm	3/8 27 3 (max.: 5) 27 / 9-45 5 5 / 2-6 5 22
(Legende: j = ja, n = nein, GFR = glomerular filtration rate, Pat. = Patienten, systol. = systolisch, diastol. = diastolisch, max. = maximal)	

4.2 Primärer Endpunkt: Sicherheit und Durchführbarkeit

Die Intervention ist in 11 von 11 Fällen durchführbar gewesen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden anhand von CTCAE v4.0 beurteilt und sind im Anhang 1 aufgelistet. Es zeigten sich keine dritt- oder höhergradigen Ereignisse.

4.2.1 Technische Durchführung

Die unten stehende Abbildung zeigt beispielhaft eine unserer Untersuchungen.

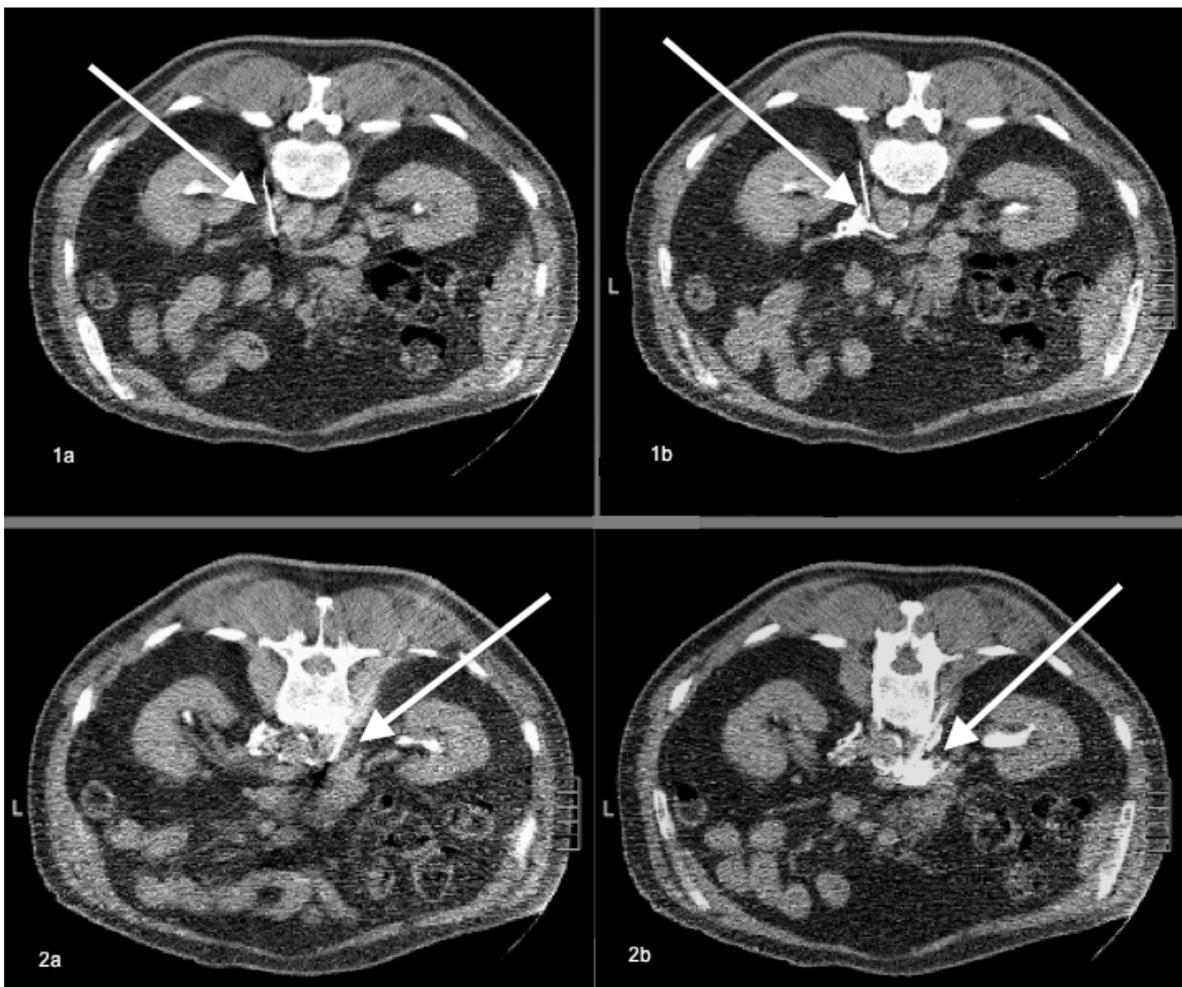


Abbildung 4: CT-Scan in Bauchlage, Schnitthöhe auf Level des renalen Ganglions.
1a+b: einbringen einer Nadel an das linke renale Ganglion mit KM-Verteilung
2a+b: einbringen einer Nadel an das rechte renale Ganglion mit KM-Verteilung.

Die mediane Interventionsdauer betrug 20 min (Spanne 10-40 min), bei 8 Patienten erfolgte das Einbringen einer 18G Nadel (17,5G: n=2, 18,5G: n=1). Das Verteilungsmuster des Ethanol-Kontrastmittel-Gemisches um die Nierenarterien wurde während der Injektion CT-gestützt beobachtet. Bei n=2 zeigte sich eine Verteilung von nur 90° um die Nierenarterie (die Punktion wurde daraufhin wiederholt) und bei n=3 eine 360°-Verteilung, einmal davon in einem Patienten sowohl um die rechte als auch um die linke Nierenarterie. Bei allen übrigen Interventionen verteilte sich das Gemisch 180° oder mehr um die Nierenarterien. Bei geringer Probenzahl wurde die Beziehung zwischen Verteilungsmuster und Therapieansprechen nicht explizit ausgewertet.

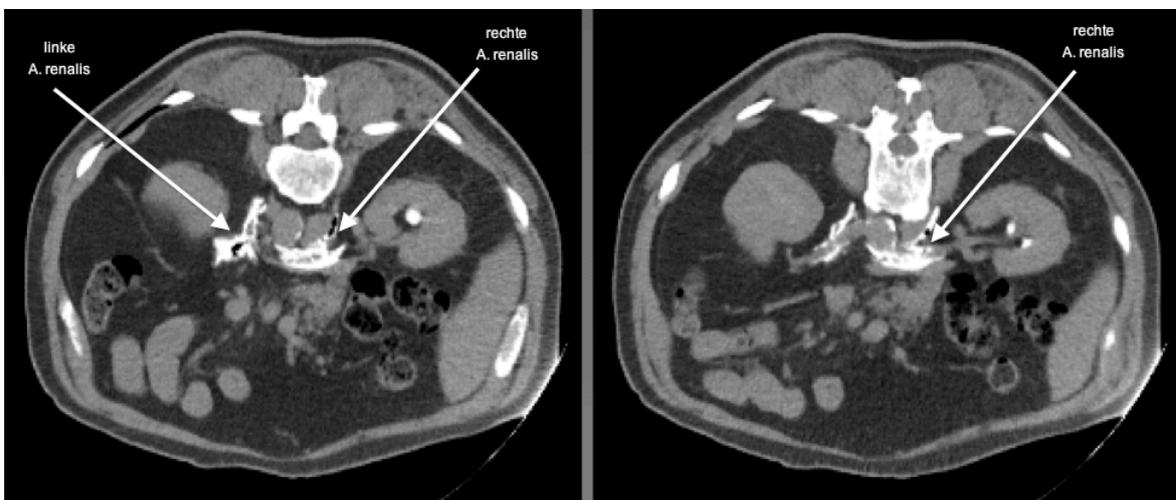


Abb. 5: Verteilungsmuster des Ethanol-KM-Gemisches um die Nierenarterien

4.2.2 Adverse Events: Nierenfunktion

In dem Patientenkollektiv befanden sich 6 Patienten mit einer präinterventionell bestehenden chronischen Niereninsuffizienz (CKD St. 1: zwei Patienten, CKD St. 2: vier Patienten). Einer dieser Patienten zeigte im 3-Monats-FU eine verschlechterte Nierenfunktion (CKD St. 1 → CKD St. 2), zu weiteren Follow-up-Untersuchungen ist der Patient nicht mehr erschienen. Auf telefonische Nachfrage berichtete der Patient

über subjektives Wohlbefinden, die regelmäßigen Kontrollen beim Hausarzt seien unauffällig. Zwei Patienten mit zuvor normaler Nierenfunktion zeigten im 3- bzw. 6-Monats-FU eine leichte Verschlechterung der Nierenfunktion (normale Nierenfunktion → CKD St. 1). Bei einem dieser Patienten zeigte sie sich im 6- und 12-Monats-FU wieder normwertig, der andere Patient erschien zum 12-Monats-FU nicht mehr. Auf telefonische Rückfrage bestand subjektives Wohlbefinden, schwerwiegende gesundheitliche Einschränkungen wurden nicht angegeben. Bei den übrigen Patienten (n=8) zeigte sich die Nierenfunktion in sechs Fällen unverändert und in zwei Fällen verbessert (CKD St. 2 präinterventionell, postinterventionell CKD St. 1).

Eine potentiell therapie-assoziierte Nierenarterienstenose als mögliche Folgekomplikation konnte mittels Duplex-Sonographie und Messung des Resistance Index (RI) im 6- und 12-Monats-FU bei 8 von 11 Patienten ausgeschlossen werden. Bei vier Patienten konnten nicht alle Kontroll-Duplex-Sonographien durchgeführt werden, da sie zu Follow-up-Terminen nicht erschienen sind (drei Patienten mit einer fehlenden Messung: 1x präinterventionell, 1x im 3-Monats-FU, 1x im 12 Monats-FU, ein Patient mit zwei fehlenden Messungen: 3- und 12-Monats-FU). Bei den zwei Patienten mit je einer fehlenden Messung war die einmalige postinterventionelle Duplex-Sonographie der Nierenarterien (entsprechend im 6- bzw. 12-Monats-FU) unauffällig.

4.2.3 Adverse Events: Blutdruck

Ein Patient zeigte direkt postinterventionell eine Grad 1 hypotensive Episode, die nach 2h unter Infusionstherapie sistierte. Bei zwei Patienten wurde postinterventionell eine hypertensive Episode beobachtet (ein Patient Grad 4, ein Patient Grad 3). Dies wurde a. e. im Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Erkrankung gewertet, da die Patienten schon bei Studieneinschluss mit hypertensiven Episoden bekannt waren. Die hypertensiven Episoden stellten kein neues unerwünschtes Ereignis dar.

4.2.4 Adverse Events: Schmerzen

Acht Patienten empfanden die Intervention als nicht oder nur wenig schmerzhaft (VAS 1-2), die übrigen gaben ein mittleres Schmerzniveau an (VAS 4-6). Die Schmerzen waren selbstlimitierend oder konnten erfolgreich therapiert werden. Präinterventionell erhielten die Patienten eine Prämedikation mit Midazolam (n=11, Median 2 mg, Spanne: 2-4,5 mg), während der Intervention wurden Schmerzen wenn notwendig mit Fentanyl (n=8, Median 125 µg, Spanne: 50-325 µg), Piritramid (n=1, 7,5 mg) oder Metamizol (n=2, je 1 g) behandelt. Am Folgetag erfolgte die Bedarfsanalgesie mit Ibuprofen (n=1, 600 mg) oder Metamizol (n=3, je 1 g), danach wurden keine Schmerzen mehr angegeben. Bei einer Patientin persistierten leichte Schmerzen im lumbalen Rücken bis zu ein Jahr nach dem Eingriff, es ließ sich jedoch auch mit umfangreicher Diagnostik keine Ursache dafür finden. Neun von elf Patienten würden die Intervention erneut durchführen lassen. Die Patienten (n=4), die zuvor eine Katheter-Ablation haben durchführen lassen, wurden diesbezüglich ebenfalls nach dem Schmerzerlebnis befragt: Zwei Patienten gaben wenig bis keine Schmerzen an, ein Patient empfand mittlere (VAS 5) und ein Patient sehr starke Schmerzen (VAS 9) während der Katheter-Ablation. Zwei von ihnen würden die Katheter-Ablation nicht erneut durchführen lassen.

4.3 Sekundärer Endpunkt: Therapieansprechen

4.3.1 Veränderung des Blutdrucks

In allen Follow-up-Untersuchungen zeigte sich eine im Durchschnitt signifikante Senkung des Blutdruckes.

4.3.1.1 Office based Blutdruck

Im Vergleich zum office based Blutdruck am Aufnahmetag zeigte sich eine mittlere systolische RR-Senkung (Abb. 6) am 1. postinterventionellen Tag von 26,6 mmHg ($p=0,002$), nach 4 Wochen 30,2 mmHg ($p=0,001$), nach 3 Monaten 41,2 mmHg ($p=0,001$), nach 6 Monaten 32,3 mmHg ($p=0,003$) und nach 12 Monaten 26,8 mmHg ($p=0,006$).

