

Aus der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Böhm

**Charakterisierung und Distribution der Innervation
menschlicher Koronararterien**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2024

vorgelegt von
Mert Tokcan
geboren am 24. September 1998
in Marburg

Meinem Großvater gewidmet

Tag der Promotion:	11. April 2025
Dekan:	Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig
Berichterstatter:	Prof. Dr. Felix Mahfoud Prof. Dr. Thomas Tschernig

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
1 Zusammenfassung.....	10
1.1 Zusammenfassung.....	10
1.2 Abstract	12
2 Einleitung.....	14
2.1 Grundlagen des sympathischen Nervensystems	14
2.2 Sympathische Innervation des Herzens	20
2.3 Beispiele autonomer Dysfunktionen als Ausdruck kardialer Erkrankungen	24
2.4 Beispiele autonomer Modulationsmöglichkeiten des Herzens	27
3 Zielsetzung und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	32
4 Material und Methoden	33
4.1 Zusammenfassung der Methodik	33
4.2 Probenentnahme aus Körperspendern.....	33
4.3 Probenverarbeitung und Sektionierung.....	40
4.4 Färbung	41
4.5 Histologische Auswertung	45
4.5.1 Zusammenfassung.....	45
4.5.2 Anatomische Messungen.....	46
4.5.3 Quantitative Messungen.....	47
4.6 Statistische Analysen	51
5 Ergebnisse	53
5.1 Patientencharakteristika und Koronararterienproben.....	53
5.2 Quantitative Ergebnisse der anatomischen Messungen	54
5.3 Quantitative Ergebnisse der Koronarinnervation.....	55
5.3.1 Gesamtzahl eingeschlossener Nervenfasern	55
5.3.2 Analyse aller Nervenfasern in der S100-Färbung	55
5.3.3 Analyse der sympathischen Nervenfasern in der TH-Färbung	77

Inhaltsverzeichnis

6	Diskussion	86
6.1	Vergleich der Nervenfasern in der S100- und TH-Färbung.....	88
6.2	Nervenfasern im Gefäßverlauf.....	88
6.3	Einfluss von Koronarstenosen auf periarterielle Nervenfasern	89
6.4	Periarterielle Nervenfasern und Koronarspasmen	90
6.5	Translation der Studienergebnisse und klinische Anwendbarkeit	91
6.6	Kritische Reflexion, Limitationen und methodische Einschränkungen.....	94
6.7	Fazit.....	95
7	Literaturverzeichnis.....	96
8	Publikationen und Auszeichnung	108
8.1	Publikationen und Postervorträge im Rahmen der vorliegenden Arbeit	108
8.2	Promotionsstipendium.....	108
8.3	Weitere Publikationen in Peer-Review-Journals	109
9	Danksagung	110
10	Lebenslauf.....	111

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Anatomie des sympathischen Nervensystems	16
Abbildung 2	Ursprung und Verschaltung des sympathischen Nervensystems.....	17
Abbildung 3	Katecholaminsynthese und Signaltransduktion postganglionärer sympathischer Axone.....	19
Abbildung 4	Ursprung und Verlauf sympathischer kardialer Nervenfasern	21
Abbildung 5	Physiologische Effekte der kardialen Sympathikusaktivierung	24
Abbildung 6	Schematische Zusammenfassung der Probenverarbeitung.....	33
Abbildung 7	Lagerung der Körperspender und Hautschnittführung	35
Abbildung 8	Freipräparation oberflächlicher thorakaler Strukturen.....	35
Abbildung 9	Eröffnung des Thorax und Entfernung des Sternums und der Rippen	36
Abbildung 10	Blick auf den eröffneten Thorax und Darstellung des Lungenhilus	36
Abbildung 11	Entnahme der Lungenflügel und Eröffnung des Perikards.....	37
Abbildung 12	Freilegung und Entnahme des Herzens.....	37
Abbildung 13	Entnahme von Koronararterienproben entlang des Gefäßverlaufs.....	38
Abbildung 14	Landmarken zur Entnahme von Proben der RCA	39
Abbildung 15	Feinpräparation der Koronararterienproben	40
Abbildung 16	Repräsentatives Beispiel der LAD in HE-Färbung.....	42
Abbildung 17	Repräsentatives Beispiel der LAD in S100-Färbung.....	44
Abbildung 18	Repräsentatives Beispiel der LAD in TH-Färbung.....	44
Abbildung 19	Anzahl analysierter Schnittbilder pro Färbung	46
Abbildung 20	Repräsentatives Beispiel der Messung anatomischer Parameter	47
Abbildung 21	Quantifizierung der periarteriellen Nervenfasern	48
Abbildung 22	Messung des Nervenfaserdurchmessers	49
Abbildung 23	Messung der Lumen-Nervenfaser-Distanz	50
Abbildung 24	Dreidimensionale Darstellung der Nervenfasern entlang der LAD.....	51
Abbildung 25	Nervenfaserdurchmesser der Segmente und Koronararterien	56
Abbildung 26	Größenkategorien der periarteriellen Nervenfasern.....	58
Abbildung 27	Nervenfaserdurchmesser in den Gewebebereichen	60
Abbildung 28	Nervenfaserdichte der Segmente und Koronararterien.....	61
Abbildung 29	Nervenfaserdichte in den Gewebebereichen.....	63
Abbildung 30	Nervenfaserdichte in stenosierten Koronararterien und im Geschlechtervergleich.....	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 31	Lumen-Nervenfaser-Distanz der Segmente und Koronararterien	65
Abbildung 32	Kumulative Nervenfaserverteilung.....	67
Abbildung 33	Kumulative Nervenfaserverteilung der LMCA und LAD	68
Abbildung 34	Kumulative Nervenfaserverteilung der LCX und RCA.....	70
Abbildung 35	Kumulative Nervenfaserverteilung der LMCA und LAD in den Gewebebereichen.....	72
Abbildung 36	Kumulative Nervenfaserverteilung der LCX und RCA in den Gewebebereichen.....	74
Abbildung 37	Lumen-Nervenfaser-Distanz der Gewebereiche und in stenosierten Koronararterienproben.....	76
Abbildung 38	Nervenfaserdurchmesser der Segmente und Koronararterien (TH-Färbung).....	77
Abbildung 39	Nervenfaserdichte der Segmente und Koronararterien (TH-Färbung)	80
Abbildung 40	Lumen-Nervenfaser-Distanz der Segmente und Koronararterien (TH-Färbung).....	83
Abbildung 41	Größe und Distribution der periarteriellen Nervenfaser in verschiedenen Segmenten und Koronararterien	87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Landmarken für die Entnahme der Koronararterienproben.....	39
Tabelle 2	Charakteristika der Körperspender	53
Tabelle 3	Anzahl analysierter Schnittbilder in der S100- und TH-Färbung.....	54
Tabelle 4	Anatomische Parameter der Koronararterienproben	55
Tabelle 5	Nervenfaserdurchmesser pro Koronararterie und Segment.....	57
Tabelle 6	Größenkategorien pro Koronararterie und Segment.....	59
Tabelle 7	Nervenfaserdichte pro Koronararterie und Segment	62
Tabelle 8	Lumen-Nervenfaser-Distanz pro Koronararterie und Segment.....	66
Tabelle 9	Lumen-Nervenfaser-Distanz pro Koronararterie, Segment und Gewebereich.....	75
Tabelle 10	Nervenfaserdurchmesser pro Koronararterie und Segment (TH-Färbung).....	78
Tabelle 11	Nervenfaserdichte pro Koronararterie und Segment (TH-Färbung).....	81
Tabelle 12	Lumen-Nervenfaser-Distanz pro Koronararterie und Segment (TH-Färbung).....	84
Tabelle 13	Lumen-Nervenfaser-Distanz pro Koronararterie, Segment und Gewebereich (TH-Färbung).....	85

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACh	Acetylcholin
bzw.	Beziehungsweise
DOPA	3,4-dihydroxy-1-phenylalanine
EEA	External elastic area
engl.	Englisch
HE	Hematoxylin-Eosin
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator
IEA	Internal elastic area
IQR	Interquartile Range
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Lumen area
LAD	Left anterior descending artery
LCX	Left circumflex artery
LMCA	Left main coronary artery
LND	Lumen-Nervenfaser-Distanz
MINOCA	Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries
n	Anzahl
NYHA	New York Heart Association
PBS	Phosphate buffered saline
pH	Pondus Hydrogenii
RDN	Renale Denervation
TH	Tyrosinhydroxylase
vs.	Versus

Physikalische Einheiten

°C	Grad Celsius
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratzentimeter
l	Liter
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
mm ²	Quadratmillimeter
μl	Mikroliter
μm	Mikrometer

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Hintergrund

Das autonome Nervensystem des Herzens spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation kardialer Funktionen. Bisher sind nur wenige Daten über die Innervation der Koronararterien des Menschen bekannt. Eine erhöhte sympathische Aktivität kann zu verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise Herzinsuffizienz, plötzlichem Herztod, Arrhythmien oder vasospastischer Angina pectoris führen. Die anatomische Charakterisierung und Distribution dieser perivaskulären Nervenfasern kann wichtige Informationen über den Einfluss des autonomen Nervensystems auf die Funktion und Perfusion des Herzens liefern. Darüber hinaus ist ein detailliertes Verständnis der sympathischen Innervation der Koronararterien wichtig für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze.

Methoden

Zur Analyse der Innervation menschlicher Koronararterien wurden zunächst Herzen aus 28 Körperspendern entnommen. Die Gewebeproben wurden mit angrenzendem epikardialen Fettgewebe entlang des Hauptstamms der Arteria coronaria sinistra (*engl.: left main coronary artery*, LMCA), des Ramus interventricularis anterior (*engl.: left anterior descending artery*, LAD), des Ramus circumflexus (*engl.: left circumflex artery*, LCX) und der Arteria coronaria dextra (*engl.: right coronary artery*, RCA) entnommen. Zur Charakterisierung der Nervenfasern wurden histologische Schnittpräparate angefertigt und eine Immunfluoreszenzfärbung (S-100, Tyrosinhydroxylase) durchgeführt. Die koronare Innervation wurde manuell mit Hilfe einer digitalen Pathologiesoftware auf der Grundlage der Immunfluoreszenzfärbung quantitativ analysiert.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 42.573 Nervenfasern entlang 100 Koronararterien analysiert (LMCA: n=21, LAD: n=27, LCX: n=26, RCA: n=26). Der Nervenfaserdurchmesser nahm entlang des Gefäßverlaufs von proximal nach distal ab (Median [Interquartilsabstand]): proximal betrug dieser 46 µm [31-73 µm], im mittleren Bereich 38 µm [26-58 µm] und distal 31 µm [22-46 µm] (jeweils $p < 0,001$), mit dem größten Nervenfaserdurchmesser entlang der LMCA (50 µm

Zusammenfassung

[31-81 μm]), gefolgt von der LAD (42 μm [27-72 μm]; $p < 0,001$). Insgesamt war die Nervenfaserdichte entlang der RCA am höchsten (123 Nervenfasern/ cm^2 [82-194 Nervenfasern/ cm^2]). Zirkumferentiell war die Nervenfaserdichte auf der Seite des Gefäßes, die dem Myokard zugewandt war, höher (132 Nervenfasern/ cm^2 [76-225 Nervenfasern/ cm^2]) als auf der Seite des Gefäßes, die der Lamina visceralis pericardii des Epikards zugewandt war (101 Nervenfasern/ cm^2 [61-173 Nervenfasern/ cm^2]; $p < 0,001$). Die mediane Lumen-Nervenfaser-Distanz (LND) war entlang der LMCA (2,2 mm [1,2-4,1 mm]) am geringsten, gefolgt von der LAD (2,5 mm [1,1-4,5 mm]; $p = 0,005$).

Schlussfolgerung

Die Koronararterien des Menschen sind in hohem Maße von sympathischen Nervenfasern innerviert, wobei sich die Verteilung und die Dichte dieser Fasern zwischen den einzelnen Koronararterien signifikant unterscheidet. Das Verständnis dieser Innervationsmuster trägt zum pathophysiologischen Verständnis und möglicherweise zur Entwicklung katheterbasierter Ansätze zur autonomen Modulation des Herzens bei.

1.2 Abstract

Background

The autonomic nervous system of the heart plays a crucial role in regulating cardiac function. However, there has been limited research on human coronary innervation. Increased sympathetic activity can contribute to several cardiovascular diseases, including heart failure, sudden cardiac death, arrhythmias, and vasospastic angina. Understanding the anatomy and distribution of these perivascular nerves can provide important information on the impact of the autonomic nervous system on myocardial function and perfusion. Additionally, a detailed understanding of the sympathetic innervation of coronary arteries is critical to facilitate the development of novel treatment approaches.

Methods

Human hearts were taken from 28 body donors. Tissue samples were excised with adjacent epicardial adipose tissue along the left main coronary artery (LMCA), the left anterior descending artery (LAD), the left circumflex artery (LCX), and the right coronary artery (RCA). Sections were prepared and immunofluorescence staining (S-100, tyrosine hydroxylase) was performed to characterize sympathetic nerve fibers. Coronary innervation was quantitatively analyzed using digital pathology software based on immunofluorescence staining.

Results

A total of 42,573 nerve fibres surrounding 100 coronary arteries (LMCA: n=21, LAD: n=27, LCx: n=26, RCA: n=26) were analysed. The nerve fibre diameter decreased along the vessel course (median [interquartile range]): proximal 46 μm [31-73 μm], middle 38 μm [26-58 μm], distal 31 μm [22-46 μm], (respectively $p < 0.001$), with the largest nerve fibre diameter along the LMCA (50 μm [31-81 μm]), followed by the LAD (42 μm [27-72 μm]; $p < 0.001$). The total nerve fibre density was highest along the RCA (123 nerves/ cm^2 [82-194 nerves/ cm^2]). Nerve density was higher on the side of the vessel facing the myocardium (132 nerves/ cm^2 [76-225 nerves/ cm^2]) than on the side of the vessel facing the lamina visceralis pericardii of the epicardium (101 nerves/ cm^2 [61-173 nerves/ cm^2]; $p < 0.001$). The median lumen-nerve distance was smallest around the LMCA (2.2 mm [1.2-4.1 mm]), followed by the LAD (2.5 mm [1.1-4.5 mm]; $p = 0.005$).

Conclusion

Human coronary arteries are richly innervated with sympathetic nerve fibres, with significant variation in the distribution and density. Understanding these patterns informs pathophysiological understanding and, potentially, the development of catheter-based approaches for cardiac autonomic modulation.

2 Einleitung

2.1 Grundlagen des sympathischen Nervensystems

Allgemeines zum autonomen Nervensystem

Das autonome Nervensystem setzt sich aus drei Komponenten zusammen: dem sympathischen Nervensystem, dem parasympathischen Nervensystem sowie dem enterischen Nervensystem⁶³. Erstmals verwendet wurde die Bezeichnung des „autonomen Nervensystems“ 1898 vom britischen Physiologen John Newport Langley⁷⁷. Die Einführung dieses Begriffs dient der Abgrenzung des autonomen vom somatischen Nervensystem und verdeutlicht gleichzeitig, dass dieser Teil des Nervensystems im Gegensatz zum somatischen Nervensystem keiner bewussten, willkürlichen Kontrolle unterliegt. Das autonome Nervensystem sorgt für die erforderliche Adaption an äußere und innere Anforderungen und somit für die Aufrechterhaltung der körperlichen Homöostase. Wichtige lebensnotwendige Funktionen, wie beispielsweise des Atmungssystems, des Kreislaufsystems, des Immunsystems, der Verdauung und des Energiehaushalts, werden durch das autonome Nervensystem unwillkürlich gesteuert^{11,17,48,65,70}. Diese Aufgaben erfüllt das autonome Nervensystem unter anderem durch die Innervation von glatten Muskelzellen im gesamten Körper (z.B. in Blutgefäßen, in der Harnblase, im Gastrointestinaltrakt etc.), von Herzmuskel- und Schrittmacherzellen, von exokrinen (z.B. Schweißdrüsen, Speicheldrüsen etc.) und endokrinen Drüsen (z.B. Hypophyse, Inselzellen im Pankreas etc.) sowie von Leberzellen, Fettgewebe und lymphatischem Gewebe^{48,63,134}. Das autonome Nervensystem verfügt sowohl über Anteile im zentralen als auch im peripheren Nervensystem.

Anatomie des sympathischen Nervensystems

An der Signalübertragung zwischen dem zentralen Nervensystem und den peripheren Zielorganen sind zwei Gruppen von Neuronen sowie autonome Ganglien beteiligt^{129,134}. Als Ganglion wird eine Ansammlung von Neuronen im peripheren Nervensystem definiert^{67,134}. Neurone, die vor dieser Verschaltung liegen, werden als präganglionär bezeichnet, während Neurone in den autonomen Ganglien als postganglionär bezeichnet werden^{67,134}. Präganglionäre Neurone bilden über ihre Axone synaptische Verbindungen zu postganglionären Neuronen aus, die ihrerseits über ihre Axone die Erfolgsorgane innervieren (**Abbildung 1**). Die präganglionären Neurone des sympathischen Nervensystems sind bilateral im sogenannten Nucleus intermediolateralis des Seitenhorns der grauen Substanz des Rückenmarks organisiert. Sie erstrecken sich

Einleitung

vom ersten thorakalen Rückenmarkssegment (Th1) bis zu den ersten lumbalen Rückenmarkssegmenten (L1-L3), weshalb das sympathische Nervensystem auch als thorakolumbales Nervensystem bezeichnet wird^{63,67,134}. Die Axone der präganglionären sympathischen Neurone verlassen das Rückenmark gemeinsam mit den Axonen der motorischen Neurone über das Vorderhorn. Nach einem kurzen gemeinsamen Verlauf treten die sympathischen Nervenfasern aus dem Spinalnerv aus, bilden den Ramus communicans albus und ziehen als präganglionäre Axone zu den autonomen Ganglien, in denen sich das postganglionäre Neuron befindet (**Abbildung 2**)^{63,67,134}. Die autonomen Ganglien sind entlang der Wirbelsäule segmental als paarige, paravertebrale Ganglien angeordnet. Eine Ausnahme der segmentalen Anordnung bilden zum einen drei paravertebrale Ganglien im Bereich der Halswirbelsäule sowie drei unpaarige Ganglien im abdominalen Bereich, die aufgrund ihrer Lage zur Wirbelsäule als prävertebral bezeichnet werden^{67,134}. Die paravertebralen Ganglien im zervikalen Bereich sind nach ihrer Lokalisation benannt: am weitesten rostral liegt das Ganglion cervicale superius, gefolgt vom Ganglion cervicale medius und dem Ganglion cervicale inferius^{67,134}. In den meisten Fällen ist das Ganglion cervicale inferius mit dem obersten thorakalen Ganglion zu einem gemeinsamen Ganglion verschmolzen, dem Ganglion stellatum^{63,67,134}. Die prävertebralen Ganglien im abdominalen Bereich liegen präaortal und sind nach den unpaarigen arteriellen Abgängen aus der Aorta benannt: Ganglion coeliacum, Ganglion mesentericum superius und Ganglion mesentericum inferius^{63,67,134}.

Einleitung

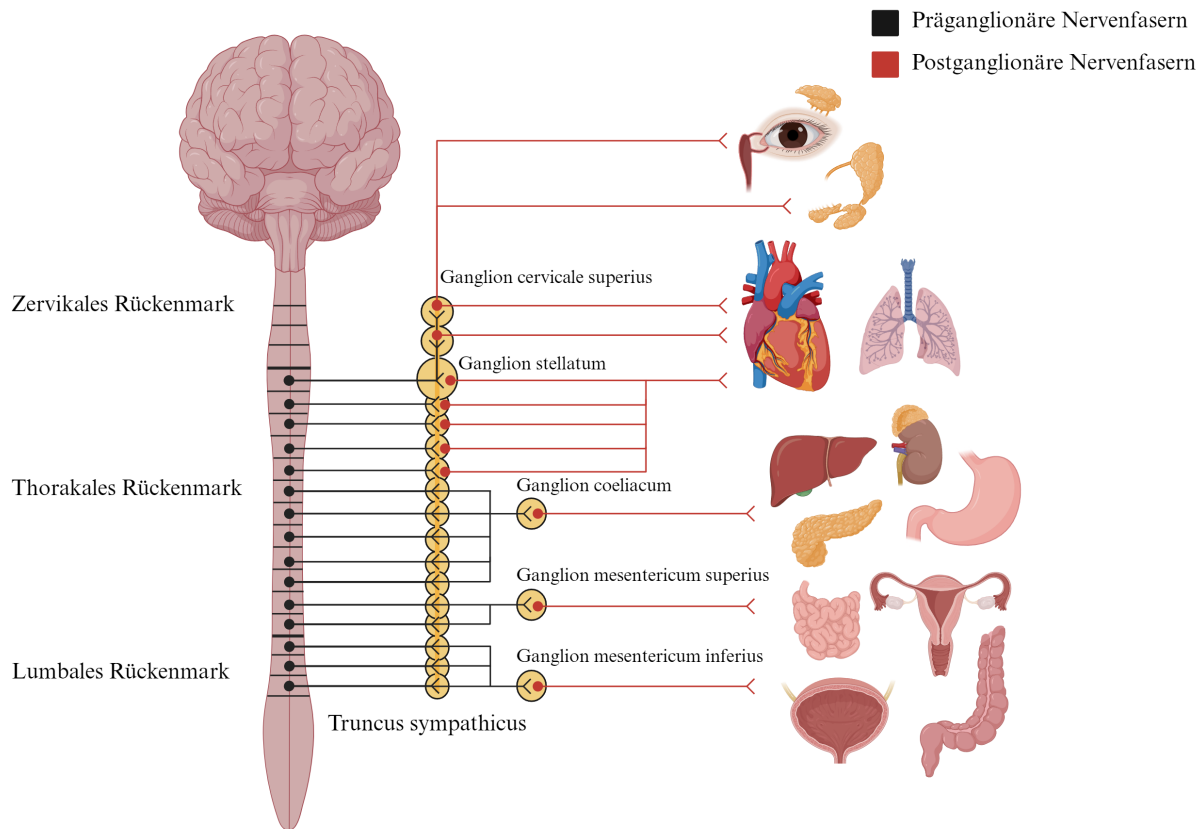


Abbildung 1 *Anatomie des sympathischen Nervensystems*

Die präganglionären Neurone des sympathischen Nervensystems erstrecken sich vom ersten thorakalen Rückenmarkssegment bis zu den ersten lumbalen Rückenmarkssegmenten. Präganglionäre Neurone bilden über ihre Axone (schwarz) synaptische Verbindungen zu postganglionären Neuronen (gelb) aus, die ihrerseits über ihre Axone (rot) die Erfolgsorgane innervieren (Eigene Abbildung erstellt mit BioRender.com).

Die meisten präganglionären sympathischen Nervenfasern ziehen nach ihrem Austritt aus dem Spinalnerv zum paravertebralen Ganglion desselben Segments^{63,67,134}. Einige präganglionäre Nervenfasern ziehen hingegen durch das autonome Ganglion desselben Segments hindurch zu einem paravertebralen Ganglion einer anderen Höhe oder zu einem prävertebralen Ganglion^{63,67,134}. Die autonomen Ganglien, die zwischen ihnen verlaufenden präganglionären sympathischen Nervenfasern sowie die postganglionären sympathischen Nervenfasern, die auf dem Weg zu ihren Effektorganen ebenfalls durch die Ganglien verschiedener Segmente verlaufen können, bilden den sogenannten sympathischen Grenzstrang (Truncus sympathicus)^{67,134}. Die postganglionären Axone der in den autonomen Ganglien lokalisierten Neuronen ziehen entweder direkt zu ihren Zielorganen im Thorax oder Abdomen oder sie ziehen als Ramus communicans griseus zurück zum Spinalnerv und gemeinsam mit diesem zum Areal, das durch den Spinalnerv versorgt wird (**Abbildung 2**)^{63,67,134}.

Einleitung

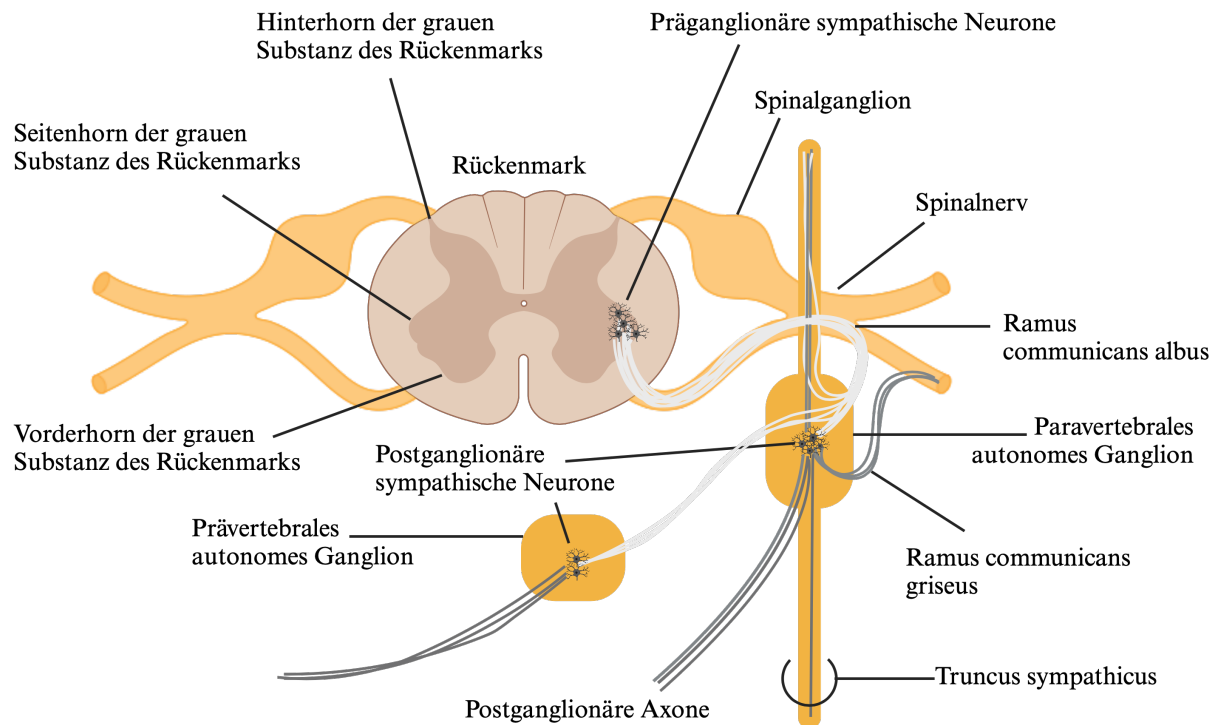


Abbildung 2 *Ursprung und Verschaltung des sympathischen Nervensystems*

Die präganglionären Neurone des sympathischen Nervensystems sind im Seitenhorn der grauen Substanz des Rückenmarks lokalisiert. Nach einem kurzen gemeinsamen Verlauf treten die präganglionären Axone (hellgrau) aus dem Spinalnerv aus, bilden den Ramus communicans albus und ziehen zu den autonomen Ganglien. Einige präganglionäre Nervenfasern ziehen durch das autonome Ganglion desselben Segments durch zu einem paravertebralen Ganglion einer anderen Höhe oder zu einem prävertebralen Ganglion. Die postganglionären Axone (dunkelgrau) der in den autonomen Ganglien lokalisierten Neurone ziehen entweder direkt zu ihren Zielorganen oder als Ramus communicans griseus zurück zum Spinalnerv und gemeinsam mit diesem zum Areal, das durch den Spinalnerv versorgt wird (Eigene Abbildung erstellt mit BioRender.com).

Signalübertragung des sympathischen Nervensystems

Im Gegensatz zu den parasympathischen Nervenfasern, die in der Nähe ihrer Zielorgane auf das postganglionäre Neuron umgeschaltet werden, erfolgt die Umschaltung der sympathischen Nervenfasern weiter entfernt von ihren Zielorganen in den autonomen Ganglien. Dies bedingt eine längere Strecke, die von den postganglionären Nervenfasern auf dem Weg zu ihren Zielorganen zurückgelegt werden muss^{63,67,134}. Dabei weisen die postganglionären Axone in ihrem Verlauf mehrere Verdickungen auf, die an ihren Kontaktstellen zum Gewebe keine Myelinscheide besitzen. Diese perlschnurartigen Verdickungen der postganglionären Axone werden als „Varikositäten“ bezeichnet^{63,67,134}. Sie enthalten synaptische Vesikel mit Neurotransmittern, die bei der Erregung des zugehörigen Neurons durch Exozytose freigesetzt werden (**Abbildung 3**). Da bei dieser Form der Neurotransmission die prä- und postsynaptische Membran und damit der synaptische Spalt fehlen, erfolgt die Ausschüttung der Neurotransmitter in

das Interstitium nahe der Zielzellen. Wegen der vielen Kontaktstellen in ihrem Verlauf werden sie auch als „synapse en passant“ bezeichnet^{6,89,134}. Die präganglionären Neurone vermitteln ihr Signal über den Neurotransmitter Acetylcholin (ACh)^{6,67,134}. ACh wird in den Nervenendigungen der präganglionären Neurone mit Hilfe der Cholin-Acetyl-Transferase aus Cholin und Acetyl-Coenzym-A synthetisiert^{6,10,16}. Nach seiner Ausschüttung bindet ACh an nikotinerge Rezeptoren der postganglionären Neurone. Diese ionotropen, nikotinergeren Rezeptoren fungieren als ligandengesteuerte Ionenkanäle, indem die Leitfähigkeit von Natrium und anderen Kationen durch die Bindung von ACh an diese Rezeptoren erhöht wird^{6,10,16}. Dies führt zur Depolarisation des nachgeschalteten postganglionären Neurons und zur Signalübertragung. Die Signalübertragung endet mit dem Abbau von ACh durch die Acetylcholinesterase, die ACh in Cholin und Acetat spaltet. Cholin wird über einen Cholintransporter wieder in die Nervenendigung aufgenommen, wo es erneut zu ACh synthetisiert und in synaptischen Vesikeln gespeichert werden kann^{6,10,16}.

Die postganglionären Neurone vermitteln ihr Signal hauptsächlich über Noradrenalin bzw. Norepinephrin^{63,67,134}. Noradrenalin gehört ebenso wie Dopamin und Adrenalin zu der Gruppe der Katecholamine^{10,18,35}. Diese sind biogene Amine, deren Gruppenname sich von der englischen Bezeichnung des gemeinsamen Vorläufermoleküls 1,2-Dihydroxybenzol (*engl.: Catechol*) ableitet¹⁸. Alle Katecholamine durchlaufen einen gemeinsamen Syntheseweg (**Abbildung 3**). Zu Beginn wird die essenzielle Aminosäure Tyrosin durch das Enzym Tyrosinhydroxylase zu 3,4-dihydroxy-1-phenylalanine (DOPA) hydroxyliert. Dies ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Katecholaminsynthese^{10,18,35}. Im nächsten Schritt wird DOPA durch die Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase zu Dopamin decarboxyliert^{10,18,35}. Dopamin wird in die synaptischen Vesikel transportiert und dort über die membranständige Dopamin-β-Hydroxylase zu Noradrenalin umgewandelt^{10,18,35}. Die chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks besitzen zusätzlich das Enzym Phenylethanolamin-N-Methyltransferase, welches durch Methylierung die Umwandlung von Noradrenalin zu Adrenalin katalysiert⁴². Im Metabolismus der Katecholamine sind zwei Schlüsselenzyme beteiligt: die Catechol-O-Methyltransferase und die Monoaminoxidase^{18,35}. Durch Methylierung von Noradrenalin und Adrenalin entsteht Normetanephrin und Metanephrin, welche bereits über den Harn ausgeschieden werden können. Der Großteil dieser beiden Stoffe wird allerdings unter anderem durch die Monoaminoxidase weiter zum Endprodukt Vanillinmandelsäure verstoffwechselt^{10,18,35}. Vanillinmandelsäure wird ebenfalls über den Harn ausgeschieden und ist der Hauptmetabolit des Katecholaminstoffwechsels im Urin^{10,18,35}.

Noradrenalin und Adrenalin vermitteln ihre Wirkung durch Bindung an Adrenozeptoren in den Zielorganen^{6,10,18,35}. Die Adrenozeptoren gehören zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und werden in α - und β -Rezeptoren sowie in verschiedene Subtypen innerhalb dieser Untergliederung aufgeteilt. Die Aktivierung der α_1 -Rezeptoren sorgt über die Aktivierung des G_q/G_{11} -Proteins für ein exzitatorisches Signal an den Zielzellen. Eine Bindung an die α_2 -Adrenozeptoren hingegen sorgt über die Aktivierung des G_i/G_o -Proteins für ein inhibitorisches Signal an den Zielzellen^{6,10,18,35}. β -Adrenozeptoren sorgen über die Aktivierung von G_s -Proteinen durch die Stimulation der Adenylatcyclase für ein exzitatorisches Signal an den Zielzellen^{6,10,16}.

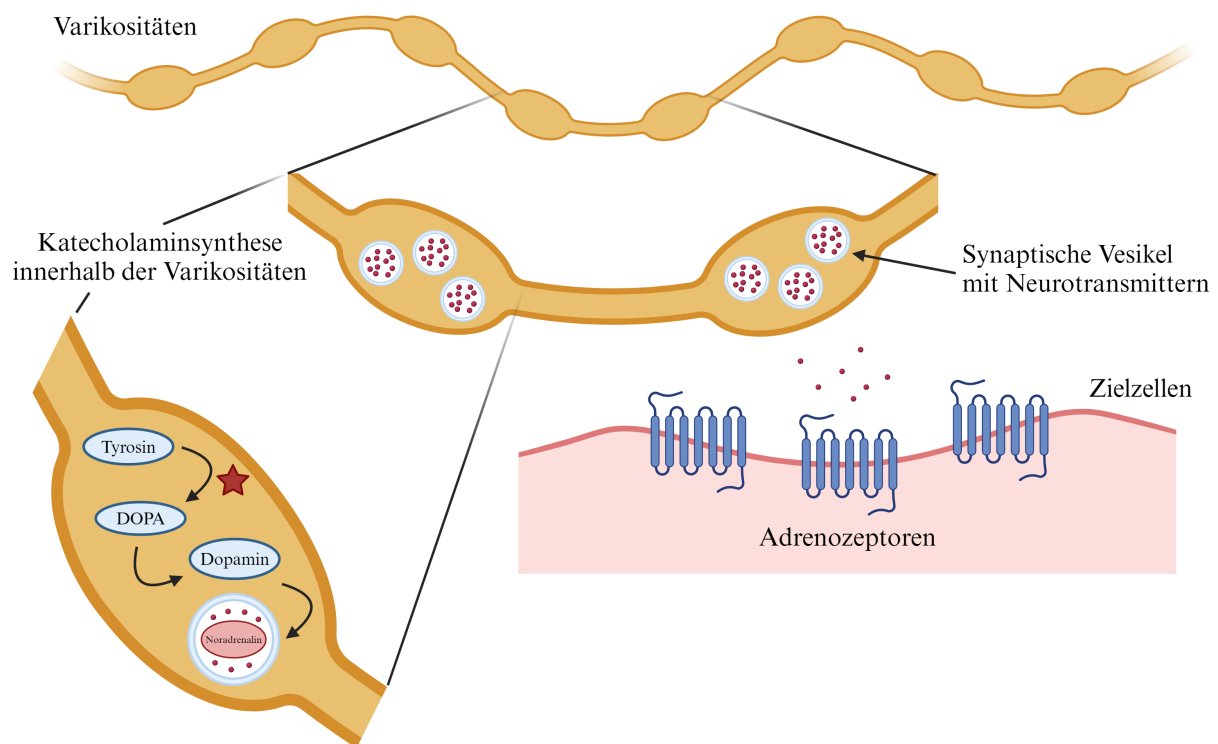


Abbildung 3

Katecholaminsynthese und Signaltransduktion postganglionärer sympathischer Axone

Schematische Darstellung der Varikositäten eines postganglionären Axons und ihrer Interaktion mit den Zielzellen. Innerhalb der Varikositäten findet die Katecholaminsynthese statt. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Katecholaminsynthese durch das Schlüsselenzym Tyrosinhydroxylase ist mit einem roten Stern markiert. Dopamin wird in die synaptischen Vesikel transportiert und dort zu Noradrenalin umgewandelt. Noradrenalin vermittelt seine Wirkung durch Bindung an Adrenozeptoren in den Zielzellen. Die Adrenozeptoren gehören zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (Eigene Abbildung erstellt mit BioRender.com).

2.2 Sympathische Innervation des Herzens

Ursprung der sympathischen kardialen Nervenfasern

Eine erhöhte Aktivität des kardialen sympathischen Nervensystems ist mit einer Vielzahl kardialer Erkrankungen assoziiert^{43,79,88,128,135}. Das Herz und die unmittelbar angrenzenden Strukturen werden hauptsächlich von Neuronen aus den Rückenmarkssegmenten Th1-5 innerviert^{13,135}. Die präganglionären Nervenfasern dieser Neurone werden bilateral im Ganglion cervicale superius und medius, Ganglion stellatum und den paravertebralen Ganglien des oberen Thorax auf postganglionäre Neurone umgeschaltet. Eine genaue Eingrenzung der Ausdehnung postganglionärer Ursprungsneurone ist aufgrund interindividueller Unterschiede nicht möglich^{135,142}. Die postganglionären Nervenfasern der in diesen Ganglien lokalisierten Neurone ziehen gebündelt in Form von kardialen Nerven zum Herzen. Postganglionäre Axone der Neurone, die im Ganglion cervicale superius lokalisiert sind, bilden den Nervus cardiacus cervicalis superior. Die postganglionären Axone der Neurone aus dem Ganglion cervicale medius und dem Ganglion stellatum bilden den Nervus cardiacus cervicalis medius und inferior^{23,135,142}. Die postganglionären Axone der Neurone aus den paravertebralen Ganglien des oberen Thorax bilden die Nervi cardiaci thoracici, die ebenfalls zum Herzen ziehen und sich interindividuell an der sympathischen Innervation des Herzens beteiligen^{23,135,142}. Die kardialen Nerven beider Thoraxhälften verbinden sich im Bereich des Mediastinums und bilden einen kardialen Nervenplexus. Dieser wird unterteilt in einen oberflächlichen Plexus, der sich zwischen dem Truncus pulmonalis und dem Aortenbogen befindet, und einen tiefen Plexus, der sich zwischen der Aorta und der Trachea befindet^{23,135,142}. Obgleich der kardiale Plexus in zwei Anteile unterteilt wird, existieren zwischen diesen Plexus große Netzwerke von Nervenfasern, welche die beiden Anteile miteinander verbinden.

Makroskopische Verteilung sympathischer Nervenfasern innerhalb des Herzens

Aus dem kardialen Plexus entspringen neben verschiedenen kleineren Nervenfasern, die nicht näher bezeichnet werden, auch drei größere Nerven, die zu den Vorhöfen und Ventrikeln ziehen^{62,68,69,135}. Aus dem tiefen Plexus entspringen Nervenfasern, welche den Plexus coronarius sinister bilden. Dieser verläuft entlang der Äste der linken Koronararterie. Die Nervenfasern, die entlang des Ramus interventricularis anterior (*engl.: left anterior descending artery, LAD*) verlaufen, werden als linkskoronarer kardialer Nerv bezeichnet, die Nervenfasern, die entlang des Ramus circumflexus (*engl.: left circumflex artery, LCX*) verlaufen, als linkslateraler kardialer Nerv. Aus dem oberflächlichen Plexus entspringen Nervenfasern, die den Plexus

Einleitung

coronarius dexter bilden und entlang der Arteria coronaria dextra (*engl.: right coronary artery, RCA*) verlaufen. Diese Nervenfasern werden auch als rechtskoronarer kardialer Nerv bezeichnet^{62,68,69,135}. Neben den beiden Plexus entlang der Koronararterien gibt es innerhalb des Herzens fünf weitere typische Lokalisationsorte, an denen intrinsische kardiale Plexus vorkommen. Zu diesen gehört der rechte hintere atriale Plexus, der rechte vordere atriale Plexus, der linke hintere Plexus, der linke vordere atriale Plexus und der mittlere hintere Plexus¹⁴². Die beiden Plexus des rechten Atriums bestehen zu einem großen Anteil aus parasympathischen Nervenfasern und versorgen die Schrittmacherzentren des Herzens^{62,68,69,135}. Die beiden koronaren Plexus, die entlang der Koronararterien zu den Ventrikeln ziehen, bestehen hauptsächlich aus sympathischen Nervenfasern^{68,135} (**Abbildung 4**).

