

Diplomarbeit

Autonomes Nervensystem und COVID-19
Zusammenspiel von Autonomem Nervensystem und
Immunsystem am Beispiel von COVID-19 Patient*innen
im klinischen Setting

eingereicht von

Julia Skocajic

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Physiologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. phil. Maximilian Moser

Mag. Dr.rer.nat. Dr.scient.med. Vincent Grote

Dr. med. univ. Markus Köstenberger

Graz, am 30.12.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 30.12.2023

Julia Skocajic eh.

Zusammenfassung

Einleitung: Das autonome Nervensystem (ANS) stellt eine komplexe Verbindung zwischen dem zentralen Nervensystem (ZNS) und nahezu allen Organen her und steuert die überlebensnotwendigen Grundfunktionen des Körpers. Das ANS beeinflusst auch das Immunsystem und übt über den Parasympathikus eine entzündungseindämmende Wirkung aus, welche jedoch durch pathophysiologische Prozesse gestört werden kann. SARS-CoV-2 kann bei Personen mit schwerem Krankheitsverlauf in einer unkontrollierten Entzündungsreaktion resultieren. Es gibt Hinweise darauf, dass SARS-CoV-2 zentrale Bereiche schädigen kann, die die Zellkörper der parasympathischen und sympathischen Neurone enthalten und somit Einfluss auf eine gestörte autonome Funktion nehmen könnte. Außerdem können während einer Covid-19-Infektion kardiovaskuläre Komplikationen beobachtet werden, die sich wiederum auf das kardiale vegetative Nervensystem auswirken können und mit einer niedrigeren Herzratenvariabilität einhergehen.

Methoden: Der vorrangige Zweck dieser Diplomarbeit besteht darin, die Grundlagen der autonomen Regulation zu beschreiben und den gegenwärtigen Kenntnisstand bezüglich der Miteinbeziehung des autonomen Nervensystems (ANS) während der akuten Covid-19-Infektion zusammenzufassen, unterstützt durch Pilotdaten, welche die Untersuchung des prognostischen Wertes der ANS-Beteiligung, ermittelt durch Messungen der Herzratenvariabilität (HRV), und der Rolle der unterschiedlichen autonomen Parameter bei der Vorhersage einer SARS-CoV-2-Infektion ermöglichen. Daten von 15 Patient*innen wurden zwischen April und Juni 2020 im Klinikum Klagenfurt am Wörthersee erhoben und statistisch ausgewertet. Es handelt sich hierbei um eine explorative Studie mit Real-World-Daten, deren Hypothesen sich aus den Möglichkeiten des Datensatzes ergeben.

Ergebnisse: Es zeigt sich, dass Covid-19-Infizierte in den ersten 14 Tagen ab Symptombeginn eine signifikant niedrigere low-frequency power (lnLFrr) der HRV aufweisen als Gesunde. Signifikante Abnahmen in der Standardabweichung der normalen RR-Intervalle (SDNN) und der high-frequency power (lnHFrr) der

Herzratenvariabilität können erst im späteren Erkrankungsstadium (≥ 29 Tage) festgestellt werden. Die SDNN ist in diesem Zeitraum im Vergleich zu gesunden Proband*innen um 40,3% und die lnHFrr um 26,2% reduziert. Vergleicht man die Erkrankten untereinander, indem man die Längen der individuellen Krankenhausaufenthalte berücksichtigt, zeigt sich, dass es signifikante Unterschiede in den HRV-Parametern zwischen den Personengruppen gibt, die einen kurzen (≤ 14 Tage) oder mittleren (15-28 Tage) stationären Aufenthalt benötigen und denen, die auf eine lange (≥ 29 Tage) Hospitalisation angewiesen sind. Bei den lange Hospitalisierten und somit schwerer Erkrankten kann im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen eine signifikante Reduktion der SDNN und lnHFrr als auch ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz beobachtet werden.

Abstract

Introduction: The autonomic nervous system (ANS) represents a complex connection between the central nervous system (CNS) and almost all organs and controls the basic functions of the body that are necessary for survival. The ANS also influences the immune system and exerts an anti-inflammatory effect via the parasympathetic nervous system, which, however, can be disrupted by pathophysiological processes. SARS-CoV-2 may result in an uncontrolled inflammatory response in patients with severe disease progression. There is evidence that SARS-CoV-2 may damage central areas containing the cell bodies of parasympathetic and sympathetic neurons and thus may influence impaired autonomic function. In addition, cardiovascular complications may be observed during covid-19 infection, which in turn may affect the cardiac autonomic nervous system and be associated with lower heart rate variability.

Methods: The primary purpose of this thesis is to describe the basis of autonomic regulation and to summarize the current state of knowledge regarding the involvement of the autonomic nervous system (ANS) during acute Covid-19 infection, supported by pilot data that allow investigation of the prognostic value of ANS involvement, as determined by heart rate variability (HRV) measurements, and the role of different autonomic parameters in predicting SARS-CoV-2 infection. Data from 15 patients were collected and statistically analyzed between April and June 2020 at the Klinikum Klagenfurt am Wörthersee. This is an exploratory study with real-world data, the hypotheses of which arise from the possibilities of the data set.