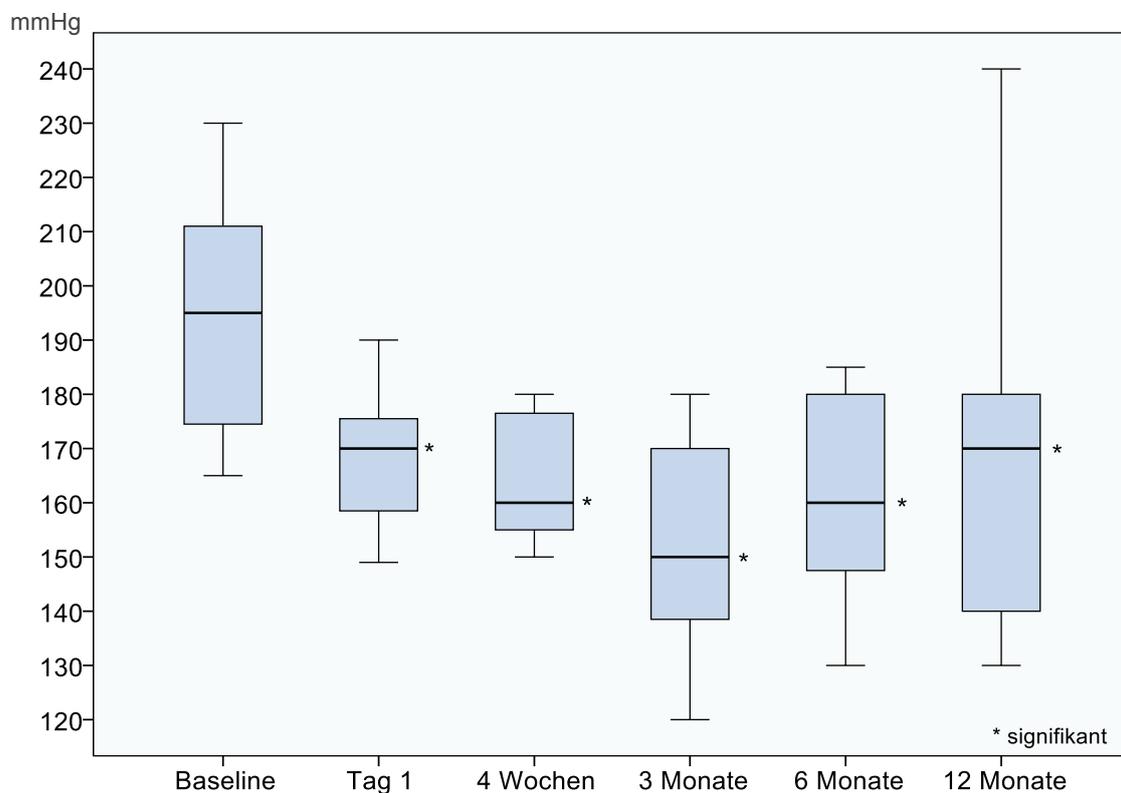


Abbildung 6: Auswertung des office based Blutdrucks Baseline – 12-Monate-FU

4.3.1.2 24h-Blutdruck

Betrachtet man die Änderungen der 24h-Blutdruckmessung (Abb. 7), so zeigt sich nur im 3-Monats-FU eine signifikante systolische RR-Senkung von 9,7 mmHg ($p=0,039$). Die Blutdruckveränderungen zu den anderen Messzeitpunkten zeigten keine signifikante Senkung (1. postinterventioneller Tag: -10,2 mmHg, $p=0,066$; 4-Wo-FU: -8,6 mmHg, $p=0,064$; 6 Mo-FU: -6,3 mmHg, $p=0,252$; 12 Mo-FU: -2,6 mmHg, $p=0,478$). Insgesamt fehlte bei Abschluss der Studie 8x die 24h-Blutdruckmessung (2x 4Wo-FU, 2x 3-Mo-FU, 2x 6-Mo-FU, 2x 12-Mo-FU), wobei drei Patienten jeweils zu einem Follow-up-Termin, ein Patient zu zwei und ein weiterer Patient zu den letzten drei Follow-up-Untersuchungen nicht erschienen sind. Die Langzeitmessung wurde daher durch repetitive Gelegenheitsblutdruckmessungen ersetzt, aus denen der Mittelwert gebildet wurde.

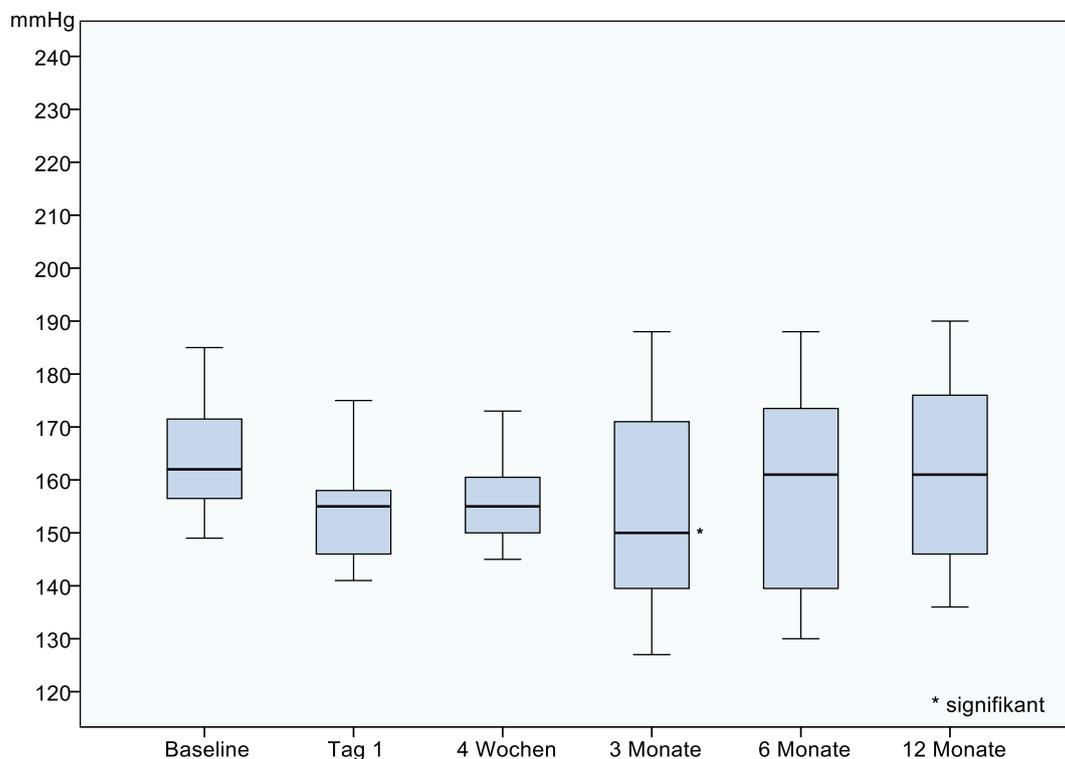


Abbildung 7: Auswertung 24h-Blutdruck Baseline – 12-Monats-FU

Eine Senkung des durchschnittlichen systolischen 24h-Blutdruckes von >10 mmHg zeigte sich in 54,5 % der Patienten (n=6) am 1. postinterventionellen Tag, bei 63,6 % (n=7) nach 4 Wochen, bei 45,5 % (n=5) nach 3 Monaten, bei 54,5 % (n=6) nach 6 Monaten und bei 36,4 % (n=4) nach 12 Monaten.

4.3.1.3 Ausschluss von Patienten

Nach Ausschluss von fünf Patienten bei Z.n. Katheter-Ablation und/oder Incompliance bezüglich ihrer Medikamenteneinnahme, zeigte sich eine deutlichere RR-Senkung. Im 3-Monats-FU konnte in der 24h-Blutdruckmessung eine Senkung des durchschnittlichen systolischen Blutdruckes von 18,3 mmHg verzeichnet werden ($p= 0.031$), zu weiteren Messzeitpunkten war die RR-Senkung nicht signifikant. Insgesamt zeigte sich zu diesem Zeitpunkt bei 83 % der Patienten eine Senkung des systolischen 24h-Blutdruckes von >10 mmHg.

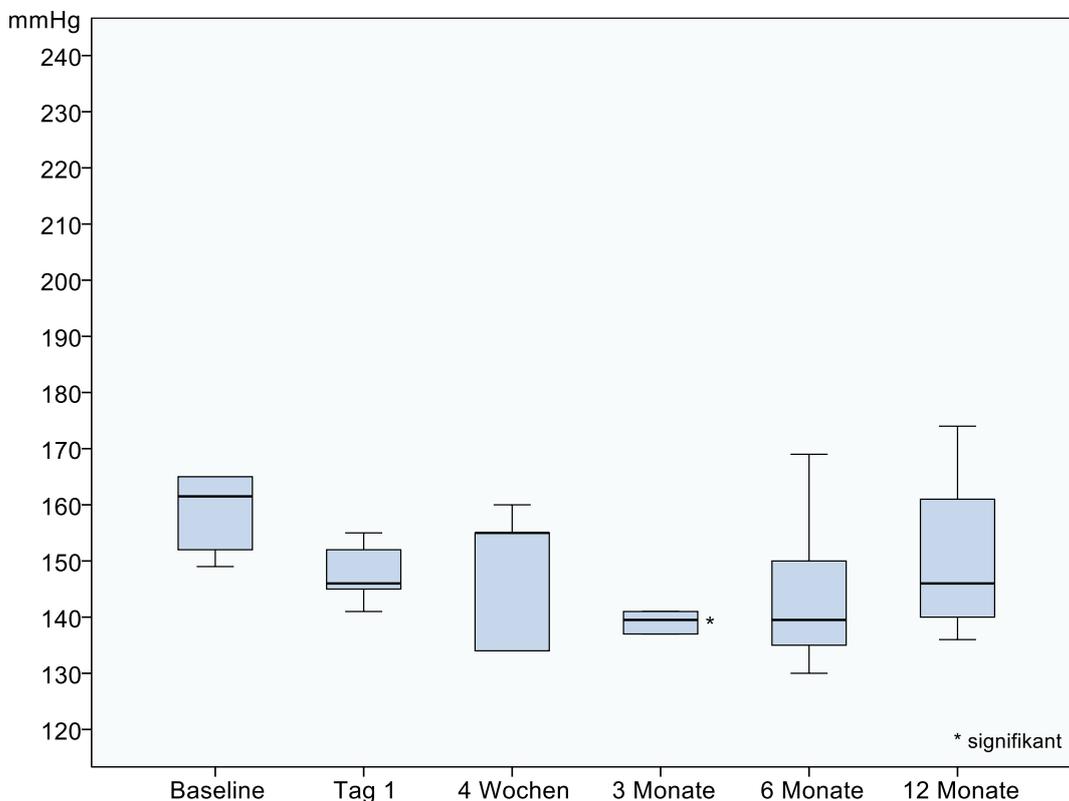


Abbildung 8: Auswertung 24h-Blutdruck nach Ausschluss von 5 Patienten bei Z.n. Katheter-Ablation u./o. Incompliance

Für eine Übersicht aller Blutdruckmesswerte siehe Anhang 2.

4.3.2 Veränderung der Medikation

Bei allen Patienten erfolgte eine Änderung der Medikation zwischen Baseline und dem 12-Monats-FU (siehe Anhang 3 für genaue Auflistung). Bei sieben Patienten konnte insgesamt 14x ein Medikament beendet und bei elf Patienten konnte 15x die Dosis reduziert werden. 8x wurde das Präparat innerhalb einer Medikamentengruppe gewechselt (n=6 Patienten). Insgesamt 5x musste während des Studienzeitraumes ein neues Antihypertonikum angesetzt werden. Davon waren drei Patienten betroffen. Dabei wurde bei einem Patienten der ACE-Hemmer aufgrund von Nebenwirkungen gegen einen AT1-Blocker ausgetauscht, bei einem anderen Patienten erfolgte die Gabe von drei neuen Antihypertensiva bei weiterhin deutlich hypertonen RR-Werten. 8x war die Erhöhung der Dosis von bereits verabreichten Medikamenten erforderlich (n=7 Patienten).

Insgesamt konnte die medikamentöse Therapie bei sieben Patienten deeskaliert werden, bei vier Patienten erfolgte eine Intensivierung der Therapie. Drei der Patienten mit gesteigerter Therapie gehörten zu den Patienten mit vorheriger Katheter-Ablation. Nur bei einem Patienten ohne vorherige Intervention musste eine Intensivierung der Medikation erfolgen.