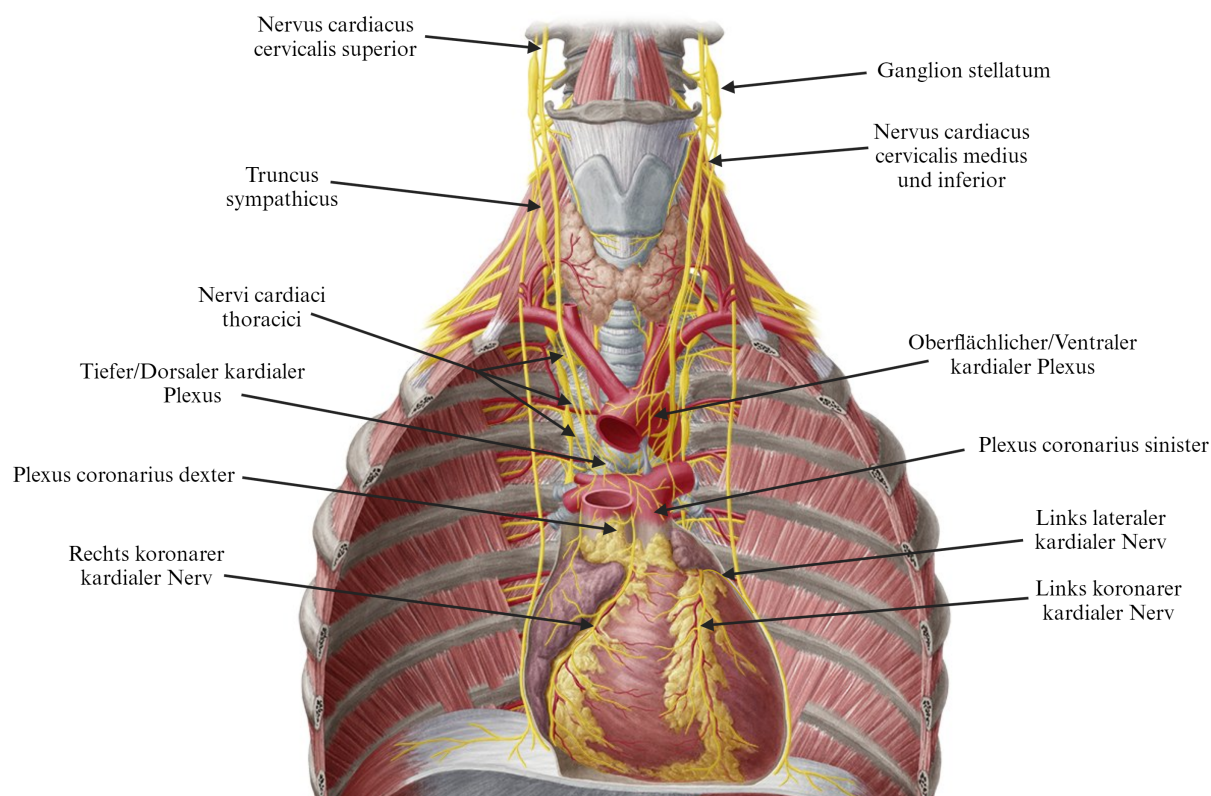


Abbildung 4 *Ursprung und Verlauf sympathischer kardialer Nervenfasern*

Die postganglionären sympathischen Nervenfasern ziehen nach ihrer Umschaltung in den paravertebralen zervikalen und thorakalen Ganglien als kardiale Nerven zum Herzen. Aus den kardialen Plexus entspringen Nerven, die entlang der Koronararterien zu den Ventrikeln ziehen (modifiziert nach⁷³)

Mikroskopische Verteilung sympathischer Nervenfasern entlang der Koronararterien

Obwohl makroskopisch der Verlauf sympathischer Nervenfasern entlang der epikardialen Koronararterien bekannt ist, gibt es wenige Daten zur histologischen Beschreibung der Koronarinnervation. Immunhistochemische Analysen an Koronararterien von Schweinen und Hunden

konnten zeigen, dass die perivaskuläre Innervation aus einem zirkumferentiellen Netzwerk aus Nervenfasern zwischen der Media-Adventitia-Grenze der Arterienwand besteht^{31,57}. Außerdem konnte gezeigt werden, dass sympathische Nervenfasern mit einem Durchmesser von bis zu 200 µm entlang der Koronararterien zu den Ventrikeln verlaufen⁵⁷. Dabei wurden in Studien vier bis sechs solcher Nervenfaserbündel beschrieben, die entlang der LAD und der LCX verlaufen. In diesen Studien nahm entlang des Gefäßverlaufs der Durchmesser sowie die Anzahl der Nervenfaserbündel mit Abnahme des Gefäßdurchmessers ab^{31,57}. Während die Nervenfasern entlang der größeren epikardialen Koronararterien im Bereich der gesamten Adventitia auffindbar waren, befanden sich die Nervenfasern bei kleineren Arterien an der Media-Adventitia Grenze^{31,57}. In immunhistochemischen Untersuchungen von menschlichen Koronararterien konnte gezeigt werden, dass die Bereiche um proximale Arterienäste, die einen Innendurchmesser >0,8 mm aufwiesen, weniger dicht innerviert waren als Bereiche um distale Arterienäste mit einem Innendurchmesser <0,8 mm⁴⁹. In einer Studie an menschlichen Feten konnte beobachtet werden, dass Nervenfasern im epikardialen Fettgewebe parallel entlang ihrer assoziierten Koronararterien verlaufen und spiralförmig um die Koronararterien angeordnet sind^{37,116}. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Nervenfasern der kleineren Koronararterienäste sich entlang des Gefäßverlaufs aufzweigen¹¹⁶. Quantitative Aussagen über die Innervationsdichte der einzelnen Arterien konnten nicht getroffen werden. In einer immunhistochemischen Studie an Hunden konnte beobachtet werden, dass die sympathische Innervationsdichte entlang der LAD, LCX und RCA vergleichbar ist²⁸.

Physiologische Effekte der kardialen Sympathikusaktivierung

Die Fähigkeit des Herzens, den Rhythmus und die Kontraktionsfähigkeit an den wechselnden Bedarf des Körpers in unterschiedlichen Situationen anzupassen, ist ohne die Einflussnahme von humoralen und nervalen Faktoren nicht möglich⁴⁶. In Ruhephasen erfolgt durch das parasympathische Nervensystem eine Anpassung der Herzleistung an einen geringeren Energiebedarf. Demgegenüber bereitet das sympathische Nervensystem die Herzleistung auf anspruchsvolle Situationen mit hohem Energiebedarf des Körpers vor⁴⁶. Die Anpassung der Herzleistung an stressige Situationen erfolgt durch die Einflussnahme des sympathischen Nervensystems auf die kardialen Schrittmacherzentren, auf Kardiomyozyten sowie epikardiale Koronararterien und deren Äste⁴⁶. Dabei werden die meisten Effekte des sympathischen Nervensystems über β_1 -Rezeptoren vermittelt. Zwar kommen auch β_2 -Rezeptoren im menschlichen Herzen vor, diese machen jedoch nur etwa ein Drittel aller β -Rezeptoren am Herzen aus⁸¹. Die Effekte der kardialen Sympathikusaktivierung sind in **Abbildung 5** zusammengefasst. Über die

Einleitung

Beschleunigung der Depolarisation des Sinusknotens und der damit einhergehenden Erhöhung der Herzfrequenz wirkt eine erhöhte sympathische Aktivität im Herzen positiv chronotrop^{46,115,137}. Gleichzeitig wirkt die sympathische Aktivierung des Herzens positiv dromotrop, was zur Erhöhung der Leitungsgeschwindigkeit des kardialen Reizleitungssystems führt^{46,115,137}. Zudem wirkt eine vermehrte sympathische Aktivität am Herzen positiv inotrop, was zu einer Steigerung der myokardialen Kontraktilität führt^{46,115,137}. Die myokardiale Kontraktilität wird durch den zunehmenden Grad der Bindung zwischen den kontraktilen Proteinen Myosin und Aktin vermittelt und hängt von der Konzentration der Calciumionen im Zytosol des Herzmuskels ab. Die Sympathikusaktivierung führt zu einem Anstieg der intrazellulären Calcium-Konzentration und damit zu einer verstärkten myokardialen Kontraktilität sowohl der Vorhöfe als auch der Ventrikel^{46,115,137}. Die koronare Vasomotion wird ebenfalls durch den Einfluss des sympathischen Nervensystems gesteuert^{115,137}. Die Stimulation von α_1 -Rezeptoren in den glatten Muskelzellen der Koronararterien führt zu einer koronaren Vasokonstriktion, während die Stimulation von β_1 -Rezeptoren eine koronare Vasodilatation bewirkt^{115,137}. Kleinere Koronararterien enthalten hauptsächlich β_1 -adrenerge Rezeptoren, während größere, epikardiale Koronararterien vor allem α_1 -adrenerge Rezeptoren aufweisen^{115,137}. Der Effekt der sympathischen Aktivierung manifestiert sich in gesunden epikardialen Koronararterien in einer leichten bis moderaten Vasodilatation sowie einer Erhöhung des koronaren Blutflusses. In atherosklerotisch veränderten Koronararterien geht eine erhöhte sympathische Aktivierung mit einer veränderten Rezeptorregulation und Vasokonstriktion einher¹¹⁵.

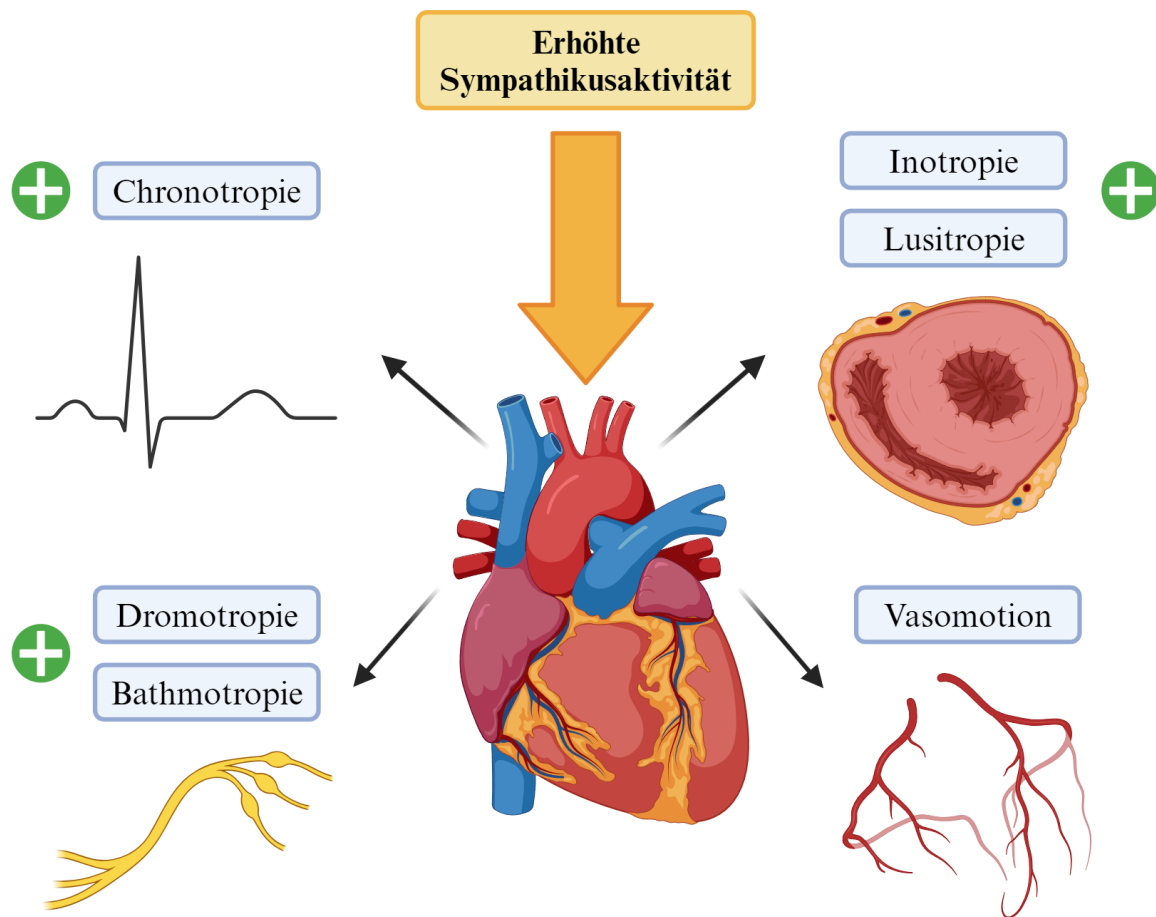


Abbildung 5 *Physiologische Effekte der kardialen Sympathikusaktivierung*
 Eine erhöhte Sympathikusaktivität wirkt am Herzen durch eine Erhöhung der Herzfrequenz positiv chronotrop, durch eine Erhöhung der Kontraktilität und Relaxation positiv inotrop und lusitrop und durch eine Erhöhung der Leitungsgeschwindigkeit und der Herabsetzung der Reizschwelle positiv dromotrop und bathmotrop. Gleichzeitig hat eine erhöhte Sympathikusaktivität Einfluss auf die Vasomotion der Koronararterien im Sinne einer Vasokonstriktion oder Vasodilatation (Eigene Abbildung erstellt mit BioRender.com).

2.3 Beispiele autonomer Dysfunktionen als Ausdruck kardialer Erkrankungen

Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist definiert als ein klinisches Syndrom mit Symptomen oder Zeichen, die auf eine strukturelle bzw. funktionelle Anomalie des Herzens zurückzuführen sind und durch erhöhte natriuretische Peptidwerte oder objektive Hinweise auf eine pulmonale oder systemische Stauung bestätigt werden können^{15,105}. Ungeachtet der Ätiologie wird die strukturelle bzw. funktionelle Anomalie des Herzens im Anfangsstadium der Herzinsuffizienz durch neurohumorale Mechanismen (erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems, Aktivierung des

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) weitestgehend kompensiert, sodass die kardiovaskuläre Homöostase größtenteils aufrechterhalten werden kann^{43,124}. Eine langfristige Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führt jedoch zu Veränderungen der kardialen Strukturen und Funktionen, wodurch die Herzinsuffizienz voranschreitet^{43,124}. Aus pathophysiologischer Sicht stellen die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie die Reduktion der kardialen sympathischen Aktivität potenzielle Ansatzpunkte in der Therapie der Herzinsuffizienz dar.

Die Wirkung einer thorakalen Epiduralanästhesie zur Blockade der kardialen sympathischen Nervenfasern wurde bei 40 Patienten im New York Heart Association (NYHA)-Stadium IV untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder eine optimale medikamentöse Behandlung oder eine optimale medikamentöse Behandlung in Kombination mit einer epiduralen Sympathikusblockade⁵⁰. Die NYHA-Klassifikation teilt Patienten mit Herzinsuffizienz in vier Stadien ein, um die Leistungsfähigkeit zu klassifizieren: Patienten im Stadium I haben keine subjektiven Symptome in Ruhe und unter Belastung, während Patienten im Stadium 4 bereits ausgeprägte Symptome in Ruhe angeben³². Insgesamt verbesserte sich bei 17 von 20 Patienten mit einer thorakalen Epiduralanästhesie plus optimaler medikamentöser Therapie die NYHA-Klasse von IV auf III im Vergleich zu 10 von 20 Kontrollpatienten. Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser der Behandlungsgruppe konnte um $5,3 \pm 3,1$ mm reduziert und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach 30 Tagen um 11 ± 7 % verbessert werden, während in der Kontrollgruppe keine Veränderungen nachgewiesen werden konnten⁵⁰. In einer weiteren kleinen Pilotstudie wurde die Wirkung der Exzision des unteren Drittels des Ganglion stellatum und der thorakalen Ganglien Th3-Th4 bei 10 Patienten der NYHA-Klassen II und III im Vergleich zu fünf Kontrollpatienten mit optimaler medizinischer Versorgung verglichen²². Die Patienten in der Behandlungsgruppe zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung nach 6 Monaten im 6-Minuten-Gehtest und die echokardiographische linksventrikuläre Ejektionsfraktion verbesserte sich auch in dieser Studie von 25 ± 10 % auf 33 ± 8 %²².

Arrhythmien

Eine Überaktivität der sympathischen Nervenfasern am Herzen kann zur Entstehung und Aufrechterhaltung sowohl atrialer als auch ventrikulärer Arrhythmien beitragen^{128,144}. Die Exposition von Herzmuskelzellen gegenüber endogenen oder exogenen Katecholaminen erhöht die Rate der spontanen Depolarisation und führt zu automatisierten Tachyarrhythmien. Unter bestimmten Bedingungen, beispielsweise bei Ischämie oder Elektrolytmangel, kann das Myokard

empfindlicher auf Katecholamine reagieren und vermehrt zu Rhythmusstörungen neigen¹⁰⁶. Durch die uneinheitliche Verteilung der sympathischen Nervenendigungen im Herzen kann es zu einer ungleichmäßigen Verkürzung der Refraktärzeit in einzelnen Bereichen kommen, was wiederum Reentry-Mechanismen zur Folge haben kann, die mögliche Rhythmusstörungen begünstigen können⁸⁷. Pharmakologisch kommt daher unter anderem der Wirkstoffklasse der Betablocker eine wichtige Rolle zu, die über eine Blockade der β -Rezeptoren zu einer Dämpfung der arrhythmogenen Wirkung einer erhöhten sympathischen Aktivität beitragen kann⁸⁷. Bei rezidivierenden ventrikulären Tachykardien sowie rezidivierenden Schockabgaben bei bereits implantiertem Kardioverter-Defibrillator (ICD) stellen die Eskalation der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie sowie Katheterablationsverfahren die Therapie der Wahl zur Etablierung einer dauerhaften Rhythmuskontrolle dar⁹. Die Neuromodulation entwickelt sich zunehmend zu einer Therapiealternative in diesem Patientenkollektiv^{54,86}. Tierexperimentelle Versuche sowie Fallserien von Patienten konnten bereits die Wirksamkeit der thorakalen Epiduralanästhesie, der kardialen Sympathikusdenervation sowie der Rückenmarkstimulation zur Terminierung therapierefraktärer Arrhythmien bestätigen^{2,14,60,82,97,108,110}. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit bestehender Kardiomyopathie und rezidivierenden ventrikulären Tachykardien oder elektrischem Sturm (≥ 3 Episoden ventrikulärer Tachykardien innerhalb von 24 Stunden) ohne Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie eine linksseitige oder bilaterale chirurgische Sympathektomie zu einer effektiven Terminierung führt. Dabei wurden nahezu die gesamte untere Hälfte des Ganglion stellatum und die paravertebralen Ganglien T2-T4 entfernt⁸⁶.

Myokardinfarkt mit nicht-obstruktiven Koronararterien (MINOCA)

Als Myokardinfarkt mit nicht-obstruktiven Koronararterien (MINOCA, engl.: *myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*) wird eine Konstellation aus typischen klinischen Beschwerden eines akuten Myokardinfarkts, laborchemisch erhöhten Troponin-Werten und nicht-obstruktiven Koronararterien ($< 50\%$ Stenose in einer der Koronararterien) in der Koronarangiographie bezeichnet¹⁹. Die Prävalenz des MINOCA variiert in Studien zwischen 1-14 % der Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die sich einer Koronarangiographie unterziehen¹⁹. Unter den zahlreichen Ursachen eines MINOCA ist insbesondere eine autonome Dysbalance in Form einer gesteigerten Sympathikusaktivität von Bedeutung⁸⁸. Dabei kommt es zu Koronarspasmen, die als diffuse oder fokale Vasokonstriktionen der Koronararterien definiert werden und zu einer transienten Ischämie des Myokards führen können^{34,138}. In Studien an Patienten mit refraktären Koronarspasmen trotz optimaler medikamentöser Therapie konnte

gezeigt werden, dass durch eine thorakoskopisch durchgeführte Sympathektomie des Grenzstrangs im Bereich postganglionärer, das Herz innervierender Neurone (Th1-Th5) refraktäre Koronarspasmen erfolgreich terminiert werden konnten^{78,139}.

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Die koronare Herzkrankheit (KHK) wird als Manifestation der Atherosklerose an den epikardialen Koronararterien durch subendotheliale Plaquebildung definiert⁵¹. Aufgrund der Lumenengung und der dadurch einhergehenden Minderdurchblutung der nachfolgenden Abschnitte des Herzens kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoff- sowie Nährstoffbedarf und Sauerstoff- sowie Nährstoffangebot⁸⁵. Neben verschiedenen nicht-modifizierbaren und modifizierbaren Risikofaktoren, wie beispielsweise dem Geschlecht, dem Alter, einem hohen Nikotinkonsum oder Fettleibigkeit, die zur Entstehung und Aufrechterhaltung einer KHK beitragen, ist auch eine erhöhte sympathische Aktivität mit der Entstehung und der Aufrechterhaltung der KHK assoziiert¹³³. Wie bereits oben beschrieben, werden die sympathischen Effekte auf die Vasomotion der Koronararterien über adrenerge Rezeptoren der glatten Muskelzellen vermittelt^{115,137}. Die Modulation von α - und β -Rezeptoren zeigt sowohl in Tiermodellen als auch in klinischen Studien positive Effekte auf das Fortschreiten der Atherosklerose der Koronararterien, unabhängig von möglicherweise gleichzeitig resultierenden Blutdrucksenkungen^{121,133}. So konnte gezeigt werden, dass durch die Blockade der β_1 -Rezeptoren der Koronararterien das Fortschreiten der koronaren Herzkrankheit durch verschiedene anti-atherosklerotische Mechanismen, wie antiinflammatorische Effekte, Reduktion der Oxidation von LDL-Partikeln (*engl.: low density lipoprotein*), Verhinderung von oxidativem Stress und Verbesserung der Endothelfunktion, verlangsamt werden kann^{114,121,126}. Entgegen der früheren Annahme, dass β -Blocker aufgrund einer Erhöhung der Lipoproteine nicht zur Therapie der Atherosklerose geeignet seien, zeigten präklinische Studien keinen negativen Effekt einer β -Blocker-Therapie auf die Lipoproteine^{53,114,121,126,133}.

2.4 Beispiele autonomer Modulationsmöglichkeiten des Herzens

Mechanistische Ansätze

Aktuelle Modulationsmöglichkeiten des kardialen autonomen Nervensystems zielen darauf ab, die sympathische Aktivität zu reduzieren oder die parasympathische Aktivität zu erhöhen²⁰. Dabei kann zwischen pharmakologischen und technischen Interventionen zur Modulation des

autonomen Nervensystems unterschieden werden. Die folgende Auflistung der bestehenden Möglichkeiten konzentriert sich auf die technischen Modulationsmöglichkeiten.

Thorakale Epiduralanästhesie

Eine Möglichkeit zur Unterbrechung der sympathischen Stimulation des Herzens ist die thorakale Epiduralanästhesie²⁰. Durch die Injektion von Anästhetika in den oberen thorakalen Epiduralraum (C8-T4) blockiert die thorakale Epiduralanästhesie die postganglionären Nervenfasern der Neurone, die zur sympathischen Innervation des Herzens beitragen. Dadurch wird die Weiterleitung des sympathischen Signals zum Herzen unterbrochen²⁰. Dieses Verfahren wird bereits erfolgreich zur Therapie von refraktären ventrikulären Arrhythmien eingesetzt^{14,90}. Nachteilig an diesem Verfahren ist zu nennen, dass die Effektivität der Prozedur nicht überprüft werden kann. Bezüglich der möglichen ungewollten hämodynamischen Auswirkungen konnte gezeigt werden, dass die thorakale Epiduralanästhesie auch bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion die belastungsinduzierte Zunahme der Herzfunktion nicht signifikant verringert und kaum Auswirkungen auf die hämodynamische Funktion hat^{30,136}.

Renale Denervation (RDN)

Eine weitere Möglichkeit zur Reduktion der sympathischen Aktivität ist die renale Denervation (RDN)²⁰. Die RDN wurde ursprünglich zur Behandlung der therapieresistenten arteriellen Hypertonie eingeführt und ihre blutdrucksenkende Wirkung wurde durch mehrere randomisierte, scheinkontrollierte klinische Studien bestätigt^{5,12,36,66,83}. Im Rahmen dieses Verfahrens ist es möglich, mit verschiedenen Kathetersystemen und verschiedenen Ablationstechniken (mittels Radiofrequenz, Ultraschall oder chemisch durch Injektion von neurolytischen Wirkstoffen) eine Ablation der afferenten und efferenten Nervenfasern entlang der Arteriae renales durchzuführen^{4,83,84}. Die RDN wird gegenwärtig als potenzieller zusätzlicher therapeutischer Ansatz für Erkrankungen untersucht, die neben der arteriellen Hypertonie mit einer erhöhten Aktivität des sympathischen Nervensystems assoziiert sind⁷. Bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und unkontrollierter Hypertonie konnte bereits gezeigt werden, dass die RDN in Kombination mit einer Pulmonalvenenisolation das Wiederauftreten von Vorhofflimmern im Vergleich zur alleinigen Pulmonalvenenisolation verringerte^{101,117}. In Fallserien konnte mittels RDN das Auftreten ventrikulärer Tachykardien reduziert werden⁵². In mehreren Herzinsuffizienz-Tiermodellen konnte die RDN eine Verbesserung der autonomen Balance, eine Verringerung der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie eine Reduktion der kardialen Umbauprozesse erzielen^{102,113,131}.

Kardiale Sympathikusdenervation

Die kardiale Sympathikusdenervation wird als minimal-invasives Verfahren oder als thorakoskopische Operation durchgeführt, in der sowohl afferente als auch efferente Nervenfasern des Herzens durch eine Durchtrennung des sympathischen Grenzstrangs in Höhe von Th1-Th4 unterbrochen werden^{20,59,109}. In mehreren multizentrischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine linksseitige kardiale Sympathikusdenervation, welche durch eine Durchtrennung des linksseitigen Grenzstrangs auf entsprechender Höhe bei Patienten mit Long-QT-Syndrom und katecholaminerger polymorpher ventrikulärer Tachykardie durchgeführt wurde, zu einer signifikanten Reduktion der Symptomlast, des Auftretens von Synkopen und Herzstillständen führte^{40,111}. Eine Single-Center-Studie, in der 41 Patienten mit ventrikulärem Sturm nach kardialer Sympathikusdenervation untersucht wurden, zeigte eine >80 %ige Reduktion des ICD-Schocks und ein ICD-schockfreies Überleben von 48 % nach einem Jahr¹²⁷. In einer Übersichtsarbeit wurden die Nebenwirkungen der kardialen Sympathikusdenervation systematisch untersucht¹¹². Hierbei zeigte sich, dass bei 9 % der Eingriffe Hypotonien, bei 5 % peri- oder postinterventionell ein Pneumothorax und bei 3 % der Patienten aufgrund der Durchtrennung sympathischer Nervenfasern oberhalb von Th1 ein Horner-Syndrom auftraten. Zudem kam es bei 3 % der Patienten postinterventionell zu einer Hyperhidrosis¹¹². Ferner wird die kardiale Sympathikusdenervation auch als zusätzliche Therapieoption bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz diskutiert⁴¹.

Stellatumblockade

Im Gegensatz zur invasiven kardialen Sympathikusdenervation, die mit einer dauerhaften Unterbrechung der sympathischen Nervenfasern zum Herzen einhergeht, besteht mit der Stellatumblockade die Möglichkeit einer passageren Unterbrechung der kardialen sympathischen Innervation²⁰. Bei einer Stellatumblockade wird ultraschallgestützt oder in Landmarkentechnik ein Lokalanästhetikum um das Ganglion stellatum injiziert⁹⁴. Dabei wird die Erregungsweiterleitung postganglionärer Neurone, die das Herz innervieren, gehemmt. Retrospektive Studien mit kleinen Patientenzahlen haben die Sicherheit und Wirksamkeit der Stellatumblockade bei der Reduktion des Auftretens von ventrikulären Arrhythmien innerhalb von 48 Stunden nach Injektion zeigen können^{44,122}. Zu den möglichen Komplikationen gehörten Hämatome am Hals, vorübergehende Heiserkeit (verursacht durch die Blockade des Nervus laryngeus recurrens) oder eine systemische Toxizität des Lokalanästhetikums^{44,122}. Zur akuten Behandlung des ventrikulären Sturms konnte gezeigt werden, dass die kontinuierliche Infusion

von Lokalanästhetika bei einer Ganglion stellatum Blockade wirksamer ist als eine einzelne Injektion¹⁰⁴.

Subkutane Nervenstimulation

In einem tierexperimentellen Modell an Hunden konnte gezeigt werden, dass die subkutane sympathische Nervenaktivität im Bereich des Halses und des oberen Thorax mit der sympathischen Aktivität des Ganglion stellatum korreliert⁶⁴. In einer nachfolgenden Studie am Hundemodell konnte demonstriert werden, dass die Stimulation des subkutanen linken lateralen Thoraxnervs über einen Zeitraum von zwei Wochen eine signifikante Modifikation des Ganglion stellatum mit einer Unterdrückung von atrialen Tachykardien zur Folge hatte¹⁴⁰. Zusätzlich konnte eine Verringerung der Vorhoffibrose bei persistierendem Vorhofflimmern erzielt werden^{75,141}. Aktuell wird eine prospektive, randomisierte klinische Studie (NCT04529941) an Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern durchgeführt, um die Hypothese zu überprüfen, ob eine subkutane Nervenstimulation die Symptomlast von Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu einer konventionellen Therapie reduzieren kann²⁰.

Rückenmarkstimulation

Bei der Rückenmarkstimulation werden Elektroden in den Epiduralraum des Rückenmarks der oberen thorakalen Segmente eingebracht, wodurch die Reizweiterleitung der sympathischen präganglionären Neurone, die das Herz innervieren, unterbrochen wird^{3,33,130}. Dies resultiert in einer verringerten sympathischen Aktivität am Herzen^{3,33}. In präklinischen Herzinsuffizienz-Tiermodellen konnte bereits eine antiarrhythmische Wirkung dieses Verfahrens nachgewiesen werden^{80,82,132}. Zwei randomisierte klinische Studien, die sich mit der Sicherheit und Effektivität der Rückenmarkstimulation bei Patienten mit Herzinsuffizienz beschäftigten, zeigten allerdings widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich des klinischen Nutzens. Im Rahmen der SCS HEART-Studie konnte eine signifikante Reduktion der Symptomlast der Patienten in Form des NYHA-Stadiums sowie eine signifikante Steigerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion beobachtet werden^{1,125}. Demgegenüber konnte die DEFEAT-HF-Studie keine signifikante Steigerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion zeigen^{1,145}. Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass weitere Studien erforderlich sind, um die hier beschriebene Methode der autonomen Modulation besser zu verstehen und ihre Anwendung zu optimieren.

Potenzielle Zielstrukturen zur autonomen Modulation

Neben den bereits oben erwähnten Verfahren existieren bereits Modifikationsmöglichkeiten, die sich zwar in Tiermodellen als wirksam erwiesen haben, jedoch noch nicht in klinischen Studien getestet wurden. Zu den genannten Verfahren zählt unter anderem die Ablation des Ganglion aorticorenale, welche additive Effekte zu einer RDN erzielen soll²⁰. Zudem wurde eine modifizierte kardiale Sympathikusdenervation entwickelt, bei der auf eine Durchtrennung des Ganglion stellatum verzichtet wird²⁰. Dadurch kann die Operationszeit reduziert und das Risiko von peri- und postoperativen Komplikationen bei Patienten mit eingeschränktem kardiopulmonalem Status gesenkt werden.

3 Zielsetzung und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Trotz der außerordentlichen Bedeutung des autonomen Nervensystems sowohl in physiologischen Anpassungsvorgängen als auch in pathophysiologischen Veränderungen des Herzens beschränkt sich die aktuelle Datenlage nahezu ausschließlich auf die Beschreibung der intrathorakalen Ausbreitung der kardialen sympathischen Nervenfasern^{62,68,69,135}. Eine erhöhte sympathische Aktivität wird mit verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht und Modulationsmöglichkeiten postganglionärer sympathischer Nervenfasern konnten erfolgreich zur Behandlung bestimmter kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden^{20,43,79,88,128,135}. Aufgrund der Tatsache, dass die sympathischen Nervenfasern entlang der Koronararterien zu ihren kardialen Zielstrukturen verlaufen, kann ein detailliertes Verständnis dieser Innervationsmuster wichtige pathophysiologische Informationen liefern. Zudem beschränken sich die bisherigen Modulationsmöglichkeiten der kardialen sympathischen Aktivität auf invasive Maßnahmen, deren Zielstrukturen zwar intrathorakal, aber extrakardial liegen und die somit potenziell die sympathische Innervation anderer Organe mit unerwünschten Nebeneffekten beeinträchtigen können¹⁰⁷. Die Verteilung und Charakterisierung der Nervenfasern, die die Koronararterien umgeben, ist beim Menschen nicht ausreichend untersucht worden und gezielte Modulationsmöglichkeiten der kardialen sympathischen Nervenfasern konnten bisher noch nicht beschrieben werden.

Die vorliegende Studie hat zum Ziel, die periarterielle Innervation in menschlichen epikardialen Koronararterien quantitativ zu untersuchen und zwischen den einzelnen Koronararterien zu vergleichen. Ein weiteres Ziel ist es, die gewonnenen Ergebnisse in einem translationalen Ansatz zu diskutieren und hinsichtlich eines potenziellen neuartigen therapeutischen Nutzens zu übertragen. Unsere Hypothese ist, dass die detaillierte Kenntnis der koronaren Innervation neben pathophysiologischer Überlegungen zur Entwicklung gezielter autonomer Modulationstechniken der linken und/oder der rechten Herzhälfte beitragen kann, die über die totale Sympathektomie hinausgehen.

4 Material und Methoden

4.1 Zusammenfassung der Methodik

Zur Analyse der autonomen Innervation der Koronargefäße wurden 28 Herzen von Körperspendern entnommen und untersucht. Entlang des Gefäßverlaufs wurden Gewebeproben der A. coronaria sinistra (engl.: *left main coronary artery*, LMCA), des Ramus interventricularis anterior (engl.: *left anterior descending artery*, LAD), des Ramus circumflexus (engl.: *left circumflex artery*, LCX) und der A. coronaria dextra (engl.: *right coronary artery*, RCA) mit angrenzendem epikardialem Fettgewebe exzidiert. Histologische Schnittpräparate und Immunfluoreszenzfärbungen der entsprechenden Proben wurden angefertigt. Diese wurden verwendet, um die periarteriellen Nervenfasern mittels einer digitalen Software quantitativ zu analysieren. Eine schematische Zusammenfassung der Methodik ist in **Abbildung 6** dargestellt.

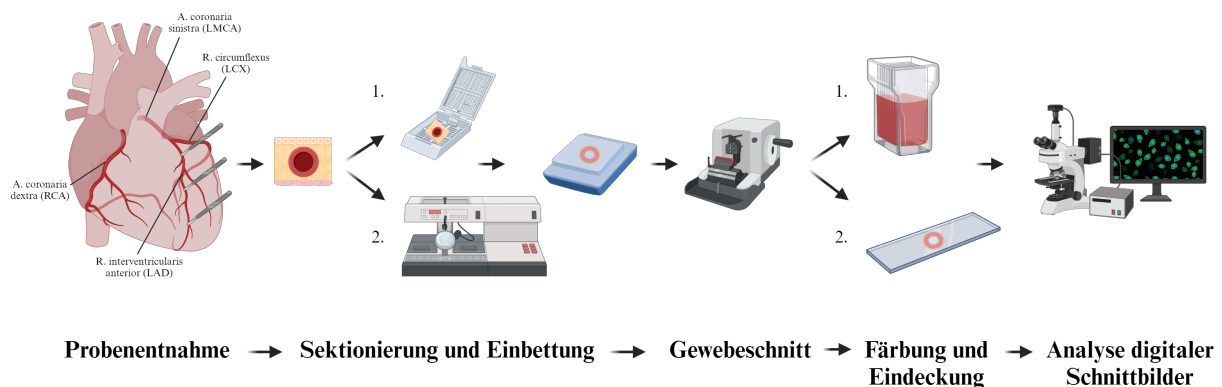


Abbildung 6

Schematische Zusammenfassung der Probenverarbeitung

Darstellung der Probenverarbeitung ab der Entnahme der Koronararterienproben bis zur histologischen Analyse der gefärbten Schnittpräparate (Eigene Abbildung erstellt mit BioRender.com).

4.2 Probenentnahme aus Körperspendern

Alle Spender haben zu Lebzeiten ihre Einwilligung zur Körperspende am Anatomischem Institut der Universität des Saarlandes in Homburg erteilt. Die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes hat der Studie zugestimmt (Votum Nr. 162/20). Die Entnahme der Herzen erfolgte an bereits fixierten Körperspendern. Die Fixierung von Körperspendern dient der Erhaltung der Organstrukturen, der Erhaltung der natürlichen Konsistenz des menschlichen Gewebes und der Verhinderung von Verwesungsprozessen. Dadurch wird gewährleistet, dass die Körperspender nach ihrem Tod für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden können. Bei der Fixierung wird zwischen Perfusions- und Immersionsfixierung unterschieden. Im ersten

Schritt erfolgte zunächst die Perfusionsfixierung, bei der durch Punktion der A. femoralis die Fixationslösung mittels einer Pumpe in das arterielle Gefäßsystem des Körperspenders injiziert wird. Im zweiten Schritt erfolgte die Immersionsfixierung in einer Wanne mit Fixationslösungen, um eine zusätzliche Konservierung von außen zu gewährleisten. Im Rahmen dieser Studie wurden vier Körperspender mit einer Formalin-Fixierung und 24 Körperspender mit einer Nitritpökelsalz-Ethanol-Polyethylenglykol-Fixierung eingeschlossen. Die Nitritpökelsalz-Ethanol-Polyethylenglykol-Fixierung nach Weigner und die Formalin-Fixierung nach Basler wurden nach Eintreffen der Körperspender im Anatomischen Institut der Universität des Saarlandes durch Mitarbeiter der Prosektur durchgeführt. Nitritpökelsalz-Ethanol-Polyethylenglykol-fixierte Körperspender weisen eine Organmorphologie und -struktur auf, die dem vitalen Gewebe sehr ähnlich ist⁶¹. Formalin-fixierte Körperspender weisen im Gegensatz zu Nitritpökelsalz-Ethanol-Polyethylenglykol-fixierten Körperspendern eine längere Konservierungsdauer auf, allerdings ist eine etwas stärkere Konsistenzveränderung der Körperstrukturen festzustellen⁷². Die Formalin-Fixierungen werden im Anatomischen Institut der Universität des Saarlandes jedoch insbesondere zu Lehrzwecken eingesetzt, sodass in dieser Studie auch vier Körperspender untersucht wurden, die rein mit Formalin fixiert waren.

Entnahme der Herzen

Um eine hohe interindividuelle Vergleichbarkeit der Proben zu gewährleisten, wurde die Entnahme bei jedem Körperspender standardisiert und nach einem einheitlichen Schema durchgeführt. Im Folgenden werden die einzelnen Schritte des systematischen Entnahmeprozesses exemplarisch anhand von Abbildungen dargestellt. Die Entnahme der Koronararterienproben erfolgte in den Präparationsräumen des Anatomischen Instituts der Universität des Saarlandes in Homburg.