Results: Covid-19 infected individuals are found to have significantly lower low-frequency power (lnLFrr) HRV than healthy individuals in the first 14 days from symptom onset. Significant decreases in standard deviation of RR intervals (SDNN) and high-frequency power (lnHFrr) can only be observed in the later stage of disease (≥ 29 days). SDNN is reduced by 40.3% and lnHFrr by 26.2% during this period compared with healthy subjects. Comparing the diseased subjects with each other by considering the lengths of individual hospitalizations, it can be seen that

there are significant differences in HRV parameters between the groups of patients requiring a short (≤ 14 days) or medium (15-28 days) hospitalization and those who are dependent on a long (≥ 29 days) hospitalization. In the long hospitalized and thus more severely ill patients, a significant reduction in SDNN and lnHFrr as well as a significant increase in heart rate can be observed compared with the other two groups.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärungen.....	VIII
Abbildungsverzeichnis.....	IX
Tabellenverzeichnis.....	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Autonomes Nervensystem	1
1.1.1 Aufbau	1
1.1.2 Funktion.....	7
1.2 Neurokardiologie	11
1.3 Herzratenvariabilität	14
1.4 Autonomes Nervensystem im Zusammenspiel mit dem Immunsystem ..	18
1.4.1 Cholinerger antiinflammatorischer Reflex.....	18
1.4.2 Rolle des sympathischen Nervensystems bei der Immunregulation.	22
1.5 Covid-19.....	25
1.5.1 Spezieller Bezug auf das Immunsystem.....	26
1.5.2 Spezieller Bezug auf das Herz-Kreislaufsystem	27
1.5.3 Spezieller Bezug auf das Nervensystem	29
2 Material und Methoden	32
2.1 Studiendesign	33
2.2 Studienpopulation	33
2.3 Erhobene Parameter.....	34
2.4 Statistik.....	34
2.5 Literaturrecherche	35
3 Ergebnisse.....	36
3.1 Beschreibung der klinischen Covid-19-Kohorte	36
3.2 Unterschiede in der Covid-19-Kohorte in verschiedenen Krankheitsstadien im Vergleich zu gesunden Personen.....	37
3.3 HRV und Schweregrad der Covid-19-Krankheit.....	38
3.4 Dauer des stationären Aufenthalts der Covid-19-Patient*innen nach Altersklasse.....	40
4 Diskussion	42
Literaturverzeichnis	54

Abkürzungen und deren Erklärungen

ACE1	Angiotensin-konvertierendes Enzym 1
ACE2	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2
ACh	Acetylcholin
AF	Atemfrequenz
ANS	Autonomes Nervensystem
AR	Adrenorezeptoren
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
BD	Blutdruck
ChAT	Cholinacetyltransferase
COV	Covid-19
CRP	C-reaktives Protein
DMII	Diabetes mellitus Typ 2
EKG	Elektrokardiogramm
GC	Glomus caroticum
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
HF	High-frequency
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Achse
HRV	Herzratenvariabilität
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IML	Intermediolateraler Nucleus
LF	Low-frequency
InHFrr	Normalverteilung der high-frequency power
InLFrr	Normalverteilung der low-frequency power
LPS	Lipopolysaccharide
NPV	negativer Vorhersagewert
NTS	Nucleus tractus solitarii
PNS	Parasympathisches Nervensystem
PPV	positiver Vorhersagewert
QTc	frequenzkorrigierte QT-Zeit
RMSS	Root Mean Square of Successive Differences
RNA	Ribonukleinsäure
RVLM	Rostrale ventrolaterale Medulla
SA-Knoten	Sinusknoten
SARS	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom
SARS-CoV-2	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2
SDNN	Standardabweichung der normalen RR-Intervalle
SNS	Sympathisches Nervensystem
SpO2	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
S-Protein	Spike-Protein
TNF	Tumornekrosefaktor
ULF	Ultra Low-frequency
VLF	Very Low-frequency
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Medulla	4
Abbildung 2: Thorakolumbales Rückenmark	5
Abbildung 3: Sakrales Rückenmark	5
Abbildung 4: Wirkungsweise von Sympathikus und Parasympathikus	6
Abbildung 5: Vagale Aktivität und Schweregrad der COVID-Erkrankung	40
Abbildung 6: Verteilung der stationären Aufenthaltsdauer nach Alter	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Stichprobe	36
Tabelle 2: Deskriptive Statistik einiger Stichproben-Charakteristika	36
Tabelle 3: Deskriptive HRV-Parameter für gesunde Proband*innen und COV-Patient*innen	37
Tabelle 4: Statistische Unterschiede zw. gesunden Proband*innen und COV-Patient*innen	38
Tabelle 5: Dauer des stationären Aufenthalts und HRV	39
Tabelle 6: Statistische Unterschiede im Schweregrad der COV-Erkrankung	40

1 Einleitung

1.1 Autonomes Nervensystem

“How can we eat what we want, drink what we want, live where we want, do what we want, vary our metabolic rates over a fivefold range, and stay the same within very narrow limits? And if we stray much beyond these limits, we die!” (Schutz, 1996)

1.1.1 Aufbau

Das autonome Nervensystem zeichnet sich durch eine weitreichende Innervation zu jedem Organ und Gewebe, ausgenommen der Skelettmuskulatur, aus. Um die Grundlagen der autonomen Funktionen nachvollziehen zu können, bedarf es neuroanatomischer Kenntnisse des autonomen Nervensystems.