5. Diskussion

5.1 Primärer Endpunkt: Durchführbarkeit und unerwünschte Ereignisse

Die hier beschriebene Studie präsentiert die Ergebnisse der CT-gestützten Ethanol-Ablation der Nierenarterien bei 11 Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie. Bezüglich des primären Endpunktes, der Sicherheit und Durchführbarkeit, zeigen die hier vorgelegten Ergebnisse keine unerwünschten Ereignisse Grad 3 oder höher. Die beschriebenen Grad 1- und 2-Toxizitäten bestanden hauptsächlich aus sich verschlechternder Nierenfunktion postinterventionell. Hierzu ist jedoch anzumerken, dass diese Patienten eine bekannte, präinterventionell vorbestehende chronische Niereninsuffizienz hatten und die weitere Verschlechterung am ehesten im Rahmen der hypertonen Grunderkrankung zu werten ist. Prinzipiell ist eine Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund der Intervention denkbar, da durch Zerstörung des sympathischen Ganglions Nervenzellen zugrunde gehen und ggf. die Blutversorgung der Niere verändern. Da bei langjährigen Hypertonikern häufig bereits Endorganschäden bestehen, reicht eine geringe Veränderung aus, um die Nierenfunktion weiter zu verschlechtern. Im Gegensatz zum Katheter-Verfahren wird jedoch die Anatomie in und um die Nierenarterien bei der Ethanol-Ablation nicht verändert. Beim endoluminalen Vorgehen kann es aus technischen und physikalischen Gründen zu Verletzungen der Gefäßwand und/oder zur Hyperplasie der Intima kommen mit folgender Stenose der Nierenarterie und ggf. Funktionsverlust der Niere. Bisher wurden keine solchen Komplikationen in den SIMPLICITY-Studien beschrieben, Langzeitdaten fehlen jedoch (maximale Follow-up-Zeit: 3 Jahre)^[27]. Die Komplikationsrate der Intervention lag bei 1,4 % und bestand hauptsächlich aus kardiovaskulären Ereignissen^[3,11,27]. Letzte seien jedoch am ehesten als unabhängig von der Intervention zu werten^[27]. Bei der Intervention erfolgte jedwede Manipulation CT-gestützt unter Sicht, sodass eine Organ- oder Gefäßverletzung sehr unwahrscheinlich ist. Des Weiteren wirkt das Ethanol-Gemisch ohne Einbeziehung des Gefäßlumens von außen auf die Nierenarterien ein, sodass es nicht zu einer (verletzungsbedingten) Stenose durch Intimahyperplasie kommen kann. Dennoch wurden, auch in Anlehnung an die

Simplicity-Studien, prä- und postinterventionelle Duplex-Sonographien der Nierenarterien durchgeführt, um eine Nierenarterienstenose im Verlauf auszuschließen. Hier zeigten sich innerhalb des Follow-up-Zeitraums keine pathologischen Werte, auch wenn bei zwei Patienten jeweils eine und bei einem Patienten zwei Follow-up-Untersuchungen mit RI-Messung fehlten. Die Ergebnisse wurden daher nicht separat ausgewertet. Soweit eine Aussage bezüglich der Sicherheit der Intervention bei dem kleinen Patientenkollektiv und der kurzen Follow-up-Zeit möglich ist, kann aus den Daten geschlossen werden, dass die Ethanol-Ablation ein akzeptables Sicherheitsprofil aufzuweisen scheint.

Andere Grad 1- und 2-Toxizitäten bestanden aus Schmerzen während oder nach der Intervention. Im Rahmen der Intervention gab keiner der Patienten starke oder sehr starke Schmerzen während oder nach dem Eingriff an. Zwei Patienten gaben leichtgradige Schmerzen an, am ersten postinterventionellen Tag waren sie schmerzfrei. Drei Patienten gaben mittelgradige Schmerzen an. Unter entsprechender Analgesie waren die Schmerzen nach wenigen Stunden oder spätestens am Folgetag deutlich rückläufig und sistierten schließlich auch ohne analgetische Therapie. Ein Patient gab direkt postinterventionell mittelgradige Rückenschmerzen an, woraufhin weitere bildgebende Diagnostik erfolgte. Diese zeigte jedoch keine pathologischen Befunde. Auch hier waren die Schmerzen zunächst unter Analgesie und am Folgetag auch ohne Medikation deutlich rückläufig, persistierten jedoch für mehrere Monate. Auch nach umfangreicher Diagnostik konnte keine Ursache eruiert werden. Die übrigen sechs Patienten gaben keine oder lediglich minimale Schmerzen während oder direkt nach der Intervention an. Es ist zu erwähnen, dass während unserer Intervention zunächst allein das Lokalanästhetikum appliziert wurde und erst in einem zweiten Schritt das Ethanol-Kontrastmittel-Gemisch. Zum einen sollte so eine suffiziente Analgesie erreicht werden, zum anderen sollte eine zu starke Verdünnung des 95 %igen Ethanols als Therapeutikum vermieden werden. Dieses Vorgehen erwies sich scheinbar als ausreichend erfolgreich, um die Intervention schmerzlos bis schmerzarm durchführen zu können. Dies steht im Gegensatz zu der Katheter-Ablation: Unter den vier Patienten, die zuvor eine Katheter-Ablation erhalten haben, gab ein Patient sehr starke Schmerzen, ein Patient mittelgradige Schmerzen und

zwei Patienten keine bis leichtgradige Schmerzen während oder nach der Katheter-Ablation an. Die Hälfte von ihnen würde diese Intervention nicht erneut durchführen lassen, wohingegen neun von unseren elf Patienten die Ethanol-Ablation erneut durchführen lassen würden.

5.2 Sekundärer Endpunkt: Effekte auf den Blutdruck

Die bereits oben beschriebene Simplicity HTN-3-Studie, die vorzeitig beendet wurde bei nicht Erreichen des Endpunktes Blutdrucksenkung, stellte zunächst generell die Wirksamkeit einer renalen Denervation in Frage. Doch bei genauerer Betrachtung finden sich bei dieser randomisierten, Placebo-kontrollierten, verblindeten Studie Schwachpunkte: Zum einen gab es bei dieser Studie keinen Standard bezüglich der antihypertensiven Medikation, was die Vergleichbarkeit zwischen den Patienten erschwerte, zum anderen erfolgte eine häufige Änderung der Medikation noch während der Studienteilnahme ^[22]. Die Bewertung der alleinigen (Un-) Wirksamkeit der Katheter-Ablation wurde somit deutlich erschwert. Weiterhin waren ca. 50 % der Ablationes insuffizient, da die Eindringtiefe des Katheters häufig nur 2 mm maß, die Nervenplexus allerdings 2,6-3,4 mm weit entfernt vom Innenlumen liegen ^[44,52]. Hinzu kommt, dass die Simplicity-Studie an vielen Zentren durchgeführt wurde, es also mehrere interventionelle Radiologien und somit weniger Patienten pro Interventionalist gab. Da stets von einer Lernkurve ausgegangen werden muss, wäre eine Verteilung auf weniger Zentren / durchführende Ärzte wünschenswert. Zum Schluss bleibt noch zu erwähnen, dass ca. 25 % der Studienteilnehmer afro-amerikanische Patienten waren. *Kandzari et al.* konnten zeigen, dass besonders nicht-afro-amerikanische Patienten von der Katheter-Ablation profitierten ^[22], sodass bei veränderter Patientenrekrutierung eventuell von besseren Ergebnissen ausgegangen werden kann. Schlussendlich bleibt die Wirksamkeit einer Katheter-Ablation weiter offen.

In der hier präsentierten Studie erfolgte vor der Intervention zunächst eine genaue Patientenselektion, um Patienten mit einem sekundären Hypertonus oder ungenügender medikamentöser Einstellung sicher ausschließen zu können. Erst wenn tatsächlich eine therapieresistente Hypertonie und ein Einverständnis zur Ethanol-Ablation vorlag, erfolgte der Einschluss in die Studie. Um eine Verfälschung

des office based-Blutdruckes durch z.B. ein Weißkittel-Phänomen zu vermeiden, erfolgte zusätzlich immer eine 24h-Blutdruckmessung prä- und postinterventionell sowie in den Follow-up-Untersuchungen. Die Langzeitmessung wurde zum einen als Indikationsstellung zur Notwendigkeit einer Intervention genommen, zum anderen auch zur Verlaufsbeurteilung im Sinne unseres sekundären Endpunktes (Blutdrucksenkung). In der 24h-Messung konnte letztendlich nur im 3-Monats-FU eine signifikante Blutdrucksenkung gesehen werden, der office based Blutdruck zeigte zu allen Follow-up-Untersuchungen eine signifikante Senkung. Hier bleibt die Frage offen, ob die RR-Senkung in direktem Zusammenhang mit der Intervention steht oder eventuell auch die Teilnahme an der Studie an sich, die Gewöhnung an häufige Blutdruckkontrollen und eventuell auch eine gesteigerte Medikamenten-Compliance zu dem Erfolg beiträgt (Hawthorne-Effekt). In jedem Fall ist eine RR-Senkung von -9,7 mmHg im 3-Monats-FU sowie ein Patientenanteil von >50 % mit einer RR-Senkung >10 mmHg im 6-Monats-FU (und immerhin noch >30 % im 12-Monats-FU) ein großer Erfolg, da, wie schon einleitend beschrieben, ein Blutdruckanstieg von 20 mmHg das kardiovaskuläre Risiko verdoppelt. Dabei ist zu beachten, dass es sich bei den Teilnehmern dieser Studie um Patienten mit therapieresistenter Hypertonie handelt, bei denen es ohne Intervention und mit ausschließlich konservativen, medikamentösen Maßnahmen wahrscheinlich zu keinerlei Blutdrucksenkung gekommen wäre und sie damit ein gleichbleibend hohes oder gar steigendes kardiovaskuläres Risiko gehabt hätten.

Schließt man Patienten nach vorangegangener Katheter-Ablation und/oder Incompliance bezüglich der Medikamenteneinnahme aus den Berechnungen aus, so zeigt sich im 3-Monats-FU eine weiterhin signifikante, allerdings deutlichere RR-Senkung in der 24h-Messung. Der prozentuale Anteil an Patienten mit einer RR-Senkung ≥ 10 mmHg stieg ebenfalls (67 % im 6-Mo-FU). Diese Ergebnisse nach Ausschluss bestimmter Patienten erlauben die Schlussfolgerung, dass die Notwendigkeit zur Entwicklung von Ausschlusskriterien besteht. Aus der Erfahrung dieser Studie lässt sich schließen, dass Patienten, die bereits ein ablatives Verfahren an den Nierenarterien haben durchführen lassen, am ehesten keinen Therapieerfolg durch die Ethanol-Ablation erzielen.

5.3 Anatomie

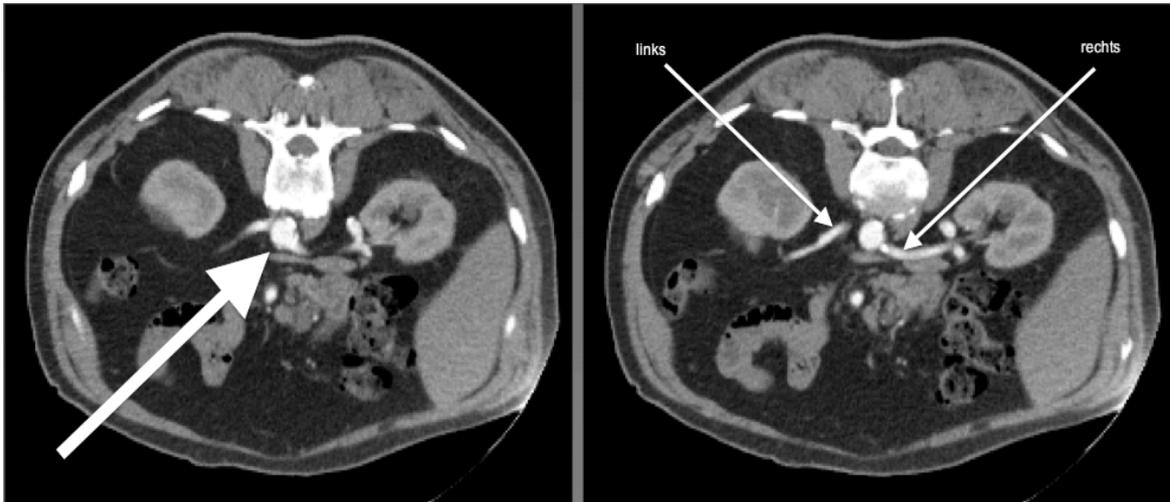


Abbildung 9: eigene Bilder

Darstellung der kontrastierten Aorta abdominalis (dicker Pfeil) und der Aa. renales (dünne Pfeile) sowie der dort liegenden Gangliae renales.