Die Präparation der Körperspender erfolgte in Rückenlage auf einem Präpariertisch. Bei der Lagerung wurde darauf geachtet, dass die Schultern und Arme symmetrisch positioniert wurden. Körperregionen, aus denen keine Proben entnommen wurden, wurden abgedeckt (**Abbildung 7A**). Zur Eröffnung des Thorax wurde mittels eines Skalpells ein medianer Hautschnitt oberhalb der Incisura jugularis bis unterhalb des Processus xiphoideus durchgeführt (**Abbildung 7B**). Dabei wurde sowohl die Kutis als auch die Subkutis durchtrennt. Zur Abschätzung der Inzisionstiefe wurde das Skalpell bis auf die Oberfläche des Sternums vorgeschoben.

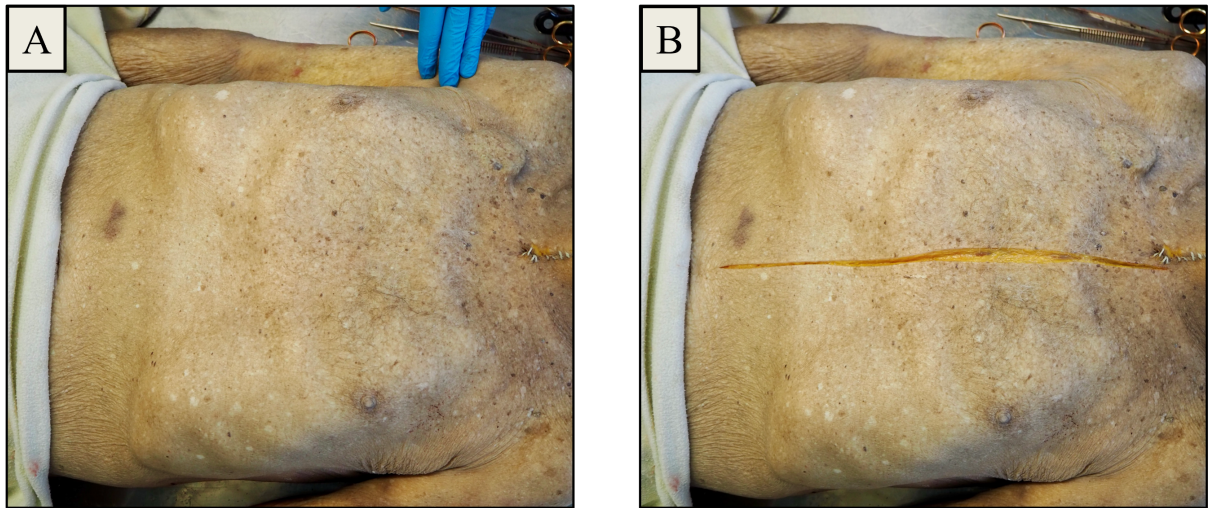


Abbildung 7 *Lagerung der Körperspender und Hautschnittführung*
Exemplarisches Beispiel der Lagerung eines Körperspenders auf dem Präpariertisch (A) sowie der Hautinzision zur Eröffnung des Thorax (B).

Anschließend wurde die Haut an den Rändern des Hautschnittes mit einer chirurgischen Pinzette angehoben und das subkutane Fettgewebe beidseits nach lateral sowohl stumpf als auch spitz präpariert. Dadurch konnte die Haut mobilisiert und nach lateral abgelöst werden, was einen besseren Zugang zu den darunterliegenden thorakalen Strukturen ermöglichte (**Abbildung 8A**). Unter Zuhilfenahme einer Knochenzange erfolgte nach Durchtrennung der Gelenkkapsel die Exartikulation des Manubrium sterni an der Articulatio sternoclavicularis (**Abbildung 8B**).

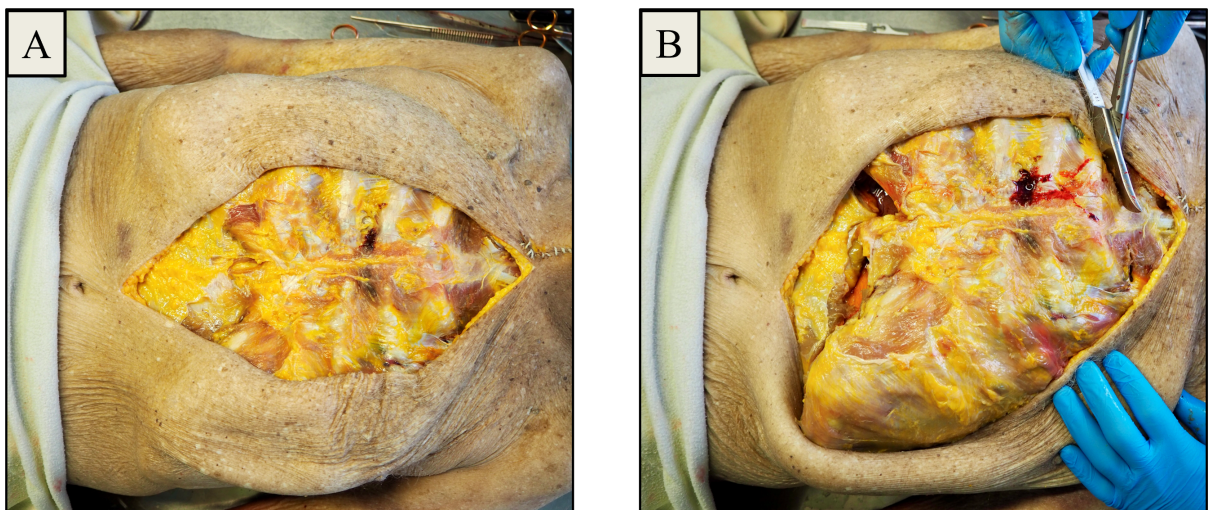


Abbildung 8 *Freipräparation oberflächlicher thorakaler Strukturen*
Erweiterung der Hautinzision und Ablösung des subkutanen Fettgewebes vom Thorax (A). Exartikulation des Manubrium sterni an der Articulatio sternoclavicularis (B).

Zur Eröffnung des Thorax wurden die Rippen beidseits nahe der Knochen-Knorpel-Grenze mit einem Knorpelmesser durchtrennt (**Abbildung 9A**). Kaudal wurden die Ansätze der Pars costalis und der Pars sternalis des Zwerchfells vom Thorax entfernt. Im Anschluss wurde das Sternum vom Mediastinalgewebe und Thymusfettkörper gelöst, sodass Sternum und Rippen en bloc vom Thorax entfernt werden konnten (**Abbildung 9B**).

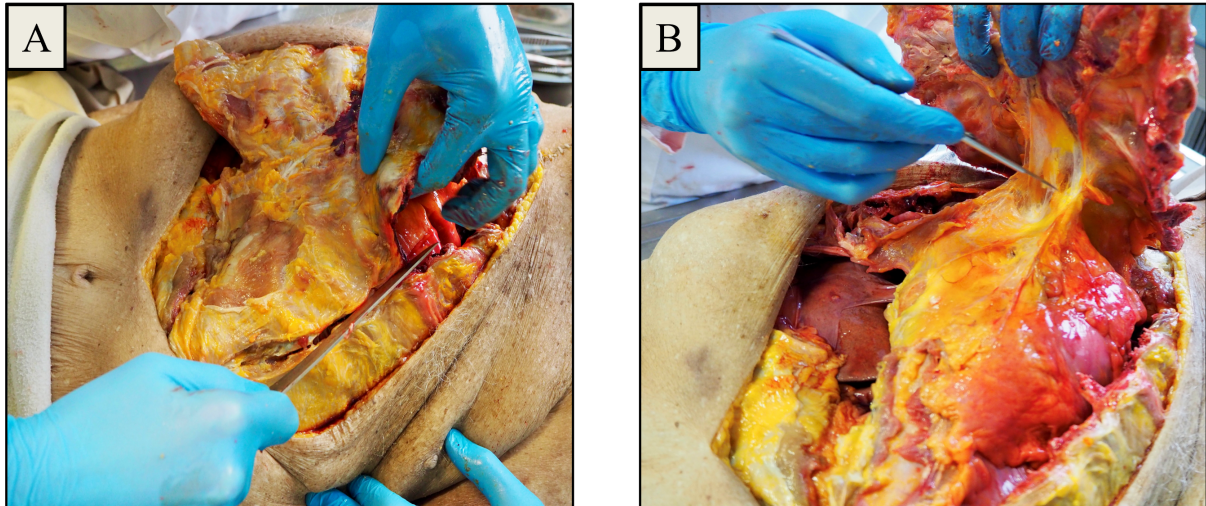


Abbildung 9 *Eröffnung des Thorax und Entfernung des Sternums und der Rippen*
Eröffnung des Thorax nahe der Knochen-Knorpel-Grenze der Rippen (**A**). Ablösung des Sternums von mediastinalen Strukturen und Entfernung des Sternums mit den Rippen (**B**).

Die Aufsicht auf den geöffneten Thorax nach Entfernung des Sternums und der Rippen ist in **Abbildung 10A** dargestellt. Um den Zugang zum Herzen zu erleichtern, wurde zunächst die Lunge mobilisiert und der Lungenhilus am Übergang von der Pleura visceralis zur Pleura parietalis aufgesucht (**Abbildung 10B**).

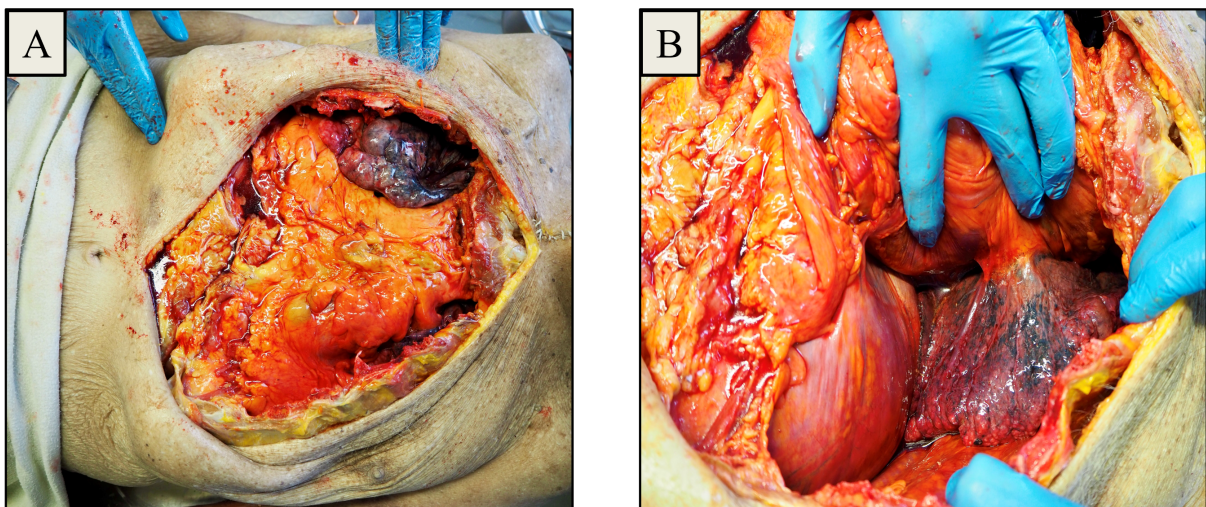


Abbildung 10 *Blick auf den eröffneten Thorax und Darstellung des Lungenhilus*
Aufsicht auf den geöffneten Thorax nach Entfernung des Sternums und der Rippen (**A**). Darstellung des Lungenhilus vor Entnahme der Lungenflügel (**B**).

Nach Durchtrennung der Arteria pulmonalis, der Venae pulmonalis und des Bronchus principalis am Lungenhilus beider Lungenflügel wurden die Lungenflügel aus dem Thorax entfernt, um den Zugang zum Herzen zu erleichtern (**Abbildung 11A**). Anschließend wurde die Cavitas pericardii durch eine Y-förmige Inzision des Perikards eröffnet (**Abbildung 11B**).

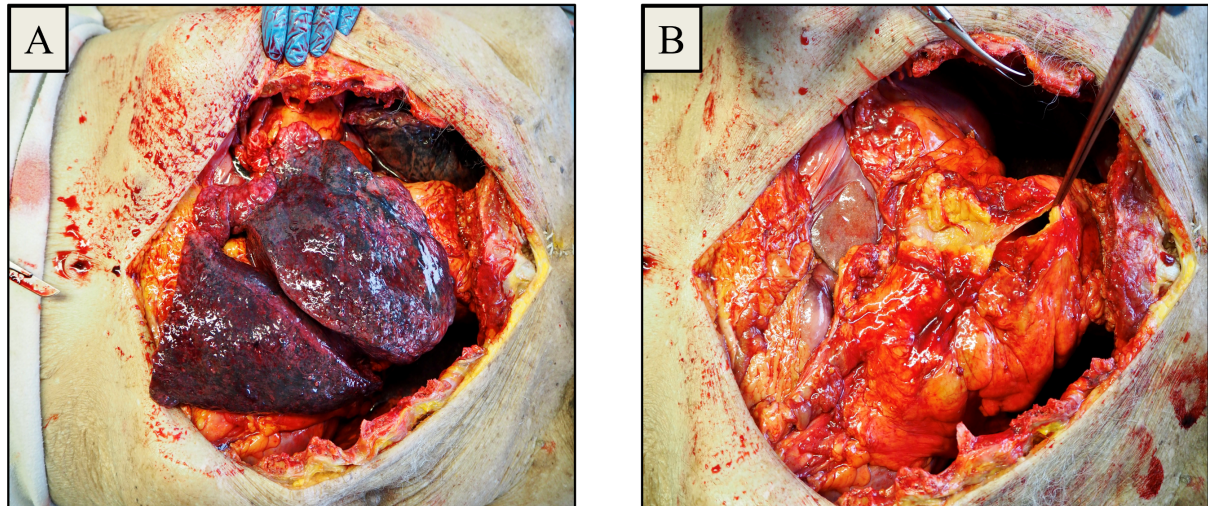


Abbildung 11 *Entnahme der Lungenflügel und Eröffnung des Perikards*
Entnahme beider Lungenflügel aus dem Thorax (**A**) und Eröffnung der Cavitas pericardii durch Inzision des Perikards (**B**).

Der Perikardschnitt wurde erweitert und die Herzspitze aus der Cavitas pericardii mobilisiert (**Abbildung 12A**). Schließlich konnte das Herz nach Durchtrennung der Aorta ascendens am sinutubulären Übergang, des Truncus pulmonalis und der Vena cava superior und inferior zur weiteren Präparation aus dem Thorax entfernt werden (**Abbildung 12B**).

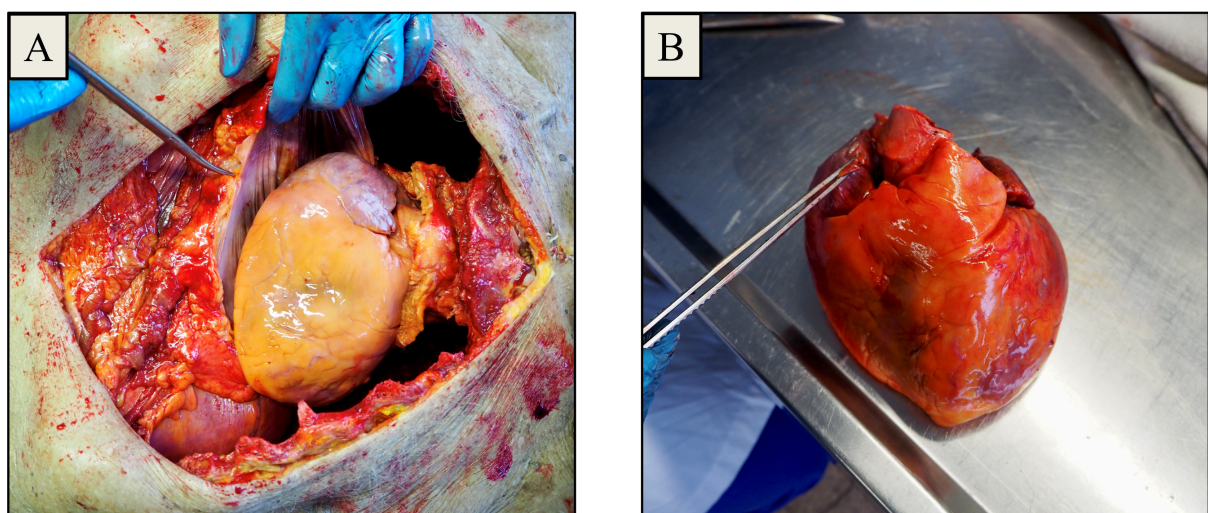


Abbildung 12 *Freilegung und Entnahme des Herzens*
Eröffnung der Cavitas pericardii (**A**) sowie vollständige Entnahme des Herzens aus dem Thorax (**B**).

Entnahme der Koronararterienproben

Nach der Entnahme des Herzens wurden die Ostien der RCA und der LMCA sondiert, um den Verlauf der Koronararterien in den Fällen verfolgen zu können, in denen diese makroskopisch schwer zu erkennen waren. Anschließend wurden aus jedem entnommenen Herzen drei Proben aus der LAD und der RCA (jeweils proximal, mittig und distal), zwei Proben aus der LCX (proximal und distal) und eine Probe aus der LMCA entlang des Gefäßverlaufs exzidiert (**Abbildung 13**). Die Exzision der Koronararterien erfolgte, wie bereits bei der Entnahme der Herzen aus den Körperspendern, standardisiert und nach einem einheitlichen Schema. Die zur Orientierung genutzten Landmarken sind in **Tabelle 1** beschrieben. Ein repräsentatives Beispiel der proximalen, mittleren und distalen Entnahmestelle der RCA ist in **Abbildung 14** dargestellt. Vorarbeiten der Arbeitsgruppe für Bluthochdruck und Neuromodulation der Klinik für Kardiologie haben im Zusammenhang mit der renalen Denervation an Nierenarterien gezeigt, dass perivaskuläre Nerven überwiegend im umgebenden Fettgewebe verlaufen¹¹⁸. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden die Koronararterienproben mit angrenzendem epikardialen Fettgewebe entnommen, um eine möglichst hohe Anzahl an Nerven zu erhalten.

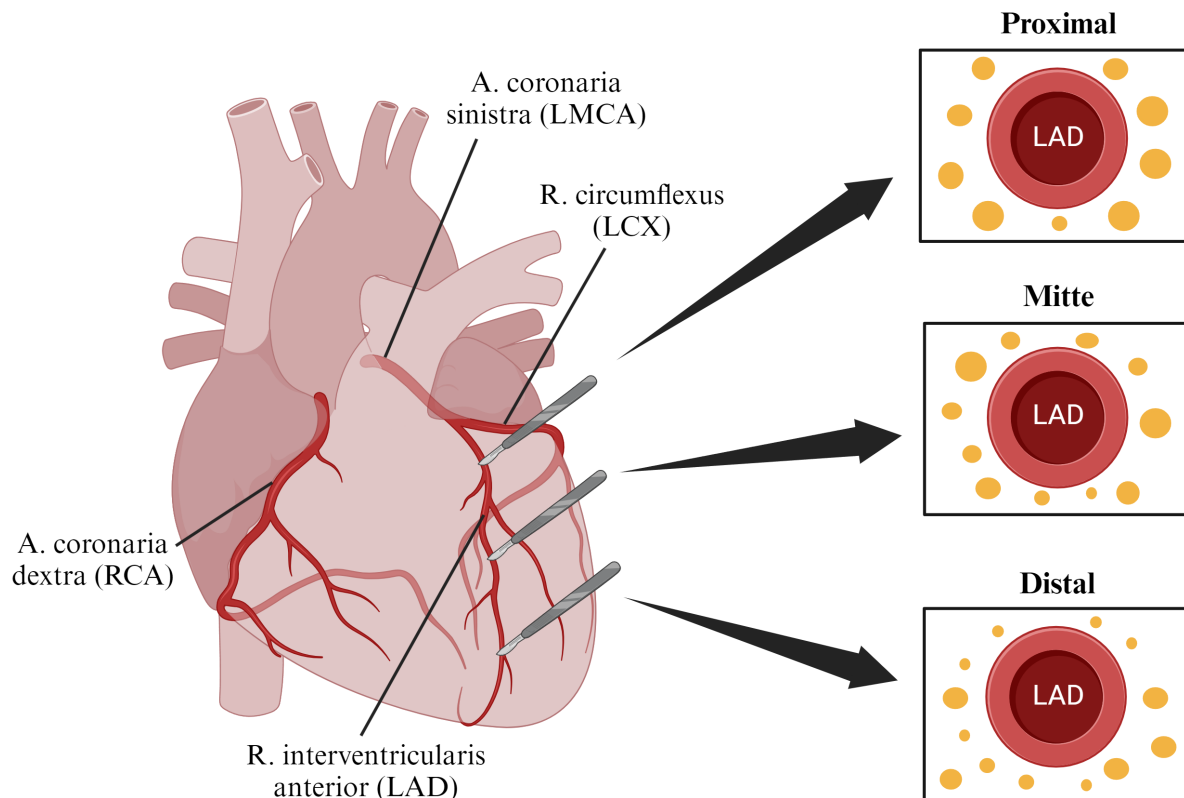


Abbildung 13 *Entnahme von Koronararterienproben entlang des Gefäßverlaufs*
Schematische Darstellung der Exzision von Koronararterienproben entlang des Gefäßverlaufs. Beispielfhaft dargestellt ist dieser Prozess an der LAD (Eigene Abbildung erstellt mit BioRender.com).

Tabelle 1 Landmarken für die Entnahme der Koronararterienproben

Landmarken für die Entnahme der Koronararterienproben		
LMCA		Segment unmittelbar nach dem Abgang der LMCA aus der Aorta
LAD	<i>Proximal</i>	Segment unmittelbar nach dem Abgang der LAD aus der LMCA
	<i>Distal</i>	Segment der LAD im Bereich der Apex cordis
	<i>Mitte</i>	Segment auf halber Strecke zwischen der proximalen und distalen LAD
LCX	<i>Proximal</i>	Segment unmittelbar nach dem Abgang der LCX aus der LMCA
	<i>Distal</i>	Segment distal der Basis des linken Herzhofs
RCA	<i>Proximal</i>	Segment unmittelbar nach dem Abgang der RCA aus der Aorta
	<i>Mitte</i>	Segment nach Passieren der Basis des rechten Vorhofs
	<i>Distal</i>	Segment nach Übergang in die posterioren Anteile des Septum interventriculare

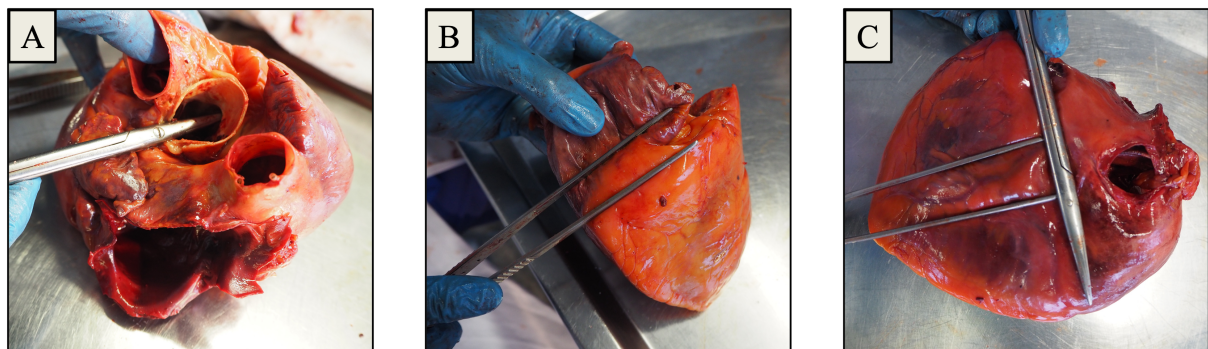


Abbildung 14 Landmarken zur Entnahme von Proben der RCA
 Exzision des proximalen Segments unmittelbar nach dem Abgang der RCA aus der Aorta (A).
 Exzision des mittleren Segments nach Passieren der Basis des rechten Vorhofs (B).
 Exzision des distalen Segments nach Übergang in die posterioren Anteile des Septum interventriculare (C).

4.3 Probenverarbeitung und Sektionierung

Nach der Entnahme wurden die Koronararterienproben makroskopisch auf ihre Steifigkeit untersucht. Bei denjenigen Proben, bei denen das Lumen der Koronararterien aufgrund schwerer Atherosklerose und Verkalkung nicht durch manuelle Kompression zusammengedrückt werden konnte, wurden die Proben für 24 Stunden mit einer Entkalkungslösung (Osteosoft, Sigma-Aldrich) behandelt. Dies war erforderlich, um in den weiteren Bearbeitungsschritten präzise Schnitte mit dem Gewebemikrotom erzielen zu können. Die weitere Präparation der Gewebeproben erfolgte im Forschungslabor der Klinik für Kardiologie. Alle entnommenen Koronararterienproben wurden in Blöcke von 20 x 15 mm zugeschnitten (**Abbildung 15**). Aufgrund der Anfertigung von zwei Schnitten aus einer Koronararterienprobe wurde der proximale Bereich der Koronararterienproben mit einer speziellen Tinte farbig markiert, um den Gefäßverlauf in den nachfolgenden histologischen Schnitten erkennen zu können.

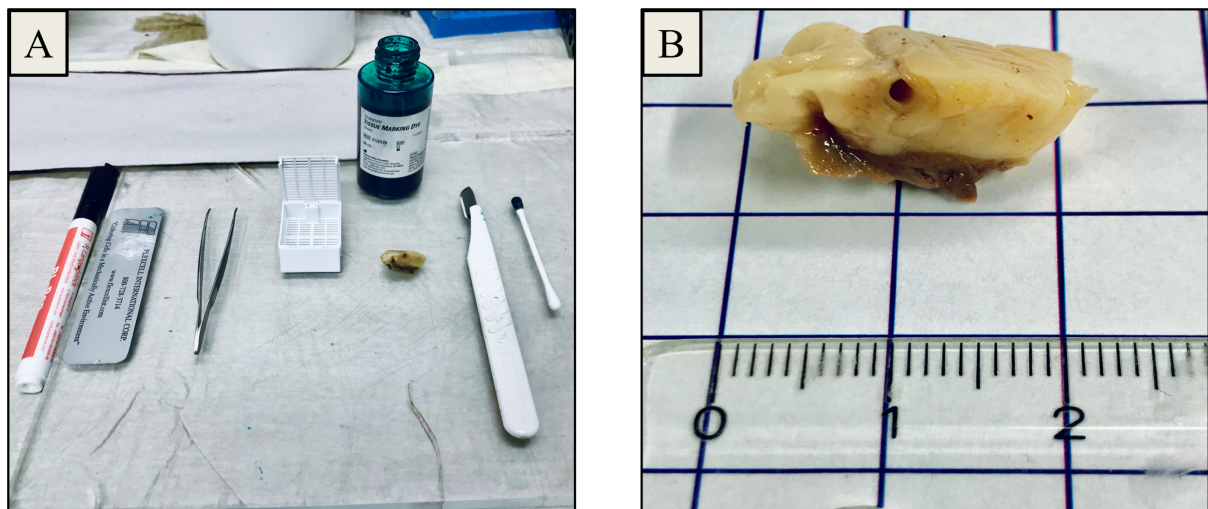


Abbildung 15 *Feinpräparation der Koronararterienproben*
Zurechtschneiden und Markierung der Koronararterienproben mit verwendeten Utensilien (A) und Beispielbild eines präparierten Gewebeblocks (B).

Die Gewebelöcke wurden in Einbettkassetten der Größe 40 x 28,5mm (Simport Scientific Inc., Beloeil, QC, Kanada) platziert. Anschließend wurde das Gewebe in einem Gewebereinbettautomaten (Excelsior, Thermo Scientific) durch eine aufsteigende Reihe von Alkoholen (70 %, 80 %, 96 %, 100 %) (HistoCore, Leica Biosystems, Perl, Deutschland) dehydriert. Nachfolgend erfolgte die Einbettung in geschmolzenes Paraffin (TissueTek®, Sakura, Staufen). Nach dem Einbetten der Gewebelöcke in Paraffin wurden mit einem Mikrotom (HistoCore Autocut AS,

Leica Biosystems, Deer Park, USA) pro Koronararterienprobe zwei ca. 5 µm dicke Gewebeschnitte im Abstand von 5 mm angefertigt. Die anschließende Fixierung der Gewebeschnitte erfolgte über Nacht bei 56° C auf einem Objektträger (Dako, S302380-2).

4.4 Färbung

Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung)

Zur histologischen Beurteilung der Integrität und der Grundmorphologie der präparierten Schnitte wurde eine Übersichtsfärbung mit Hämatoxylin-Eosin-Färbemittel (H&E; Böhmer Hämatoxylin, (Waldeck, Münster, Deutschland), Eosin-Lösung (Merck, Darmstadt, Deutschland; #1.15935.0025)) durchgeführt (**Abbildung 16**).

Um die paraffineingebetteten Gewebeschnitte mit der wässrigen Färbelösung anfärben zu können, wurden die Objektträger zunächst dreimal für jeweils zehn Minuten in Xylol (Xylol (VWR, Darmstadt, Deutschland, #28975.325)) entparaffiniert. Anschließend erfolgte die Rehydrierung der Gewebeschnitte mit Isopropanolol (Merck, Darmstadt, Deutschland; #1.09634.2511) in absteigender Reihenfolge der Alkohole (100 %, 90 %, 70 %) für jeweils fünf Minuten, gefolgt von einer Spülung mit Aqua destillata für fünf Minuten. Im Anschluss daran wurden die Gewebeschnitte mit Hämatoxylin nach Böhmer für zehn Minuten gefärbt. Erneut wurde mehrmals mit Aqua destillata gespült, bis die Gewebeschnitte wieder klar und frei von Hämatoxylinrückständen waren. Zur Differenzierung und Entfernung des überschüssigen Farbstoffs wurden die Schnitte mit einer Lösung aus HCl (Chlorwasserstoff) und Alkohol (Morphisto, Frankfurt, Deutschland; #10372.00250) behandelt. Im Anschluss wurde erneut mit Aqua destillata gespült. Die Schnitte wurden folgend 15 Minuten unter fließendem Leitungswasser blau gefärbt und erneut mit Aqua destillata gespült. Die Färbung mit Eosin erfolgte für 15 Sekunden, anschließend wurden die Gewebeschnitte erneut mit Aqua destillata gespült. In einem letzten Schritt wurden die Gewebeschnitte mit einer aufsteigenden Reihe von Alkoholen (Isopropanolol 90 %, 100 %) für jeweils zwei Minuten behandelt, gefolgt von einer dreimaligen Behandlung mit Xylol für jeweils drei Minuten. Nach der Lufttrocknung wurden die Gewebeschnitte mit einem Tropfen Entellan® (Merck, Darmstadt, Deutschland; #1.07961.0100) und einem Deckgläschen eingedeckt.

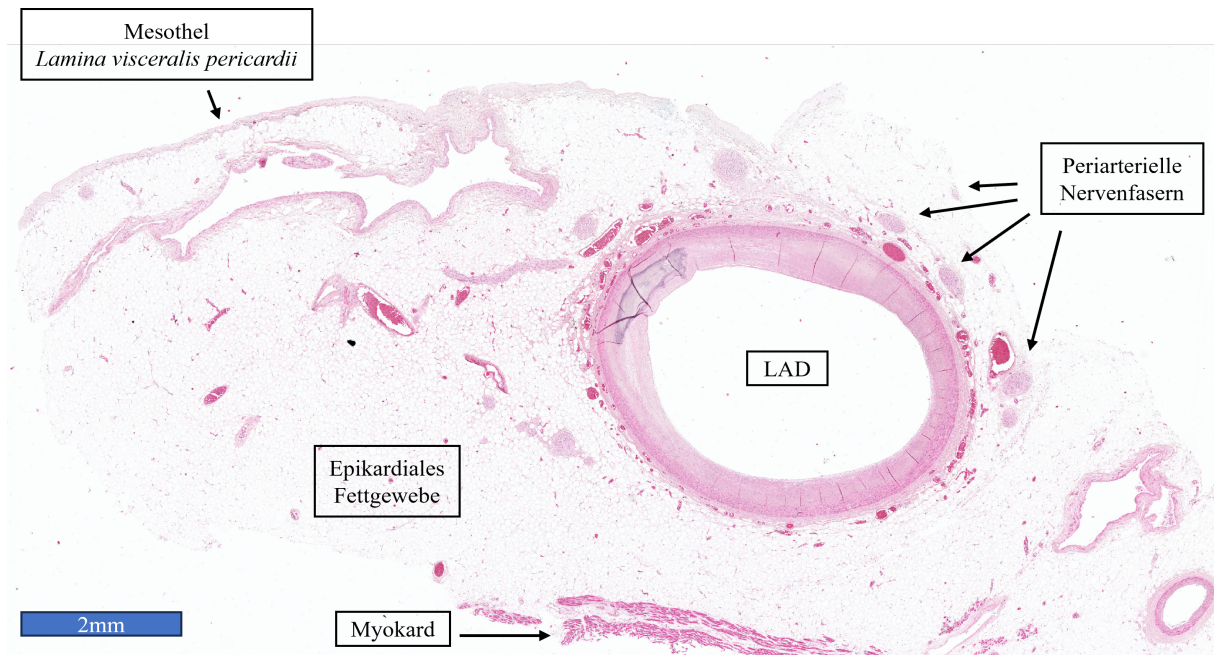


Abbildung 16 *Repräsentatives Beispiel der LAD in HE-Färbung*

Dargestellt ist ein histologisches Schnittpräparat der proximalen LAD in HE-Färbung mit umliegendem epikardialen Fettgewebe.

S100- und Tyrosinhydroxylase (TH)-Färbung

Die Analyse des neuronalen Gewebes erfolgte mittels S100-Färbung (Dako, IR 504). Der Primärantikörper bindet an das S100-Protein, das unter anderem in Schwann-Zellen vorkommt und als allgemeiner neuronaler Marker unabhängig von der Nervenfaserqualität gilt⁴⁵. Somit wurde diese immunhistochemische Färbung zur Bestimmung der allgemeinen periarteriellen Nervenfaserdichte und zur Quantifizierung der gesamten Nervenfasern verwendet (**Abbildung 17**). Zur Beurteilung der efferenten sympathischen Nervenfasern wurde eine Tyrosinhydroxylase-Immunfluoreszenzfärbung eingesetzt¹⁰⁰ (TH; Anti-Tyrosinhydroxylase: Abcam, #ab112). Wie bereits oben beschrieben, ist die Tyrosinhydroxylase das Schlüsselenzym in der Katecholaminsynthese. Durch die Bindung des Primärantikörpers an die TH können somit sympathische Nervenfasern identifiziert werden (**Abbildung 18**). Die verwendeten Sekundärantikörper (Dianova, Biozol, 711-095-152) sind mit einem Fluoreszenzfarbstoff verbunden und binden an den Primärantikörper. Somit können die von den Primärantikörpern gebundenen Strukturen sichtbar gemacht werden.

Vor Beginn der Färbung wurden die Gewebeschnitte für 30 Minuten auf einer Heizplatte erwärmt. Die Objektträger wurden zunächst dreimal für jeweils zehn Minuten in Xylol (VWR, Darmstadt, Deutschland, #28975.325) entparaffiniert, um die Gewebeschnitte anschließend mit der wässrigen Färbelösung anfärben zu können. Im Anschluss erfolgte die Rehydrierung der

Gewebeschnitte in einer absteigenden Alkoholfolge, wobei die einzelnen Schritte jeweils zweimal für fünf Minuten in 100 % Ethanol, einmal für fünf Minuten in 80 % Ethanol und einmal für fünf Minuten in 70 % Ethanol durchgeführt wurden. Im Anschluss wurden die Gewebeschnitte zweimal für fünf Minuten mit 1 x Phosphatgepufferter Salzlösung (137 mmol/l NaCl (Natriumchlorid); 2,7 mmol/l KCl (Kaliumchlorid); 4,3 mmol/l Na₂HPO₄ (Dinatriumhydrogenphosphat); 1,47 mmol/l KH₂PO₄ (Kaliumdihydrogenphosphat), pH 7,4) (PBS, *engl.: phosphate buffered saline*) gewaschen. Zur Renaturierung der Proteine sowie zur Gewährleistung einer guten Antikörperbindung wurden die Gewebeschnitte in Plastikküvetten überführt, mit Citraconsäure (50 µl Citraconsäure/100ml Aqua destillata) bei einem pH-Wert von 6,8 behandelt und für 60 Minuten in einem Wasserbad bei 95° C gekocht. Nach einer Abkühlphase von 20 Minuten wurden die Gewebeschnitte zweimal für jeweils fünf Minuten mit 1 x PBS gewaschen, mit einem Fettstift umrandet und anschließend inkubiert. Die Inkubation erfolgte über Nacht bei 4° C in einer Feuchtkammer unter Zugabe des jeweiligen Primärantikörpers S100 (Dako Anti S100 REF IR504) oder TH ((abcam, #ab112), 1:100 mit 1 x PBS).

Am darauffolgenden Tag wurden die Gewebeschnitte für zwei Stunden bei 37° C in einem Wasserbad in einer Feuchtkammer inkubiert. Anschließend wurden die Gewebeschnitte mit 1 x PBS-T (137 mmol/l NaCl (Natriumchlorid); 2,7 mmol/l KCl (Kaliumchlorid); 4,3 mmol/l Na₂HPO₄ (Dinatriumhydrogenphosphat); 1,47 mmol/l KH₂PO₄ (Kaliumdihydrogenphosphat), pH 7,4, 0,1 % Tween[®] 20) für zweimal fünf Minuten und mit 1 x PBS für fünf Minuten bei Raumtemperatur gewaschen. Danach erfolgte das Abtropfen der Gewebeschnitte, ohne diese zu trocknen. Im Anschluss erfolgte sowohl in der S100-Färbung als auch in der TH-Färbung die Inkubation mit dem Sekundärantikörper (Anti-Rabbit FITC (Fluoresceinisothiocyanat) (Dianova)) in einer Verdünnung von 1:50 mit 1 x PBS für zwei Stunden bei 37° C im Wasserbad in der Feuchtkammer. Folgend wurden die Schnitte zweimal für je fünf Minuten in PBS-T und einmal für je 5 Minuten in PBS gewaschen. Im vorletzten Schritt erfolgte die Färbung mit 4', 6-Diamidin-2-phenylindol (DAPI) für fünf Minuten, um die Kerne der Zellen zu färben. Abschließend erfolgte ein weiteres Waschen mit zweimal je 5 Minuten PBS-T und einmal 5 Minuten PBS, gefolgt vom Eindecken der Schnitte mit einem Fluoreszenz-Eindeckmedium (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, United States).

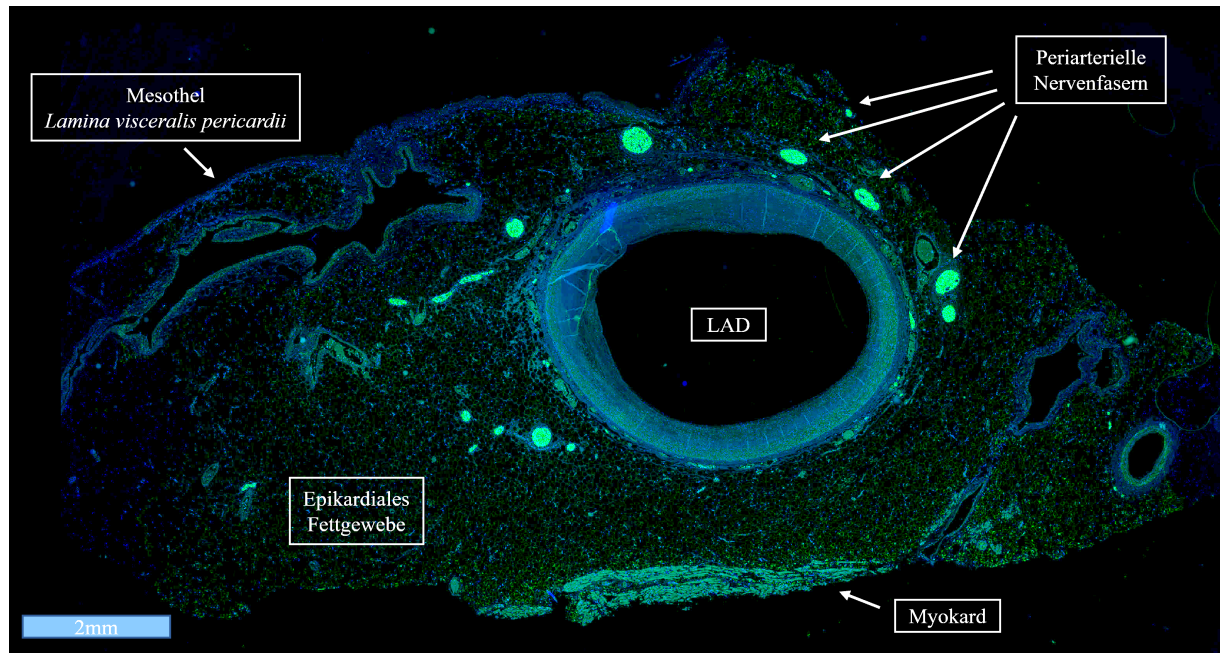


Abbildung 17 *Repräsentatives Beispiel der LAD in S100-Färbung*
Dargestellt ist ein histologisches Schnittpräparat der proximalen LAD in S100-Färbung mit umliegendem epikardialen Fettgewebe.