In der Studiengruppe bestehend aus elf Patienten befanden sich drei Patienten mit anatomischen Varianten der Nierenarterien. Insgesamt konnten 27 Nierenarterien gezählt werden, wovon fünf einen Durchmesser von <4 mm und fünf ein proximales Segment <2 cm hatten. Eine Katheter-Ablation ließe sich bei diesen Patienten nicht durchführen, in der SIMPLICITY 3-Studie wurden Patienten mit derartigen Auffälligkeiten vor Studienbeginn ausgeschlossen. Für die Ethanol-Ablation stellen diese anatomischen Varianten keine Ausschlusskriterien dar, da man aus technischen Gründen nicht auf einen Mindestgefäßdurchmesser angewiesen und mit der Nadel unter CT-Sicht sehr flexibel ist. Es wurden keine anatomischen Restriktionen gesehen, die eine Ethanol-Ablation unmöglich machen würden. Auch multiple Nierenarterien stellten keine Kontraindikation dar, da die Verteilung des Ethanol-Kontrastmittel-Gemisches im CT beobachtet werden konnte und ggf. die Applikation einer zweiten Dosis in etwas anderer Lokalisation hätte erfolgen können. Auch wenn der Effekt des Verteilungsmusters (min. 270° versus min. 360°) in der kleinen Studienpopulation nicht separat ausgewertet wurde, konnte kein

offensichtlicher Einfluss auf die Wirksamkeit der renalen sympathischen Denervation festgestellt werden. Eine versehentliche intraarterielle Injektion des Ethanol-Kontrastmittel-Gemisches und evtl. folgende periphere Vasodilatation mit hypotoner Kreislaufreaktion oder pulmonale Vasokonstriktion mit folgender pulmonaler Hypertonie ist aufgrund der Technik (Einbringen der Nadel und Injektion unter CT-gestützter Sicht) sehr unwahrscheinlich und trat bei keinem der Patienten auf.

5.4 Medikation

Bezüglich der antihypertensiven Medikation konnte festgestellt werden, dass bei drei von den vier Patienten mit vorheriger Katheter-Ablation die Medikation gesteigert werden musste, während dies nur bei einem der anderen Patienten der Fall war. Bei allen übrigen Patienten konnte die medikamentöse Therapie deeskaliert werden. Diese Ergebnisse sind kongruent mit denen der DENERHTN-Studie, die gezeigt hat, dass eine renale Denervation in Kombination mit einer medikamentösen Therapie wirksamer ist als eine medikamentöse Therapie allein ^[1]. Zudem lässt sich (mit Einschränkungen, siehe unten: Limitationen) hieraus ein Erreichen des sekundären Endpunktes ableiten. Die RR-Senkung in der Langzeitblutdruckmessung ist zwar nur im 3-Monats-FU signifikant, jedoch konnte nach der Intervention die Medikation in Anzahl oder Dosierung bei kontrolliertem Blutdruck gesenkt werden. Dies bedeutet für den einzelnen Patienten eine geringere Tablettenanzahl pro Tag und somit vermutlich weniger Nebenwirkungen. Da diese Erkenntnis nicht primäres Ziel der Studie war, wurden die Ergebnisse diesbezüglich nicht statistisch ausgewertet. Eine Überprüfung an einem größeren Studienkollektiv wäre wünschenswert.

5.5 Limitationen der Studie

Die größte Limitation der Studie ist das nur sehr kleine Patientenkollektiv von n=11. Schon zu Beginn wurde sie für eine kleine Fallzahl konzipiert, da zunächst allein die Durchführbarkeit und Sicherheit der Methode geprüft werden sollte. Daher wurden strenge Ein- und Ausschlusskriterien formuliert (siehe oben). Eine statistisch valide

Aussage zum therapeutischen Effekt lässt sich anhand der hier präsentierten Daten daher nur sehr eingeschränkt treffen.

Des Weiteren ist die Follow-up-Zeit von 12 Monaten sehr kurz. Bei einer chronischen Krankheit wie der arteriellen Hypertonie lässt sich innerhalb dieses Zeitraumes nur ein kurzfristiger Effekt erfassen. Um auch langfristige Erfolge zu sehen, wird ein deutlich längerer Zeitraum und ggf. die Zusammenarbeit mit niedergelassenen Internisten und Allgemeinmedizinern benötigt. Im Verlauf der Studie ließ sich erkennen, dass Patienten auch innerhalb dieses kurzen Zeitrahmens und den vergleichsweise wenigen Follow-up-Terminen eine abnehmende Compliance bezüglich der Nachsorgeuntersuchungen an den Tag legten.

Als weitere Limitation wird die fehlende Standardisierung der medikamentösen antihypertensiven Therapie angesehen. Bei gleichem Hauptnutzen empfiehlt die Leitlinie eine Mono- oder Kombinationstherapie aus den fünf Hauptklassen der Antihypertensiva, abhängig von Nebenerkrankungen und dem Nebenwirkungsprofil^[32]. Dies macht eine prä- und postinterventionelle Vergleichbarkeit schwierig.

5.6 Perspektive

Die ersten Ergebnisse der Studie scheinen bei o. g. Limitationen vielversprechend. Weiterführende Studien wären wünschenswert und sollten für eine bessere statistische Aussagekraft ein größeres Patientenkollektiv einschließen. Die hier präsentierten Daten könnten helfen, die benötigte Patientenzahl zu berechnen, um eine größere, prospektive, randomisierte Phase II-Studie zu initiieren. Weiterhin sollte auch der Zeitrahmen der Follow-up-Untersuchungen deutlich verlängert werden, ggf. in Kooperation mit niedergelassenen Internisten und/oder Allgemeinmedizinern. So könnte eventuell auch die Compliance bezüglich der Nachsorgeuntersuchungen erhöht werden. Zudem sollte versucht werden, Responderkriterien zu formulieren, um Therapieversager schon vor der Intervention herausfiltern und ihnen eine frustrane Intervention ersparen zu können.

6. Schlussfolgerung

Schon seit den 1940er Jahren wird die renale Sympathektomie zur Therapie der arteriellen Hypertonie benutzt. Anfangs erfolgte der Eingriff offen chirurgisch ^[35], später interventionell mit Hilfe eines speziellen Katheters ^[26]. Die Neurolyse autonomer Nerven zur Analgesie mittels lokalen Anästhetika wurde erstmals im Jahr 1919 von *Kappis et al.* durchgeführt ^[23] und in den 1980er Jahren durch die Möglichkeit CT-gestützter Punktionen vereinfacht ^[4]. Die Ethanol-Ablation hat sich in den 1990er Jahren besonders zur Plexus coeliacus-Blockade bei Schmerzpatienten etabliert ^[14]. *Streitparth et al.* führten die renale sympathische Denervation mittels bildgesteuerter Ethanol-Injektion erstmalig im Jahr 2012 an Schweinen durch und bewiesen die Durchführbarkeit dieser Intervention am Tiermodell ^[47].

Mit der hier präsentierten Studie sollte zum einen die Sicherheit und Durchführbarkeit der CT-gesteuerten renalen sympathischen Denervation durch Ethanolinjektion an einer kleinen Patientengruppe gezeigt und zum anderen erste Ergebnisse zum Therapieansprechen gesammelt werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Intervention technisch gut und ohne schwerwiegende Nebenwirkungen (>Grad 3) durchführbar war (es traten auf: leichte Schmerzen, leichtgradige Verschlechterung der Nierenfunktion, hypo- und hypertensive Episode). Zudem zeigte sich, dass Patienten mit anatomischen Varianten der Nierenarterien (bezüglich Anzahl, Durchmesser und Länge des proximalen Segments) mit der hier präsentierten Methode therapiert werden können. Letztere Befunde gehören zu den Ausschlusskriterien der Katheter-Ablation. Des Weiteren scheint die Ethanol-Ablation nicht bis wenig schmerzhaft zu sein, wohingegen Patienten von deutlich mehr Schmerzen bei der Katheter-Ablation berichten.

Bezüglich des Therapieansprechens konnte gezeigt werden, dass besonders Patienten mit therapieresistenter Hypertonie, bei denen sekundäre Ursachen ausgeschlossen wurden und die zuvor keine Katheter-Ablation erhalten haben, von der Intervention profitierten. Die Blutdrucksenkung in den office based-Messungen war zu allen Follow-up-Untersuchungen signifikant (-26 bis -41 mmHg). In den 24h-Messungen zeigte sich lediglich im 3-Monats-FU eine signifikante Blutdrucksenkung

von -9,73 mmHg. In den anderen Follow-up-Untersuchungen konnte jedoch insgesamt eine Tendenz zu niedrigeren Blutdruckwerten festgestellt werden.

Bezüglich der antihypertensiven Medikation ließ sich zeigen, dass bei sieben von elf Patienten die Medikation insgesamt reduziert werden konnte, sowohl in der Dosierung als auch in der Menge der Präparate. Die RR-Werte zeigten sich darunter stabil und ohne Blutdruckspitzen. Bei den übrigen vier Patienten, wovon wiederum drei zuvor auch die Katheter-Ablation haben durchführen lassen, musste die medikamentöse Therapie eskaliert werden. Diese Patienten wurden als Therapieversager gewertet, im weiteren Studienverlauf wurden Patienten mit Z. n. frustraner Katheter-Ablation der Nierenarterien ausgeschlossen.

Die hier präsentierten Ergebnisse scheinen insgesamt vielversprechend und sollten in weiteren, größeren Studien überprüft werden.

7. Zusammenfassung

Ziel dieser Dissertation war die Vorstellung der CT-gestützten Ethanol-Ablation der Nierenarterien als eine praktikable Option zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie. Hierfür wurden nach strengen Ein- und Ausschlusskriterien und sorgfältigem Screening elf Patienten rekrutiert, die die Intervention durchführen ließen. Kontrollen erfolgten direkt postinterventionell (min. bis zum ersten postinterventionellen Tag), sowie nach 4 Wochen, 3, 6 und 12 Monaten. Die Intervention schien technisch ein akzeptables Sicherheitsprofil aufzuweisen und war ohne schwerwiegende Nebenwirkungen durchführbar. Vorhandene unerwünschte Ereignisse bestanden aus leichtgradigen Schmerzen, postinterventionell auftretender oder sich verschlechternder leichtgradiger Niereninsuffizienz sowie direkt postinterventionell aufgetretener, nach konservativen Maßnahmen sistierender hypo- bzw. hypertensiver Episode. Anatomische Veränderungen im Sinne einer Nierenarterienstenose konnten ausgeschlossen werden.

Bezüglich des Therapieansprechens zeigte sich im 3-Monats-FU eine signifikante Reduktion in der 24h-Blutdruckmessung (-9,7mmHg, $p=0,039$), in den übrigen Follow-up-Untersuchungen zeigte sich lediglich eine Tendenz ohne Signifikanz. Die office based Blutdruckmessung hingegen zeigte in allen Nachuntersuchungen eine signifikante RR-Senkung (1. Tag: -26,6 mmHg / $p=0,002$, 4 Wochen: -30,2 mmHg / $p=0,001$, 3 Monate: -41,2 mmHg / $p=0,001$, 6 Monate: -32,3 mmHg / $p=0,003$, 12 Monate: -26,8 mmHg / $p=0,006$). Nach Ausschluss von 5 Patienten bei Z. n. Katheter-Ablation oder aufgrund von Incompliance zeigte sich eine noch deutlichere RR-Senkung.

Die antihypertensive Medikation konnte bei 7 von 11 Patienten reduziert werden, bei den übrigen 4 Patienten musste sie im Verlauf eskaliert werden. Zu bemerken ist, dass von letzteren Patienten 3 zuvor ebenfalls die Katheter-Ablation haben durchführen lassen, somit in beiden Interventionen zu den Therapieversagern gehören.

Diese Studie soll den Grundstein für weiterführende Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv und mit einem längerem Follow-up-Zeitraum legen.

8. Literaturverzeichnis

1. Azizi M et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:1957–65.
2. Balu S, Thomas J3. Incremental expenditure of treating hypertension in the United States. *American journal of hypertension* 2006;19:810-6; discussion 817.
3. Bhatt DL et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:1393–401.
4. Buy JN, Moss AA, Singler RC. CT guided celiac plexus and splanchnic nerve neurolysis. *Journal of computer assisted tomography* 1982;6:315–9.
5. Champlain JD. The sympathetic system in hypertension. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 1977;6:633–55.
6. Chobanian AV et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–52.
7. Chow CK et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959–68.
8. Dosh SA. The diagnosis of essential and secondary hypertension in adults. *The Journal of family practice* 2001;50:707–12.
9. Edis AJ, Shepherd JT. Autonomic control of the peripheral vascular system. *Archives of internal medicine* 1970;125:716–24.
10. Esler M et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988;11:3–20.
11. Esler MD et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation* 2012;126:2976–82.
12. Firouznia K et al. Renal Sympathetic Denervation by CT-scan-Guided Periarterial Ethanol Injection in Sheep. *Cardiovascular and interventional radiology* 2015;38:977–84.
13. Freeman MR. Signaling mechanisms regulating Wallerian degeneration. *Current opinion in neurobiology* 2014;27:224–31.
14. Fujita Y. CT-guided neurolytic splanchnic nerve block with alcohol. *Pain* 1993;55:363–6.

15. Granata A et al. Resistive intrarenal index: myth or reality? *The British journal of radiology* 2014;87:20140004.
16. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension* 2009;54:690–7.
17. Gress F et al. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. *The American journal of gastroenterology* 1999;94:900–5.
18. Huskisson EC. *Measurement of pain*. *Lancet* 1974; 2(7889):1127-31.
19. James PA et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507–20.
20. Jang SH et al. Alcohol neurolysis of tibial nerve motor branches to the gastrocnemius muscle to treat ankle spasticity in patients with hemiplegic stroke. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2004;85:506–8.
21. Kambadakone A et al. CT-guided celiac plexus neurolysis: a review of anatomy, indications, technique, and tips for successful treatment. *Radiographics* 2011;31:1599–621.
22. Kandzari DE et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *European heart journal* 2015;36:219–27.
23. Kappis M. Sensibilität und lokale Anästhesie im chirurgischen Gebiet der Bauchhöhle mit besonderer Berücksichtigung der Splanchnicus-Anästhesie. In: *Klin Chir* 1919, p. 161–175.
24. Kearney PM et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–23.
25. Korovesis S et al. Renal denervation for resistant hypertension: acute results and long-term follow-up. *Hellenic journal of cardiology HJC = Hellenike kardiologike epitheorese* 2014;55:211–6.
26. Krum H et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275–81.
27. Krum H et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* 2014;383:622–9.
28. Langley JN. *The Autonomic nervous system*. Cambridge: W. Heffer; 1921; 1-12.
29. Lee JM. CT-guided celiac plexus block for intractable abdominal pain. *Journal of Korean medical science* 2000;15:173–8.

30. Mahfoud F et al. Interventionelle renale Sympathikusdenervation zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2011;136:2418.
31. Mancia G et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2007;28:1462–536.
32. Mancia G et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2013;34:2159–219.
33. Mennini FS et al. Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries. *The European journal of health economics HEPAC health economics in prevention and care* 2015;16:65–72.
34. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. Blutdruck in Deutschland 2008-2011: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2013;56:795–801.
35. Newcombe CP, Shucksmith HS, Suffern WS. Sympathectomy for hypertension; follow-up of 212 patients. *British medical journal* 1959;1:142–4.
36. Noble M, Gress FG. Techniques and results of neurolysis for chronic pancreatitis and pancreatic cancer pain. *Current gastroenterology reports* 2006;8:99–103.
37. Norvell JE. The aorticorenal ganglion and its role in renal innervation. *The Journal of comparative neurology* 1968;133:101–11.
38. Pansieri M et al. Denervation renale pour HTA refractaire sans anesthesie generale: Interet d'un protocole MEOPA Morphine. Experience preliminaire. *Annales de cardiologie et d'angiologie* 2013;62:283–6.
39. Pedrosa RP et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011;58:811–7.
40. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011;57:1076–80.
41. Philipp T, Distler A, Cordes U. Sympathetic nervous system and blood-pressure control in essential hypertension. *Lancet* 1978;2:959–63.
42. Rapsomaniki E et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *The Lancet* 2014;383:1899–911.

43. Ricke J et al. Renal Sympathetic Denervation by CT-Guided Ethanol Injection: A Phase II Pilot Trial of a Novel Technique. *Cardiovascular and interventional radiology* 2016;39:251–60.
44. Sakakura K et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:635–43.
45. Schlaich MP et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *The New England journal of medicine* 2009;361:932–4.
46. Smith PA et al. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *American journal of hypertension* 2004;17:217–22.
47. Streitparth F et al. MR-guided periarterial ethanol injection for renal sympathetic denervation: a feasibility study in pigs. *Cardiovascular and interventional radiology* 2013;36:791–6.
48. Streitparth F et al. Percutaneous computer tomography-guided ethanol sympathicotomy for the treatment of resistant arterial hypertension. *Cardiovascular and interventional radiology* 2014;37:513–8.
49. Tardieu G et al. Treatment of spasticity in injection of dilute alcohol at the motor point or by epidural route. Clinical extension of an experiment on the decerebrate cat. *Developmental medicine and child neurology* 1968;10:555–68.
50. Taylor JJ, Woolsey RM. Dilute ethyl alcohol: effect on the sciatic nerve of the mouse. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1976;57:233–7.
51. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.0 (CTCAE). Available at: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. March 27, 2017
52. Vink EE et al. Limited destruction of renal nerves after catheter-based renal denervation: results of a human case study. *Nephrology, dialysis, transplantation official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2014;29:1608–10.
53. Weber MA et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *Journal of clinical hypertension* 2014;16:14–26.
54. Wustmann K et al. Effects of Chronic Baroreceptor Stimulation on the Autonomic Cardiovascular Regulation in Patients With Drug-Resistant Arterial Hypertension. *Hypertension* 2009;54:530–6.

9. Danksagung

Zunächst möchte ich Prof. Dr. med. Jens Ricke danken, der mir nicht nur die Möglichkeit einer interessanten und innovativen Promotionsarbeit gegeben hat, sondern der mir zudem während der laufenden Studie Einblicke in die klinische Versorgung ermöglichte.

Weiterhin möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Max Seidensticker für die jahrelange sehr gute Betreuung bedanken. Er stand mir bei Fragen und Problemen zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite. Sein guter Zuspruch gab mir immer wieder die nötige Motivation diese Dissertation abzuschließen.

Dem Team der Radiologie, besonders den Ärzten und MTAs, die direkt oder auch indirekt an unseren Interventionen und der Patientenbetreuung beteiligt waren, möchte ich ebenfalls ausdrücklich danken. Vielen Dank auch Dr. med. Katharina Lohfink für die Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung.

Mein Dank gilt außerdem Prof. Dr. med. P. R. Mertens und seiner Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie für die gute Zusammenarbeit, das Screening und die Nachuntersuchungen unserer Patienten. Besonders erwähnen möchte ich Dr. med. Andreas Heller, Dr. med. Melanie Kandulski und Dr. med. Jan Schiefer und ihnen für ihren Einsatz und die kompetente Betreuung danken. Darüber hinaus danke ich den Schwestern der nephrologischen Ambulanz für die terminliche Organisation und die Hilfestellungen bei Aktenangelegenheiten.

Meiner Familie bin ich ebenfalls zu großem Dank verpflichtet. Ohne ihre Unterstützung im Studium, ihren steten Glauben an das Gelingen dieser Promotion und ihre Motivation wäre ich nicht bis zum Abschluss der Arbeit gelangt.

Vielen Dank Philipp. Du hast mich auch gegen Widerstand motiviert und mich dennoch ertragen. Danke!

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel "Renale sympathische Denervation durch CT-gestützte Ethanolinjektion. Eine Phase II-Pilotstudie einer neuen Technik." in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin sowie der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Jens Ricke und Herrn Prof. Dr. med. Max Seidensticker sowie der Klinik von Prof. Dr. med. Peter R. Mertens ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 01.06.2017

(Svea Becker)

11 . Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten

12. Anhang

1. Adverse events

	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4	grade 5
Abdominal distension	0	0	0	0	0
Acute kidney injury	1	0	0	0	0
Adrenal insufficiency	0	0	0	0	0
Allergic reaction	0	0	0	0	0
Anaphylaxis	0	0	0	0	0
Arterial injury	0	0	0	0	0
Chronic kidney disease at follow up*, **	2	1***	0	0	0
Diarrhea	0	0	0	0	0
Hypotension	1	0	0	0	0
Infections and infestations	0	0	0	0	0
Infusion site extravasation	0	0	0	0	0
Injection site reaction	0	0	0	0	0
Pain - after intervention	8 ⁺	3 ⁺⁺	0	0	0
Pain - post operative day 1	0	0	0	0	0
Retroperitoneal hemorrhage	0	0	0	0	0
Urinary tract obstruction	0	0	0	0	0

* Zu Beginn präsentierten 6 Patienten eine präexistente chronische Niereninsuffizienz (Grad 1: 2, Grad 2: 4)

** Verbesserung der präexistente chronischen Niereninsuffizienz nach der Intervention wurde bei 2 Patienten festgestellt (Grad 2 → Grad 1 in beiden Fällen)

*** Verschlechterung d. Symptome d. präexistente Niereninsuffizienz nach d. Intervention (Grad 1 → Grad 2)

⁺ VAS-Skala 1-2

⁺⁺ VAS-Skala 4-6

2. Übersicht Blutdruckmesswerte

2.1 Ergebnisse 24h-Blutdruck: Baseline – Follow-up

Durchschnittlicher 24h-Blutdruck (systolisch/diastolisch; in mmHg), Baseline und Follow up						
Pat.-ID	Baseline	FU 24h	FU 4 Wochen	FU 3 Monate	FU 6 Monate	FU 12 Monate
1*	157/80	168/88	173/84	150/71	161/71	155/76
2	152/91	155/85	160/90 [§]	141/82	137/82	140/84
3 [#]	156/89	175/104	145/80	162/87	176/91	174/90
4* [#]	185/104	159/83	189/102	182/100	188/105	190/100
5	165/92	145/78	155/80 [§]	127/65	169/86	174/94
6*	183/103	157/97	161/103	180/97	171/104	178/106
7	161/92	152/82	155/75	140/80 [§]	130/70 [§]	140/75 [§]
8	149/89	147/88	134/84	137/84	135/83	136/84
9	165/98	141/83	155/87	160/103 [§]	150/97 [§]	161/89
10	162/89	145/74	134/66	139/69	142/73	152/75
11* [#]	178/105	157/96	157/90	188/111	185/103	184/108
*Pat. mit vorheriger, frustraner Katheter-Ablation # Pat., die als incompliant bewertet wurden § fehlende 24h-Blutdruckmessung, Daten wurden mit wiederholten Einzelmessungen ersetzt						

2.2 Ergebnisse office based Blutdruck: Baseline und Follow-up

Office based RR (systolisch/diastolisch; in mmHg), Baseline und Follow up						
Pat.-ID	Baseline	FU 24h	FU 4 Wochen	FU 3 Monate	FU 6 Monate	FU 12 Monate
1*	196/103	170/90	X	169/72	150/80	140/80
2	195/110	163/88	190/60	150/100	160/85	180/85
3 [#]	190/80	158/94	150/80	160/100	180/80	155/85
4* [#]	230/120	177/96	180/110	180/100	180/100	190/100
5	165/71	149/76	155/80	120/60	180/85	180/75
6*	201/111	182/111	180/100	180/103	180/120	170/100
7	177/88	159/70	150/80	140/80	130/70	140/75
8	167/90	154/79	160/80	137/84	145/80	140/80
9	221/107	190/95	165/130	160/103	150/97	180/85
10	172/84	174/70	155/75	130/80	145/80	130/70
11* [#]	226/118	172/94	180/100	150/100	250/120	240/110
*Pat. mit vorheriger, frustraner Katheter-Ablation # Pat., die als in compliant bewertet wurden						

3. Übersicht Änderung der Medikation

Medikamente	Vergleich baseline – 12 Mo-FU					
	nicht geändert	↑		↓		Präparat gewechselt
		Dosis	neu	Dosis	beendet	
ACE Inhibitor	10	0	0	0	1	0
Angiotensin- Rezeptor-Blocker	6	0	1	2	2	0
Kalzium-Kanal- Blocker	6	1	0	2	1	1
Diuretika	2	1	1 *	3	2 **	2
Aldosteron- Antagonist	8	0	1	1	1	0
zentral wirkende sympatholytische Substanzen	4	2	1	0	3	1
β-Blocker	4	2	0	3	0	2
alpha-adrenerge Blocker	3	0	0	4	3 **	1
direkte Vasodilatoren	6	2	1	0	1	1
Summe	49	8	5	15	14	8
* ein Diuretikum zusätzlich bei Ödemen ** bei einem Pat.: von 2 Medikamenten 1 beendet						

4. Publikation

Ricke J, Seidensticker M, **Becker S**, Schiefer J, Adamchic I, Lohfink K, Kandulski M, Heller A, Mertens PR. Renal Sympathetic Denervation by CT-Guided Ethanol Injection: A Phase II Pilot Trial of a Novel Technique. *Cardiovascular and interventional radiology* 2016;39:251–60.

Renal Sympathetic Denervation by CT-Guided Ethanol Injection: A Phase II Pilot Trial of a Novel Technique

J. Ricke^{1,3} · M. Seidensticker^{1,3} · S. Becker^{1,2} · J. Schiefer² · I. Adamchic¹ · K. Lohfink¹ · M. Kandulski² · A. Heller² · P. R. Mertens²

Received: 6 October 2015 / Accepted: 19 November 2015 / Published online: 3 December 2015
© Springer Science+Business Media New York and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) 2015

Abstract

Objectives CT-guided ethanol-mediated renal sympathetic denervation in treatment of therapy-resistant hypertension was performed to assess patient safety and collect preliminary data on treatment efficacy.