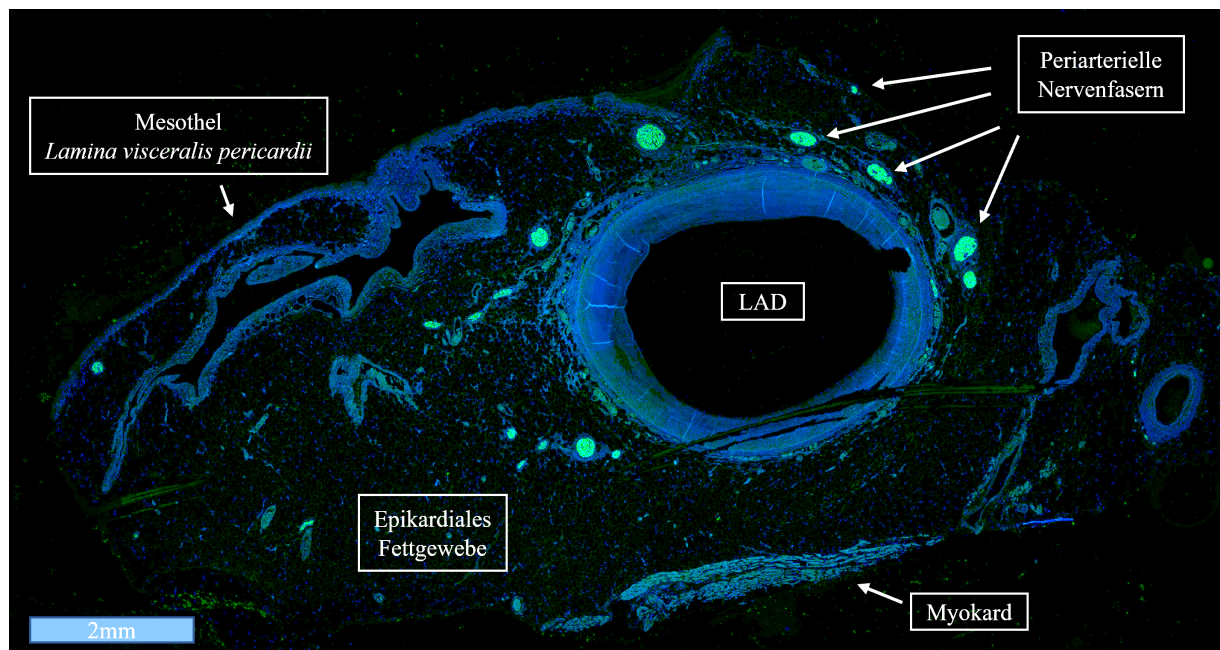


Abbildung 18 *Repräsentatives Beispiel der LAD in TH-Färbung*
Dargestellt ist ein histologisches Schnittpräparat der proximalen LAD in TH-Färbung mit umliegendem epikardialen Fettgewebe.

4.5 Histologische Auswertung

4.5.1 Zusammenfassung

Zur quantitativen Analyse der gefärbten Schnittpräparate wurden diese mit einem Wholeslide-Scanner (Leica Aperio Versa 8, Leica Biosystems, Wetzlar, Deutschland) abgescannt, um digitale Objektträgerbilder in 10- bis 20-facher Vergrößerung zu erstellen. Diese wurden mit der digitalen Pathologiesoftware Aperio ImageScope (V.12.4.6.5003, Leica Biosystems, Wetzlar, Deutschland) quantitativ analysiert. Schnittpräparate in der S100-Färbung wurden zur manuellen Analyse der Anzahl periarterieller Nervenfasern pro Schnitt, zur quantitativen Analyse des Nervenfaserdurchmessers, zur Messung der kürzesten Distanz der Nervenfasern zum Lumen der Arterien und zur Ausmessung anatomischer Gefäßparameter verwendet. Von einer Koronararterienprobe wurden zwei histologische Schnittpräparate im Abstand von 5 mm in der S100-Färbung angefertigt. Für die quantitative Analyse der sympathischen Nervenfaserverteilung wurden die gleichen quantitativen Parameter in den Schnittpräparaten mit TH-Färbung erhoben, jedoch wurde nur ein Schnittpräparat pro Koronararterienprobe analysiert. Die Anzahl der analysierten Schnittpräparate pro Färbung ist beispielhaft in **Abbildung 19** dargestellt. Die HE-gefärbten Schnitte wurden verwendet, um uneindeutige Strukturen bei möglichen Färbefaktoren in den Immunfluoreszenzschnitten besser beurteilen zu können.

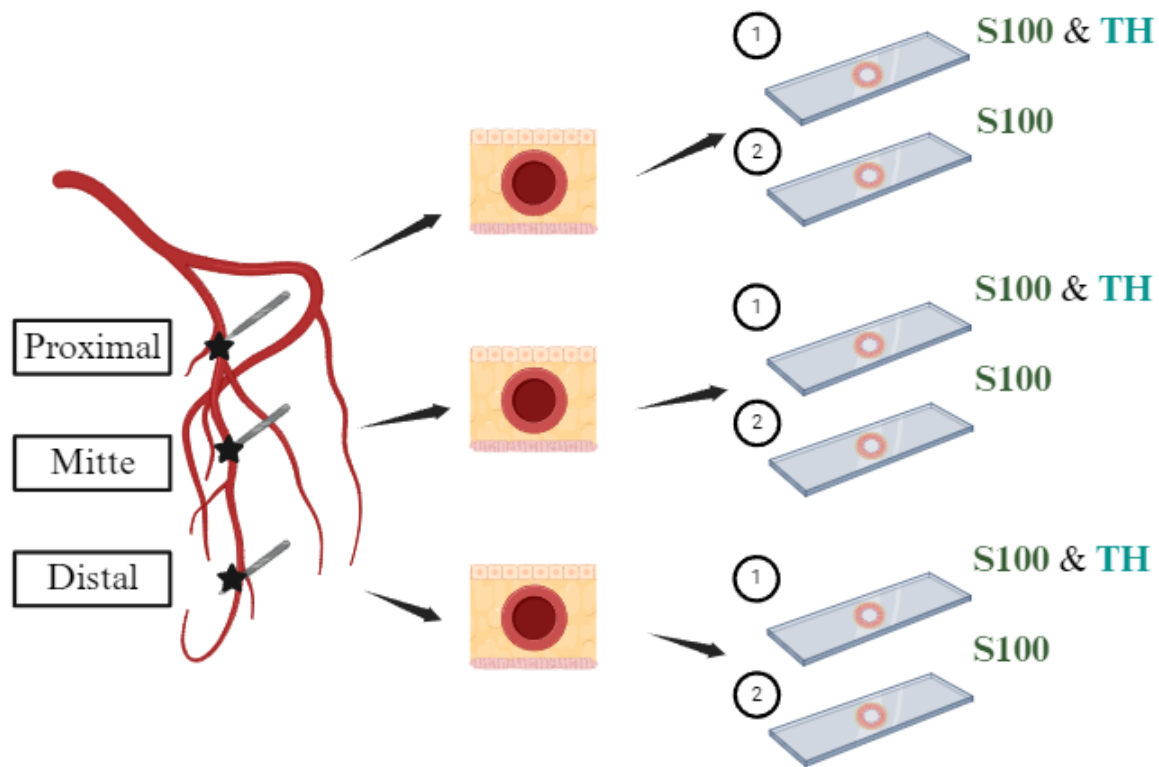


Abbildung 19 *Anzahl analysierter Schnittbilder pro Färbung*
 Die Anzahl analysierter Schnittbilder pro Färbung ist exemplarisch am Beispiel der LAD dargestellt. Von einer Koronararterienprobe wurden zwei histologische Schnittpräparate im Abstand von 5 mm in der S100-Färbung und ein Schnittpräparat in der TH-Färbung angefertigt (Eigene Abbildung erstellt mit BioRender.com).

4.5.2 Anatomische Messungen

Folgende anatomische Parameter wurden erhoben, um eine Vergleichbarkeit der quantitativen Analysen trotz einer natürlichen Variabilität der Gefäße zu ermöglichen (**Abbildung 20A**):

- I. Umfang und Fläche des Gefäßlumens (LA, engl.: *lumen area*)
- II. Umfang und eingeschlossene Fläche innerhalb der Membrana Elastica Interna (IEA, engl.: *internal elastic area*) und der Membrana Elastica Externa (EEA, engl.: *external elastic area*)
- III. Unterteilung in eine epikardiale und myokardiale Gewebeseite und Messung der jeweiligen Gewebeflächen

Mithilfe des Umfangs des Gefäßlumens wurde der Lumendiameter anhand folgender Kreisformel berechnet:

$$\text{Lumendiameter [mm]} = \text{Umfang des Lumens [mm]} \div \pi$$

Zudem wurden die gemessenen anatomischen Gefäßparameter anhand der folgenden zweistufigen Formel zur Berechnung der Luminalstenose genutzt⁹⁵:

$$\text{Stenosefläche [mm}^2\text{]} = \text{IEA [mm}^2\text{]} - \text{LA [mm}^2\text{]}$$

$$\text{Prozentuale Luminalstenose [\%]} = \text{Stenosefläche [mm}^2\text{]} \div \text{IEA [mm}^2\text{]} \cdot 100$$

Die Differenz zwischen der IEA und der LA wurde als Stenosefläche gewertet. Die Luminalstenose wurde als Verhältnis von Plaquefläche zu IEA berechnet, da bei gesunden Arterien die IEA nahezu identisch mit der Lumenfläche ist⁹⁵. Die prozentualen Stenosewerte ergaben sich durch Multiplikation dieses Verhältnisses mit 100. Die Lumina und das umgebende Gewebe der Arterien wurden durch den Mittelpunkt der Arterie entsprechend ihrer Ausrichtung in eine epikardiale und myokardiale Fläche eingeteilt (**Abbildung 20B**).

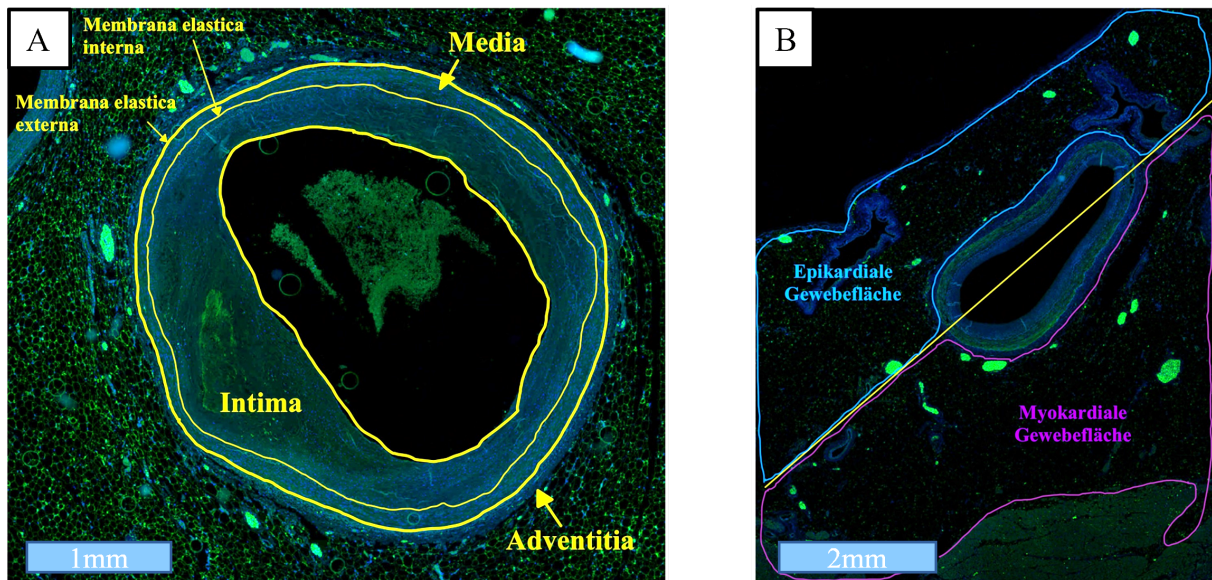


Abbildung 20 *Repräsentatives Beispiel der Messung anatomischer Parameter*
Messung der Lumenparameter (A) und Unterteilung und Messung der Gewebeflächen (B)

4.5.3 Quantitative Messungen

Folgende Parameter zur Quantifizierung der periarteriellen Nervenfasern und zur detaillierten Charakterisierung der Koronarinnervation wurden erhoben:

- I. Bestimmung der Nervenfaserzahl pro histologischem Schnittbild
- II. Messung der Nervenfaserdurchmesser
- III. Messung der kürzesten Distanz der Nervenfasern zum Gefäßlumen

Aufgrund der unterschiedlich großen Fläche an umliegendem Gewebe wurde die Nervenfaserdichte pro histologischem Schnitt anhand der folgenden Formel berechnet:

$$\text{Nervenfaserdichte [n/cm}^2\text{]} = \text{Nervenfasernzahl [n]} \div \text{Gewebebläche [cm}^2\text{]}$$

Die so ermittelte Nervenfaserdichte konnte für den Vergleich zwischen den Segmenten einer Koronararterie sowie für Vergleiche zwischen den verschiedenen Koronararterien verwendet werden.

Quantifizierung der Nervenfasernzahl

Zur Bestimmung der Anzahl der Nervenfasern pro Schnittbild wurde jede Nervenfaser im Schnittbild markiert (**Abbildung 21**) und durch das Auswertungsprogramm in einer Tabelle numerisch aufgelistet. Die numerische Bezeichnung und Markierung erleichterten die spätere Zuordnung anderer quantitativer Parameter zu genau einer Nervenfaser. Die Markierung der Nervenfasern erfolgte sowohl in den Schnittbildern mit S100-Färbung als auch in den Schnittbildern mit TH-Färbung.

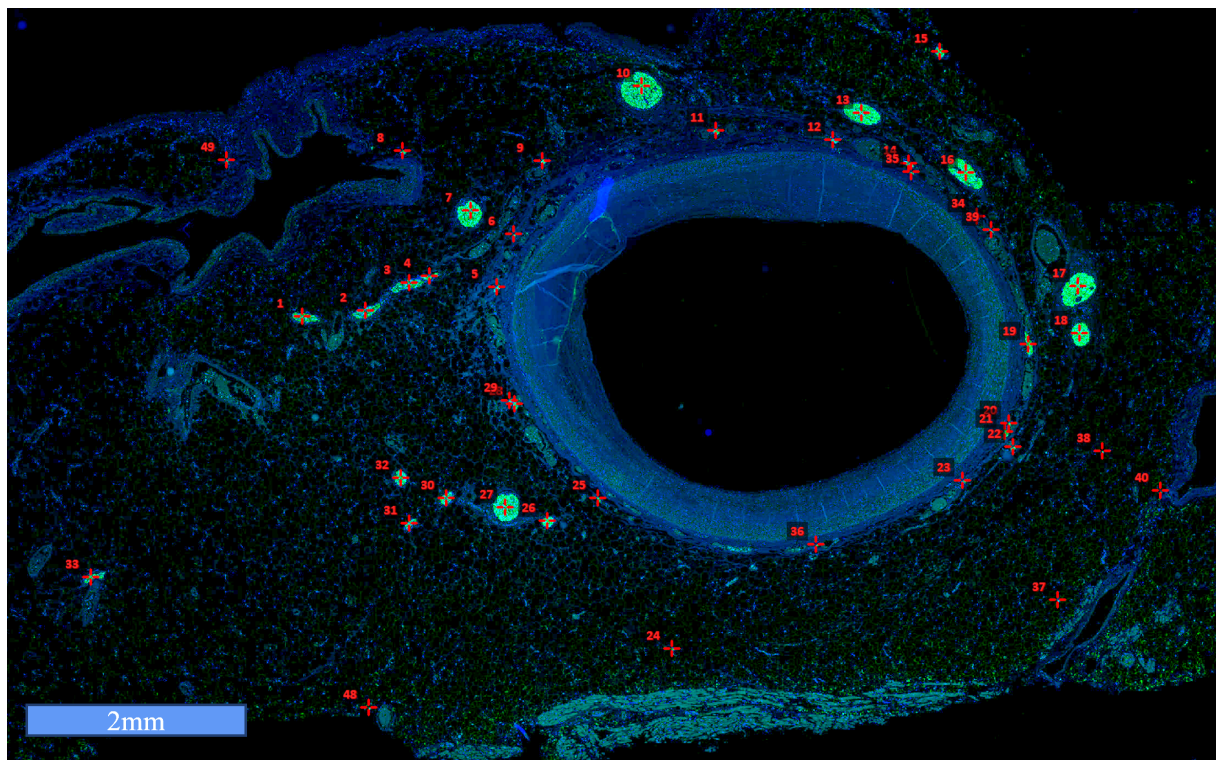


Abbildung 21 *Quantifizierung der periarteriellen Nervenfasern*

Ein repräsentatives Beispiel der Quantifizierung von Nervenfasern ist exemplarisch an einem S100-Schnitt der LAD dargestellt. Rote Kreuze markieren die Lokalisation einer periarteriellen Nervenfaser.

Messung des Nervenfaserdurchmessers

Nach der Markierung jeder einzelnen Nervenfaser im digitalen Objektträgerbild wurde der kleinste Durchmesser der Nervenfasern in der Reihenfolge ihres Markierens gemessen. Auf diese Weise konnte der individuelle Durchmesser jeder Nervenfaser bestimmt werden. Die Ausmessung des Durchmessers erfolgte sowohl in den Schnittbildern mit S100-Färbung als auch in den Schnittbildern mit TH-Färbung (**Abbildung 22**).

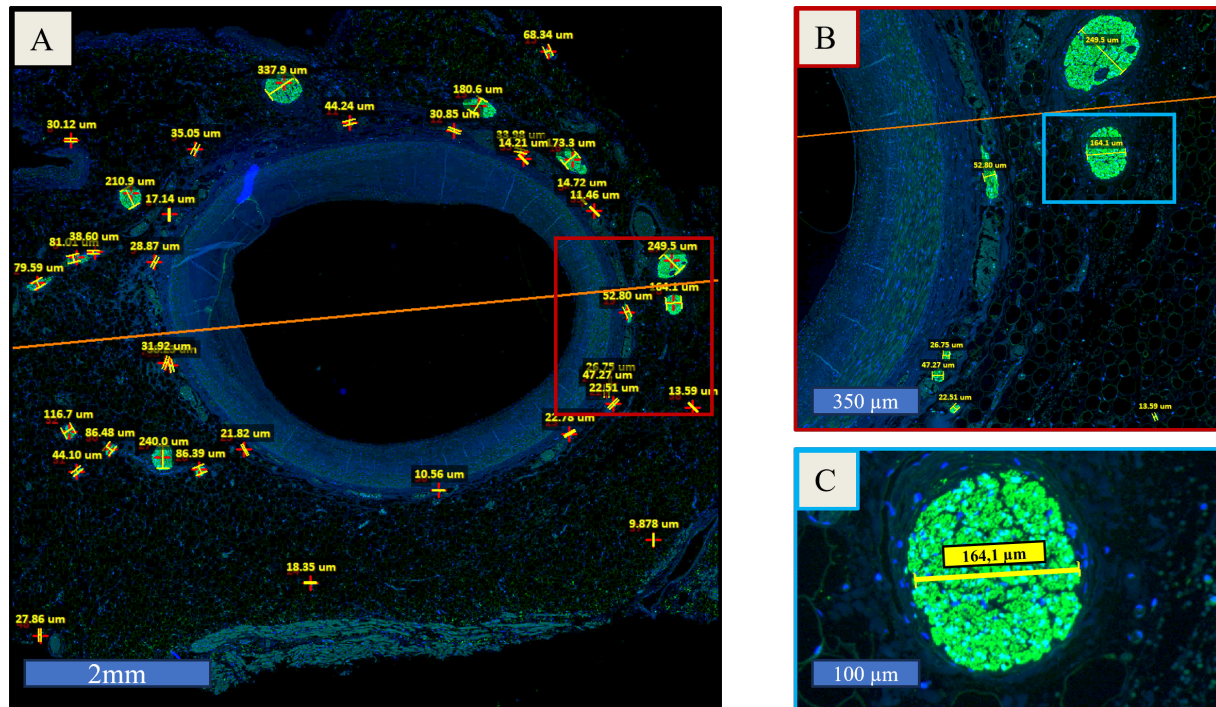


Abbildung 22 *Messung des Nervenfaserdurchmessers*
Nervenfasern sind in hellgrün und die Nervenfaserdurchmesser sind in gelb dargestellt. Die orange Linie unterteilt den Schnitt in einen epikardialen (obere Bildhälfte) und myokardialen (untere Bildhälfte) Gewebebereich. Ein repräsentatives Beispiel der Messungen der Nervenfaserdurchmesser sind exemplarisch an einem S100-Schnitt der LAD dargestellt (**A**). In **B** und **C** ist exemplarisch die Messung des kleinsten Nervenfaserdurchmessers vergrößert dargestellt.

Messung der kürzesten Distanz zum Lumen

Die kürzeste Distanz der Nervenfasern zur Endothelschicht des Lumens wurde ebenfalls in der Reihenfolge des Markierens gemessen. Dazu wurde manuell eine Linie von einem Punkt der Nervenfaser, welcher dem arteriellen Lumen am nächsten zugewandt war, zur Außenseite des Lumens gezogen. Die Längenangaben wurden automatisch durch das Auswertungsprogramm errechnet und in Millimetern angezeigt (**Abbildung 23**).

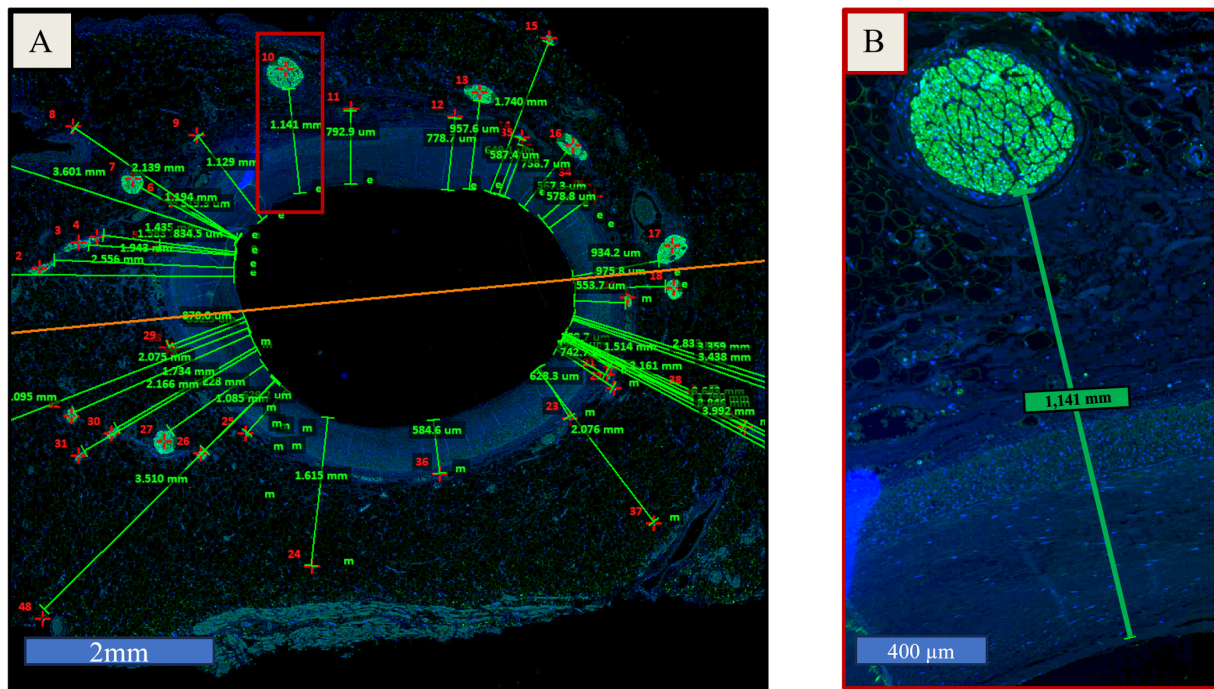


Abbildung 23 *Messung der Lumen-Nervenfaser-Distanz*
 Nervenfasern sind in hellgrün und die Lumen-Nervenfaser-Distanzen sind in grün dargestellt. Die orange Linie unterteilt den Schnitt in einen epikardialen (obere Bildhälfte) und myokardialen (untere Bildhälfte) Gewebebereich. Ein repräsentatives Beispiel der Messung der Lumen-Nervenfaser-Distanz ist exemplarisch an einem S100-Schnitt der LAD dargestellt (A). In B ist exemplarisch die Messung der kürzesten Distanz zum Gefäßlumen dargestellt.

Zur präzisen Visualisierung des periarteriellen Nervenfaserverlaufs sowie zur Verifizierung der Prognostizierbarkeit desselben durch eine stichprobenartige Analyse der proximalen, mittleren und distalen Segmente wurde eine repräsentative dreidimensionale Kartierung der LAD mit umliegenden periarteriellen Nervenfasern eines Körperspenders vorgenommen (Amira 3D, V.2022.2, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). **Abbildung 24** zeigt die LAD mit den sie umgebenden Nervenfasern von proximal nach distal in 12 aufeinanderfolgenden 10-mm-Schnitten. Der Verlauf der Nervenfasern zwischen den einzelnen Abschnitten ist geradlinig, sodass eine präzise Abschätzung des Verlaufs der periarteriellen Innervation durch Analyse der proximalen, mittleren und distalen Abschnitte möglich ist.

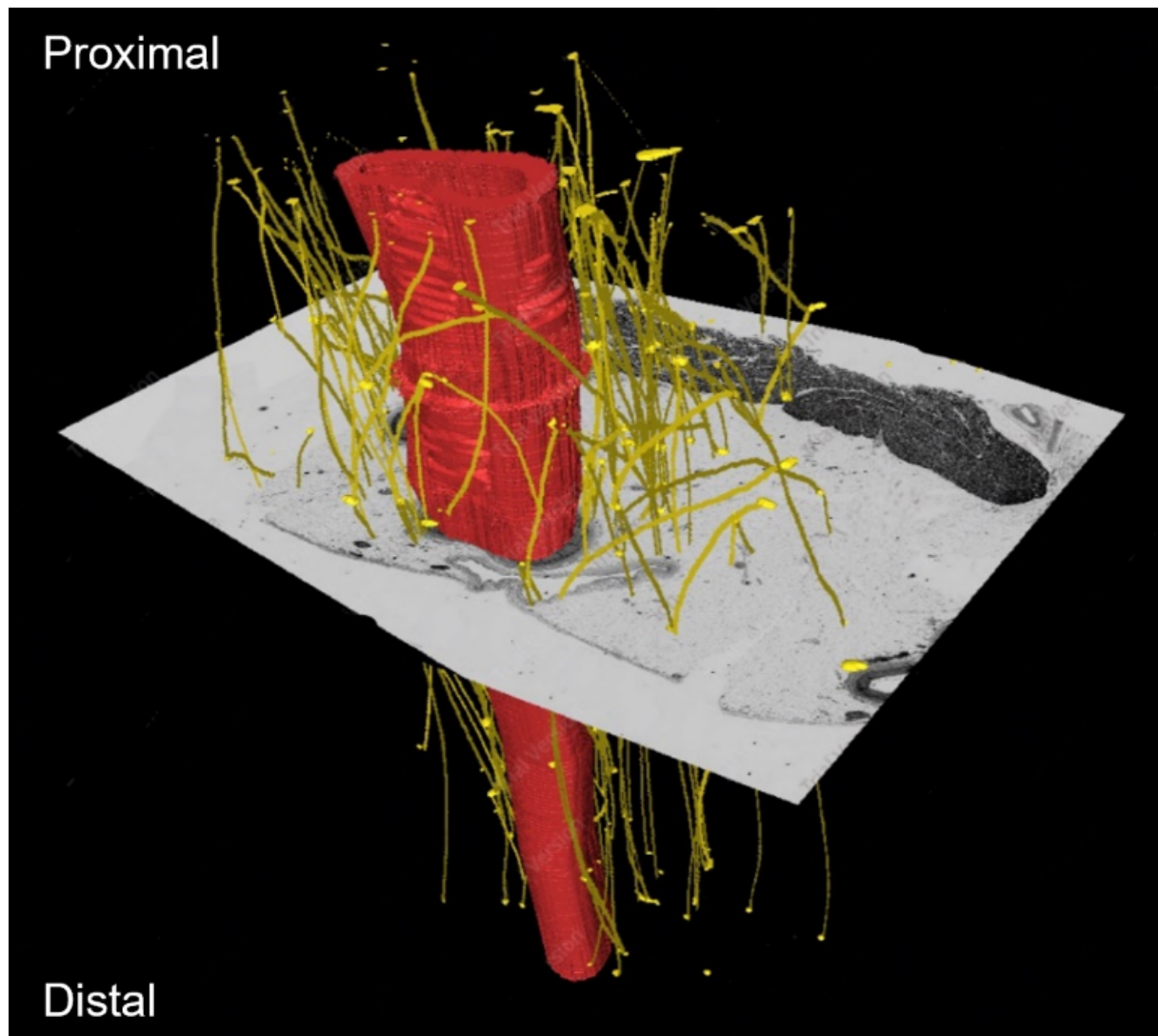


Abbildung 24 ***Dreidimensionale Darstellung der Nervenfasern entlang der LAD***
 Die LAD (rot) ist von periarteriellen Nervenfasern (gelb) umgeben. Der Verlauf der LAD und der Nervenfasern wurde aus 12 Schnitten im Abstand von 10 mm entlang des Gefäßverlaufs rekonstruiert. Ein repräsentativer Schnitt ist in der Mitte abgebildet. Die LAD verläuft im epikardialen Fettgewebe (hellgrau), das Myokard ist teilweise angeschnitten (dunkelgrau).

4.6 Statistische Analysen

Die Analyse der digitalen Schnittbilder und die Erhebung der quantitativen sowie der anatomischen Datenparameter erfolgte mittels des Programms Aperio ImageScope (V.12.4.6.5003, Leica Biosystems, Wetzlar, Deutschland). Die erhobenen Daten wurden in tabellarischer Form zur weiteren Verarbeitung in Microsoft Excel-Datensätze exportiert. Die Daten wurden je nach Fallzahl mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests oder des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Kategoriale Variablen wurden als absolute oder relative Häufigkeiten und kontinuierliche, normalverteilte Variablen als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung angegeben. Für

nicht-normalverteilte kontinuierliche Variablen wurden der Median und der Interquartilsabstand [IQR, (*engl.: interquartile range*)] berechnet. Der Friedman-Test wurde für Vergleiche nicht-normalverteilter Variablen zwischen den Koronararterien, den unterschiedlichen Segmenten und Gewebebereichen verwendet. Ein zweiseitiger p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant festgelegt. Für die statistischen Analysen wurde die Software IBM SPSS Statistics (Version 27, Armonk, NY, USA) verwendet.

5 Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristika und Koronararterienproben

Die folgenden quantitativen und histomorphologischen Ergebnisse der periarteriellen Koronarinnervation ergaben sich aus der Untersuchung humaner Koronararterienproben von insgesamt 28 Körperspendern, davon 17 weiblichen und 11 männlichen. Die Merkmale der Körperspender sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Tabelle 2 Charakteristika der Körperspender

	Gesamtkohorte (n=28)
Alter in Jahren	78,0±11,3
Weibliche Körperspender	17 (61 %)
Kardiovaskulärer Tod	15 (54 %)

Werte sind angegeben als Mittelwert±Standardabweichung oder Anzahl n (%).

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden insgesamt 100 Koronararterien aus den entnommenen Herzen der Körperspender entlang des Gefäßverlaufs exzidiert und untersucht. Die LMCA wurde 21-mal, die LAD 27-mal, die LCX 26-mal und die RCA ebenfalls 26-mal exzidiert. Von diesen Koronararterienproben wurden insgesamt 546 histologische Schnitte in der S100-Färbung und 192 Schnitte in der TH-Färbung angefertigt und analysiert¹²³. Die Details zu den angefertigten Schnitten pro Koronararterie und Segment entlang des Gefäßverlaufs sind in **Tabelle 3** aufgeführt.

Tabelle 3 Anzahl analysierter Schnittbilder in der S100- und TH-Färbung

	Proximales Segment		Mittleres Segment		Distales Segment		Gesamt	
	S100	TH	S100	TH	S100	TH	S100	TH
LMCA	59	20	-	-	-	-	59	20
LAD	70	23	59	16	71	24	200	63
LCX	51	22	-	-	51	20	102	42
RCA	64	22	64	23	57	22	185	67
Gesamt	244	87	123	39	179	66	546	192

Die Daten sind angegeben als Anzahl n.

5.2 Quantitative Ergebnisse der anatomischen Messungen

Der Lumendurchmesser aller untersuchten Koronararterien nahm von proximal nach distal signifikant ab. In den proximalen Segmenten betrug der mediane Lumendurchmesser 2,9 mm [2,4-3,6 mm], in den mittleren Segmenten 2,2 mm [1,9-2,9 mm] und in den distalen Segmenten 1,7 mm [1,3-2,2 mm] (jeweils $p < 0,001$). Signifikante Unterschiede zeigten sich auch im Vergleich der medianen Lumendurchmesser der einzelnen Koronararterien. Der mediane Lumendurchmesser der LMCA betrug 3,5 mm [3,1-5,3 mm] und war somit am größten, gefolgt von der RCA mit 2,7 mm [2,2-3,3 mm], der LCX mit 2,3 mm [1,7-2,7 mm] und der LAD mit 1,9 mm [1,5-2,3 mm] (jeweils $p < 0,001$). Die EEA (*engl.: external elastic area*), IEA (*engl.: internal elastic area*) und LA (*engl.: lumen area*) waren in analoger Relation zum Lumendurchmesser bei der LMCA am größten, gefolgt von der RCA, der LCX und der LAD. Bei der Betrachtung der Lumeneinengung der einzelnen Koronararterien zeigte sich, dass die LAD im Median mit einer Lumeneinengung von 47,5 % [32,9-60,4 %] bezogen auf die eigentliche Lumenfläche am stärksten stenosierte war. Die geringste Lumeneinengung wies die LMCA mit einer medianen Einengung von 29,5 % [20,7-45,9 %] auf. Der Anteil signifikanter Stenosen, definiert als eine Stenose von >70 % der eigentlichen Lumenfläche bzw. bei der LMCA von >50 % der eigentlichen Lumenfläche⁹⁶, war in der LMCA mit 19 % aller untersuchten LMCA-Proben in den S100-Schnitten am höchsten, gefolgt von der LAD mit 14 %, der RCA mit 8 % und der LCX mit 5 %. Weitere Details zur Koronaranatomie sind in **Tabelle 4** aufgeführt.

Tabelle 4 *Anatomische Parameter der Koronararterienproben*

	LMCA	LAD	LCX	RCA
EEA, mm²	16,1 (11,7-29,5)	4,5 (2,3-7,6)	7,3 (3,4-10,2)	9,7 (6,3-14,7)
EIA, mm²	11,9 (8,8-20,2)	3,5 (1,5-6,0)	5,6 (2,6-8,0)	7,3 (4,5-10,9)
LA, mm²	7,7 (6,0-12,9)	1,8 (0,8-3,1)	3,2 (1,5-4,6)	4,3 (2,2-6,1)
LD, mm	3,5 (3,1-5,3)	1,9 (1,5-2,3)	2,3 (1,7-2,7)	2,7 (2,2-3,3)
Prozentuale Stenose, %	29,5 (20,7-45,9)	47,5 (32,9-60,4)	43,2 (30,7-54,7)	40,3 (30,0-53,9)
Signifikante Stenose*	11/59 (19)	28/200 (14)	5/102 (5)	14/185 (8)

Die Daten sind angegeben als Median (Interquartilsabstand) oder Anzahl n (%). *Eine Stenose > 70 % der eigentlichen Lumenfläche wurde in der LAD, LCX und RCA als signifikant gewertet. In der LMCA wurde eine Stenose über > 50 % als signifikant gewertet. Die prozentuale Anzahl der signifikanten Stenosen ist auf alle Schnitte der jeweiligen Koronararterie in der S100-Färbung bezogen.

5.3 Quantitative Ergebnisse der Koronarinnervation

5.3.1 Gesamtzahl eingeschlossener Nervenfasern

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 42.573 periarterielle Nervenfasern entlang der Koronararterien detektiert und in die nachfolgenden quantitativen Analysen einbezogen. Davon wurden 31.009 Nervenfasern in den histologischen Schnitten mit S100-Färbung und 11.564 Nervenfasern in den histologischen Schnitten mit TH-Färbung analysiert.

5.3.2 Analyse aller Nervenfasern in der S100-Färbung

Nervenfasergröße

Der mediane Durchmesser aller analysierten Nervenfasern betrug 38 µm [26-60 µm]. 90 % der Nervenfasern wiesen einen Durchmesser < 103 µm auf. Entlang des Gefäßverlaufs nahm der

Ergebnisse

mediane Nervenfaserdurchmesser von proximal nach distal signifikant ab. Proximal betrug dieser 46 μm [31-73 μm], im mittleren Bereich 38 μm [26-58 μm] und distal 31 μm [22-46 μm] (jeweils $p < 0,001$) (**Abbildung 25A**).

Signifikante Unterschiede im Durchmesser der Nervenfasern zeigten sich auch zwischen den einzelnen Koronararterien. Die Nervenfasern mit dem größten medianen Durchmesser waren entlang der LMCA (50 μm [31-81 μm]) lokalisiert, gefolgt von Nervenfasern entlang der LAD (42 μm [27-72 μm]), der RCA (36 μm [25-54 μm]) und der LCX (35 μm [25-53 μm]) (jeweils $p < 0,001$) (**Abbildung 25B**).