Materials and Methods Eleven patients with therapy-resistant hypertension (blood pressure of >160 mmHg despite three different antihypertensive drugs including a diuretic) and following screening for secondary causes were enrolled in a phase II single arm open label pilot trial of CT-guided neurolysis of sympathetic renal innervation. Primary endpoint was safety, and secondary endpoint was a decrease of the mean office as well as 24-h systolic blood pressure in follow-up. Follow-up visits at 4 weeks, 3, and 6 months included 24-h blood pressure assessments, office blood pressure, laboratory values, as well as full clinical and quality of life assessments.

Results No toxicities $\geq 3^\circ$ occurred. Three patients exhibited worsened kidney function in follow-up analyses. When accounting all patients, office systolic blood pressure decreased

significantly at all follow-up visits (maximal mean decrease -41.2 mmHg at 3 months). The mean 24-h systolic blood pressure values decreased significantly at 3 months, but not at 6 months (mean: -9.7 and -6.3 mmHg, respectively). Exclusion of five patients who had failed catheter-based endovascular denervation and/or were incompliant for antihypertensive drug intake revealed a more pronounced decrease of 24-h systolic blood pressure (mean: -18.3 and -15.2 mmHg at 3 and 6 months, $p = 0.03$ and 0.06).

Conclusion CT-guided sympathetic denervation proved to be safe and applicable under various anatomical conditions with more renal arteries and such of small diameter.

Keywords Therapy-resistant arterial hypertension · Sympathetic nerves · Vasotonus · CT-guided ablation

Introduction

A recent comparative risk assessment identifies arterial hypertension as the dominant factor of the global burden of diseases [1]. Hypertension is strongly associated with cardiovascular morbidity and mortality [2]. It has been estimated that every 20/10 mmHg increase in blood pressure the cardiovascular mortality doubles [3]. In Europe and North America, the proportion of uncontrolled blood pressure >140/90 mmHg in patients receiving antihypertensive treatment ranges from 47 to 84 % [4]. An estimated 13–30 % of patients remain resistant to antihypertensive medication despite receiving ≥ 3 drugs, including a diuretic [5].

The renal ganglion, its relevance for kidney innervation, and its anatomic distribution around the proximal renal arteries have been identified in the 1940s [6]. Reports of surgical sympathectomy for hypertension yielded favorable results that lasted for years [7]. However, interest ceased in

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00270-015-1261-6) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ J. Ricke
jens.ricke@med.ovgu.de

¹ Department of Radiology and Nuclear Medicine, Universitätsklinikum Magdeburg AöR, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg, Germany

² Department of Nephrology and Hypertension, Diabetes and Endocrinology, Universitätsklinikum Magdeburg AöR, Magdeburg, Germany

³ Deutsche Akademie für Mikrotherapie, Magdeburg, Germany

subsequent years as novel antihypertensive drugs were developed and the hope pertained that these would make the surgical procedure obsolete. In the 1980s, interest in sympathetic innervation and its impact on blood pressure control was renewed with analyses of increased norepinephrine spillover rates from sympathetic nerves to plasma in hypertensive patients [8].

In 2009, Krum et al. published successful results of an endovascular catheter-based approach for renal sympathetic denervation via the renal artery [9]. These early results were complemented by several additional studies including reports on the durability of the effect with lowered blood pressure over more than 24 months [9–11]. However, a recent prospective randomized trial (“SIMPLICITY HTN-3”) of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension failed to demonstrate a significant reduction of 24-h ambulatory systolic blood pressure in patients with resistant hypertension after 6 months [12]. In contrast, Azizi et al. published a successful randomized controlled trial (DENERHTN) comparing catheter-based renal denervation in combination with a standardized hypertensive treatment to standardized hypertensive treatment alone (ambulatory systolic blood pressure lowered by 15.8 mmHg in the combination arm versus 9.9 mmHg in control) [13].

Ethanol is an FDA approved drug for neurolysis, and it is frequently used for the ablation of neural plexus identified to transmit chronic pain or for the ablation of peripheral nerves to resolve spasticity [14]. In patients suffering from pain caused by pancreatic cancer or pancreatitis, CT-guided ethanol ablation of the celiac plexus has been described to be safe and generally effective [15–21]. Just recently, Streitparth et al. published an animal study as well as a case of ethanol-based renal sympathetic denervation under CT or MR-guidance, respectively [22, 23]. Firouznia et al. published another animal study of CT-guided periarterial ethanol injection showing a significant decrease of the norepinephrine concentration in the ipsilateral renal parenchyma as compared to control [24]. In our own study, we sought to establish the safety and preliminary efficacy of CT-guided ethanol ablation of the renal sympathetic nerves in a highly selected patient cohort suffering from therapy-resistant hypertension. Over a period of 1.5 years, we screened 111 patients presenting with therapy-resistant hypertension. Out of these, 11 subjects were eligible for study inclusion and provided written informed consent.

Materials and Methods

Study Design and Eligibility Criteria

We designed a phase II single arm open label pilot trial. This trial was primarily intended to assess patient safety.

Consequently, primary endpoint of our study was safety of CT-guided neurolysis of the sympathetic renal innervation, and secondary endpoints were a decrease of the mean office as well as 24-h systolic blood pressures in follow-up examinations (continuous values).

Eligible patients presented with therapy-resistant hypertension defined by an office systolic blood pressure of >160 mmHg at screening despite three different antihypertensive drugs, including a diuretic. At screening any secondary cause of hypertension was ruled out thoroughly, including the presence of obstructive sleep apnea, renal artery stenosis or occlusion, or endocrine causes of hypertension. We also excluded patients with type I diabetes or intolerance to iodine contrast media.

According to the nature of the percutaneous approach and access to the sympathetic ganglion neither the diameter of the renal artery, the length of its proximal segment, nor the presence of more than one renal artery per kidney was exclusion criteria.

At the commencement of the pilot trial, we also enrolled patients who had failed previous catheter-based renal sympathetic intervention (RSD). However, after inclusion of 4 consecutive patients who had failed previous endovascular catheter-based RSD and who also failed to demonstrate response to ethanol ablation, we stopped recruiting such patients.

Interventional Technique

All patients were placed in prone position. To assess the renal arterial anatomy, a CT angiography of the abdomen was performed applying 80 ml of iodine contrast medium (Imeron 300, Bracco Imaging, Konstanz, Germany) at an infusion rate of 3 ml/s. The scan delay was chosen by bolus tracking with a start delay of 3 s after reaching 120 HU in the aorta. Slice thickness of the reconstructed image was 1 mm. The intended needle tip position above and below each dominant renal artery on either body side was determined by use of a planning CT angiography. After positioning an 18.5G needle adjacent to the renal arteries under CT fluoroscopy, 1–2 ml lidocaine 2 % was delivered, followed by a mixture of 8 ml ethanol 95 % and 2 ml iodine contrast agent (Imeron 300) per each side. We did not mix the local anaesthesia with the ethanol/iodine contrast to avoid further dilution. Aberrant renal arteries were only targeted if the distribution of the ethanol/contrast agent mixture did not reach the index vessel as visualized on a plain CT scan concluding the intervention after needle withdrawal.

Assessments

At baseline clinical examination included medical history, 24-h blood pressure measurements, office blood pressure,

serum parameters, concomitant medications, and a quality of life assessment (QoL). During the first visit, the blood pressure was measured at both arms after a brief period of rest (5 min) in a supine body position. If there was a difference in readings, the higher blood pressure value was used. If there was a difference of >20 mmHg in systolic or >10 mmHg in diastolic blood pressure between both arms, further investigations were conducted to rule out aortic coarctation or other vascular abnormalities.

Immediately after the intervention, patients filled out a pain assessment form (visual analogue scale). Follow-up was performed 1 day post intervention with 24-h and office-based blood pressure recordings, as well as laboratory assessments. Hypertensive medication was adjusted before patient discharge, if necessary. Follow-up at 4 weeks, 3, and 6 months included 24-h blood pressure recordings, office blood pressure, laboratory values, as well as full clinical and QoL assessments. However, for six visits the 24-h blood pressure was not available (in two patients the 4-week follow-up and in two patients the three- and 6-month follow-up). The missing values were replaced by repetitively measured office-based blood pressure and the mean thereof.

Statistical Methods

We employed CTCAE v.4 for adverse event classification. QoL was recorded employing the SF36 quality of life questionnaire. Baseline characteristics, technical parameters, and follow-up data were recorded. Results of continuous variables are displayed as mean or median values with standard deviations or ranges, and results of frequency data are displayed as counts or percentages. A visual analogue scale (VAS, ranging from 1 (mild pain) to 10 (excruciating pain)) was used to document pain sensations during and immediately after treatments, graded according to CTCAE v.4. The Wilcoxon-test was used to analyze the systolic blood pressure differences compared to baseline values.

A reduction of the 24-h systolic blood pressure in follow-up of more than 10 mmHg was rated as response to treatment (as a binary descriptor) and was analyzed separately.

Results

Between September 2012 and May 2014, a total of 111 patients with hypertension primarily rated as non-responsive to treatment were assessed for eligibility. Eleven patients were ultimately included in the study and underwent intervention following written informed consent. Most frequent screen fails comprised successful modification of antihypertensive medication during screening,

Table 1 Consort diagram of recruitment

$N = 111$ Assessed for eligibility
$N = 37$ Secondary causes of hypertension: OSAS ($N = 20$), psychological/medical side effects ($N = 6$), renovascular diseases ($N = 6$), primary hyperparathyroidism ($N = 2$), hyperthyroidism ($N = 1$), M. Cushing ($N = 2$)
$N = 28$ Successful modification of antihypertensive medication
$N = 3$ Incompliance medication
$N = 20$ Refusal of any intervention
$N = 12$ Declined study participation, went on with endovascular renal sympathetic denervation (catheter ablation)
$N = 11$ Renal sympathetic denervation (ethanol injection)

diagnosis of obstructive sleep apnea, refusal to participate in this study, or refusal to undergo an interventional procedure in general (Table 1).

Patient Characteristics

Patient characteristics are outlined in Table 2. All patients were unresponsive to administration of at least 3 differing classes of antihypertensive medication including a diuretic. All patients were Caucasians, 4 of them had undergone previous catheter-based renal denervation. Three patients displayed aberrant renal arteries (two patients with one additional renal artery and one with three additional arteries), and none of them was in the group of patients who had failed endovascular catheter-based RSD. We counted for 5 out of 27 renal arteries with a diameter <4 mm, as well as five renal arteries with a proximal segment <2 cm (potential exclusion criteria for catheter-based RSD).

Adverse Events

Adverse events are outlined in Table 3. We experienced no toxicities grade 3 or more. Six patients presented with chronic renal insufficiency previous to the intervention (CKD stage 1: 2 pts.; CKD stage 2: 4 pts.). One of these patients showed worsened symptoms after treatment (stage 1 changed to 2 at 3-month follow-up). Two patients displayed worsening kidney function after the intervention (both CKD stage 1, both at 3-month follow-up). The absence of renal artery occlusion as a potential complication of our intervention was confirmed by Doppler sonography and the assessment of the according RI (resistance index). An improvement of a pre-existing chronic kidney disease after treatment was recorded in 2 patients with a shift from CKD stage 2 to stage 1 in both cases (recorded at 6-month follow-up). One patient experienced a self-limited grade 1 hypotensive episode 2 h following intervention. Only mild or moderate pain was experienced during or immediately following ethanol injection (grade 1

Table 2 Patient characteristics

Gender	
Male	7
Female	4
Race	
Caucasian/other	11/0
Age	61 (± 11); range: 36–75
Age ≥ 65 years (y/n)	6/5
Medical history	
Coronary heart disease (y/n)	3/8
Myocardial infarction (y/n)	2/9
Diabetes type II (y/n)	2/9
Hyperlipidemia (y/n)	3/8
Estimated GFR at baseline (mean/range)	75.8/44–102
< 60 ml/min/1.73 m ² (y/n)	4/7
Chronic kidney disease K/DOQI (y/n)	6/5
Stage 1 (pts)	2
Stage 2 (pts)	4
Number of antihypertensive medications (mean/range)	6.7/5–8
Type of antihypertensive medication	
ACE inhibitor (y/n)	3/8
Angiotensin receptor blocker (y/n)	8/3
Aldosterone antagonist (y/n)	3/8
Alpha-adrenergic blocker (y/n)	9/2
Beta-blocker (y/n)	10/1
Calcium channel blocker (y/n)	10/1
Centrally acting sympatholytic agent (y/n)	8/3
Direct-acting renin inhibitor (y/n)	0/11
Direct-acting vasodilator (y/n)	8/3
Diuretic (y/n)	11/0
Office RR (mmHg) (mean/range)	
Systol.	195/165–230
Diastol.	100/71–120
24-h RR (mmHg) (mean/range)	
Systol.	164.8/149–185
Diastol.	93.8/80–105
RR decrease during sleep in 24-h recordings (y/n)	5/6
Previous endovascular catheter-based RSD (y/n)	4/7
Incompliance (medication adherence) (y/n)	3/8
Thereof, previous endovascular catheter-based RSD	2
Creatinine ($\mu\text{mol/l}$, mean, range)	92/60–151
Renal variants (y/n)	3/8
Number of renal arteries (total)	27
$n \geq 3$	3 (max.: 5)
Proximal renal artery segment in mm	
(Median/range)	27/9–45
$n < 20$ mm	5
Renal artery diameter in mm (median/range)	5/2–6
$n < 4$ mm	5
$n \geq 4$ mm	22

Table 3 Primary efficacy endpoint—adverse events after CT-guided ethanol sympathetic renal denervation

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Abdominal distension	0	0	0	0	0
Acute kidney injury	1	0	0	0	0
Adrenal insufficiency	0	0	0	0	0
Allergic reaction	0	0	0	0	0
Anaphylaxis	0	0	0	0	0
Arterial injury	0	0	0	0	0
Chronic kidney disease at follow-up*, **	2	1***	0	0	0
Diarrhea	0	0	0	0	0
Hypotension	1	0	0	0	0
Infections and infestations	0	0	0	0	0
Infusion site extravasation	0	0	0	0	0
Injection site reaction	0	0	0	0	0
Pain after intervention	8 ^a	3 ^b	0	0	0
Pain post-operative day 1	0	0	0	0	0
Retroperitoneal hemorrhage	0	0	0	0	0
Urinary tract obstruction	0	0	0	0	0

* At baseline six patients presented with pre-existing chronic renal insufficiency (grade 1, 2; grade 2, 4)

** Improvement of a pre-existing chronic kidney disease after treatment was recorded in two patients with a shift from grade 2–1 in both cases

*** Worsening of symptoms under treatment from a pre-existing grade 1 to grade 2

^a All 1 according to VAS

^b All 4 according to VAS

in 8 patients: in all cases rated as “1” according to VAS); grade 2 in 3; in all cases rated as “4” according to VAS)). No pain was recorded at day 1 or subsequently following the intervention. All events resolved shortly after intervention either without medication or under single medication with metamizole or acetaminophen.

Secondary endpoints: response to treatment After treatment, two patients experienced hypertensive episodes (grade 4: 1 pt.; grade 3: 1 pt.). These patients had presented with a baseline blood pressure in the same range at study inclusion. Consequently, these hypertensive episodes after treatment were rated as expressions of the underlying disease or treatment failure rather than new adverse events.

Figure 1A, B outlines the changes of office and mean 24-h systolic blood pressures from baseline to day 1, 4 weeks, and 3 and 6 months of follow-up; Fig. 1C demonstrates mean 24-h systolic blood pressure changes from baseline excluding patients who had failed endovascular catheter-based renal denervation and/or were incompliant to antihypertensive management.

A significant reduction of the office systolic blood pressure values was seen at all follow-up visits: the mean office systolic blood pressure reduction was 26.6 mmHg ($p = 0.002$) at day 1, 30.2 mmHg ($p = 0.001$) at 4 weeks, 41.2 mmHg ($p = 0.001$) at 3 months, and 32.3 mmHg ($p = 0.003$) at 6 months (Fig. 1A). When assessing the

mean 24-h systolic blood pressure recordings, a significant reduction was seen at 3 months only with a mean decrease of 9.7 mmHg ($p = 0.039$). The decrease at day 1, 4 weeks, and 6 months of follow-up was 10.2, 8.6, and 6.3 mmHg, respectively, but did not reach statistical significance ($p = 0.066$, $p = 0.064$ and $p = 0.252$, respectively) (Fig. 1B). A decrease of the mean 24-h systolic blood pressure of >10 mmHg in follow-ups was recorded in 54.5 % of the patients ($n = 6$) at day 1, in 63.6 % ($n = 7$) at 4 weeks, in 45.5 % ($n = 5$) at 3 months, and in 54.5 % ($n = 6$) at 6 months. All available blood pressure measurements of all study subjects are displayed in Table 4 (supplementary material).

Excluding a total of 5 patients who had either failed catheter-based denervation ($n = 4$) with no response of blood pressure and/or in compliance in taking the prescribed antihypertensive medication ($n = 3$) led to a more pronounced decrease of 24-h systolic blood pressure values of 18.3 mmHg at 3-month follow-up (Fig. 1C). 83 % of subjects in this subgroup had a 24-h systolic blood pressure reduction of >10 mmHg.

Change of antihypertensive medication during follow-up The antihypertensive medication was changed in all patients between baseline and 6-month follow-up. In 4 patients 1 drug was discontinued (1× angiotensin receptor blocker, 1× aldosterone antagonist, 2× alpha-adrenergic

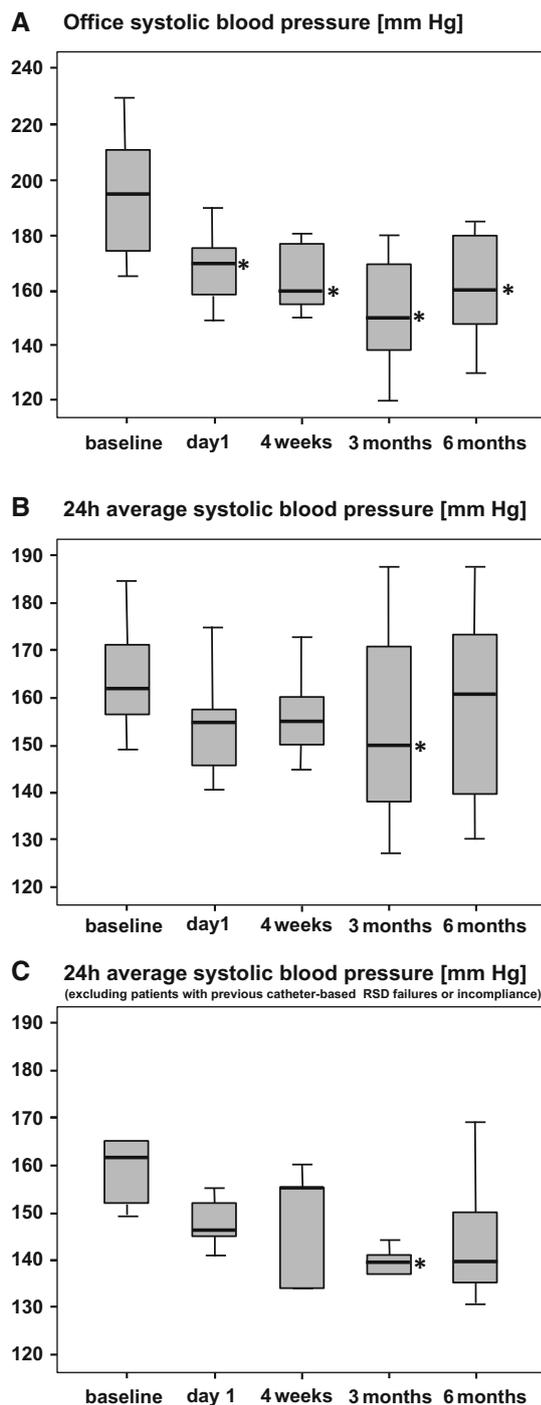


Fig. 1 **A** secondary efficacy endpoint for all patients—office systolic blood pressure at baseline and after 24 h, 4 weeks, 3, and 6 months. The mean change from baseline was -26.6 mmHg (± 16.7 ; $p = 0.002$) at day 1, -30.2 mmHg (± 16.4 ; $p = 0.001$) at 4 weeks, -41.2 mmHg (± 17.4 ; $p = 0.001$) at 3 months, and -32.3 mmHg (± 23 ; $p = 0.003$) at 6 months. Asterisks mark follow-up with significant decrease from baseline (as measured by Wilcoxon-test). **B** Secondary efficacy endpoint for all patients—mean 24-h average systolic blood pressure at baseline and after 24 h, 4 weeks, 3, and 6 months. The mean change from baseline was -10.2 mmHg (± 15.8 ; $p = 0.066$) at day 1, -8.6 mmHg (± 13.4 ; $p = 0.064$) at 4 weeks, -9.7 mmHg (± 13.7 ; $p = 0.039$) at 3 months, and -6.3 mmHg (± 14.9 ; $p = 0.252$) at 6 months. Asterisk marks follow-up with significant decrease from baseline (as measured by Wilcoxon-test). **C** Mean 24-h average systolic blood pressure at baseline and after 24 h, 4 weeks and 3 and 6 months excluding patients after failure of catheter-based RSD and/or in compliant for antihypertensive drug intake. The mean change from baseline was -11.5 mmHg (± 10.6 ; $p = 0.094$) at day 1, -10.2 mmHg (± 11.7 ; $p = 0.094$) at 4 weeks, -18.3 mmHg (± 11.7 ; $p = 0.031$) at 3 months, and -15.2 mmHg (± 11.3 ; $p = 0.063$) at 6 months. Asterisk marks follow-up with significant decrease from baseline (as measured by Wilcoxon-test)

added ($2 \times$ centrally acting sympatholytics). All patients with the need for a dose increase or addition of an antihypertensive drug had previously failed catheter-based RSD and/or were in compliant. Additionally, in these non-responsive patients, no discontinuation of a drug was observed until 6-month follow-up. Dose reductions in this subgroup ($3 \times$ diuretic and $1 \times$ beta-blocker) were only made due to adverse effects.

Technical success—visualization of the agent after injection The distribution pattern of the ethanol/iodine contrast mixture after CT-guided injection relative to the renal arteries can be reviewed in Table 5 (supplementary material). In two cases, the distribution pattern of the ethanol/iodine contrast mixture reached only 90° around the renal artery on one side. In all other cases, a distribution pattern of more than 180° was seen. A distribution of 360° was documented in three cases, in one of them on both sides. Figure 2 shows the CT scans of a study individual. Figure 3 outlines the distribution pattern in a sagittal post-treatment CT with a case of (a) 90° , (b) 180° , (c) 270° , and (d) 360° . However, the distribution pattern did not influence the effectiveness of the RSD in follow-ups (minimum 270° or minimum of 360°).

Discussion

The exploratory study described herein presents data of 11 patients suffering from therapy-resistant hypertension undergoing CT-guided ethanol ablation for renal sympathetic denervation. In contrast to the established catheter-based endoluminal arterial approach, CT guidance was used to direct a needle tip in direct adjacency to the renal

blocker) and in eight patients the dosing of drugs were reduced ($1 \times$ angiotensin receptor blocker, $3 \times$ diuretic, $1 \times$ aldosterone antagonist, $2 \times$ beta-blocker, $1 \times$ alpha-adrenergic blocker). In five patients, the daily doses of antihypertensive medication were increased ($2 \times$ centrally acting sympatholytics, $1 \times$ alpha-adrenergic blocker, $2 \times$ direct-acting vasodilators) and in two patients a new drug was