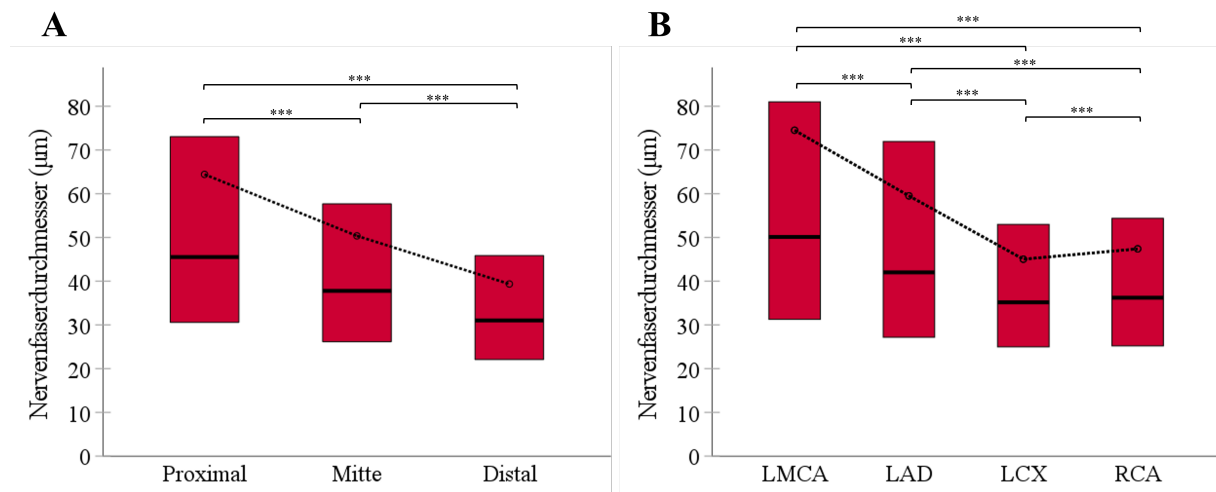


Abbildung 25 *Nervenfaserdurchmesser der Segmente und Koronararterien*
Dargestellt ist der Nervenfaserdurchmesser in den Segmenten entlang des Gefäßverlaufs (**A**) und im Vergleich zwischen den Koronararterien (**B**). Rote Balken stellen den Interquartilsabstand dar. Die Mediane sind als horizontale schwarze Linie dargestellt. Die Mittelwerte sind als schwarze Kreise dargestellt und über eine gestrichelte Linie miteinander verbunden. *** entspricht $p < 0,001$.

Bei segmentaler Betrachtung des medianen Nervenfaserdurchmessers der einzelnen Koronararterien zeigte sich ein ähnliches Verhältnis wie bei der Gesamtbetrachtung der Segmente. Auch hier war im Gefäßverlauf von proximal nach distal eine signifikante Abnahme des medianen Nervenfaserdurchmessers festzustellen. Den größten medianen Durchmesser wiesen periarterielle Nervenfasern entlang der proximalen LAD mit 51 μm [32-85 μm] auf. Die kleinsten Nervenfasern mit einem medianen Durchmesser von 29 μm [21-43 μm] wurden in den distalen Segmenten der RCA detektiert. Bei einer Gegenüberstellung des medianen Nervenfaserdurchmessers im proximalen Segment der jeweiligen Koronararterie mit dem distalen Segment zeigte sich, dass dieser in der LAD mit einer prozentualen Differenz von 34,7 %-Punkten am stärksten abnahm. Es folgte die RCA mit einer prozentualen Abnahme des medianen Nervenfaserdurchmessers von 32,9 %-Punkten und die LCX mit einer prozentualen

Ergebnisse

Abnahme von 24,1 %-Punkten. Details zu den gemessenen medianen Nervenfaserdurchmessern der Koronararterien in Bezug auf die jeweiligen Segmente sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Tabelle 5 *Nervenfaserdurchmesser pro Koronararterie und Segment*

	Proximales Segment		Mittleres Segment		Distales Segment		Gesamt	
	n	ø (µm)	n	ø (µm)	n	ø (µm)	n	ø (µm)
LMCA	3.368	50 (31-81)	-	-	-	-	3.368	50 (31-81)
LAD	3.592	51 (32-85)	2.570	43 (27-73)	2.512	33 (23-53)	8.674	42 (27-72)
LCX	3.104	41 (29-63)	-	-	3.737	31 (22-45)	6.841	35 (25-53)
RCA	3.805	44 (30-66)	4.861	36 (26-53)	3.460	29 (21-43)	12.126	36 (25-54)
Total	13.869	46 (31-73)	7.431	38 (26-58)	9.709	31 (22-46)	31.009	38 (26-60)

Die Daten sind angegeben als Median (Interquartilsabstand) oder als Anzahl n. ø – Nervenfaserdurchmesser in µm.

Bei der Einteilung der periarteriellen Nervenfasern in verschiedene Größenkategorien anhand des Durchmessers zeigte sich, dass der Großteil der detektierten Nervenfasern einen Durchmesser von weniger als 50 µm aufwies und somit der Kategorie „klein“ zugeordnet werden konnte (n=19.829; 63,9 %). Die übrigen Nervenfasern konnten der Kategorie „mittelgroß“ mit einem Durchmesser zwischen 50 µm und 100 µm (n=7.688; 24,8 %) oder der Kategorie „groß“ mit einem Durchmesser zwischen 100 µm und 200 µm (n=2.757; 8,9 %) zugeordnet werden. Nervenfasern mit einem Durchmesser ≥ 200 µm, die der Kategorie „sehr groß“ zugeordnet

Ergebnisse

wurden, waren selten ($n=735$; 2,4 %), jedoch im Vergleich zwischen den einzelnen Koronararterien entlang der LMCA am häufigsten vertreten. In **Abbildung 26** sind die prozentualen Anteile der Nervenfaserkategorien der einzelnen Koronararterien aufgezeigt.

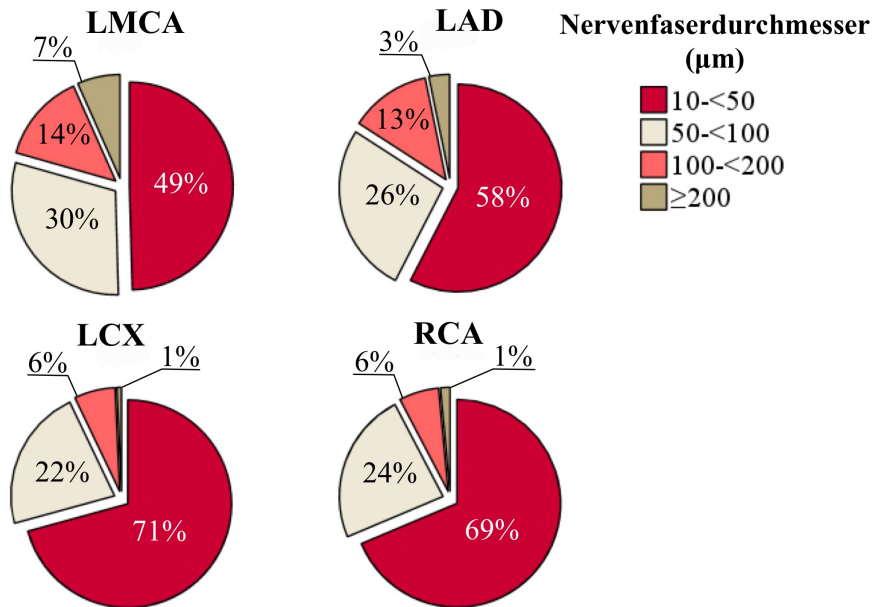


Abbildung 26 *Größenkategorien der periarteriellen Nervenfasern*
Einteilung der periarteriellen Nervenfasern der einzelnen Koronararterien in Größenkategorien anhand des Nervenfaserdurchmessers

Bei der segmentalen Betrachtung der Nervenfaserkategorien in den jeweiligen Koronararterien konnte ein ähnliches Verhältnis wie bei der Gesamtbetrachtung festgestellt werden. In allen Segmenten der jeweiligen Koronararterien stellten die Nervenfasern der Kategorie „klein“ den größten Anteil dar. Bei der Betrachtung der proximalen Segmente wies die LCX im Vergleich zu den proximalen Segmenten der übrigen Koronararterien den größten Anteil an Nervenfasern der Kategorie „klein“ auf. Gleichzeitig war der Anteil der Nervenfasern der Kategorie „sehr groß“ in der proximalen LCX im Vergleich zu den anderen proximalen Segmenten am geringsten. Im Vergleich der mittleren Segmente waren entlang der RCA deutlich mehr Nervenfasern der Kategorie „klein“ lokalisiert als entlang der LAD. In den distalen Segmenten machten „kleine“ Nervenfasern entlang der RCA den größten Anteil im Vergleich aus. Über 80 % der periarteriellen Nervenfasern entlang der distalen RCA waren Nervenfasern der Kategorie „klein“. In den proximalen Segmenten aller Koronararterien war die Anzahl der Nervenfasern der Kategorie „sehr groß“ am größten und nahm entlang des Gefäßverlaufs in den anderen Segmenten ab. Eine detaillierte Einteilung der Nervenfasern in diese vier Größenkategorien pro Koronararterie und Segment ist in **Tabelle 6** aufgeführt.

Tabelle 6 Größenkategorien pro Koronararterie und Segment

Nervenfaser- kategorie	Proximales Segment				Mittleres Segment		Distales Segment		
	LMCA	LAD	LCX	RCA	LAD	RCA	LAD	LCX	RCA
Klein (10-49 µm)	1.669 (49,4)	1.715 (47,7)	1.877 (60,5)	2.105 (55,3)	1.460 (56,8)	3.380 (69,5)	1.819 (72,4)	2.963 (72,4)	2.841 (82,1)
Mittelgroß (50-99 µm)	1.005 (29,8)	1.102 (30,7)	881 (28,4)	1.195 (31,4)	700 (27,2)	1.161 (23,9)	500 (19,9)	633 (16,9)	301 (14,8)
Groß (100-199 µm)	469 (13,9)	596 (16,6)	308 (9,9)	370 (9,7)	332 (12,9)	278 (5,7)	170 (6,8)	130 (3,5)	202 (3,0)
Sehr groß (>200 µm)	225 (6,9)	179 (5,0)	38 (1,2)	135 (3,5)	78 (3)	42 (0,9)	23 (0,9)	11 (0,3)	187 (0,1)

Die Daten sind angegeben als Anzahl n (%).

Die Analyse der periarteriellen Nervenfaserdurchmesser in den epikardialen und myokardialen Gewebereichen ergab, dass Nervenfasern, die im epikardialen Bereich der Koronararterien lokalisiert waren, einen größeren medianen Durchmesser aufwiesen (41 µm [27-65 µm]) als periarterielle Nervenfasern, die im myokardialen Bereich lokalisiert waren (37 µm [25-56 µm]) ($p < 0,001$) (**Abbildung 27**). Diese Beobachtung konnte über alle Koronararterien und Segmente hinweg bestätigt werden.

Ergebnisse

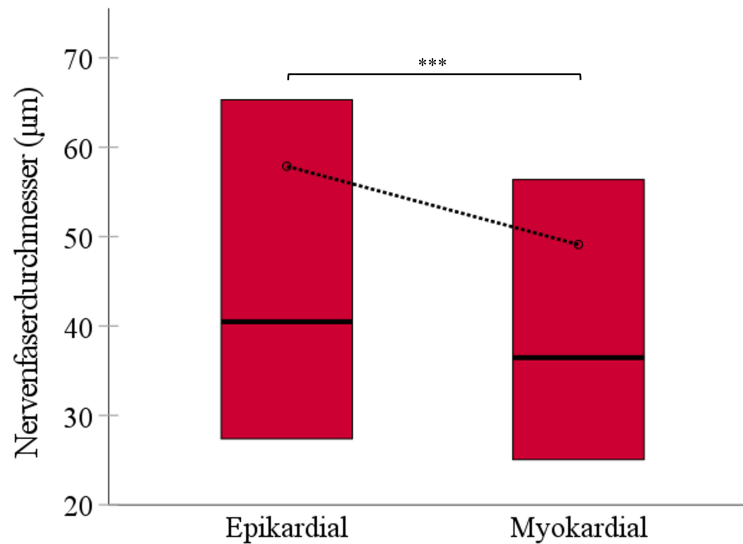


Abbildung 27 *Nervenfaserdurchmesser in den Gewebereichen*

Rote Balken stellen den Interquartilsabstand dar. Die Mediane sind als horizontale schwarze Linie dargestellt. Die Mittelwerte sind als schwarze Kreise dargestellt und über eine gestrichelte Linie miteinander verbunden. *** entspricht $p < 0,001$.

Im Rahmen eines geschlechtsspezifischen Vergleichs der medianen Nervenfaserdurchmesser zeigte sich, dass periarterielle Nervenfasern entlang der Koronararterien bei Männern mit $39 \mu\text{m}$ [$26\text{--}61 \mu\text{m}$] signifikant größer waren als bei Frauen mit $38 \mu\text{m}$ [$26\text{--}59 \mu\text{m}$] ($p < 0,001$). Bei Koronararterien mit stenosierte Abschnitten der Lumenfläche von 50 %, 50-70 % und mehr als 70 % konnten keine signifikanten Unterschiede in den medianen Nervenfaserdurchmessern festgestellt werden.

Nervenfaserdichte

Die mediane Nervenfaserdichte, berechnet als die Anzahl der Nervenfasern pro Gewebefläche, betrug über alle Koronararterien und Segmente hinweg $106 \text{ Nervenfasern/cm}^2$ [$74\text{--}165 \text{ Nervenfasern/cm}^2$]. Bei segmentaler Betrachtung der Koronararterien waren die distalen Segmente mit $112 \text{ Nervenfasern/cm}^2$ [$73\text{--}195 \text{ Nervenfasern/cm}^2$] dichter innerviert als die proximalen Segmente mit $103 \text{ Nervenfasern/cm}^2$ [$75\text{--}159 \text{ Nervenfasern/cm}^2$] ($p = 0,020$). Die mittleren Segmente, die nur für die LAD und die RCA untersucht wurden, wiesen im Vergleich zu den anderen Segmenten die geringste Innervationsdichte auf ($102 \text{ Nervenfasern/cm}^2$ [$69\text{--}153 \text{ Nervenfasern/cm}^2$]). Damit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu den distalen Segmenten ($p = 0,031$), aber nicht zu den proximalen ($p = 0,514$) (**Abbildung 28A**).

Bei isolierter Betrachtung der einzelnen Koronararterien zeigte sich die höchste Nervenfaserdichte entlang der RCA mit $123 \text{ Nervenfasern/cm}^2$ [$82\text{--}194 \text{ Nervenfasern/cm}^2$], gefolgt von der

LMCA mit 122 Nervenfasern/cm² [92-207 Nervenfasern/cm²] und der LCX mit 109 Nervenfasern/cm² [79-166 Nervenfasern/cm²] (RCA vs. LMCA $p=0,050$; RCA vs. LCX $p<0,001$; LMCA vs. LCX $p=0,354$). Die geringste Nervenfaserdichte wurde entlang der LAD mit 86 Nervenfasern/cm² [59-132 Nervenfasern/cm²] detektiert (LAD vs. RCA $p<0,001$; LAD vs. LMCA $p=0,046$; LAD vs. LCX $p=0,285$) (**Abbildung 28B**).

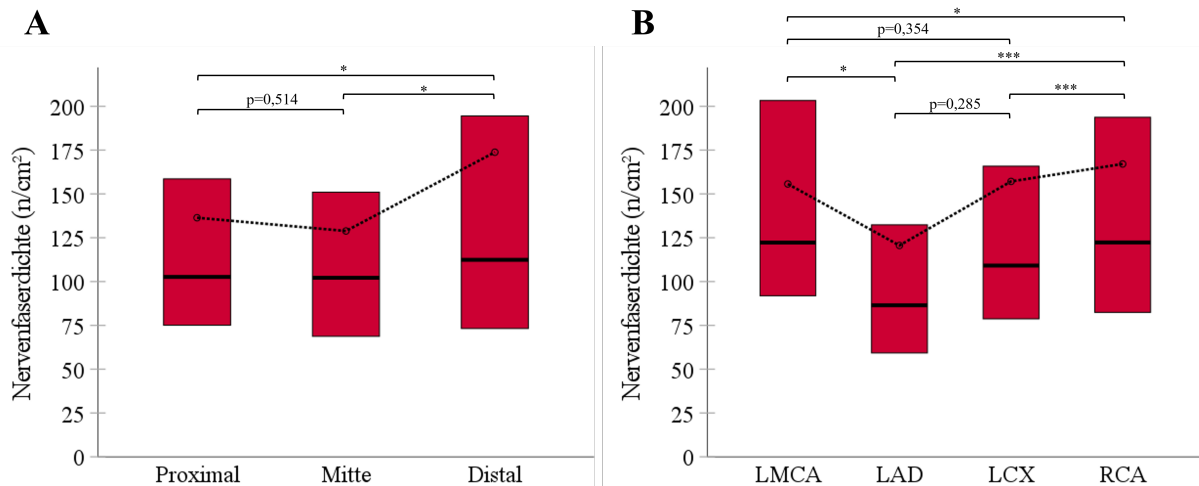


Abbildung 28 *Nervenfaserdichte der Segmente und Koronararterien*
Dargestellt ist die Nervenfaserdichte entlang des Gefäßverlaufs (**A**) und im Vergleich zwischen den Koronararterien (**B**). Rote Balken stellen den Interquartilsabstand dar. Die Mediane sind als horizontale schwarze Linie dargestellt. Die Mittelwerte sind als schwarze Kreise dargestellt und über eine gestrichelte Linie miteinander verbunden. *** entspricht $p<0,001$. * entspricht $p\geq 0,01$ und $<0,05$.

Bei segmentaler Betrachtung der medianen Nervenfaserdichte der einzelnen Koronararterien zeigte sich die höchste Nervenfaserdichte entlang der distalen RCA mit 145 Nervenfasern/cm² [116-259 Nervenfasern/cm²]. Die geringste Nervenfaserdichte wurde in den mittleren Segmenten der LAD mit 77 Nervenfasern/cm² [55-116 Nervenfasern/cm²] detektiert. Während entlang der LCX und RCA die höchste Nervenfaserdichte in den distalen Segmenten festgestellt wurde (112 Nervenfasern/cm² [80-204 Nervenfasern/cm²], 145 Nervenfasern/cm² [116-259 Nervenfasern/cm²]), wurde im Gegensatz dazu die höchste Nervenfaserdichte der LAD in den proximalen Segmenten detektiert (99 Nervenfasern/cm² [67-146 Nervenfasern/cm²]). Beim Vergleich der proximalen Segmente war die LMCA am dichtesten innerviert (122 Nervenfasern/cm² [92-207 Nervenfasern/cm²]). Im mittleren Segment besaß die RCA eine höhere mediane Nervenfaserdichte als die LAD (77 Nervenfasern/cm² [55-116 Nervenfasern/cm²], 126 Nervenfasern/cm² [91-202 Nervenfasern/cm²]). Details zu der medianen Nervenfaserdichte der Koronararterien in Bezug auf die jeweiligen Segmente sind in **Tabelle 7** zusammengefasst.

Tabelle 7 Nervenfaserdichte pro Koronararterie und Segment

	Proximales Segment		Mittleres Segment		Distales Segment		Gesamt	
	n	n/cm ²	n	n/cm ²	n	n/cm ²	n	n/cm ²
LMCA	3.368	122 (92-207)	-	-	-	-	3.368	122 (92-207)
LAD	3.592	99 (67-146)	2.570	77 (55-116)	2.512	85 (53-132)	8.674	86 (59-132)
LCX	3.104	108 (76-160)	-	-	3.737	112 (80-204)	6.841	109 (79-166)
RCA	3.805	93 (70-150)	4.861	126 (91-202)	3.460	145 (116-259)	12.126	123 (83-194)
Total	13.869	103 (75-159)	7.431	102 (69-153)	9.709	112 (73-195)	31.009	106 (74-165)

Die Daten sind angegeben als Median (Interquartilsabstand) oder Häufigkeit n.

Die Analyse der medianen Nervenfaserdichte in den Gewebereichen ergab, dass der myokardiale Gewebereich der Koronararterien dichter innerviert war (132 Nervenfasern/cm² [76-225 Nervenfasern/cm²]) als der epikardiale Gewebereich (101 Nervenfasern/cm² [61-173 Nervenfasern/cm²]) ($p < 0,001$) (**Abbildung 29**). Diese Beobachtung war für alle Koronararterien und Segmente konstant.

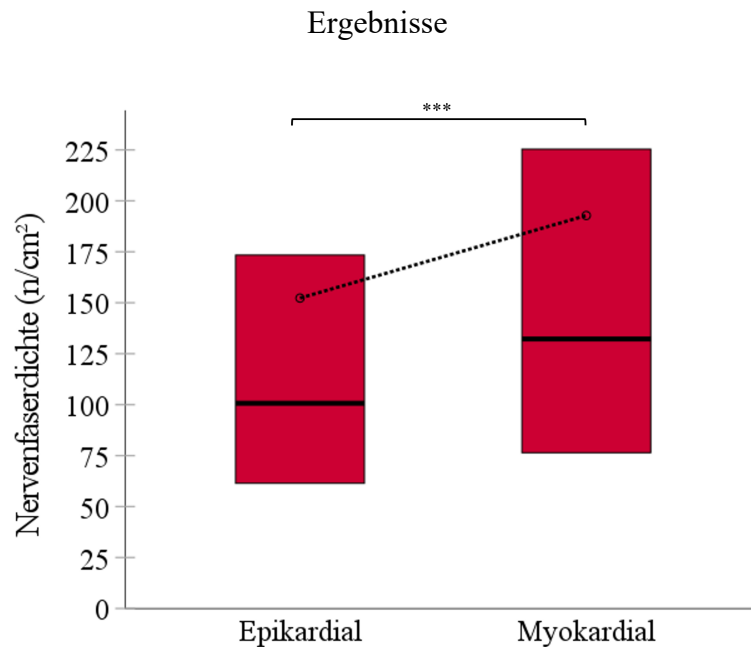


Abbildung 29 *Nervenfaserdichte in den Gewebereichen*
 Rote Balken stellen den Interquartilsabstand dar. Die Mediane sind als horizontale schwarze Linie dargestellt. Die Mittelwerte sind als schwarze Kreise dargestellt und über eine gestrichelte Linie miteinander verbunden. *** entspricht $p < 0,001$.

Bei einem Vergleich der medianen Nervenfaserdichte in stenosierten Koronararterienproben konnte in Regionen mit einer luminalen Stenose von $>70\%$ eine geringere Nervenfaserdichte (86 Nervenfasern/cm² [54 - 127 Nervenfasern/cm²]) im Vergleich zu Regionen mit einer luminalen Stenose zwischen 50 - 70% (101 Nervenfasern/cm² [67 - 162 Nervenfasern/cm²]) festgestellt werden, was allerdings statistisch keine Signifikanz zeigte ($p=0,20$). Die höchste mediane Nervenfaserdichte in stenosierten Koronararterien wurde in Regionen mit einer luminalen Stenose $<50\%$ detektiert (109 Nervenfasern/cm² [77 - 170 Nervenfasern/cm²]), mit einem statistisch signifikanten Unterschied zu Regionen mit luminaler Stenose $>70\%$ ($>70\%$ vs. $<50\%$ $p=0,020$; 50 - 70% vs. $<50\%$ $p=0,146$) (**Abbildung 30A**).

Bei einem geschlechtsspezifischen Vergleich der medianen Nervenfaserdichte zeigte sich, dass die periarterielle Nervenfaserdichte bei männlichen Körperspendern mit 118 Nervenfasern/cm² [75 - 214 Nervenfasern/cm²] signifikant höher war als bei weiblichen Körperspendern mit 97 Nervenfasern/cm² [70 - 141 Nervenfasern/cm²] ($p=0,001$) (**Abbildung 30B**).

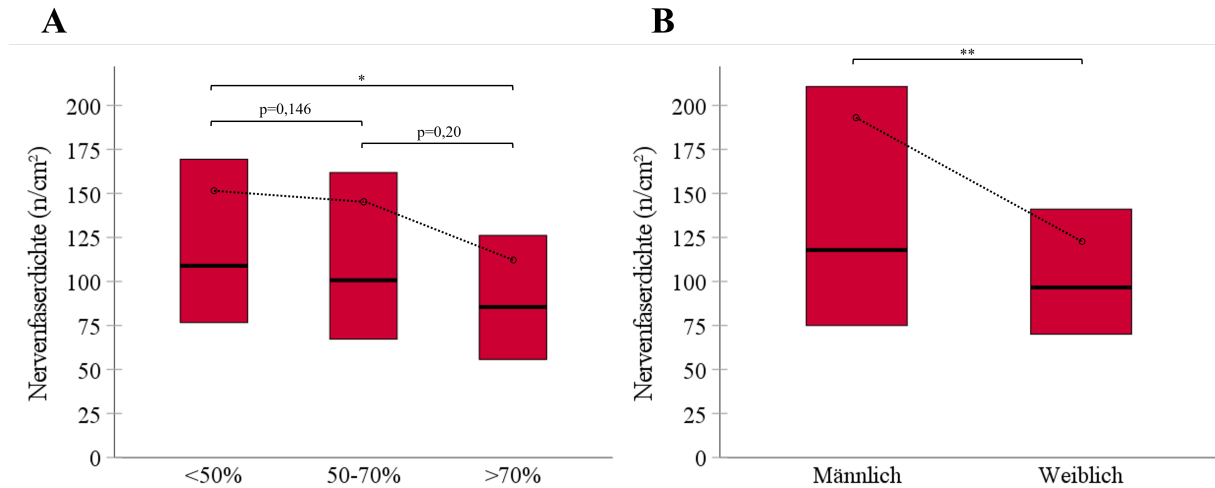


Abbildung 30 *Nervenfaserdichte in stenosierte Koronararterien und im Geschlechtervergleich*
Dargestellt ist die Nervenfaserdichte in Regionen mit unterschiedlich ausgeprägter luminaler Stenose (A) und im Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Körperspendern (B). Rote Balken stellen den Interquartilsabstand dar. Die Mediane sind als horizontale schwarze Linie dargestellt. Die Mittelwerte sind als schwarze Kreise dargestellt und über eine gestrichelte Linie miteinander verbunden. ** entspricht $p \geq 0,001$ und $< 0,01$. * entspricht $p \geq 0,01$ und $< 0,05$.

Nervenfaserverteilung

Der mediane Abstand der periarteriellen Nervenfaser zum arteriellen Lumen betrug über alle Koronararterien und Segmente hinweg 2,50 mm [1,21–4,52 mm]. Bei der segmentalen Betrachtung der Koronararterien konnte festgestellt werden, dass die Nervenfaser in den proximalen Segmenten der Koronararterien mit einem Abstand von 2,39 mm [1,26–4,31 mm] zum Lumen den geringsten Abstand aufwiesen. In den distalen Segmenten betrug der Abstand 2,51 mm [1,08–4,72 mm]. Die periarteriellen Nervenfaser in den mittleren Segmenten wiesen den größten Abstand zum Lumen mit 2,71 mm [1,28–4,65 mm] auf (Proximal vs. Mitte $p=0,002$; Mitte vs. Distal $p=0,546$; Proximal vs. Distal $p=0,009$) (Abbildung 31A).

Bei isolierter Betrachtung der Koronararterien konnte bei den periarteriellen Nervenfaser entlang der LMCA mit einer medianen Distanz von 2,19 mm [1,24–4,14 mm] der geringste Abstand zum Lumen im Vergleich zu den anderen Koronararterien festgestellt werden. Es folgten periarterielle Nervenfaser entlang der LAD mit einem medianen Abstand von 2,47 mm [1,09–4,47 mm] und periarterielle Nervenfaser entlang der LCX mit einem medianen Abstand von 2,56 mm [1,17–4,89 mm] (LMCA vs. LAD $p=0,050$; LMCA vs. LCX $p<0,001$; LAD vs. LCX $p<0,001$). Die periarteriellen Nervenfaser entlang der RCA wiesen mit einer medianen

Ergebnisse

Distanz von 2,58 mm [1,30–4,45 mm] den größten Abstand zum Lumen auf (RCA vs. LMCA $p<0,001$; RCA vs. LAD $p<0,001$; RCA vs. LCX $p=0,604$) (**Abbildung 31B**).

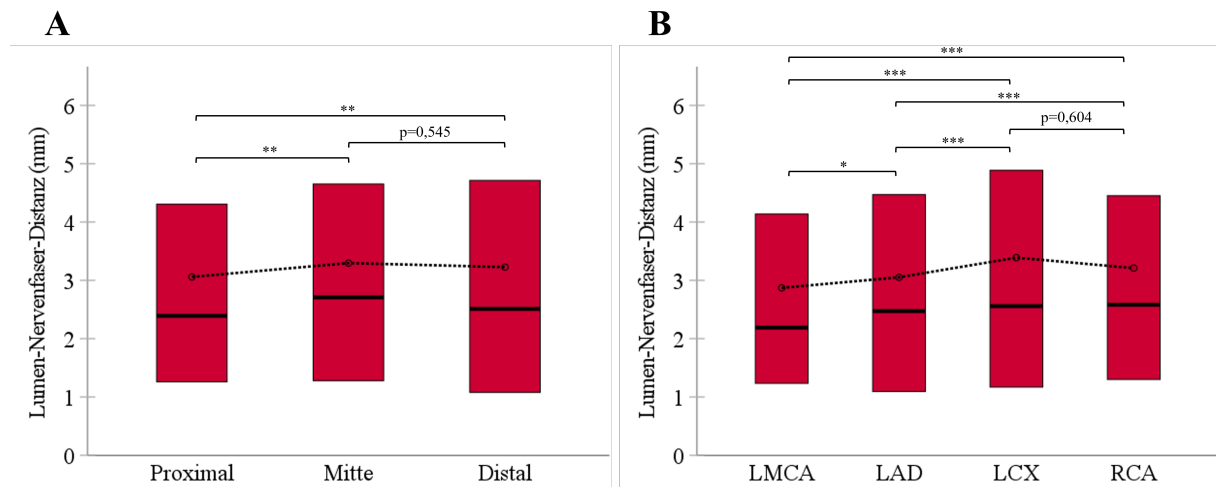


Abbildung 31 *Lumen-Nervenfaser-Distanz der Segmente und Koronararterien*
Dargestellt ist die Lumen-Nervenfaser-Distanz zwischen den einzelnen Segmenten (**A**) und zwischen den Koronararterien (**B**). Rote Balken stellen den Interquartilsabstand dar. Die Mediane sind als horizontale schwarze Linie dargestellt. Die Mittelwerte sind als schwarze Kreise dargestellt und über eine gestrichelte Linie miteinander verbunden. *** entspricht $p<0,001$. ** entspricht $p\geq 0,001$ und $<0,01$. * entspricht $p\geq 0,01$ und $<0,05$.

Bei segmentaler Betrachtung der medianen Lumen-Nervenfaser-Distanz (LND) der einzelnen Koronararterien zeigte sich der geringste Abstand der periarteriellen Nervenfasern zum arteriellen Lumen entlang der LMCA (2,19 mm [1,24–4,14 mm]), gefolgt von den periarteriellen Nervenfasern entlang der proximalen LCX (2,29 mm [1,13–4,38 mm]). In den mittleren Segmenten konnte ein geringerer Abstand der periarteriellen Nervenfasern zum arteriellen Lumen entlang der LAD im Vergleich zu den periarteriellen Nervenfasern entlang der RCA festgestellt werden (2,69 mm [1,13–4,85 mm], 2,72 mm [1,35–4,54 mm]). In den distalen Segmenten der LAD wurde der geringste Abstand der periarteriellen Nervenfasern zum arteriellen Lumen mit einer medianen Distanz von 2,31 mm [0,95–4,65 mm] gemessen. Den größten Abstand zum arteriellen Lumen wiesen über alle Koronararterien und Segmente hinweg die periarteriellen Nervenfasern entlang der distalen LCX (2,82 mm [1,23–5,27 mm]) auf. Die mediane LND der periarteriellen Nervenfasern in Bezug auf die jeweiligen Koronararterien und Segmente ist in **Tabelle 8** zusammengefasst.

Tabelle 8 Lumen-Nervenfaser-Distanz pro Koronararterie und Segment

	Proximales Segment		Mittleres Segment		Distales Segment		Gesamt	
	n	LND (mm)	n	LND (mm)	n	LND (mm)	n	LND (mm)
LMCA	3.368	2,19 (1,24-4,14)	-	-	-	-	3.368	2,19 (1,24-4,14)
LAD	3.592	2,41 (1,17-4,16)	2.570	2,69 (1,13-4,85)	2.512	2,31 (0,95-4,65)	8.674	2,47 (1,09-4,47)
LCX	3.104	2,29 (1,13-4,38)	-	-	3.737	2,82 (1,23-5,27)	6.841	2,56 (1,17-4,89)
RCA	3.805	2,66 (1,49-4,57)	4.861	2,72 (1,35-4,54)	3.460	2,33 (1,06-4,27)	12.126	2,58 (1,30-4,45)
Total	13.869	2,39 (1,26-4,31)	7.431	2,71 (1,28-4,65)	9.709	2,51 (1,08-4,72)	31.009	2,50 (1,21-4,52)

Die Daten sind angegeben als Median (Interquartilsabstand) oder Häufigkeit n. LND – Lumen-Nervenfaser-Distanz in mm.

Bei Betrachtung der kumulativen Nervenfaserverteilung zeigte sich, dass analog zu der medianen LND der einzelnen Koronararterien in der 50., 75. und 90. Perzentile periarterielle Nervenfasern entlang der LMCA die geringste LND aufwiesen. 50 % der detektierten periarteriellen Nervenfasern entlang der LMCA waren in einem Abstand von bis zu 2,19 mm vom Lumen entfernt lokalisiert. Am weitesten vom Lumen entfernt waren in der 50. Perzentile periarterielle Nervenfasern entlang der RCA. Hier lagen 50 % der detektierten Nervenfasern in einen Abstand von bis zu 2,58 mm vom Lumen entfernt. Bei allen untersuchten Koronararterien konnten 90 % der detektierten periarteriellen Nervenfasern in einem Abstand von bis zu 7,2 mm vom Lumen der Koronararterien entfernt lokalisiert werden. Die kumulative Verteilung der LND zwischen den einzelnen Koronararterien ist in **Abbildung 32** dargestellt.

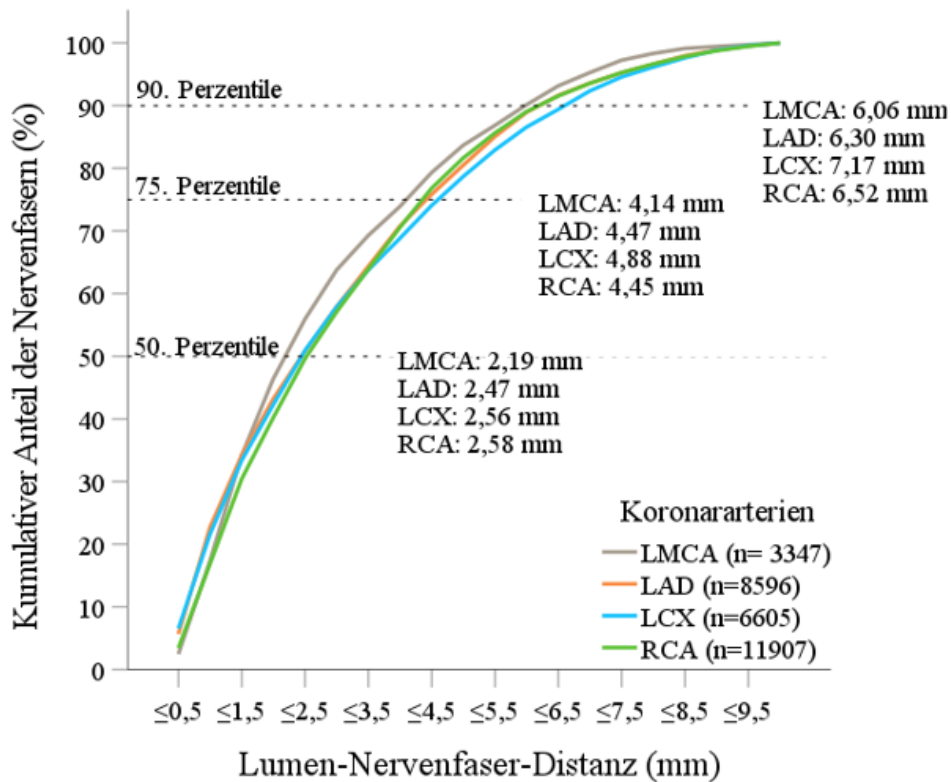
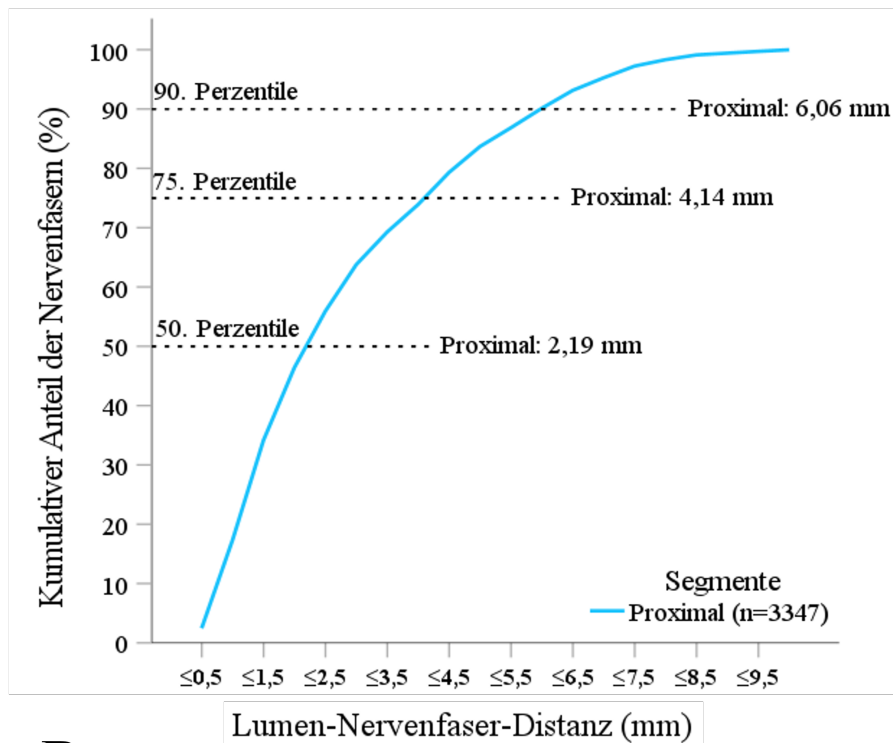
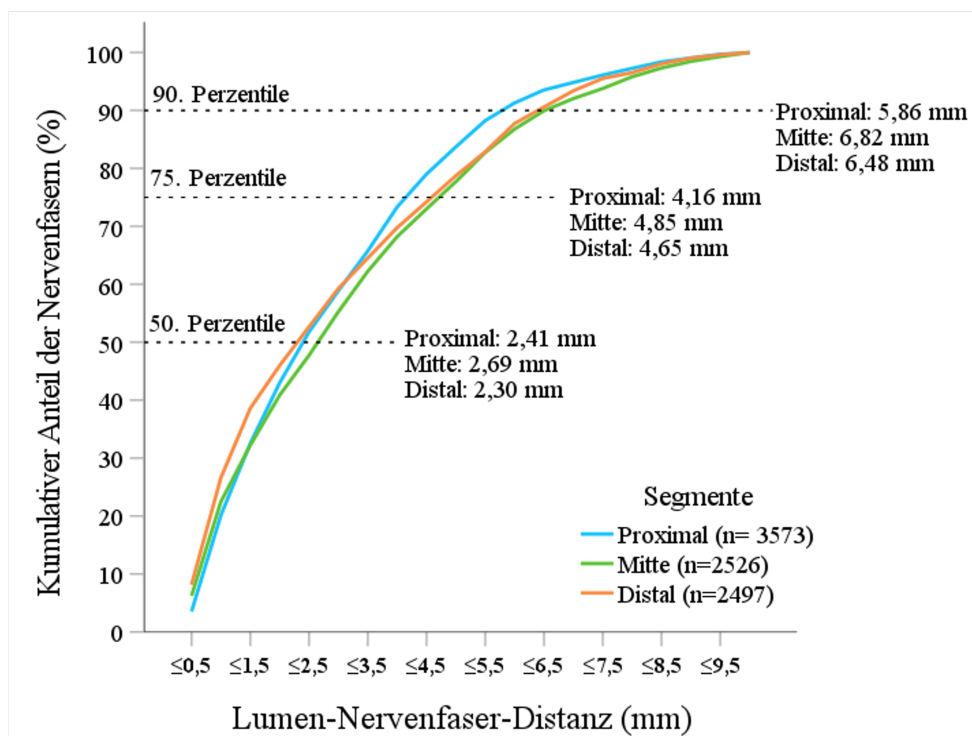


Abbildung 32 Kumulative Nervenfaserverteilung

Die kumulative Verteilung der Nervenfasern der einzelnen Koronararterien ist in unterschiedlichen Farben bis zu einer Lumen-Nervenfaserver-Distanz von 10 mm dargestellt. Die 50., 75., und 90. Perzentile sind an der y-Achse gekennzeichnet. Die Lumen-Nervenfaserver-Distanz der einzelnen Koronararterien ist in den jeweiligen Perzentilen dargestellt.