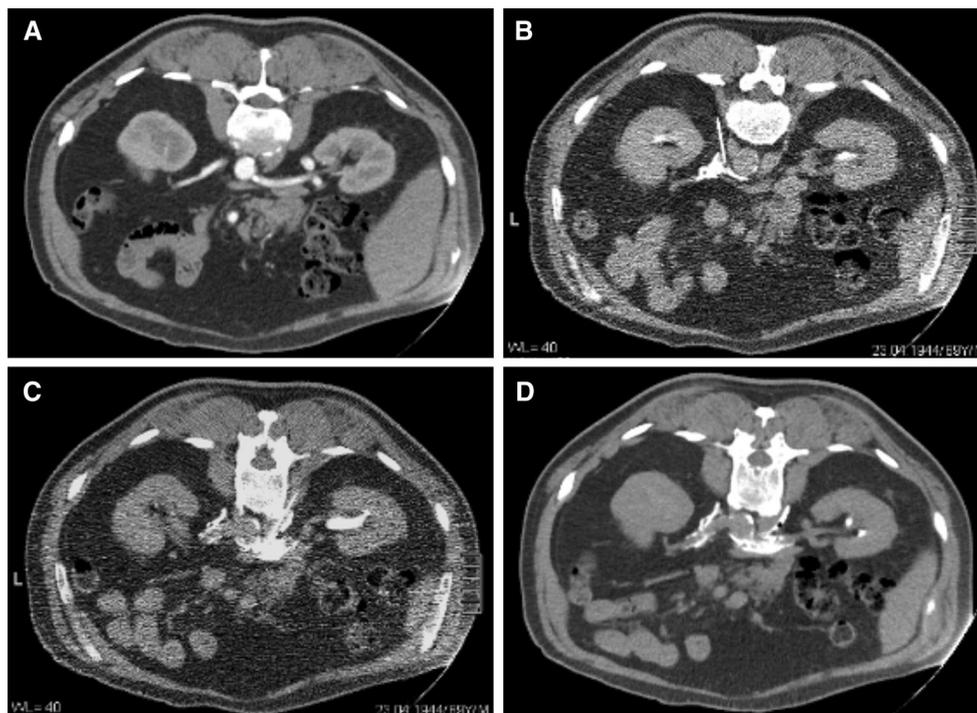
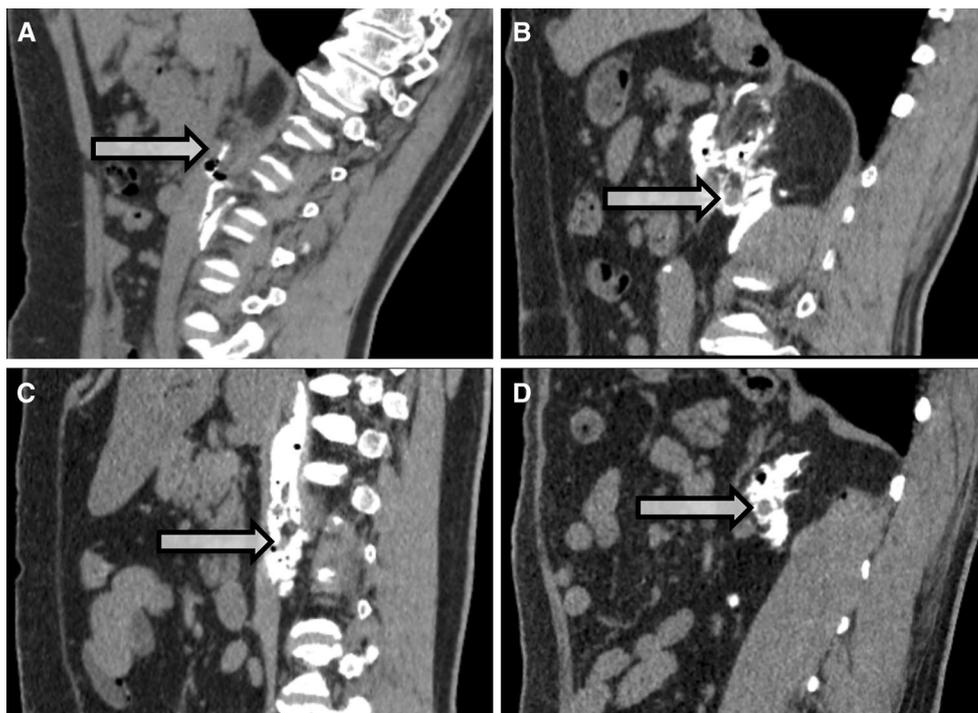


Fig. 2 Patient example. Prone position. After acquisition of a planning CT angiogram (A), a 18,5G needle was advanced under CT fluoroscopy to the offspring of the *left* (B) and *right* (C) renal

artery. We applied a local anaesthetic followed by the radiopaque ethanol/iodine contrast mixture. **D** shows the final distribution of the solution around the renal arteries

Fig. 3 Distribution patterns of the ethanol/contrast media mixture around the renal arteries (marked by *arrow*). Sagittal reconstructions of non-enhanced post-treatment CTs: **A** 90°, **B** 180°, **C** 270°, and **D** 360°



artery and the proposed location of the renal sympathetic ganglia on both sides [6]. Thereafter, a mixture of ethanol and iodine contrast agents—the latter assuring visibility of

the applied solution—was injected in a standardized approach. The technique proved to be safe with no grade 3 or greater toxicity. Grade 1 and 2 events mainly comprised

worsened kidney function; however, most of those patients had demonstrated chronic kidney disease previous to the intervention. A direct link to the intervention may be possible, given that alteration of the sympathetic nerve activity may change the kidney blood supply and therefore kidney perfusion. However, the performed procedure does not affect the anatomic architecture of the renal arteries. Technically, this may be advantageous as compared to catheter-based interventions. Given that most patients with therapy-resistant hypertension have already experienced end-organ damage of the kidney, most likely marginal changes of kidney perfusion will result in impaired kidney function, assessed by eGFR calculations. Other grade 1 and 2 events referred to pain during or immediately following intervention. It should be mentioned that in our study, we did not add local anaesthetic to the ethanol/iodine contrast mixture directly but applied these drugs sequentially. The reason was that we wanted to avoid further dilution of the ethanol 95 % by adding not only iodine contrast but also the local anaesthetic, and the pain management seems to have been highly successful. This is quite in contrast to patient reports of endoluminal catheter-based renal intervention, where, in absence of scientific reports, the procedure often is reported to be quite painful. Safety concerns associated with catheter-based intervention comprise immediate vessel wall injuries and/or subsequent intima hyperplasia with hemodynamic stenosis [25, 26], none of which have been described in the SIMPLICITY-HTN3 study. In the latter study, the major complication rate in the renal denervation group was reported to be 1.4 %, mainly comprising cardiovascular events probably unrelated to the technical aspects of the procedure [12].

In our study, we reassured a thoroughly performed patient selection by diligently excluding patients with secondary causes of therapy-resistant hypertension. To avoid potential bias of office-based blood pressure measurements, we supplemented the office blood pressure serving for study recruitment by 24-h blood pressure recordings in all patients prior to the intervention as well as during immediate follow-up, determining also our secondary efficacy endpoint. In the intention-to-treat population, a significant decrease of the mean office as well as 24-h systolic blood pressure in follow-up was reached at 3-month follow-up only. The decrease of office systolic blood pressure was significant at all follow-up visits. If patients were excluded who previously had undergone an unsuccessful endovascular catheter-based denervation and/or were incontinent to drug intake, a significant decrease of blood pressure became apparent (both mean 24-h systolic blood pressure (Fig. 1C) and office blood pressure (not shown)). These results are in line with the observation that an increase of the dose or additional antihypertensive medication was seen in patients belonging to the group of

previous unsuccessful catheter-based denervation and/or incontinent to drug intake only.

In light of the fact that out of these remaining six patients three exhibited renal artery variants which prohibit endovascular catheter-based denervation, the ethanol-based intervention may be an attractive alternative and currently the only means to change sympathetic activity without surgical procedure. In the SIMPLICITY-HTN3 trial, patients with renal artery variants, renal artery diameter <4 mm, or a proximal renal artery segment length of <2 cm were excluded [27]. In our own patient cohort of 11 patients, we counted 5 out of 27 renal arteries with a diameter <4 mm, as well as five renal arteries with a proximal segment <2 cm, all summing-up to conditions where catheter-based denervation is not feasible. The CT-guided interstitial approach of neurolysis offers great flexibility, and at first sight anatomic restrictions that prohibit patient enrolment are not apparent. Needle placement for ethanol injection was performed under fluoroscopic, cross-sectional image guidance in proximity to the renal artery origin. Visualization of the injected solute by employing a radio-opaque ethanol/contrast agent admixture enables repositioning of the needle tip in case of uncertainty about the needle tip position and the solute's appropriate distribution, but also in cases where aberrant arteries are present and the ethanol admixture does not visually reach the respective aberrant artery. Interestingly, the distribution pattern of the mixture around the renal arteries (minimum 270°, minimum 360°) did not influence the effectiveness of the RSD. However, this finding needs to be further validated due to our small patient sample. Inadvertent intraarterial injection potentially causing hypotensive episodes through peripheral vasodilatation or pulmonary hypertension through pulmonary vasoconstriction are highly unlikely with this technique [28] and did not occur in our pilot study.

This study has some limitations, predominantly its small sample size. However, as an exploratory pilot, its efficacy data may serve to estimate sample sizes in a potential prospective randomized phase II design for further validation of the technique. In a future trial, we suggest to avoid further weaknesses of our trial design, which are the relatively short follow-up, as well as the lack of a standardized antihypertensive medication.

Chemical neurolysis by ethanol injection works by denaturing proteins, resulting in loss of integrity of myelin sheaths and Wallerian degeneration [14, 29]. Ethanol injection is also an established method for tumor ablation [30, 31]. The popularity of ethanol as a treatment agent largely adheres to the combined benefits of being widely available, inexpensive, efficacious, and relatively easy to administer. Its use for renal sympathetic denervation via the intraarterial route has also been described previously

[32]. However, the CT-guided technique which is not hampered by anatomic variants allows full image guidance as to the substrate's distribution and takes advantage of a simple, inexpensive puncture needle without need of intravascular contrast medium application. In our study, CT-guided sympathetic denervation proved to be safe. The technique yielded favorable responses in the majority of patients with significant blood pressure decrease over 6 months. We therefore conclude that the results justify the inauguration of an exploratory randomized phase II study to further assess the efficacy of this novel technique.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of Interest All authors declare they have no conflict of interest.

Ethical Approval All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The institutional review board approved the study. All patients provided written informed consent prior to inclusion. The study was registered as EudraCT 2012-002978-31.

Informed Consent Informed consent was obtained from all individual participants included in this study.

References

- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the global Burden of disease study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224-60.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289:2363-9.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
- Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011;57:1076-80.
- Norvell JE. The aorticorenal ganglion and its role in renal innervation. *J Comp Neurol*. 1968;133:101-11.
- Newcombe CP, Shucksmith HS, Suffern WS. Sympathectomy for hypertension; follow-up of 212 patients. *Br Med J*. 1959;1:142-4.
- Esler M, Jennings G, Korner P, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension*. 1988;11:3-20.
- 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;373:1275-81.
- Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension. durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57:911-7.
- Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the symplicity HTN-2 trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903-9.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393-401.
- Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multi-centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:1957-65.
- Jang SH, Ahn SH, Park SM, Kim SH, Lee KH, Lee ZI. Alcohol neurolysis of tibial nerve motor branches to the gastrocnemius muscle to treat ankle spasticity in patients with hemiplegic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:506-8.
- Rogits B, Jungnickel K, Lowenthal D, et al. Prospective Evaluation of the radiologist's hand dose in CT-guided interventions. *Rofo*. 2013;185:1081-8.
- Kambadakone A, Thabet A, Gervais DA, Mueller PR, Arellano RS. CT-guided celiac plexus neurolysis: a review of anatomy, indications, technique, and tips for successful treatment. *Radiographics*. 2011;31:1599-621.
- Noble M, Gress FG. Techniques and results of neurolysis for chronic pancreatitis and pancreatic cancer pain. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006;8:99-103.
- Lee JM. CT-guided celiac plexus block for intractable abdominal pain. *J Korean Med Sci*. 2000;15:173-8.
- Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ikenberry S, Lehman G. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:900-5.
- Fujita Y. CT-guided neurolytic splanchnic nerve block with alcohol. *Pain*. 1993;55:363-6.
- Buy JN, Moss AA, Singler RC. CT guided celiac plexus and splanchnic nerve neurolysis. *J Comput Assist Tomogr*. 1982;6:315-9.
- Streitparth F, Walter A, Stolzenburg N, et al. MR-guided periarthral ethanol injection for renal sympathetic denervation: a feasibility study in pigs. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2013;36:791-6.
- Streitparth F, Gebauer B, Nickel P, et al. Percutaneous computer tomography-guided ethanol sympathectomy for the treatment of resistant arterial hypertension. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2014;37:513-8.
- Firouznia K, Hosseiniinasab SJ, Amanpour S, Haj-Mirzaian A, Miri R, Muhammadnejad A, Muhammadnejad S, Jalali AH, Ahmadi F, Rokni-Yazdi H. Renal sympathetic denervation by CT-scan-guided periarthral ethanol injection in sheep. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2015;38(4):977-84.
- Vonend O, Antoch G, Rump LC, Blondin D. Secondary rise in blood pressure after renal denervation. *Lancet*. 2012;380:778.
- Kaltenbach B, Id D, Franke JC, et al. Renal artery stenosis after renal sympathetic denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2694-5.
- 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;35:528-35.
- Gelczek RK, Charboneau JW, Hussain S, Brown DL. Complications of percutaneous ethanol ablation. *J Ultrasound Med*. 1998;17:531-3.
- May O. The functional and histological effects of intraneural and intraganglionic injections of alcohol. *Br Med J*. 1912;2:465-70.
- Xu RH, Gao W, Wang C, et al. Systematic evaluation of percutaneous radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol

- injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2014;19:39.
31. Wang S, Zhuang L, Meng Z. Hepatocellular carcinoma more than 3 cm in diameter: a systematic review of transcatheter arterial chemoembolization plus percutaneous ethanol injection versus transcatheter arterial chemoembolization alone. *ISRN Gastroenterol.* 2013;2013:526024.
32. Fischell TA, Vega F, Raju N, et al. Ethanol-mediated perivascular renal sympathetic denervation: preclinical validation of safety and efficacy in a porcine model. *EuroIntervention.* 2013;9:140–7.