Die kumulative Nervenfaserverteilung für die einzelnen Segmente der Koronararterien ist in den **Abbildungen 33 und 34** dargestellt. Bei der LMCA waren 90 % der analysierten Nervenfasern in einem Abstand von bis zu 6,06 mm vom Lumen entfernt lokalisiert. Während 50 % der periarteriellen Nervenfasern entlang der distalen LAD in einem Abstand von bis zu 2,30 mm vom Lumen entfernt lagen und somit in dieser Perzentile die geringste LND aufwiesen, änderte sich dies in der 75. und 90. Perzentile. Hier wiesen die Nervenfasern entlang des proximalen Segments die geringste LND auf. Im proximalen Segment der LAD waren 90 % der periarteriellen Nervenfasern bis zu 5,86 mm vom Lumen entfernt lokalisiert. In der 50., 75. und 90. Perzentile zeigte sich, dass periarterielle Nervenfasern der LAD entlang des mittleren Segments die größte LND aufwiesen (**Abbildung 33**).

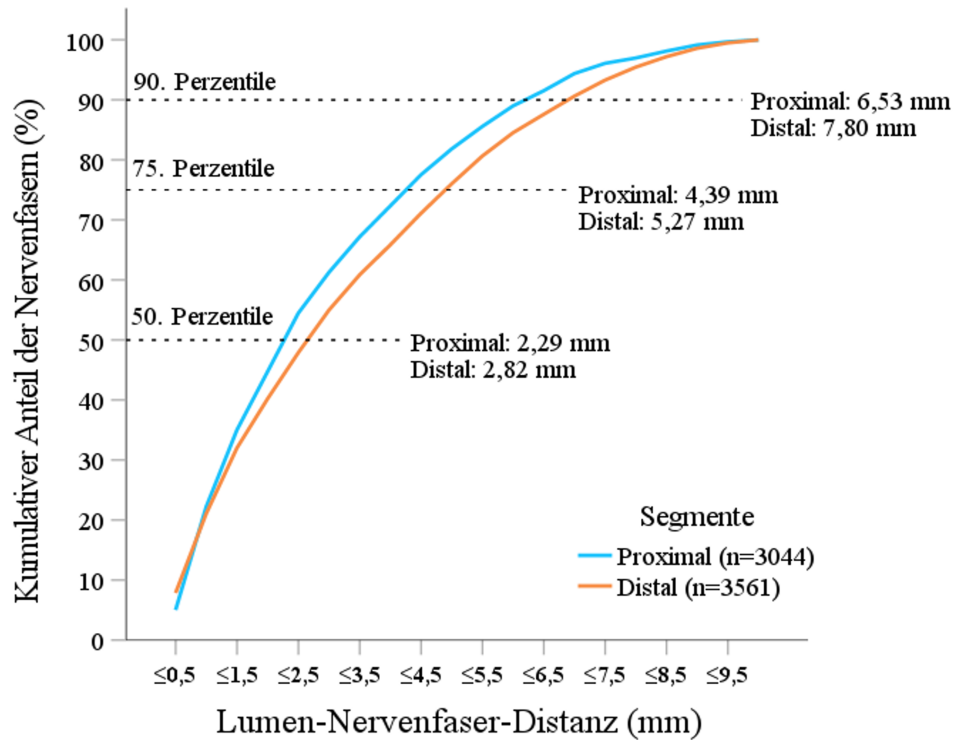
A LMCA**B** LAD**Abbildung 33****Kumulative Nervenfaserverteilung der LMCA und LAD**

Dargestellt ist die kumulative Verteilung der Nervenfasern der LMCA (**A**) und der einzelnen Segmente der LAD (**B**) bis zu einer Lumen-Nervenfasern-Distanz von 10 mm. Die 50., 75., und 90. Perzentile sind an der y-Achse gekennzeichnet. Die Lumen-Nervenfasern-Distanz der einzelnen Segmente ist in den jeweiligen Perzentilen dargestellt.

Ergebnisse

Die periarteriellen Nervenfasern entlang der LCX wiesen in der 50., 75. und 90. Perzentile entlang des proximalen Segments eine geringere LND auf als periarterielle Nervenfasern entlang des distalen Segments. 90 % der Nervenfasern des proximalen Segments waren innerhalb von 6,53 mm vom Lumen entfernt lokalisiert, während bei dem distalen Segment 90 % der Nervenfasern innerhalb von 7,80 mm lokalisiert waren. Bei den periarteriellen Nervenfasern entlang der RCA wiesen in der 50., 75. und 90. Perzentile Nervenfasern entlang des distalen Segments die geringste LND auf. Während in der 50. Perzentile die periarteriellen Nervenfasern entlang des mittleren Segments die größte LND aufwiesen (bis zu 2,72 mm), waren in der 75. und 90. Perzentile die periarteriellen Nervenfasern entlang des proximalen Segments weiter entfernt vom Lumen lokalisiert (bis zu 4,58 und 6,85 mm). Details zur kumulativen Verteilung der Nervenfasern entlang der LCX und RCA sind in **Abbildung 34** dargestellt.

A LCX



B RCA

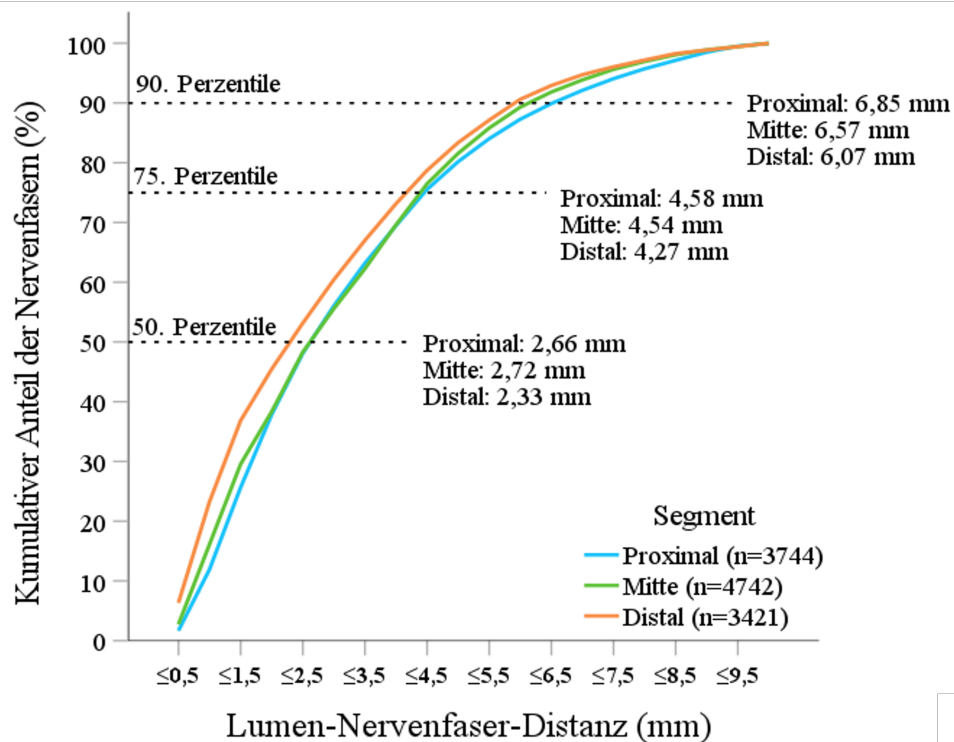


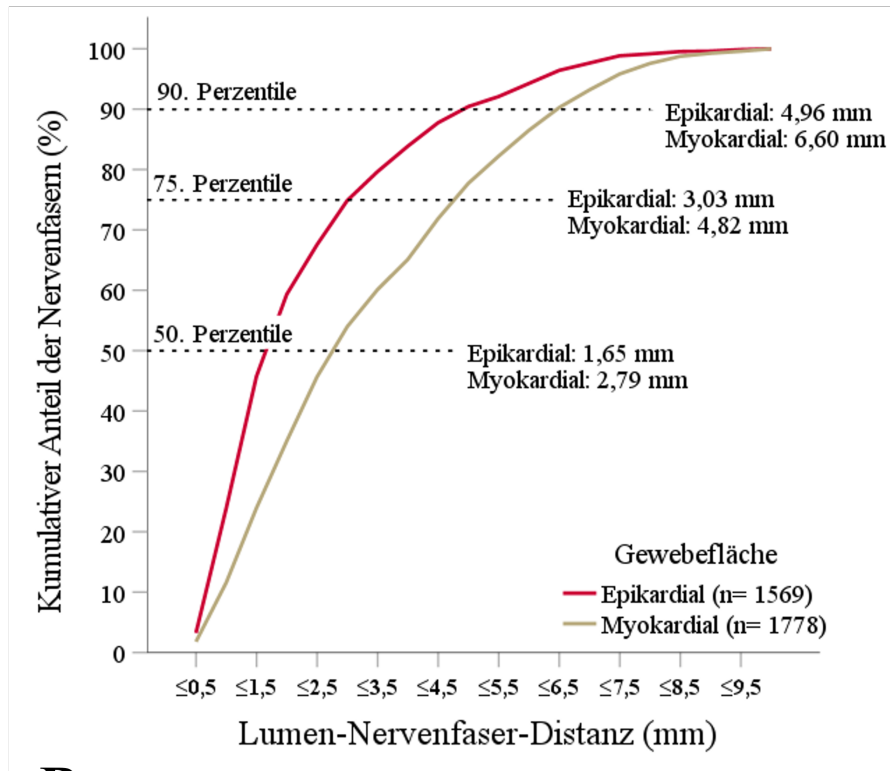
Abbildung 34

Kumulative Nervenfaserverteilung der LCX und RCA

Dargestellt ist die kumulative Verteilung der Nervenfasern innerhalb der Segmente der LCX (A) und RCA (B) bis zu einer Lumen-Nervenfasers-Distanz von 10 mm. Die 50., 75., und 90. Perzentile sind an der y-Achse gekennzeichnet. Die Lumen-Nervenfasers-Distanz der einzelnen Segmente ist in den jeweiligen Perzentilen dargestellt.

Die kumulative Nervenfaserverteilung der Koronararterien nach ihrer Aufteilung in die Gewebereiche ist in den **Abbildungen 35 und 36** dargestellt. Periarterielle Nervenfasern entlang der LMCA wiesen im epikardialen Gewebereich in der 50., 75. und 90. Perzentile eine geringere LND auf als im myokardialen Gewebereich. 90 % der periarteriellen Nervenfasern des epikardialen Gewebereichs der LMCA waren innerhalb von 4,96 mm vom Lumen entfernt lokalisiert, während im myokardialen Gewebereich 90 % der Nervenfasern innerhalb von 6,60 mm vom Lumen entfernt lokalisiert waren. Periarterielle Nervenfasern entlang der LAD hatten in der 50. Perzentile im epikardialen Gewebereich eine geringere LND (bis zu 2,34 mm) als im myokardialen Gewebereich (bis zu 2,57 mm). Dieses Verhältnis änderte sich in der 75. und 90. Perzentile, in denen Nervenfasern des myokardialen Gewebereichs eine geringere LND aufwiesen. 90 % der periarteriellen Nervenfasern des epikardialen Gewebereichs der LAD waren innerhalb von 6,57 mm vom Lumen entfernt lokalisiert, während 90 % der periarteriellen Nervenfasern im myokardialen Gewebereich innerhalb von 6,16 mm vom Lumen entfernt lokalisiert waren. Details zur kumulativen Nervenfaserverteilung der LMCA und LAD sind in **Abbildung 35** dargestellt.

A LMCA



B LAD

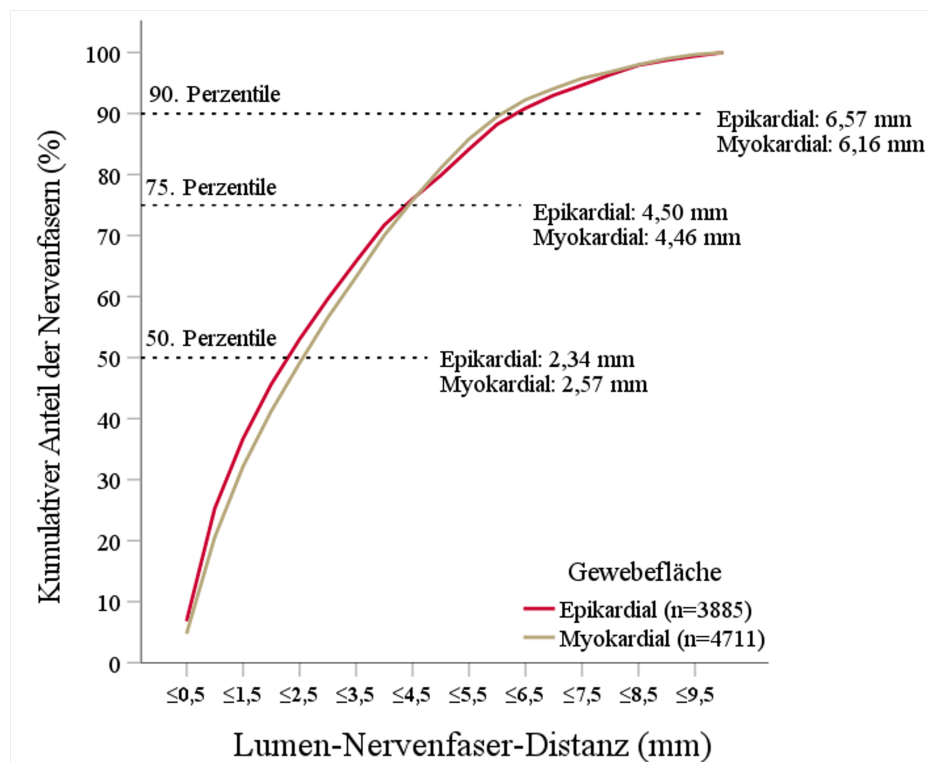


Abbildung 35

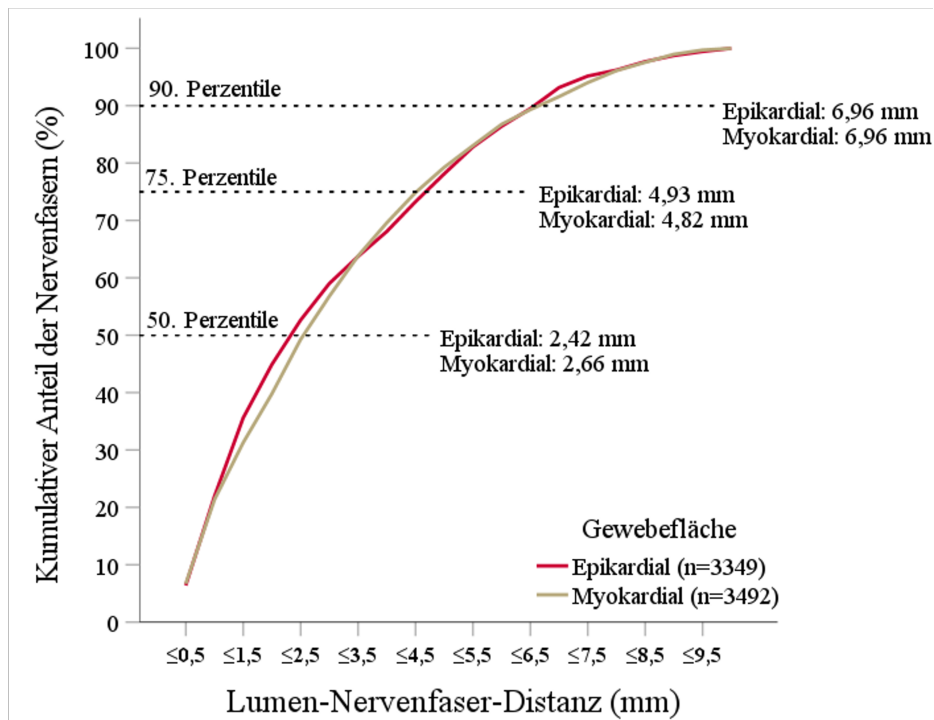
Kumulative Nervenfaserverteilung der LMCA und LAD in den Gewebereichen

Dargestellt ist die kumulative Verteilung der Nervenfasern innerhalb der Gewebereiche der LMCA (A) und LAD (B) bis zu einer Lumen-Nervenfasers-Distanz von 10 mm. Die 50., 75., und 90. Perzentile sind an der y-Achse gekennzeichnet. Die Lumen-Nervenfasers-Distanz der Nervenfasern der Gewebereiche ist in den jeweiligen Perzentilen dargestellt.

Ergebnisse

Periarterielle Nervenfasern entlang der LCX hatten in der 50. Perzentile im epikardialen Gewebereich eine geringere LND (bis zu 2,42 mm) als im myokardialen Gewebereich (bis zu 2,66 mm). Dieses Verhältnis änderte sich in der 75. Perzentile, in denen Nervenfasern des myokardialen Gewebereichs eine geringere LND aufwiesen. In der 90. Perzentile gab es keinen Unterschied in der LND zwischen periarteriellen Nervenfasern des epikardialen und myokardialen Gewebereichs. 90 % der periarteriellen Nervenfasern des epikardialen und myokardialen Gewebereichs der LCX waren innerhalb von 6,96 mm vom Lumen entfernt lokalisiert. Periarterielle Nervenfasern entlang der RCA wiesen analog zu der Verteilung entlang der LMCA im epikardialen Gewebereich in der 50., 75. und 90. Perzentile eine geringere LND auf als im myokardialen Gewebereich. 90 % der periarteriellen Nervenfasern des epikardialen Gewebereichs der RCA waren innerhalb von 6,34 mm vom Lumen entfernt lokalisiert, während im myokardialen Gewebereich 90 % der periarteriellen Nervenfasern innerhalb von 6,65 mm vom Lumen entfernt lagen. Details zur kumulativen Nervenfaserverteilung der LCX und RCA sind in **Abbildung 36** dargestellt.

A LCX



B RCA

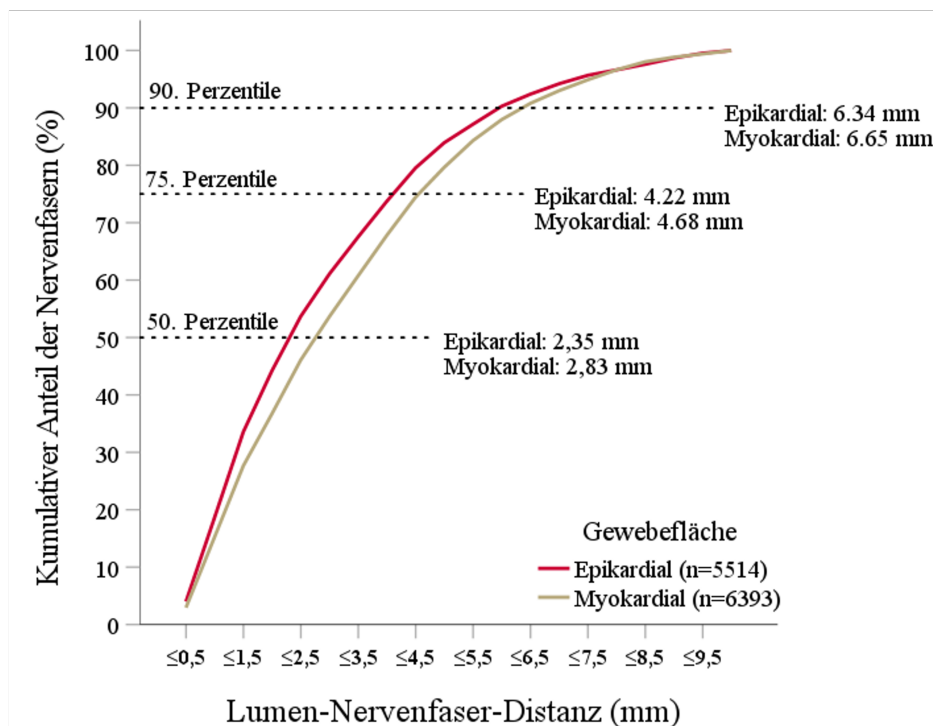


Abbildung 36

Kumulative Nervenfaserverteilung der LCX und RCA in den Gewebebereichen

Dargestellt ist die kumulative Verteilung der Nervenfasern innerhalb der Gewebeflächen der LCX (A) und RCA (B) bis zu einer Lumen-Nervenfaser-Distanz von 10 mm. Die 50., 75., und 90. Perzentile sind an der y-Achse gekennzeichnet. Die Lumen-Nervenfaser-Distanz der Nervenfasern der Gewebebereiche ist in den jeweiligen Perzentilen dargestellt.

Ergebnisse

In der Gesamtbetrachtung der epikardialen Gewebebereiche hatten periarterielle Nervenfasern entlang der LMCA mit 1,65 mm [1,02-3,03 mm] die geringste mediane LND. Die größte mediane LND in den epikardialen Gewebebereichen wiesen periarterielle Nervenfasern entlang der mittleren Segmente der LAD mit 3,07 mm [1,15-5,47 mm] auf. Die geringste mediane LND in den myokardialen Gewebebereichen hatten periarterielle Nervenfasern entlang der proximalen Segmente der LCX mit 2,24 mm [1,04-4,14 mm]. Die größte mediane LND in den myokardialen Gewebebereichen wiesen periarterielle Nervenfasern entlang der distalen Segmente der LCX mit 3,07 mm [1,44-5,39 mm] auf. Weitere Details zu der LND der periarteriellen Nervenfasern der jeweiligen Koronararterien unterteilt pro Gewebefläche und Segment sind in **Tabelle 9** aufgelistet.

Tabelle 9 *Lumen-Nervenfaser-Distanz pro Koronararterie, Segment und Gewebebereich*

	Lumen-Nervenfaser-Distanz (mm)							
	Proximales Segment		Mittleres Segment		Distales Segment		Gesamt	
	Epikard	Myokard	Epikard	Myokard	Epikard	Myokard	Epikard	Myokard
LMCA	1,65 (1,02-3,03)	2,79 (1,54-4,83)	-	-	-	-	1,65 (1,02-3,03)	2,79 (1,54-4,83)
LAD	2,21 (1,08-3,88)	2,62 (1,30-4,34)	3,07 (1,15-5,47)	2,44 (1,12-4,22)	1,87 (0,79-4,18)	2,61 (1,07-4,88)	2,34 (1,00-4,50)	2,57 (1,17-4,46)
LCX	2,37 (1,18-4,68)	2,24 (1,04-4,14)	-	-	2,49 (1,07-5,17)	3,07 (1,44-5,39)	2,42 (1,13-4,93)	2,66 (1,24-4,82)
RCA	2,55 (1,45-4,37)	2,79 (1,54-4,74)	2,47 (1,28-4,26)	2,96 (1,41-4,80)	1,83 (0,85-3,81)	2,68 (1,25-4,47)	2,35 (1,22-4,22)	2,83 (1,40-4,68)
Total	2,18 (1,18-4,06)	2,62 (1,37-4,54)	2,65 (1,26-4,73)	2,76 (1,31-4,60)	2,07 (0,90-4,48)	2,82 (1,25-4,87)	2,26 (1,12-4,32)	2,71 (1,32-4,66)

Die Daten sind angegeben als Median (Interquartilsabstand).

Bei der Gesamtbetrachtung der Verteilung der Nervenfasern zeigte sich, dass Nervenfasern in den epikardialen Gewebereichen der Koronararterien weniger weit vom arteriellen Lumen entfernt waren als Nervenfasern in den myokardialen Gewebereichen (2,26 mm [1,12-4,32 mm], 2,71 mm [1,32-4,66 mm]; $p < 0,001$) (**Abbildung 37A**). Bei einem geschlechts-spezifischen Vergleich der medianen LND der einzelnen Koronararterien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der LMCA, LAD und RCA. Lediglich die mediane LND der periarteriellen Nervenfasern entlang der LCX war bei Männern geringer als bei Frauen (2,31 mm [1,16-4,59 mm], 2,81 mm [1,19-5,12 mm]; $p < 0,001$). Betrachtet man die mediane LND in Regionen mit luminaler Stenose, so waren die periarteriellen Nervenfasern in Regionen mit einer luminalen Stenose $< 50\%$ weniger weit entfernt vom Lumen (2,47 mm [1,17-4,52 mm]) als in Regionen mit einer luminalen Stenose zwischen 50-70 % (2,50 mm [1,32-4,44 mm]). Die größte mediane LND in luminal verengten Koronararterien wurde in Regionen mit einer Luminalstenose $> 70\%$ detektiert (2,68 mm [1,22-4,77 mm]) ($> 70\%$ vs. $< 50\%$ $p = 0,020$; 50-70 % vs. $< 50\%$ $p = 0,001$; $> 70\%$ vs. 50-70 % $p < 0,001$) (**Abbildung 37B**).

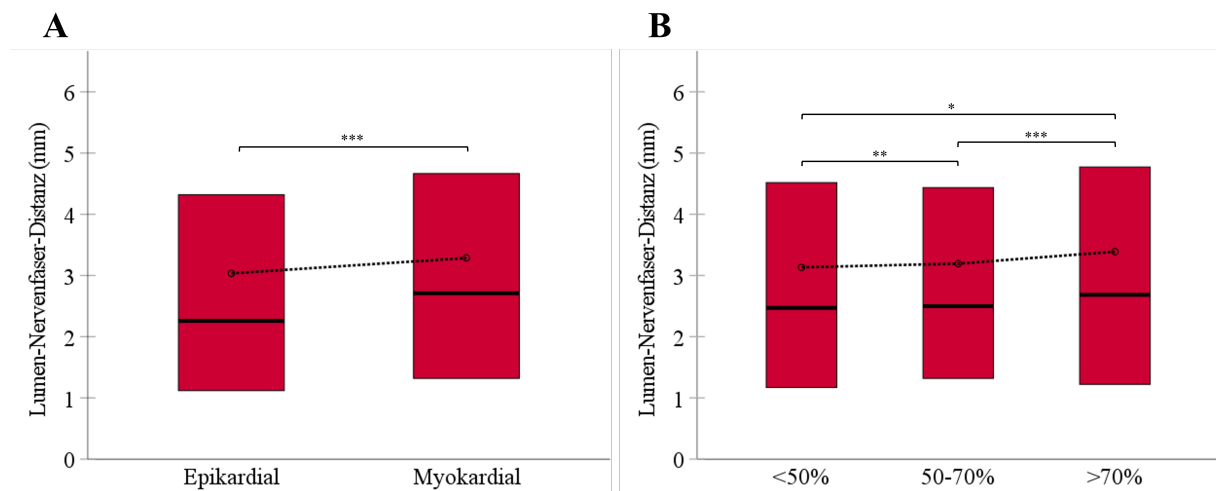


Abbildung 37 *Lumen-Nervenfasers-Distanz der Gewebereiche und in stenosierten Koronararterienproben*

Dargestellt ist die Lumen-Nervenfasers-Distanz im Vergleich zwischen den Gewebereichen (**A**) und im Vergleich zwischen den Regionen mit unterschiedlich ausgeprägter luminaler Stenose (**B**). Rote Balken stellen den Interquartilsabstand dar. Die Mediane sind als horizontale schwarze Linie dargestellt. Die Mittelwerte sind als schwarze Kreise dargestellt und über eine gestrichelte Linie miteinander verbunden. *** entspricht $p < 0,001$. ** entspricht $p \geq 0,001$ und $< 0,01$. * entspricht $p \geq 0,01$ und $< 0,05$.

5.3.3 Analyse der sympathischen Nervenfasern in der TH-Färbung

Nervenfasergröße

Der mediane Durchmesser aller analysierten sympathischen Nervenfasern betrug 38 μm [26-59 μm], wobei 90 % der Nervenfasern einen Durchmesser unter 102 μm aufwiesen. Entlang des Gefäßverlaufs nahm der mediane sympathische Nervenfaserdurchmesser von proximal nach distal signifikant ab. Proximal betrug dieser 46 μm [31-75 μm], im mittleren Bereich 37 μm [23-56 μm] und distal 30 μm [21-44 μm] (jeweils $p < 0,001$) (**Abbildung 38A**).

Signifikante Unterschiede im Durchmesser der sympathischen Nervenfasern zeigten sich auch zwischen den einzelnen Koronararterien. Die sympathischen Nervenfasern mit dem größten medianen Durchmesser waren entlang der LMCA lokalisiert (56 μm [36-100 μm]), gefolgt von Nervenfasern entlang der LAD (39 μm [26-65 μm]), der RCA (36 μm [25-52 μm]) und der LCX (35 μm [24-53 μm] (jeweils $p < 0,001$), ausgenommen RCA vs. LCX $p = 0,870$) (**Abbildung 38B**).

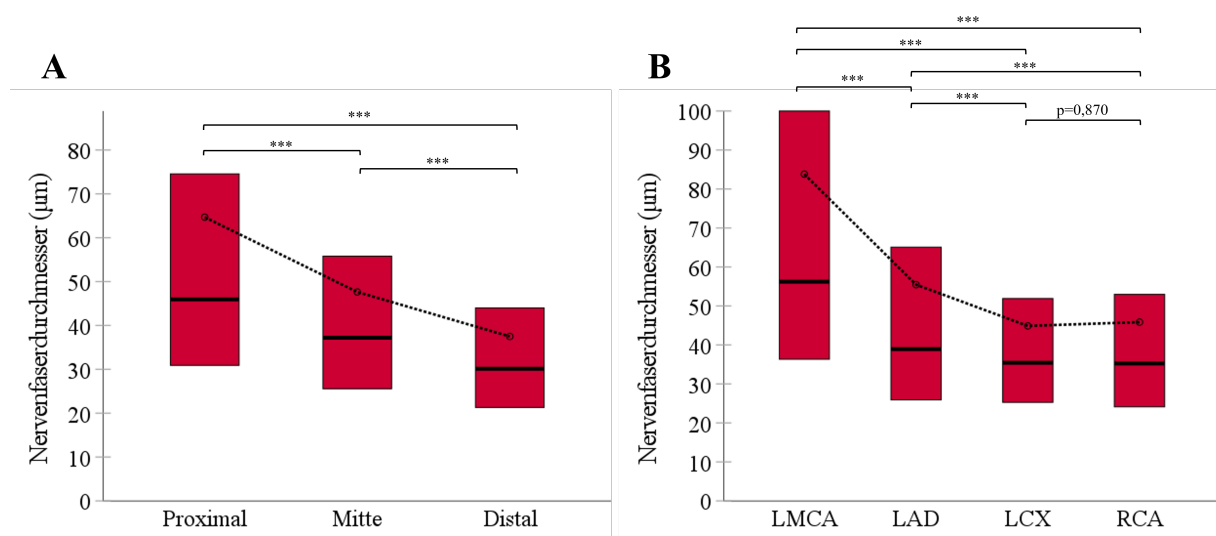


Abbildung 38 *Nervenfaserdurchmesser der Segmente und Koronararterien (TH-Färbung)*

Dargestellt ist der Nervenfaserdurchmesser entlang des Gefäßverlaufs (**A**) und im Vergleich zwischen den Koronararterien (**B**). Rote Balken stellen den Interquartilsabstand dar. Die Mediane sind als horizontale schwarze Linie dargestellt. Die Mittelwerte sind als schwarze Kreise dargestellt und über eine gestrichelte Linie miteinander verbunden. *** entspricht $p < 0,001$.

Bei segmentaler Betrachtung der medianen sympathischen Nervenfaserdurchmesser der einzelnen Koronararterien zeigte sich ein ähnliches Verhältnis wie bei der Gesamtbetrachtung der einzelnen Segmente. Auch hier war eine signifikante Abnahme des medianen Nervenfaserdurchmessers im Gefäßverlauf von proximal nach distal zu beobachten. Den größten medianen Durchmesser wiesen sympathische Nervenfasern entlang der LMCA mit 56 μm [36-100 μm]

Ergebnisse

auf. Die kleinsten Nervenfasern mit einem medianen Durchmesser von 29 μm [20-41 μm] wurden in den distalen Segmenten der RCA detektiert. Bei einer Gegenüberstellung des sympathischen Nervenfaserdurchmessers im proximalen Segment der jeweiligen Koronararterie mit dem sympathischen Nervenfaserdurchmesser im distalen Segment zeigte sich, dass dieser in der LAD mit einer prozentualen Differenz von 40,6 %-Punkten relativ gesehen am stärksten abnahm, gefolgt von der RCA mit einer prozentualen Abnahme von 32,7 %-Punkten und der LCX mit einer prozentualen Abnahme von 22,8 %-Punkten. Details zu den gemessenen medianen sympathischen Nervenfaserdurchmessern der Koronararterien in Bezug auf die jeweiligen Segmente sind in **Tabelle 10** zusammengefasst.

Tabelle 10 *Nervenfaserdurchmesser pro Koronararterie und Segment (TH-Färbung)*

	Proximales Segment		Mittleres Segment		Distales Segment		Gesamt	
	n	$\varnothing$ (μm)	n	$\varnothing$ (μm)	n	$\varnothing$ (μm)	n	$\varnothing$ (μm)
LMCA	1.173	56 (36-100)	-	-	-	-	1.173	56 (36-100)
LAD	1.269	50 (33-84)	863	39 (26-64)	997	30 (20-46)	3.129	39 (26-65)
LCX	1.339	41 (29-60)	-	-	1.382	32 (23-45)	2.721	35 (24-53)
RCA	1.362	43 (29-64)	1.698	37 (25-53)	1.481	29 (20-42)	4.541	36 (25-52)
Total	5.143	46 (31-75)	2.561	37 (26-56)	3.860	30 (21-44)	11.564	38 (26-59)

Die Daten sind angegeben als Median (Interquartilsabstand) oder als Anzahl n. $\varnothing$ – Nervenfaserdurchmesser in μm .

Die Analyse der sympathischen Nervenfaserdurchmesser in den Gewebereichen ergab, dass Nervenfasern, die im epikardialen Bereich der Koronararterien lokalisiert waren, einen größeren Durchmesser aufwiesen (40 μm [27-64 μm]) als sympathische Nervenfasern, die im

myokardialen Bereich lokalisiert waren ($36 \mu\text{m}$ [$25\text{-}56 \mu\text{m}$] ($p < 0,001$)). Diese Beobachtung konnte über alle Koronararterien und Segmente hinweg bestätigt werden.

Im Rahmen eines geschlechtsspezifischen Vergleichs der medianen sympathischen Nervenfaserdurchmesser zeigte sich, dass sympathische Nervenfasern entlang der Koronararterien bei Männern mit $38 \mu\text{m}$ [$27\text{-}59 \mu\text{m}$] signifikant größer waren als bei Frauen mit $37 \mu\text{m}$ [$25\text{-}59 \mu\text{m}$] ($p = 0,001$). Bei Koronararterien mit stenosierte Abschnitten des Lumens von 50 %, 50-70 % und mehr als 70 % konnten keine signifikanten Unterschiede in den medianen sympathischen Nervenfaserdurchmessern festgestellt werden.

Nervenfaserdichte

Die mediane sympathische Nervenfaserdichte, berechnet als die Anzahl der Nervenfasern pro Gewebefläche, betrug über alle Koronararterien und Segmente hinweg 108 Nervenfasern/cm² [$75\text{-}155$ Nervenfasern/cm²]. Bei segmentaler Betrachtung aller Koronararterien waren die distalen Segmente mit 113 Nervenfasern/cm² [$82\text{-}208$ Nervenfasern/cm²] dichter innerviert als die proximalen Segmente mit 105 Nervenfasern/cm² [$74\text{-}140$ Nervenfasern/cm²] ($p = 0,017$). Die mittleren Segmente, die nur für die LAD und die RCA untersucht wurden, wiesen im Vergleich zu den anderen Segmenten die geringste Innervationsdichte auf (93 Nervenfasern/cm² [$71\text{-}145$ Nervenfasern/cm²]). Damit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu den distalen Segmenten ($p = 0,013$), aber nicht zu den proximalen ($p = 0,596$) (**Abbildung 39A**).

Bei isolierter Betrachtung der einzelnen Koronararterien zeigte sich die höchste sympathische Nervenfaserdichte entlang der RCA mit 112 Nervenfasern/cm² [$82\text{-}159$ Nervenfasern/cm²], gefolgt von der LCX mit 111 Nervenfasern/cm² [$75\text{-}151$ Nervenfasern/cm²] und der LMCA mit 109 Nervenfasern/cm² [$83\text{-}167$ Nervenfasern/cm²]. Diese Beobachtungen erzielten keine statistische Signifikanz (RCA vs. LCX $p = 0,228$; RCA vs. LMCA $p = 0,881$; LMCA vs. LCX $p = 0,502$). Die geringste sympathische Nervenfaserdichte wurde entlang der LAD mit 90 Nervenfasern/cm² [$67\text{-}150$ Nervenfasern/cm²] detektiert, welche im Vergleich zu den anderen Koronararterien ebenfalls keine statistische Signifikanz zeigte (LAD vs. RCA $p = 0,328$; LAD vs. LMCA $p = 0,601$; LAD vs. LCX $p = 0,171$) (**Abbildung 39B**).

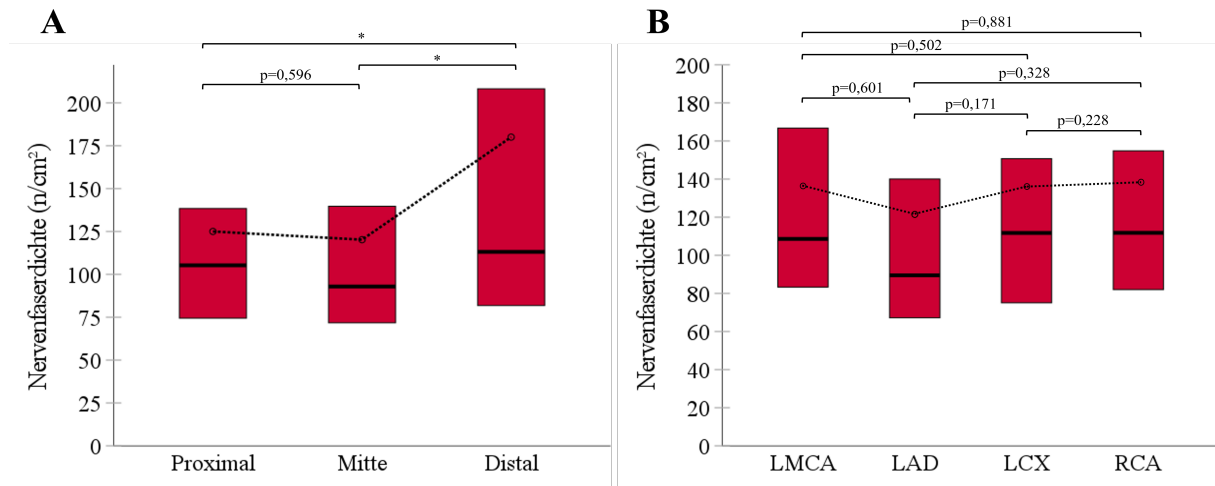


Abbildung 39 *Nervenfaserdichte der Segmente und Koronararterien (TH-Färbung)*
Dargestellt ist die Nervenfaserdichte entlang des Gefäßverlaufs (**A**) und im Vergleich zwischen den Koronararterien (**B**) in der TH-Färbung. Rote Balken stellen den Interquartilsabstand dar. Die Mediane sind als horizontale schwarze Linie dargestellt. Die Mittelwerte sind als schwarze Kreise dargestellt und über eine gestrichelte Linie miteinander verbunden. * entspricht $p \geq 0,01$ und $< 0,05$.

Bei segmentaler Betrachtung der medianen sympathischen Nervenfaserdichte der einzelnen Koronararterien zeigte sich die höchste sympathische Nervenfaserdichte entlang der distalen RCA mit 177 Nervenfasern/cm² [108-226 Nervenfasern/cm²]. Die geringste sympathische Nervenfaserdichte wurde in den mittleren Segmenten der LAD mit 82 Nervenfasern/cm² [65-122 Nervenfasern/cm²] detektiert. Während entlang der LCX und RCA die höchste sympathische Nervenfaserdichte in den distalen Segmenten gemessen wurde (119 Nervenfasern/cm² [82-206 Nervenfasern/cm²], 177 Nervenfasern/cm² [108-226 Nervenfasern/cm²]), zeigte sich im Gegensatz dazu die höchste sympathische Nervenfaserdichte der LAD in den proximalen Segmenten (106 Nervenfasern/cm² [69-181 Nervenfasern/cm²]). Beim Vergleich der proximalen Segmente war die LCX am dichtesten innerviert (110 Nervenfasern/cm² [74-128 Nervenfasern/cm²]). Im mittleren Segment besaß die RCA eine höhere mediane sympathische Nervenfaserdichte als die LAD (111 Nervenfasern/cm² [82-149 Nervenfasern/cm²], 82 Nervenfasern/cm² [65-122 Nervenfasern/cm²]). Details zu der medianen sympathischen Nervenfaserdichte der Koronararterien in Bezug auf die jeweiligen Segmente sind in **Tabelle 11** zusammengefasst.

Tabelle 11 Nervenfaserdichte pro Koronararterie und Segment (TH-Färbung)

	Proximales Segment		Mittleres Segment		Distales Segment		Gesamt	
	n	n/cm ²	n	n/cm ²	n	n/cm ²	n	n/cm ²
LMCA	1.173	108 (83-167)	-	-	-	-	1.173	109 (83-167)
LAD	1.269	106 (69-181)	863	82 (65-122)	997	90 (63-147)	3.129	90 (67-150)
LCX	1.339	110 (74-128)	-	-	1.382	119 (82-206)	2.721	112 (75-151)
RCA	1.362	100 (69-123)	1.698	111 (82-149)	1.481	177 (108-226)	4.541	112 (82-159)
Total	5.143	105 (74-140)	2.561	93 (71-145)	3.860	113 (82-208)	11.564	108 (75-155)

Die Daten sind angegeben als Median (Interquartilsabstand) oder Häufigkeit n.

Die Analyse der medianen sympathischen Nervenfaserdichte in den Gewebereichen zeigte, dass der myokardiale Gewebereich der Koronararterien dichter innerviert war (135 Nervenfasern/cm² [86-201 Nervenfasern/cm²]), als der epikardiale Gewebereich (101 Nervenfasern/cm² [66-162 Nervenfasern/cm²]) ($p=0,010$). Diese Beobachtung konnte über alle Koronararterien und Segmente hinweg bestätigt werden.

Bei einem Vergleich der medianen sympathischen Nervenfaserdichte in stenosierte Koronararterienproben konnte in Regionen mit einer luminalen Stenose von >70 % eine geringere Nervenfaserdichte (80 Nervenfasern/cm² [52-108 Nervenfasern/cm²]) im Vergleich zu Regionen mit einer luminalen Stenose zwischen 50-70 % (108 Nervenfasern/cm² [66-159 Nervenfasern/cm²]) festgestellt werden, was allerdings statistisch keine Signifikanz zeigte ($p=0,612$). Die höchste mediane sympathische Nervenfaserdichte in stenosierte Koronararterien wurde in

Ergebnisse

Regionen mit einer luminalen Stenose $<50\%$ detektiert (110 Nervenfasern/cm² [82-152 Nervenfasern/cm²]), mit einem statistisch signifikanten Unterschied zu Regionen mit luminaler Stenose $>70\%$ ($>70\%$ vs. $<50\%$ $p=0,046$; $50-70\%$ vs. $<50\%$ $p=0,788$).

Bei einem geschlechtsspezifischen Vergleich der medianen sympathischen Nervenfaserdichte zeigte sich, dass die sympathische Nervenfaserdichte bei männlichen Körperspendern mit 110 Nervenfasern/cm² [82-172 Nervenfasern/cm²] signifikant höher war als bei weiblichen Körperspendern mit 105 Nervenfasern/cm² [71-149 Nervenfasern/cm²] ($p=0,021$).

Nervenfaserverteilung

Der mediane Abstand der sympathischen Nervenfasern zum arteriellen Lumen betrug über alle Koronararterien und Segmente hinweg 2,31 mm [1,09-4,28 mm]. Bei der segmentalen Betrachtung der Koronararterien konnte festgestellt werden, dass die sympathischen Nervenfasern in den proximalen Segmenten der Koronararterien einen Abstand von 2,26 mm [1,17-4,06 mm] zum Lumen aufwiesen. Sympathische Nervenfasern in den mittleren und distalen Segmenten wiesen einen Abstand von 2,27 mm [1,08-4,37 mm] und 2,39 mm [0,97-4,47 mm] zum Lumen auf (Proximal vs. Mitte $p=0,064$; Mitte vs. Distal $p=0,047$; Proximal vs. Distal $p=0,010$) (**Abbildung 40A**).

Bei isolierter Betrachtung der Koronararterien konnte bei den sympathischen Nervenfasern entlang der LMCA mit einem medianen Abstand von 2,17 mm [1,20-4,06 mm] der geringste Abstand zum Lumen im Vergleich zu den anderen Koronararterien festgestellt werden. Es folgten sympathische Nervenfasern entlang der RCA mit einem medianen Abstand von 2,29 mm [1,14-4,14 mm] und sympathische Nervenfasern entlang der LAD mit 2,30 mm [0,98-4,22 mm]. Die sympathischen Nervenfasern entlang der LCX wiesen mit einem medianen Abstand von 2,43 mm [1,05-4,63 mm] den größten Abstand zum Lumen auf (LMCA vs. LAD $p=0,018$; LMCA vs. LCX $p<0,001$; LAD vs. LCX $p=0,004$; RCA vs. LMCA $p=0,275$; RCA vs. LAD $p=0,452$; RCA vs. LCX $p=0,035$) (**Abbildung 40B**).

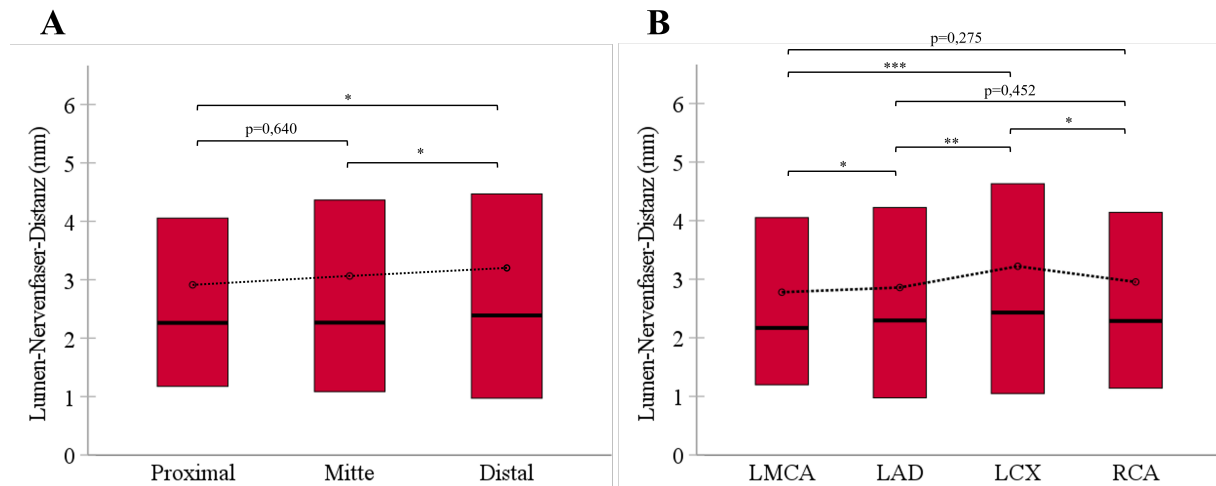


Abbildung 40 Lumen-Nervenfaser-Distanz der Segmente und Koronararterien (TH-Färbung)
 Dargestellt ist die mediane Lumen-Nervenfaser-Distanz der Koronararterien zwischen den einzelnen Segmenten (A) und zwischen den Koronararterien (B). Rote Balken stellen den Interquartilsabstand dar. Die Mediane sind als horizontale schwarze Linie dargestellt. Die Mittelwerte sind als schwarze Kreise dargestellt und über eine gestrichelte Linie miteinander verbunden. *** entspricht $p < 0,001$. ** entspricht $p \geq 0,001$ und $< 0,01$. * entspricht $p \geq 0,01$ und $< 0,05$.

Bei segmentaler Betrachtung der medianen LND der einzelnen Koronararterien zeigte sich im proximalen Segment der LMCA der geringste Abstand der sympathischen Nervenfasern zum arteriellen Lumen (2,17 mm [1,20-4,06 mm]), gefolgt von sympathischen Nervenfasern entlang der proximalen RCA (2,27 mm [1,31-3,67 mm]). In den mittleren Segmenten konnte entlang der RCA ein geringerer Abstand der sympathischen Nervenfasern zum arteriellen Lumen im Vergleich zu den sympathischen Nervenfasern entlang der LAD festgestellt werden (2,26 mm [1,11-4,40 mm], 2,30 mm [0,99-4,30 mm]). In den distalen Segmenten der LAD wurde der geringste Abstand der sympathischen Nervenfasern zum arteriellen Lumen mit einer medianen Distanz von 2,26 mm [0,83-4,61 mm] detektiert. Den größten Abstand zum arteriellen Lumen wiesen über alle Koronararterien und Segmente hinweg sympathische Nervenfasern entlang der distalen LCX (2,52 mm [1,06-4,68 mm]) auf. Die mediane LND der sympathischen Nervenfasern in Bezug auf die jeweiligen Koronararterien und Segmente sind in **Tabelle 12** zusammengefasst.

Tabelle 12 Lumen-Nervenfaser-Distanz pro Koronararterie und Segment (TH-Färbung)

	Proximales Segment		Mittleres Segment		Distales Segment		Gesamt	
	n	LND (mm)	n	LND (mm)	n	LND (mm)	n	LND (mm)
LMCA	1.173	2,17 (1,20-4,06)	-	-	-	-	1.173	2,17 (1,20-4,06)
LAD	1.269	2,32 (1,09-3,94)	863	2,30 (0,99-4,30)	997	2,26 (0,83-4,61)	3.129	2,30 (0,98-4,22)
LCX	1.339	2,32 (1,04-4,62)	-	-	1.382	2,52 (1,06-4,68)	2.721	2,43 (1,05-4,63)
RCA	1.362	2,27 (1,31-3,67)	1.698	2,26 (1,11-4,40)	1.481	2,35 (1,00-4,19)	4.541	2,29 (1,14-4,14)
Total	5.143	2,26 (1,17-4,06)	2.561	2,27 (1,08-4,37)	3.860	2,39 (0,97-4,47)	11.564	2,31 (1,09-4,28)

Die Daten sind angegeben als Median (Interquartilsabstand) oder Häufigkeit n. LND – Lumen-Nervenfaser-Distanz in mm.

Bei der Betrachtung der jeweiligen LND der Koronararterien in Abhängigkeit der Segmente und der Gewebereiche zeigte sich, dass sympathische Nervenfasern in den epikardialen Gewebeflächen entlang der LMCA mit 1,40 mm [0,93-2,39 mm] die geringste LND aufwiesen. Die größte LND in den epikardialen Gewebeflächen wiesen sympathische Nervenfasern entlang der proximalen Segmente der LCX mit 2,62 mm [1,15-5,13 mm] auf. Die geringste LND in den myokardialen Gewebeflächen hatten sympathische Nervenfasern entlang der mittleren Segmente der LAD mit 2,15 [1,03-4,06 mm]. Die größte LND in den myokardialen Gewebeflächen wiesen sympathische Nervenfasern entlang der LMCA mit 2,78 mm [1,51-4,60 mm] und entlang der distalen Segmente der LCX mit 2,78 mm [1,26-5,02 mm] auf. Weitere Details zu der LND der sympathischen Nervenfasern der jeweiligen Koronararterien unterteilt pro Gewebefläche und Segment sind in **Tabelle 13** aufgelistet.

Tabelle 13 Lumen-Nervenfaser-Distanz pro Koronararterie, Segment und Gewebebereich (TH-Färbung)

	Lumen-Nervenfaser-Distanz (mm)							
	Proximales Segment		Mittleres Segment		Distales Segment		Gesamt	
	Epikard	Myokard	Epikard	Myokard	Epikard	Myokard	Epikard	Myokard
LMCA	1,40 (0,93-2,39)	2,78 (1,51-4,60)	-	-	-	-	1,40 (0,93-2,39)	2,78 (1,51-4,60)
LAD	1,92 (0,91-3,74)	2,51 (1,29-4,04)	2,52 (0,86-4,71)	2,15 (1,03-4,06)	1,45 (0,60-4,33)	2,70 (1,06-4,78)	1,95 (0,81-4,12)	2,48 (1,14-4,28)
LCX	2,62 (1,15-5,13)	2,19 (0,84-4,15)	-	-	2,21 (0,93-4,37)	2,78 (1,26-5,02)	2,33 (1,05-4,71)	2,50 (1,04-4,56)
RCA	2,30 (1,31-3,87)	2,24 (1,31-3,58)	1,89 (0,95-3,86)	2,55 (1,30-4,79)	1,95 (0,78-3,79)	2,59 (1,12-4,43)	2,07 (1,05-3,83)	2,44 (1,24-4,31)
Total	2,02 (1,08-3,94)	2,41 (1,27-4,12)	2,07 (0,94-4,03)	2,40 (1,18-4,54)	1,94 (0,77-4,11)	2,70 (1,12-4,64)	2,01 (0,97-4,00)	2,51 (1,21-4,40)

Die Daten sind angegeben als Median (Interquartilsabstand).

Sympathische Nervenfasern in den epikardialen Gewebebereichen der Koronararterien waren weniger weit vom arteriellen Lumen entfernt als sympathische Nervenfasern in den myokardialen Gewebebereichen (2,01 mm [0,97-4,00 mm], 2,51 mm [1,21-4,40 mm]; $p < 0,001$). Bei einem geschlechtsspezifischen Vergleich der medianen LND der einzelnen Koronararterien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Betrachtet man die mediane LND in Regionen mit luminaler Stenose, so waren die sympathischen Nervenfasern in Regionen mit einer luminalen Stenose $< 50\%$ weniger weit entfernt vom Lumen (2,30 mm [1,07-4,28 mm]) als in Regionen mit einer luminalen Stenose zwischen 50-70 % (2,41 mm [1,21-4,24 mm]). Die größte mediane LND in luminal verengten Koronararterien wurde in Regionen mit einer Luminalstenose $> 70\%$ detektiert (2,70 mm [1,3-4,6 mm]) ($> 70\%$ vs. $< 50\%$ $p = 0,038$; 50-70 % vs. $< 50\%$ $p = 0,125$; $> 70\%$ vs. 50-70 % $p = 0,020$).

6 Diskussion

Diese Studie ist unseres Wissens nach die erste quantitative Analyse der periarteriellen Nervenfasern der Koronararterien beim Menschen. Im Rahmen der Analysen konnte gezeigt werden, dass die menschlichen epikardialen Koronararterien eine dichte Innervation besitzen. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede im Innervationsmuster der einzelnen Koronararterien. Die größten periarteriellen Nervenfasern und diejenigen mit der geringsten LND waren um die LMCA lokalisiert. Die zweitgrößten periarteriellen Nervenfasern waren entlang der LAD lokalisiert. Die Größe der Nervenfasern nahm in allen Koronararterien von proximal nach distal ab. Im epikardialen Gewebereich waren die Nervenfasern deutlich größer und näher am arteriellen Lumen, während die Nervenfasern im myokardialen Gewebereich kleiner waren, aber eine höhere Nervenfaserdichte und einen größeren Abstand zum arteriellen Lumen aufwiesen (**Abbildung 41**). Bei dem Vergleich der Nervenfaserdichte zwischen den einzelnen Koronararterien konnte die höchste Nervenfaserdichte entlang der RCA und die zweithöchste entlang der LMCA nachgewiesen werden. Die TH-enthaltenden, sympathischen Nervenfasern zeigten ein ähnliches Innervationsmuster in Bezug auf Nervenfasergröße, Nervenfaserdichte und LND, was darauf hindeutet, dass die meisten der in der S100-Färbung analysierten Nervenfasern sympathische Nervenfasern waren.

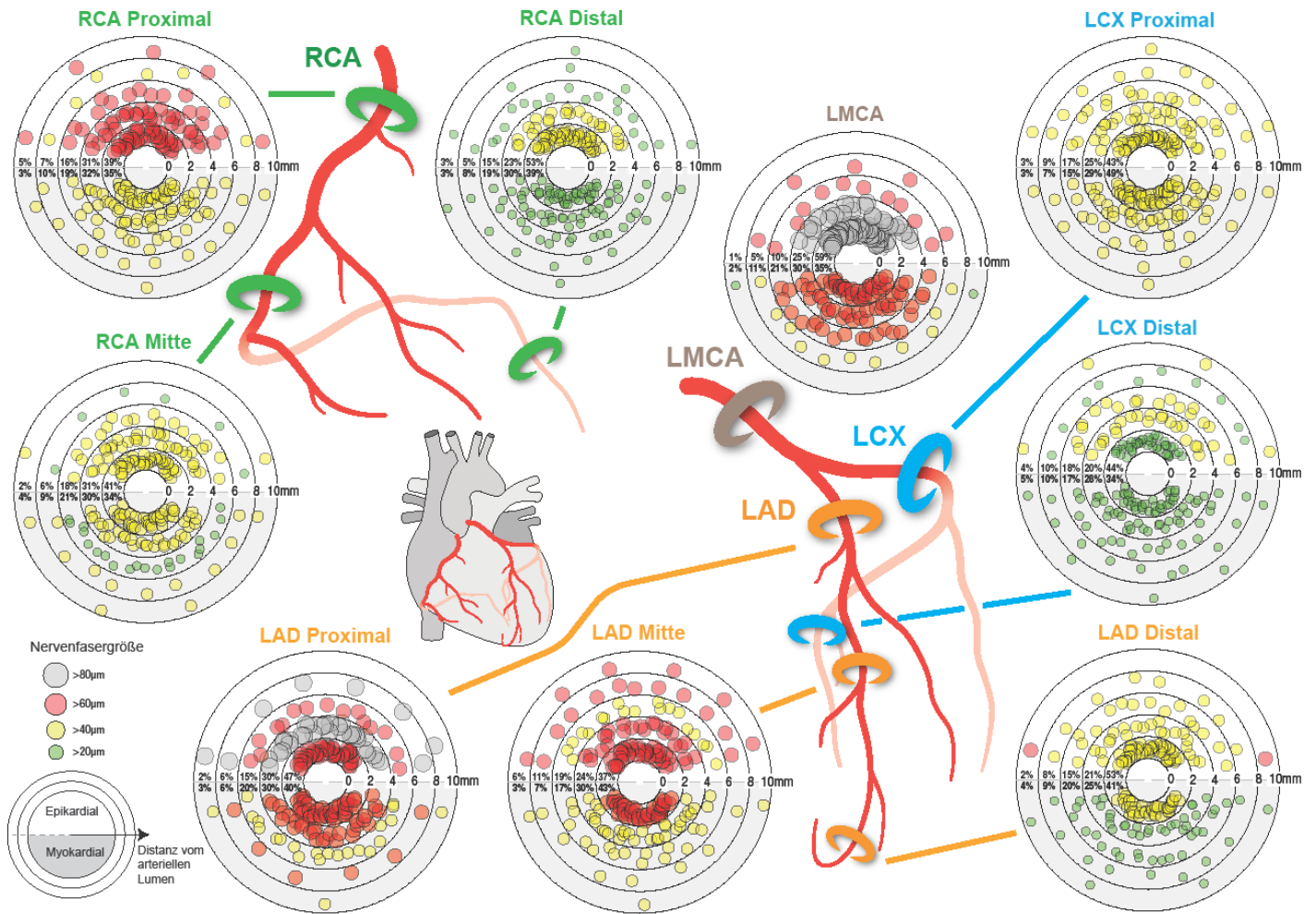


Abbildung 41

Größe und Distribution der periarteriellen Nervenfasern in verschiedenen Segmenten und Koronararterien

Die Segmente der jeweiligen Koronararterien sind in verschiedenen Farben dargestellt. Pro Segment ist ein schematischer Querschnitt der Koronararterie mit umliegenden Nervenfasern gezeigt. Die Nervenfasern sind anhand des Durchmessers in farblich kodierte Größenkategorien eingeteilt. Zur besseren Darstellung der Unterschiede in den Nervenfasergrößen wurden kleine Größenkategorien gewählt, da mehr als 84 % der analysierten Nervenfasern kleiner als 80 µm waren. Die prozentualen Anteile der Nervenfasern in den Entfernungen <2, <4, <6, <8 und <10 mm vom Lumen sind gekennzeichnet. LMCA – engl. Left main coronary artery (Arteria coronaria sinistra), LAD – engl. Left anterior descending artery (Ramus interventricularis anterior), LCX – engl. Left circumflex artery (Ramus circumflexus), RCA – engl. Right coronary artery (Arteria coronaria dextra).

6.1 Vergleich der Nervenfasern in der S100- und TH-Färbung

Vergleicht man die quantitativen Auswertungen der periarteriellen Nervenfasern in den histologischen Schnitten mit S100-Färbung, die alle Nervenfasernqualitäten beinhaltet, mit den quantitativen Auswertungen in der TH-Färbung, die nur die sympathischen Nervenfasern berücksichtigt, so zeigt sich ein ähnliches Innervationsmuster in Bezug auf Nervenfasergöße, Nervenfaserdichte und LND. Da in der TH-Färbung nur ca. ein Drittel der Nervenfasern im Vergleich zur S100-Färbung analysiert wurden, zeigen sich möglicherweise aufgrund der geringen Endzahl beispielsweise beim Vergleich der Nervenfaserdichte oder der LND zwischen den einzelnen Koronararterien in der TH-Färbung lediglich Tendenzen und keine signifikanten Unterschiede. Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen dieser Studie schließen, dass es sich bei der Mehrzahl der mittels S100-Färbung analysierten Nervenfasern um sympathische Nervenfasern handelt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen zur überwiegenden Nervenfasernqualität in anderen Arterien, wie z.B. den Nierenarterien, in denen mehr als 95 % der periarteriellen Nervenfasern sympathische Nervenfasern waren¹¹⁸.

6.2 Nervenfasern im Gefäßverlauf

Es ist bekannt, dass die Koronararterien des Menschen zirkulär durch Nervenfasern aus dem Plexus cardiacus innerviert werden^{31,57,135}. Erwähnenswert ist, dass der Großteil dieser Studien in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts und früher durchgeführt wurden. Unter Berücksichtigung der damals begrenzten technischen und methodischen Möglichkeiten konnte lediglich der histologische Nachweis einer makroskopisch bereits vermuteten Innervation der Koronararterien erbracht werden³¹. Detaillierte quantitative Aussagen zum Innervationsmuster einzelner Koronararterien waren nicht möglich. Bereits in diesen früheren Studien wurde eine Abnahme der Größe der periarteriellen Nervenfasern entlang der Koronararterien von proximal nach distal^{49,62,116} sowie eine Zunahme der Nervenfaserdichte in den distalen Segmenten beobachtet^{49,57}. Diese Beobachtung konnte in der vorliegenden Studie nicht nur quantitativ bestätigt, sondern durch neue Daten zur Nervenfasergöße, zum Abstand der Nervenfasern vom Lumen der Arterien, zur Nervenfaserdichte sowie durch die Analyse dieser quantitativen Parameter hinsichtlich der Unterschiede im Gefäßverlauf der einzelnen Koronararterien, der jeweiligen Gewebeflächen, in den stenosierte Bereiche und im Geschlechtervergleich wesentlich erweitert werden. Analog zu den Ergebnissen aus dieser Studie konnte unsere Arbeitsgruppe in

weiteren Studien zur periarteriellen Innervation anderer Arterien, wie beispielsweise der Nierenarterien, eine Abnahme des Nervenfaserdurchmessers entlang des Gefäßverlaufs beobachten¹¹⁸. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtungen ist, dass die sympathischen Nervenfasern nach ihrer Umschaltung auf das postganglionäre Neuron entlang der Aorta und entlang der von der Aorta abgehenden Arterien zu den Zielorganen verlaufen. Daraus lässt sich schließen, dass die proximalen Abschnitte der Arterien, die aus der Aorta austreten, von größeren Nervenfasern umgeben sind als die distalen Abschnitte. Unsere Ergebnisse deuten in Übereinstimmung mit früheren Studien darauf hin^{49,116}, dass sich die periarteriellen Nervenfasern entlang ihres Verlaufs verzweigen, was zu kleineren Nervenfaserdurchmessern in den distalen Segmenten führt. Diese Beobachtung könnte ebenfalls die höhere Nervenfaserdichte in den distalen Segmenten der Koronararterien im Vergleich zu den proximalen Segmenten erklären.

Die Tatsache, dass die Nervenfaserdichte im myokardialen Bereich höher ist als im epikardialen Bereich, kann durch einen Vergleich der Nervenfasergößen in beiden Bereichen erklärt werden. Obwohl die Dichte der Nervenfasern im myokardialen Bereich signifikant höher ist, ist die Größe der Nervenfasern im Vergleich zum epikardialen Bereich signifikant geringer. Eine mögliche Erklärung für die geringere LND im epikardialen Bereich ist, dass die meisten Koronararterien näher an der Lamina visceralis pericardii liegen als am Myokard, was die Distribution der Nervenfasern im epikardialen Gewebebereich einschränkt.

6.3 Einfluss von Koronarstenosen auf periarterielle Nervenfasern

In Bereichen mit ausgeprägter Stenosierung des Lumens (insbesondere bei Stenosen >70 %) konnte eine geringere Nervenfaserdichte sowie eine höhere mediane LND festgestellt werden. Es ist bekannt, dass nach einem Myokardinfarkt sympathische Nervenfasern geschädigt werden und eine sympathische Denervation im Infarktgebiet auftritt^{8,38}. In früheren Studien konnte zudem nachgewiesen werden, dass sympathische Nervenfasern im Vergleich zu den Kardiomyozyten eine geringere Ischämietoleranz aufweisen^{8,26}. Eine mögliche Erklärung für die geringere Nervenfaserdichte in Bereichen mit ausgeprägter Stenosierung des Lumens ist demnach, dass die periarteriellen Nervenfasern mit einer höheren Empfindlichkeit auf die reduzierte Perfusion und die damit einhergehende Ischämie reagieren. Somit könnten bereits neurolytische Prozesse in den periarteriellen Nervenfasern in Bereichen von signifikanten Stenosen einsetzen, obwohl die Kardiomyozyten noch nicht betroffen sind. Während die periarteriellen Nervenfasern im unmittelbaren Bereich der signifikanten Stenose von diesem Phänomen betroffen sein

könnten, ist es möglich, dass Nervenfasern mit einer größeren LND zu den stenosierenden Bereichen aufgrund ihrer Verbindung zu anderen Arterienästen und somit durch die Versorgung eines anderen Perfusionsgebiets unbeeinträchtigt bleiben. Dies könnte die Ursache dafür sein, dass die mediane LND in den Segmenten der Koronararterien mit signifikanter Stenose erhöht ist, da die meisten periarteriellen Nervenfasern, die nicht von der reduzierten Perfusion betroffen sind, weiter vom Lumen entfernt liegen. Darüber hinaus werden nach der initialen Denervation Signale, wie beispielsweise der Nervenwachstumsfaktor (*engl. nerve growth factor*), freigesetzt, die eine Nervenausprossung induzieren und so das Aussprossen von Nervenfasern erleichtern¹⁴³. Diese Nervenausprossungssignale sind nicht auf das Infarktgebiet beschränkt und führen zu einer allgemeinen Zunahme der kardialen Nervenfaserdichte auch in nicht-ischämischen Bereichen, was ebenfalls zu einer Zunahme der medianen LND in relevant verengten Koronararterien führen kann.

6.4 Periarterielle Nervenfasern und Koronarspasmen

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die RCA im Vergleich zu den anderen Koronararterien die größte Nervenfaserdichte besitzt. In einem tierexperimentellen Modell an Schweinen konnte bereits nachgewiesen werden, dass die rechte Herzhälfte eine höhere Nervenfaserdichte aufweist als die linke²⁵. Eine mögliche Erklärung für die im Vergleich zu den anderen Koronararterien größte periarterielle Nervenfaserdichte entlang der RCA ist, dass die Nervenfasern entlang der RCA zum kardialen Reizleitungssystem verlaufen, da die RCA mit ihren Ästen verschiedene Anteile des Reizleitungssystem versorgt^{76,99}. Aufgrund der Tatsache, dass das autonome Nervensystem eine wesentliche Rolle bei der Modulation des kardialen Reizleitungssystems spielt, könnte dies eine Erklärung für die relativ größte periarterielle Nervenfaserdichte entlang der RCA sein. Bei der Betrachtung der höchsten Nervenfaserdichte pro Koronararterie und Segment zeigte sich, dass die höchste Nervenfaserdichte in den distalen Segmenten der RCA lokalisiert ist. Da entlang der distalen RCA die kleinsten Nervenfasern aller Koronararterien und Segmente lokalisiert sind, könnte die hohe Nervenfaserdichte durch die Verzweigung der proximalen Nervenfasern in mehrere kleine Nervenfasern erklärt werden. In Übereinstimmung mit dieser anatomischen Beobachtung der höchsten Nervenfaserdichte entlang der RCA konnte in klinischen Studien zu Koronarspasmen gezeigt werden, dass nach medikamentöser Provokation in der Koronarangiographie Koronarspasmen am häufigsten in der RCA auftraten^{21,58}. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die hohe periarterielle Nervenfaserdichte entlang der RCA sein. Am zweithäufigsten ließen sich Koronararterienspasmen in

der LAD auslösen, gefolgt von der LCX^{119,120}. Obgleich die Nervenfaserdichte in der LCX höher war als in der LAD, wiesen die Nervenfasern um die LCX einen signifikant geringeren Durchmesser sowie einen höheren Anteil an Fasern der Kategorie „klein“ auf. Diese Beobachtung lässt den Schluss zu, dass neben der Nervenfaserdichte auch die Größe der Nervenfasern einen Einfluss auf die Entstehung von Koronararterienspasmen haben könnte. Dies könnte erklären, weshalb die Spasmen am zweithäufigsten in der LAD, statt in der LCX, auftreten.

In einer Autopsiestudie an Patienten mit koronarer Herzkrankheit und plötzlichem Herztod konnte histologisch nachgewiesen werden, dass Koronararterienspasmen vorwiegend in der distalen RCA auftraten⁹³. Eine mögliche Erklärung für diese Tatsache anhand der Ergebnisse dieser Studie wäre, dass die Spasmen in der RCA und im distalen Segment am häufigsten festgestellt wurden, weil die Nervenfaserdichte in der distalen RCA einerseits höher ist als in der LAD und andererseits der mediane Nervenfaserdurchmesser der RCA größer ist als der der LCX. Somit lässt sich, wie bereits oben beschrieben, ein Zusammenhang zwischen der Nervenfaserdichte entlang der jeweiligen Koronararterie und des jeweiligen Segments sowie des Nervenfaserdurchmessers in Bezug auf die Entstehung von Koronararterienspasmen ableiten.

Die Analyse der quantitativen Ergebnisse hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Innervationsdichte sowie der medianen Nervenfasergöße ergab, dass Frauen im Vergleich zu Männern signifikant kleinere Nervenfasern und eine geringere Nervenfaserdichte aufweisen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die Koronararterien bei Frauen, unabhängig von Körperoberfläche, BMI oder linksventrikulärer Masse, kleiner sind, was in kleineren periarteriellen Nervenfasern und einer geringeren Nervenfaserdichte resultieren könnte^{29,55,74}. Die signifikant höhere Nervenfaserdichte und der signifikant höhere Nervenfaserdurchmesser bei Männern könnte die höhere Inzidenz von Koronarspasmen bei Männern im Vergleich zu Frauen erklären⁵⁸. Diese Hypothesen müssen jedoch durch weiterführende Studien untersucht werden.

6.5 Translation der Studienergebnisse und klinische Anwendbarkeit

Eine weitere klinische Relevanz haben periarterielle Nervenfasern und damit verbundene mögliche Koronarspasmen in der Pathophysiologie des Myokardinfarkts ohne obstruktive Koronararterien (*engl. myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*, MINOCA)³⁴. Hierbei handelt es sich um eine Konstellation aus typischen klinischen Beschwerden eines akuten Myokardinfarkts, laborchemisch erhöhten Troponin-Werten und nicht-obstruktiven Koronararterien (<50 % Stenose in einer der Koronararterien) in der Koronarangiographie.

In klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die endoskopische Durchtrennung des sympathischen Grenzstrangs auf Höhe von Th2-Th4 therapierefraktäre Koronarspasmen erfolgreich behandeln kann^{78,139}. In einer prospektiven, randomisierten Studie konnte bei Patienten mit refraktären Koronarspasmen eine endoskopische Durchtrennung des sympathischen Grenzstrangs nach 24 Monaten eine signifikante Reduktion schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse und Todesfälle aller Art bewirken, im Vergleich zur Gruppe mit therapierefraktären Koronarspasmen und konservativer Therapie⁷⁸. Die radikale Sympathektomie des Grenzstrangs findet neben der Behandlung therapierefraktärer Koronararterienspasmen auch Anwendung bei der Behandlung therapierefraktärer ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Long-QT-Syndrom oder katecholaminerger polymorpher ventrikulärer Tachykardie^{14,56}. Die Invasivität des Verfahrens ist jedoch hoch und es besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit für prozedurale Komplikationen wie etwa eines Hämato- und/oder Pneumothorax¹⁰³. Daher wird die radikale Sympathektomie im klinischen Alltag nur selten angewandt. Des Weiteren können postprozedural einige Komplikationen auftreten, die potenziell langfristige Sicherheitsbedenken mit sich bringen. Als Beispiel sei hier die unabsichtliche Durchtrennung des sympathischen Grenzstrangs auf falscher Höhe genannt. Da die Ursprungsorte sympathischer Neurone interindividuell variieren, kann dies auch zu einer Durchtrennung postganglionärer Nervenfasern führen, die zu anderen Organen ziehen. Dies kann unter anderem zu Komplikationen wie dem Horner-Syndrom oder zu einer Hyperhidrose führen^{47,103}. Die präzise Kenntnis der periarteriellen Verteilung sympathischer Nervenfasern entlang der Koronararterien könnte dazu beitragen, diese invasive Prozedur durch interventionelle Katheterv Verfahren zu ersetzen, wie sie beispielsweise bei der renalen Denervation bereits angewandt werden⁷. Anwendbar wäre diese Form der gezielten Sympathikusmodulation bei Herzerkrankungen mit erhöhtem Sympathikotonus. Der Vorteil gegenüber den meisten bereits bestehenden Modulationsmöglichkeiten ist die geringere Invasivität des Verfahrens. Zudem wäre eine gezielte Modulation kardialer sympathischer Nervenfasern und noch spezifischer der linken oder rechten Herzhälfte möglich, was eine selektive Sympathektomie mit minimalen Nebenwirkungen erlauben würde.

Des Weiteren könnte die gezielte autonome Modulation der periarteriellen Nervenfasern der Koronararterien als therapeutischer Ansatzpunkt bei der koronaren Herzkrankheit in Betracht gezogen werden. In früheren Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass das sympathische Nervensystem an der Entstehung, Aufrechterhaltung und dem Fortschreiten von atherosklerotischen Erkrankungen beteiligt ist¹³³. Rezente Studien konnten zeigen, dass in der

Adventitia von Koronararteriensegmenten, die von Atherosklerose betroffen sind, neuroimmune-kardiovaskuläre Schnittstellen entstehen^{91,92}. Zudem wurde eine strukturelle Verbindung zwischen dem sensorischen und dem sympathischen Nervensystems zum Gehirn in Form eines „Arterien-Hirn-Kreislaufs“ nachgewiesen^{91,92}. Dies bedeutet, dass sympathische Nervenfasern in der Adventitia von atherosklerotisch veränderten Bereichen der Koronararterien mit Immunzellen kommunizieren, die ihrerseits die Plaquebildung progressiv beeinflussen. Tierexperimentelle Studien in einem atherosklerotischen Mausmodell konnten zeigen, dass eine Ganglionektomie des Ganglion coeliacum, bei der die sympathischen Fasern zum Herzen der Mäuse durchtrennt wurden, das Fortschreiten der Atherosklerose erfolgreich verhinderte und einen plaquestabilisierenden Effekt zeigte⁹². Aufgrund dieser Zusammenhänge sowie der Erkenntnisse zur sympathischen Innervation der Koronararterien in dieser Studie erscheint es möglich, die periarteriellen Nervenfasern der Koronararterien zu modulieren, um somit die Schnittstelle zwischen dem Nervensystem und den Arterien zu unterbrechen. Damit könnte ein Ansatz zur ursächlichen Behandlung der koronaren Herzkrankheit weiter untersucht werden.

Eine weitere klinische Translation der Studienergebnisse stellt der mögliche Erklärungsansatz des Phänomens des „Late-Lumen-Enlargements“ nach perkutaner Koronarintervention mit medikamentenbeschichteten Ballons dar^{71,98}. Diese Ballons sind mit einer Polymermatrix beschichtet, die antiproliferative Medikamente wie zum Beispiel Paclitaxel enthalten²⁷. Beim Entfalten des Ballons wird das Medikament lokal an der Gefäßwand freigesetzt. Interventionen mit medikamentenbeschichteten Ballons stellen zunehmend eine Alternative zur Behandlung mit herkömmlichen Stents dar³⁹. Studien konnten zeigen, dass es nach Interventionen mit medikamentenbeschichteten Ballons zu einer Zunahme des Lumendurchmessers im behandelten Gebiet und in den nachgeschalteten Segmenten vier bis zehn Monate nach der Intervention kommen kann^{71,98}. Da Taxane, wie beispielweise Paclitaxel, bekannterweise neurotoxische Eigenschaften aufweisen²⁴, könnte die lokale Freisetzung dieser Substanzen an der Gefäßwand zu einer Denervation der umliegenden sympathischen Nervenfasern führen, was langfristig in einer verminderten Vasokonstriktion und damit einer Zunahme des Lumendurchmessers resultieren kann.

6.6 Kritische Reflexion, Limitationen und methodische Einschränkungen

Im Rahmen dieser translationalen Studie wurden über 42.500 periarterielle Nervenfasern von 28 Körperspendern entlang von 100 Koronararterien dokumentiert und in die nachfolgenden quantitativen Analysen einbezogen. Davon wurden über 31.000 Nervenfasern in den histologischen Schnitten mit S100-Färbung und über 11.500 Nervenfasern in den histologischen Schnitten mit TH-Färbung analysiert. Damit liefert diese Studie neue Erkenntnisse, da die quantitative Innervation der Koronararterien sowie mögliche Unterschiede zwischen der Innervation der Koronararterien bisher unbekannt waren. Aus den Ergebnissen dieser Studie lassen sich viele weitere Hypothesen mit klinischer Relevanz ableiten, die langfristig nicht nur zum Verständnis von kardialen Erkrankungen mit hohem Sympathikotonus, sondern auch zur Entwicklung von Therapiemöglichkeiten beitragen können.

Trotzdem hat diese anatomische Studie einige Limitationen, die bei der Interpretation berücksichtigt werden sollten. Die Studie umfasste 28 kaukasische Körperspender aus Deutschland, sodass die Ergebnisse möglicherweise nicht vollständig auf andere Bevölkerungsgruppen oder geografische Gebiete übertragbar sind. Bei der Untersuchung von Formalin-fixierten und Nitritpökelsalz-Ethanol-Polyethylenglykol-fixierten Körperspendern können Artefakte und Gewebeschrumpfungen auftreten, die die unerwartet kleinen Koronararteriendurchmesser erklären können. Da wir histologische Schnitte in Abständen von 5 mm untersucht haben, können wir eine Doppelzählung von Nervenfasern in aufeinander folgenden Schnitten nicht gänzlich ausschließen. Aufgrund der 3D-Rekonstruktion des periarteriellen Nervenfaserverlaufs konnte gezeigt werden, dass die Verteilung der Nervenfasern im Gefäßverlauf durch die Entnahme proximaler, mittlerer und distaler Koronararterienproben vorhergesagt werden kann. Dennoch kann die perivaskuläre Nervenfaserverteilung zwischen diesen Punkten aufgrund der selektiven Probenentnahme variieren und den genauen anatomischen Verlauf nicht vollständig widerspiegeln. Durch die Standardisierung der Nervenfasernzahl im Verhältnis zum umgebenden Gewebe konnte jedoch eine bessere Vergleichbarkeit zwischen Proben mit unterschiedlichem Gewebeanteil erreicht werden.

6.7 Fazit

Die Koronararterien des Menschen sind in hohem Maße innerviert. Dabei ist ein Großteil der periarteriellen Nervenfasern Teil des sympathischen Nervensystems. Die Größe der Nervenfasern nahm in allen Koronararterien von proximal nach distal ab, wobei die größten periarteriellen Nervenfasern um die LMCA und LAD lokalisiert waren. In den epikardialen Gewebebereichen waren die Nervenfasern signifikant größer und näher am arteriellen Lumen, während Nervenfasern in den myokardialen Gewebereichen eine höhere Nervenfaserdichte und einen größeren Abstand zum arteriellen Lumen aufwiesen. In Segmenten mit ausgeprägter Stenose des Lumens war die Nervenfaserdichte geringer. Die Kenntnisse des genauen Innervationsmusters entlang der Koronararterien können dazu beitragen, bestehende Neuromodulationstechniken in kardialen Erkrankungen mit hohem Sympathikotonus zu optimieren und möglicherweise neue, weniger invasive, katheterbasierte Ansätze zu entwickeln.

7 Literaturverzeichnis

1. Abdin A, Lauder L, Fudim M, et al. Neuromodulation interventions in the management of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2024;26(2):502-510. doi:10.1002/ejhf.3147
2. Ajijola OA, Lellouche N, Bourke T, et al. Bilateral Cardiac Sympathetic Denervation for the Management of Electrical Storm. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(1):91-92. doi:10.1016/j.jacc.2011.09.043
3. Ardell JL. Mechanisms of spinal cord neuromodulation for heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(3):127-128. doi:10.1038/nrcardio.2016.8
4. Azizi M, Saxena M, Wang Y, et al. Endovascular Ultrasound Renal Denervation to Treat Hypertension. *JAMA.* 2023;329(8):651. doi:10.1001/jama.2023.0713
5. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *The Lancet.* 2018;391(10137):2335-2345. doi:10.1016/S0140-6736(18)31082-1
6. Balaban Z, Kurt G. Neurotransmitters of Autonomic Nervous System. In: Hernández-Aguilar ME, Aranda-Abreu GE, eds. *Topics in Autonomic Nervous System.* IntechOpen; 2023:Ch. 1. doi:10.5772/intechopen.112007
7. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention.* 2023;18(15):1227-1243. doi:10.4244/EIJ-D-22-00723
8. Barber MJ, Mueller TI, Henry DP, Felten SY, Zipes DP. Transmural Myocardial Infarction in the Dog Produces Sympathectomy in Noninfarcted Myocardium. *Circulation.* 1983;67(4):787-796. doi:10.1161/01.cir.67.4.787
9. Batul SA, Olshansky B, Fisher JD, Gopinathannair R. Recent Advances in the Management of Ventricular Tachyarrhythmias. *F1000Res.* 2017;6:1027. doi:10.12688/f1000research.11202.1
10. Benarroch EE. Autonomic Neurotransmission. In: Benarroch E, ed. *Autonomic Neurology.* Oxford Academic; 2014:31-41. doi:10.1093/med/9780199920198.003.0003
11. Bisschop PH, Fliers E, Kalsbeek A. Autonomic Regulation of Hepatic Glucose Production. In: *Comprehensive Physiology.* 2014:147-165. doi:10.1002/cphy.c140009
12. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of Catheter-Based Renal Denervation in the Absence of Antihypertensive Medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): A Multicentre, Randomised, Sham-Controlled Trial. *The Lancet.* 2020;395(10234):1444-1451. doi:10.1016/s0140-6736(20)30554-7
13. Bonica JJ. Autonomic Innervation of the Viscera in Relation to Nerve Block. *Anesthesiology.* 1968;29(4):793-813. doi:10.1097/00000542-196807000-00023

14. Bourke T, Vaseghi M, Michowitz Y, et al. Neuraxial Modulation for Refractory Ventricular Arrhythmias. *Circulation*. 2010;121(21):2255-2262. doi:10.1161/circulationaha.109.929703
15. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(3):352-380. doi:10.1002/ehjhf.2115
16. Brown DA. Acetylcholine and cholinergic receptors. *Brain Neurosci Adv*. 2019;3:2398212818820506. doi:10.1177/2398212818820506
17. Browning KN, Travagli RA. Central Nervous System Control of Gastrointestinal Motility and Secretion and Modulation of Gastrointestinal Functions. *Comprehensive Physiology*. 2014;4(4):1339-1368. doi:10.1002/cphy.c130055
18. Bylund DB. Norepinephrine. In: Aminoff MJ, Daroff RB, eds. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. Academic Press; 2003:638-640. doi:10.1016/B0-12-226870-9/01397-6
19. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191
20. Chung WH, Lin YN, Wu MY, Chang KC. Sympathetic Modulation in Cardiac Arrhythmias: Where We Stand and Where We Go. *J Pers Med*. 2023;13(5):786. doi:10.3390/jpm13050786
21. Coma-Canella I, Castano S, Macías A, Calabuig J, Artaiz M. Ergonovine test in angina with normal coronary arteries. Is it worth doing it? *Int J Cardiol*. 2006;107(2):200-206. doi:10.1016/j.ijcard.2005.03.008
22. Conceição-Souza GE, Pêgo-Fernandes PM, Cruz F, et al. Left Cardiac Sympathetic Denervation for Treatment of Symptomatic Systolic Heart Failure Patients: A Pilot Study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(12):1366-1373. doi:10.1093/eurjhf/hfs132
23. Coote JH, Chauhan RA. The sympathetic innervation of the heart: Important new insights. *Auton Neurosci*. 2016;199:17-23. doi:10.1016/j.autneu.2016.08.014
24. Costa R, Passos GF, Quintão NLM, et al. Taxane-induced Neurotoxicity: Pathophysiology and Therapeutic Perspectives. *Br J Pharmacol*. 2020;177(14):3127-3146. doi:10.1111/bph.15086
25. Crick SJ, Anderson RH, Yen SH, Sheppard MN. Localisation and quantitation of autonomic innervation in the porcine heart II: endocardium, myocardium and epicardium. *J Anat*. 1999;195(3):359-373. doi:10.1046/j.1469-7580.1999.19530359.x

26. Dae MW, Herre JM, O'Connell JW, Botvinick EH, Newman D, Munoz L. Scintigraphic assessment of sympathetic innervation after transmural versus nontransmural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(6):1416-1423. doi:10.1016/S0735-1097(10)80156-1
27. Deb PK, Kokaz SF, Abed SN, Paradkar A, Tekade RK. Pharmaceutical and Biomedical Applications of Polymers. In: Tekade RK, ed. *Basic Fundamentals of Drug Delivery*. Academic Press; 2019:203-267. doi:10.1016/B978-0-12-817909-3.00006-6
28. Denn MJ, Stone HL. Autonomic innervation of dog coronary arteries. *J Appl Physiol*. 1976;41(1):30-35. doi:10.1152/jappl.1976.41.1.30
29. Dickerson JA, Nagaraja HN, Raman S V. Gender-related differences in coronary artery dimensions: A volumetric analysis. *Clin Cardiol*. 2010;33(2):E44-E49. doi:10.1002/clc.20509
30. Do DH, Bradfield J, Ajijola OA, et al. Thoracic Epidural Anesthesia Can Be Effective for the Short-Term Management of Ventricular Tachycardia Storm. *J Am Heart Assoc*. 2024;6(11):e007080. doi:10.1161/JAHA.117.007080
31. Dolezel S, Geroval M, Gero J, Slddek T, Vasku J. Adrenergic innervation of the coronary arteries and the myocardium. *Acta Anat (Basel)*. 1978;100(3):306-316.
32. Dolgin M, New York Heart Association Criteria Committee. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. Little, Brown; 1994.
33. Dusi V, Angelini F, Zile MR, De Ferrari GM. Neuromodulation devices for heart failure. *European Heart Journal Supplements*. 2022;24(Supplement_E):E12-E27. doi:10.1093/eurheartjsupp/suac036
34. Eggers KM, Hjort M, Baron T, et al. Morbidity and cause-specific mortality in first-time myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *J Intern Med*. 2019;285(4):419-428. doi:10.1111/joim.12857
35. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine Metabolism: A Contemporary View with Implications for Physiology and Medicine. *Pharmacol Rev*. 2004;56(3):331. doi:10.1124/pr.56.3.1
36. Esler M, Krum H, Sobotka P, et al. Renal Sympathetic Denervation in Patients With Treatment-Resistant Hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*. 2010;376(9756):1903-1909. doi:10.1016/S0140-6736(10)62039-9
37. Falck B, Ehinger B, Falck B, Sporrang B. Adrenergic fibres to the heart and peripheral vessels. *Bibl Anat*. 1966;8:35-45.
38. Fallavollita JA, Heavey BM, Luísi A, et al. Regional Myocardial Sympathetic Denervation Predicts the Risk of Sudden Cardiac Arrest in Ischemic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):141-149. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.096

39. Felbel D, Bozic F, Mayer B, et al. Drug-Coated Balloon: An Effective Alternative to Stent Strategy in Small-Vessel Coronary Artery Disease—a Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1213992. doi:10.3389/fcvm.2023.1213992
40. De Ferrari GM, Dusi V, Spazzolini C, et al. Clinical Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation.* 2015;131(25):2185-2193. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015731
41. Ferrari GM De, Schwartz PJ. Left Cardiac Sympathetic Denervation in Patients With Heart Failure: A New Indication for an Old Intervention? *J Cardiovasc Transl Res.* 2014;7(3):338-346. doi:10.1007/s12265-014-9541-0
42. Flatmark. Catecholamine biosynthesis and physiological regulation in neuroendocrine cells. *Acta Physiol Scand.* 2000;168(1):1-17. doi:10.1046/j.1365-201x.2000.00596.x
43. Floras JS. Sympathetic Nervous System Activation in Human Heart Failure. Clinical Implications of an Updated Model. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(5):375-385. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.061
44. Fudim M, Qadri YJ, Waldron NH, et al. Stellate Ganglion Blockade for the Treatment of Refractory Ventricular Arrhythmias. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(5):562-571. doi:10.1016/j.jacep.2019.12.017
45. Gonzalez-Martinez T, Perez-Piñera P, Díaz-Esnal B, Vega JA. S-100 proteins in the human peripheral nervous system. *Microsc Res Tech.* 2003;60(6):633-638. doi:10.1002/jemt.10304
46. Gordan R, Gwathmey JK, Xie LH. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol.* 2015;7(4):204. doi:10.4330/wjc.v7.i4.204
47. Gossot D, Galetta D, Pascal A, et al. Long-Term Results of Endoscopic Thoracic Sympathectomy for Upper Limb Hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(4):1075-1079. doi:10.1016/s0003-4975(02)04657-x
48. de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N. Neural Control of the Lower Urinary Tract. In: *Comprehensive Physiology.* 2015;5(1):327-396. doi:10.1002/cphy.c130056
49. Gulbenkian S, Opgaard S, Ekman R, et al. Peptidergic Innervation of Human Epicardial Coronary Arteries. *Circulation Reserach.* 1993;73(3):579-588. doi:10.1161/01.RES.73.3.579
50. Guo W, Liu F, Fu L, Qu R, Wang G, Zhang C. Effects of High Thoracic Epidural Sympathetic Blockade for the Treatment of Severe Chronic Heart Failure Due to Dilated Cardiomyopathy. *Acta Cardiol.* 2012;67(5):533-539. doi:10.1080/ac.67.5.2174127
51. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(16):1685-1695. doi:10.1056/NEJMra043430
52. Hawson J, Harmer JA, Cowan M, et al. Renal Denervation for the Management of Refractory Ventricular Arrhythmias: A Systematic Review. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(1):100-108. doi:10.1016/j.jacep.2020.07.019

53. Helgeland A, Eriksen K, Foss PO, Nafstad I, Solberg LA, Tollersrud S. The Influence of Prazosin and Propranolol on Serum Lipids and Atherosclerosis in Standard Fed Pigs. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1984;54(4):270-272. doi:10.1111/j.1600-0773.1984.tb01929.x
54. Herring N, Kalla M, Paterson DJ. The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias: current concepts and emerging therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(12):707-726. doi:10.1038/s41569-019-0221-2
55. Hiteshi AK, Li D, Gao Y, et al. Gender differences in coronary artery diameter are not related to body habitus or left ventricular mass. *Clin Cardiol*. 2014;37(10):605-609. doi:10.1002/clc.22310
56. Hofferberth SC, Cecchin F, Loberman D, Fynn-Thompson F. Left thoracoscopic sympathectomy for cardiac denervation in patients with life-threatening ventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(1):404-411. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.07.064
57. Holmgren S, Abrahamsson T, Almgren O. Adrenergic innervation of coronary arteries and ventricular myocardium in the pig: fluorescence microscopic appearance in the normal state and after ischemia. *Basic Res Cardiol*. 1985;80(1):18-26. doi:10.1007/BF01906740
58. Hung MY, Hsu KH, Hung MJ, Cheng CW, Cherng WJ. Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(12):1094-1103. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02360.x
59. Irie T, Yamakawa K, Hamon D, Nakamura K, Shivkumar K, Vaseghi M. Cardiac sympathetic innervation via middle cervical and stellate ganglia and antiarrhythmic mechanism of bilateral stellectomy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2016;312(3):H392-H405. doi:10.1152/ajpheart.00644.2016
60. Issa ZF, Zhou X, Ujhelyi MR, et al. Thoracic Spinal Cord Stimulation Reduces the Risk of Ischemic Ventricular Arrhythmias in a Postinfarction Heart Failure Canine Model. *Circulation*. 2005;111(24):3217-3220. doi:10.1161/circulationaha.104.507897
61. Janczyk P, Weigner J, Luebke-Becker A, Kaessmeyer S, Plendl J. Nitrite pickling salt as an alternative to formaldehyde for embalming in veterinary anatomy-A study based on histo- and microbiological analyses. *Annals of Anatomy*. 2011;193(1):71-75. doi:10.1016/j.aanat.2010.08.003
62. Janes RD, Christopher Brandys J, Hopkins DA, Johnstone DE, Murphy DA, Armour JA. Anatomy of Human Extrinsic Cardiac Nerves and Ganglia. *Am J Cardiol*. 1986;57(4):299-309. doi:10.1016/0002-9149(86)90908-2
63. Jänig W. The Autonomic Nervous System. In: Galizia CG, Lledo PM, eds. *Neurosciences - From Molecule to Behavior: A University Textbook*. Springer Spektrum Berlin Heidelberg; 2013:179-211. doi:10.1007/978-3-642-10769-6_10
64. Jiang Z, Zhao Y, Doytchinova A, et al. Using Skin Sympathetic Nerve Activity to Estimate Stellate Ganglion Nerve Activity in Dogs. *Heart Rhythm*. 2015;12(6):1324-1332. doi:10.1016/j.hrthm.2015.02.012

65. Joyner MJ, Barnes JN, Hart EC, Wallin BG, Charkoudian N. Neural Control of the Circulation: How Sex and Age Differences Interact in Humans. In: *Comprehensive Physiology*. 2015;5(1):193-215. doi:10.1002/cphy.c140005
66. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *The Lancet*. 2018;391(10137):2346-2355. doi:10.1016/S0140-6736(18)30951-6
67. Karemaker JM. An introduction into autonomic nervous function. *Physiol Meas*. 2017;38(5):R89-R118. doi:10.1088/1361-6579/aa6782
68. Kawashima T. Anatomy of the cardiac nervous system with clinical and comparative morphological implications. *Anat Sci Int*. 2011;86(1):30-49. doi:10.1007/s12565-010-0096-0
69. Kawashima T, Sato F. Anatomical visualization of neural course and distribution of anterior ascending aortic plexus. *Heart Vessels*. 2017;32(10):1262-1270. doi:10.1007/s00380-017-0993-4
70. Kenney MJ, Ganta CK. Autonomic Nervous System and Immune System Interactions. *Comprehensive Physiology*. 2014;4(3):1177-1200. doi:10.1002/cphy.c130051
71. Kleber FX, Schulz A, Waliszewski M, et al. Local paclitaxel induces late lumen enlargement in coronary arteries after balloon angioplasty. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;104(3):217-225. doi:10.1007/s00392-014-0775-2
72. Klopffleisch R, Deetzen M von, Weiss ATh, et al. Weigners Fixative—An Alternative to Formalin Fixation for Histology With Improved Preservation of Nucleic Acids. *Vet Pathol*. 2012;50(1):191-199. doi:10.1177/0300985812441031
73. Koh Y. Plexus cardiacus - Herzgeflecht. 2023. Accessed April 2, 2024. <https://www.kenhub.com/de/library/anatomie/innervation-des-herzens>
74. Kucher N, Lipp E, Schwerzmann M, Zimmerli M, Allemann Y, Cardiology CS. Gender differences in coronary artery size per 100 g of left ventricular mass in a population without cardiac disease. *Swiss Med Wkly*. 2001;131(41-42):610-615. doi:10.4414/smw.2001.09829
75. Kusayama T, Jiang W, Yuan Y, et al. Effects of Subcutaneous Nerve Stimulation With Blindly Inserted Electrodes on Ventricular Rate Control in a Canine Model of Persistent Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2021;18(2):261-270. doi:10.1016/j.hrthm.2020.09.009
76. Kyriakidis M, Kourouklis C, Papaioannou J, Christakos SG, Spanos G, Avgoustakis D. Sinus Node Coronary Arteries Studied With Angiography. *Am J Cardiol*. 1983;51(5):749-750. doi:10.1016/s0002-9149(83)80126-x
77. Langley JN. On the Union of Cranial Autonomic (Visceral) Fibres with the Nerve Cells of the Superior Cervical Ganglion. *J Physiol*. 1898;23(3):240-270. doi:10.1113/jphysiol.1898.sp000726

78. Lin Y, Liu H, Yu D, et al. Sympathectomy versus conventional treatment for refractory coronary artery spasm. *Coron Artery Dis.* 2019;30(6):418-424. doi:10.1097/MCA.0000000000000732
79. Linz D, Elliott AD, Hohl M, et al. Role of autonomic nervous system in atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2019;287:181-188. doi:10.1016/j.ijcard.2018.11.091
80. Liu Y, Yue WS, Liao SY, et al. Thoracic Spinal Cord Stimulation Improves Cardiac Contractile Function and Myocardial Oxygen Consumption in a Porcine Model of Ischemic Heart Failure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(5):534-540. doi:10.1111/j.1540-8167.2011.02230.x
81. Lohse MJ, Engelhardt S, Eschenhagen T. What Is the Role of β -Adrenergic Signaling in Heart Failure? *Circ Res.* 2003;93(10):896-906. doi:10.1161/01.RES.0000102042.83024.CA
82. Lopshire JC, Zhou X, Dusa C, et al. Spinal Cord Stimulation Improves Ventricular Function and Reduces Ventricular Arrhythmias in a Canine Postinfarction Heart Failure Model. *Circulation.* 2009;120(4):286-294. doi:10.1161/circulationaha.108.812412
83. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Renal Denervation in the Presence of Antihypertensive Drugs (SPYRAL HTN-ON MED): A Randomised, Sham-Controlled Trial. *The Lancet.* 2022;399(10333):1401-1410. doi:10.1016/s0140-6736(22)00455-x
84. Mahfoud F, Renkin J, Sievert H, et al. Alcohol-Mediated Renal Denervation Using the Peregrine System Infusion Catheter for Treatment of Hypertension. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(4):471-484. doi:10.1016/j.jcin.2019.10.048
85. Malakar AKr, Choudhury D, Halder B, Pavlidis P, Uddin A, Chakraborty S. A Review on Coronary Artery Disease, Its Risk Factors, and Therapeutics. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):16812-16823. doi:10.1002/jcp.28350
86. Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, Apostolaki NE, Melita H, Manolis AS. The role of the autonomic nervous system in cardiac arrhythmias: The neuro-cardiac axis, more foe than friend? *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31(5):290-302. doi:10.1016/j.tcm.2020.04.011
87. Martínez-Milla J, Raposeiras-Roubín S, Pascual-Figal DA, Ibáñez B. Role of Beta-Blockers in Cardiovascular Disease in 2019. *Revista Española De Cardiología (English Edition).* 2019;72(10):844-852. doi:10.1016/j.rec.2019.04.014
88. Matta A, Bouisset F, Lhermusier T, et al. Coronary Artery Spasm: New Insights. *J Interv Cardiol.* 2020;2020(1):5894586. doi:10.1155/2020/5894586
89. Mccorrey LK. Physiology of the Autonomic Nervous System. *Am J Pharm Educ.* 2007;71(4):78. doi:10.5688/aj710478
90. Meissner A, Eckardt L, Kirchhof P, et al. Effects of Thoracic Epidural Anesthesia with and without Autonomic Nervous System Blockade on Cardiac Monophasic Action Potentials and Effective Refractoriness in Awake Dogs. *Anesthesiology.* 2001;95(1):132-138. doi:10.1097/00000542-200107000-00023

91. Mohanta SK, Peng L, Li Y, et al. Neuroimmune cardiovascular interfaces control atherosclerosis. *Nature*. 2022;605(7908):152-159. doi:10.1038/s41586-022-04673-6
92. Mohanta SK, Weber C, Yin C, Habenicht AJR. The dawn has come for new therapeutics to treat atherosclerosis: Targeting neuroimmune cardiovascular interfaces in artery brain circuits. *Clin Transl Med*. 2022;12(9):e1040. doi:10.1002/ctm2.1040
93. Mortensen ES, Rognum TO, Straume B, Jørgensen L. Evidence at autopsy of spasm in the distal right coronary artery in persons with coronary heart disease dying suddenly. *Cardiovascular Pathology*. 2007;16(6):336-343. doi:10.1016/j.carpath.2007.05.006
94. Narouze S. Ultrasound-Guided Stellate Ganglion Block: Safety and Efficacy. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18(6):424. doi:10.1007/s11916-014-0424-5
95. Narula J, Nakano M, Virmani R, et al. Histopathologic Characteristics of Atherosclerotic Coronary Disease and Implications of the Findings for the Invasive and Noninvasive Detection of Vulnerable Plaques. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10):1041-1051. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.054
96. Neglia D, Rovai D, Caselli C, et al. Detection of Significant Coronary Artery Disease by Noninvasive Anatomical and Functional Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(3):e002179. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002179
97. Odenstedt J, Linderöth B, Bergfeldt L, et al. Spinal Cord Stimulation Effects on Myocardial Ischemia, Infarct Size, Ventricular Arrhythmia, and Noninvasive Electrophysiology in a Porcine Ischemia–reperfusion Model. *Heart Rhythm*. 2011;8(6):892-898. doi:10.1016/j.hrthm.2011.01.029
98. Onishi T, Onishi Y, Kobayashi I, Sato Y. Late lumen enlargement after drug-coated balloon angioplasty for de novo coronary artery disease. *Cardiovasc Interv Ther*. 2021;36(3):311-318. doi:10.1007/s12928-020-00690-2
99. Pejković B, Krajnc I, Anderhuber F, Kosutic D. Anatomical Aspects of the Arterial Blood Supply to the Sinoatrial and Atrioventricular Nodes of the Human Heart. *Journal of International Medical Research*. 2008;36(4):691-698. doi:10.1177/147323000803600410
100. Pickel VM, Joh TH, Field PM, Becker CG, Reis DJ. Cellular localization of tyrosine hydroxylase by immunohistochemistry. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1975;23(1):1-12. doi:10.1177/23.1.234988
101. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A Randomized Comparison of Pulmonary Vein Isolation With Versus Without Concomitant Renal Artery Denervation in Patients With Refractory Symptomatic Atrial Fibrillation and Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(13):1163-1170. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.036
102. Polhemus DJ, Trivedi RK, Gao J, et al. Renal Sympathetic Denervation Protects the Failing Heart Via Inhibition of Neprilysin Activity in the Kidney. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(17):2139-2153. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.056

103. Rodríguez P, Freixinet J, Hussein M, et al. Side Effects, Complications and Outcome of Thoracoscopic Sympathectomy for Palmar and Axillary Hyperhidrosis in 406 Patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2008;34(3):514-519. doi:10.1016/j.ejcts.2008.05.036
104. Sanghai S, Abbott NJ, Dewland TA, et al. Stellate Ganglion Blockade With Continuous Infusion Versus Single Injection for Treatment of Ventricular Arrhythmia Storm. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(4):452-460. doi:10.1016/j.jacep.2020.09.032
105. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272-3287. doi:10.1093/cvr/cvac013
106. Schömig A, Richardt G. Cardiac Sympathetic Activity in Myocardial Ischemia: Release and Effects of Noradrenaline. In: Heusch G, Ross J, eds. *Adrenergic Mechanisms in Myocardial Ischemia*. Steinkopff; 1991:9-30.
107. Schwartz PJ. Efficacy of left cardiac sympathetic denervation has an unforeseen side effect: Medicolegal complications. *Heart Rhythm*. 2010;7(9):1330-1332. doi:10.1016/j.hrthm.2010.04.038
108. Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL. Autonomic Mechanisms in Ventricular Fibrillation Induced by Myocardial Ischemia During Exercise in Dogs With Healed Myocardial Infarction. An Experimental Preparation for Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 1984;69(4):790-800. doi:10.1161/01.cir.69.4.790
109. Schwartz PJ, Foreman RD, Stone HL, Brown AM. Effect of dorsal root section on the arrhythmias associated with coronary occlusion. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1976;231(3):923-928. doi:10.1152/ajplegacy.1976.231.3.923
110. Schwartz PJ, Motolese M, Pollavini G, et al. Prevention of Sudden Cardiac Death After a First Myocardial Infarction by Pharmacologic or Surgical Antiadrenergic Interventions. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1992;3(1):2-16. doi:10.1111/j.1540-8167.1992.tb01090.x
111. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, et al. Left Cardiac Sympathetic Denervation in the Management of High-Risk Patients Affected by the Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2004;109(15):1826-1833. doi:10.1161/01.CIR.0000125523.14403.1E
112. Shah R, Assis FR, Alugubelli N, et al. Cardiac Sympathetic Denervation for Refractory Ventricular Arrhythmias in Patients With Structural Heart Disease: A Systematic Review. *Heart Rhythm*. 2019;16(10):1499-1505. doi:10.1016/j.hrthm.2019.06.018
113. Sharp TE, Polhemus DJ, Li Z, et al. Renal Denervation Prevents Heart Failure Progression Via Inhibition of the Renin-Angiotensin System. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2609-2621. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2186
114. Shimada K, Hirano E, Kimura T, Fujita M, Kishimoto C. Carvedilol Reduces the Severity of Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice via Reducing Superoxide Production. *Exp Biol Med*. 2012;237(9):1039-1044. doi:10.1258/ebm.2012.012022

115. Slart RHJA, van der Meer P, Tio RA, van Veldhuisen DJ, Elsinga PH. PET Imaging of Myocardial β -Adrenoceptors. In: Slart RHJA, Tio RA, Elsinga, PH, Schwaiger M, eds. *Autonomic Innervation of the Heart*. Springer Spektrum Berlin Heidelberg;2015:235-253. doi:10.1007/978-3-662-45074-1_11
116. Smith RB. Development of innervation of coronary arteries in human foetus up until 230 mm. stage (mid-term). *Br Heart J*. 1970;32(1):108-113. doi:10.1136/hrt.32.1.108
117. Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, et al. Effect of Renal Denervation and Catheter Ablation vs Catheter Ablation Alone on Atrial Fibrillation Recurrence Among Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation and Hypertension: The ERADICATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(3):248-255. doi:10.1001/jama.2019.21187
118. Struthoff H, Lauder L, Hohl M, et al. Histological examination of renal nerve distribution, density, and function in humans. *EuroIntervention*. 2023;19(7):612-620. doi:10.4244/EIJ-D-23-00264
119. Sueda S, Kohno H. Differential incidence and morphology of spasm according to coronary arterial location by intracoronary ergonovine spasm provocation testing. *Circulation Journal*. 2017;81(6):831-836. doi:10.1253/circj.CJ-16-1046
120. Sueda S, Kohno H. Differential incidence and type of spasm according to coronary arterial location. *Coron Artery Dis*. 2016;27(4):273-276. doi:10.1097/MCA.0000000000000355
121. Thakur NK, Hayashi T, Sumi D, et al. Anti-Atherosclerotic Effect of β -Blocker with Nitric Oxide-Releasing Action on the Severe Atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;39(2):298-309. doi:10.1097/00005344-200202000-00017
122. Tian Y, Wittwer ED, Kapa S, et al. Effective Use of Percutaneous Stellate Ganglion Blockade in Patients With Electrical Storm. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(9):e007118. doi:10.1161/CIRCEP.118.007118
123. Tokcan M, Federspiel J, Lauder L, et al. Characterisation and distribution of human coronary artery innervation. *EuroIntervention*. 2024;20(17):e1107-e1117. doi:10.4244/EIJ-D-24-00167
124. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1747-1762. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.015
125. Tse H, Turner S, Sanders P, et al. Thoracic Spinal Cord Stimulation for Heart Failure as a Restorative Treatment (SCS HEART Study): First-in-Man Experience. *Heart Rhythm*. 2015;12(3):588-595. doi:10.1016/j.hrthm.2014.12.014
126. Ulleryd MA, Bernberg E, Yang LJ, Bergström GML, Johansson ME. Metoprolol Reduces Proinflammatory Cytokines and Atherosclerosis in ApoE^{-/-} Mice. *Biomed Res Int*. 2014;2014(1):548783. doi:10.1155/2014/548783

127. Vaseghi M, Gima J, Kanaan C, et al. Cardiac sympathetic denervation in patients with refractory ventricular arrhythmias or electrical storm: Intermediate and long-term follow-up. *Heart Rhythm*. 2014;11(3):360-366. doi:10.1016/j.hrthm.2013.11.028
128. Vaseghi M, Shivkumar K. The Role of the Autonomic Nervous System in Sudden Cardiac Death. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;50(6):404-419. doi:10.1016/j.pcad.2008.01.003
129. Vernino S, Hopkins S, Wang Z. Autonomic ganglia, acetylcholine receptor antibodies, and autoimmune ganglionopathy. *Autonomic Neuroscience*. 2009;146(1):3-7. doi:10.1016/j.autneu.2008.09.005
130. Wall PD, Sweet WH. Temporary Abolition of Pain in Man. *Science*. 1967;155(3758):108-109. doi:10.1126/science.155.3758.108
131. Wang HJ, Wang W, Cornish KG, Rozanski GJ, Zucker IH. Cardiac Sympathetic Afferent Denervation Attenuates Cardiac Remodeling and Improves Cardiovascular Dysfunction in Rats With Heart Failure. *Hypertension*. 2014;64(4):745-755. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03699
132. Wang S, Zhou X, Huang B, et al. Spinal Cord Stimulation Protects Against Ventricular Arrhythmias by Suppressing Left Stellate Ganglion Neural Activity in an Acute Myocardial Infarction Canine Model. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1628-1635. doi:10.1016/j.hrthm.2015.03.023
133. Wang Y, Anesi J, Maier MC, et al. Sympathetic Nervous System and Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13132. doi:10.3390/ijms241713132
134. Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Compr Physiol*. 2016;6(3):1239-1278. doi:10.1002/CPHY.C150037
135. Wink J, van Delft R, Notenboom RGE, et al. Human adult cardiac autonomic innervation: Controversies in anatomical knowledge and relevance for cardiac neuromodulation. *Autonomic Neuroscience*. 2020;227:102674. doi:10.1016/j.autneu.2020.102674
136. Wink J, Steendijk P, Tsonaka R, et al. Biventricular Function in Exercise During Autonomic (Thoracic Epidural) Block. *Eur J Appl Physiol*. 2021;121(5):1405-1418. doi:10.1007/s00421-021-04631-6
137. Wiyarta E, Karima N. Heart Autonomic Nervous System: Basic Science and Clinical Implications. In: Aslanidis T, Nouris C, eds. *Autonomic Nervous System – Special Interest Topics*. IntechOpen; 2022:Ch. 6. doi:10.5772/intechopen.101718
138. Yaker ZS, Lincoff AM, Cho L, et al. Coronary spasm and vasomotor dysfunction as a cause of MINOCA. *EuroIntervention*. 2024;20(2):e123-e134. doi:10.4244/EIJ-D-23-00448
139. Yoshida K, Inoue T, Hirakawa N, Node K. Endoscopic thoracic sympathectomy as a novel strategy for vasospastic angina refractory to medical treatments. *J Cardiol*. 2008;52(1):49-52. doi:10.1016/j.jjcc.2008.04.002

140. Yuan Y, Jiang Z, Zhao Y, et al. Long-Term Intermittent High-Amplitude Subcutaneous Nerve Stimulation Reduces Sympathetic Tone in Ambulatory Dogs. *Heart Rhythm*. 2018;15(3):451-459. doi:10.1016/j.hrthm.2017.10.028
141. Yuan Y, Liu X, Wan J, et al. Subcutaneous nerve stimulation for rate control in ambulatory dogs with persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2019;16(9):1383-1391. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.029
142. Zandstra TE, Notenboom RGE, Wink J, et al. Asymmetry and Heterogeneity: Part and Parcel in Cardiac Autonomic Innervation and Function. *Front Physiol*. 2021;12:665298. doi:10.3389/fphys.2021.665298
143. Zhou S, Chen LS, Miyauchi Y, et al. Mechanisms of cardiac nerve sprouting after myocardial infarction in dogs. *Circ Res*. 2004;95(1):76-83. doi:10.1161/01.RES.0000133678.22968.e3
144. Zipes DP, Barber MJ, Takahashi N, Gilmour RF. Influence of the Autonomic Nervous System on the Genesis of Cardiac Arrhythmias. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1983;6(5):1210-1220. doi:10.1111/j.1540-8159.1983.tb04459.x
145. Zipes DP, Neuzil P, Theres H, et al. Determining the Feasibility of Spinal Cord Neuromodulation for the Treatment of Chronic Systolic Heart Failure: The DEFEAT-HF Study. *JACC Heart Fail*. 2016;4(2):129-136. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.006

8 Publikationen und Auszeichnung

8.1 Publikationen und Postervorträge im Rahmen der vorliegenden Arbeit

Tokcan M, Federspiel F, Lauder L, Hohl M, Al Ghorani H, Kulenthiran S, Bettink S, Böhm M, Scheller B, Tschernig T, Mahfoud F (2024) Characterisation and distribution of human coronary artery innervation. *EuroIntervention*. 2024;20(17):e1107-e1117.

Tokcan M*, Bettink S*, Hohl M, Lauder L, Böhm M, Scheller B, Mahfoud F. Influence of paclitaxel-coated balloons on sympathetic nerve fibers of porcine coronary arteries. (Manuscript in preparation)

** Beide Autoren haben gleichermaßen zu dieser Publikation beigetragen.*

Tokcan M, Federspiel F, Lauder L, Hohl M, Al Ghorani H, Kulenthiran S, Bettink S, Böhm M, Scheller B, Tschernig T, Mahfoud F (2024) Anatomic characterization and distribution of human coronary innervation based on histological analysis. doi: 10.1007/s00392-024-02406-5. 90. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. P2108.

Tokcan M, Federspiel F, Lauder L, Hohl M, Al Ghorani H, Kulenthiran S, Bettink S, Böhm M, Scheller B, Tschernig T, Mahfoud F (2024) Characterisation and distribution of human coronary artery innervation. DGK Spring School 2024 der AG 4 Vaskuläre Biologie & AG 41 Atherosklerose in der Klinik.

8.2 Promotionsstipendium

Erhalt des **Kaltenbach-Doktorandenstipendiums der Deutschen Herzstiftung e.V.** in Höhe von 6.000 € für das vorliegende Promotionsvorhaben (Projektnummer K/30/21).

8.3 Weitere Publikationen in Peer-Review-Journalen

Tokcan M, Hoevelmann J, Markwirth P, Emrich I, Haring B. What's new in heart failure? November 2024. *Eur J Heart Fail*. Published online November 28, 2024. doi:10.1002/ejhf.3538

Tokcan M, Lauder L, Götzinger F, Böhm M, Mahfoud F. Arterial hypertension-clinical trials update 2024. *Hypertens Res*. 2024;47(11):3114-3125. doi:10.1038/s41440-024-01900-7

Hohl M, Lauder L, Sevimli Ö, **Tokcan M**, et al. Efficacy of Antihypertensive Drugs of Different Classes After Renal Denervation in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension*. 2023;80(6):e90-e100. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20756

Emrich IE, **Tokcan M**, Al Ghorani H, Schwenger V, Mahfoud F. Aktuelles zur Herz-Nieren-Interaktion: Zusammenfassung wichtiger klinischer Studien aus 2020 [Current aspects of heart-kidney interactions: Summary of important clinical studies from 2020]. *Herz*. 2022;47(2):150-157. doi:10.1007/s00059-021-05043-0

9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Professor Michael Böhm bedanken, der mir das Thema für diese Dissertation überlassen hat und mir mit wertvollen Ratschlägen, Möglichkeiten zur selbständigen Forschung und ständiger Unterstützung zur Seite stand.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Mentor Herrn Professor Felix Mahfoud. Bereits in der frühen Phase unserer Zusammenarbeit hat er mir großes Vertrauen entgegengebracht und mir die Möglichkeit gegeben, auch außerhalb der Dissertation an wissenschaftlichen Projekten mitzuarbeiten. Seine enorme Zielstrebigkeit und sein offenes Ohr für jede potenzielle Idee, seine Ermutigung, meine eigenen Ideen zu verfolgen, haben mir als Vorbild gedient und mein Interesse an der wissenschaftlichen Arbeit und einer akademischen Karriere bestärkt.

Zudem möchte ich mich herzlich bei Herrn Dr. rer. nat. Mathias Hohl bedanken, der mich mit seiner Expertise und seinem Wissen im kardiologischen Labor unterstützt hat und auch außerhalb der Forschung immer für mich da war.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Lucas Lauder, der mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und durch seine konstruktive Kritik die Arbeit maßgeblich geprägt hat.

Für die erfolgreiche Zusammenarbeit mit dem Anatomischen Institut der Universität des Saarlandes danke ich Herrn Professor Thomas Tschernig und Herrn Dr. med. Jan Federspiel.

Mein Dank gilt auch der unermüdlichen Arbeit von Nina Rebmann, Julia Weber, Jeannette Zimolong und Simone Jäger im kardiologischen Forschungslabor. Ohne ihre Arbeit wäre das vorliegende Projekt nicht möglich gewesen.

Außerdem danke ich Herrn Professor Gerd Waschbusch für seine wertvollen Ratschläge und Anmerkungen.

Mein größter Dank gilt meiner gesamten Familie, insbesondere meiner Partnerin Dr. med. Laura Altmayer, die mich seit Beginn dieses Projektes zu jeder Zeit vollkommen unterstützt hat und mir durch ihren Rückhalt die Möglichkeit gibt, meine Ziele zu verfolgen. Ich danke meinen Eltern Bülent und Ayten Tokcan, meiner Großmutter Fikriye Tokcan, meinen Schwestern Zeynep und Ela Tokcan sowie meinem verstorbenen Großvater Abbak Tokcan für ihre unermüdliche, verständnisvolle und liebevolle Unterstützung, ohne die dieses Studium nicht möglich gewesen wäre.

10 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