Das autonome Nervensystem setzt sich aus drei wesentlichen Komponenten zusammen, welche antagonistisch, synergistisch oder unabhängig voneinander ihre vielen autonomen Effektororgane steuern können:

- Sympathikus
- Parasympathikus
- Enterisches Nervensystem

Eine Vielzahl von Neuronenpaaren bildet die Grundlage des Aufbaus der efferenten, also aus dem zentralen Nervensystem (ZNS) zur Peripherie führenden, Nervenbahnen von Sympathikus und Parasympathikus.

1.1.1.1 Sympathikus

Die Zellkörper der präganglionären Neuronen des sympathischen Nervensystems befinden sich in einem begrenzten Bereich des Rückenmarks, der sich von den Segmenten C8 bis L3 erstreckt. Aufgrund dieser Lokalisation wird das sympathische Nervensystem auch als thorakolumbale Komponente des autonomen Nervensystems (ANS) bezeichnet. Diese Neuronen sind in vier Regionen der grauen Substanz des Rückenmarks symmetrisch verteilt. Die meisten von ihnen sind im lateralen Horn des intermediolateralen Nucleus (IML) in einer nestartigen Anordnung zu finden, während eine zweite Gruppe im zentralen autonomen Nucleus dorsalis des Zentralkanals lokalisiert ist. Es wurden auch präganglionäre

Neuronen medial des IML und in der weißen Substanz des lateralen Funiculus, direkt neben dem IML, identifiziert. Es ist noch Gegenstand der Forschung, ob diese unterschiedlichen Lokalisationen der Neuronen die gleichen oder verschiedene Funktionen haben.

Im Gegensatz zu den Alpha-Motoneuronen, die direkt Muskelzellen innervieren und für Muskelkontraktionen verantwortlich sind, bilden die Axone der präganglionären Neuronen des ANS zunächst Synapsen zu den postganglionären Neuronen aus. Diese Axone verlassen das Rückenmark gemeinsam mit den Axonen der Alpha- und Gamma-Motoneuronen am Vorderhorn und bilden kurz danach den Ramus albus, benannt nach den leicht myelinisierten präganglionären Axonen. Ab diesem Punkt verlaufen die Fasern auf verschiedenen Wegen, bevor sie auf das postganglionäre Neuron umschalten. Einige Fasern ziehen zu einem paravertebralen Ganglion im paarigen Grenzstrang, wo die Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgt. Andere Fasern durchziehen die Paravertebralganglien, um in der Nähe der Zielorgane in den unilateralen prävertebralen Ganglien Synapsen zu den postganglionären Neuronen zu bilden.

Darüber hinaus gibt es einige präganglionäre sympathische Axone, die eine Ausnahme bilden und direkt an den Effektororganen wirken, den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks. Diese Zellen produzieren Katecholamine wie Noradrenalin und Adrenalin, die sie direkt in die Blutbahn abgeben. Sie ähneln in ihrer Funktion den postganglionären Neuronen und können aufgrund ihrer embryologischen Abstammung als sympathische Ganglienzellen betrachtet werden, die ihre Axone verloren haben und deren Transmitter Norepinephrin und zusätzlich auch Epinephrin direkt in die Blutbahn abgeben.

Wie alle Axone, die direkt aus dem Zentralnervensystem stammen, setzen die Nervenendigungen der präganglionären sympathischen Neuronen Acetylcholin als Neurotransmitter frei. Dieses bindet an die nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren der nachgeschalteten Neuronen. Die postganglionären Neuronen, die unterschiedliche Funktionen haben, vermischen sich in den para- und prävertebralen Ganglien. Einige ihrer unmyelinisierten Axone verlassen die paravertebralen Ganglien und ziehen über den Ramus griseus zu den Spinalnerven zurück, von wo aus sie glatte Muskulatur wie Blutgefäße und Schweißdrüsen der oberen und unteren Muskulatur innervieren. Andere Fasern ziehen nach Verlassen der paravertebralen Ganglien als eigenständige Nerven zu den viszerale Organen

im Thoraxbereich wie dem Herzen oder den Bronchien. In den Zielorganen verzweigen sich die Axonendigungen der postganglionären sympathischen Neuronen und nehmen durch Noradrenalin-haltige Vesikel direkten Einfluss auf die glatten Muskelzellen (Wehrwein, et al., 2016).

1.1.1.2 Parasympathikus

Die Axone präganglionärer parasympathischer Neuronen ähneln in ihrer Struktur den Axonen sympathischer präganglionärer Neuronen. Sie sind entweder leicht myelinisiert oder unmyelinisiert und weisen niedrige Leitgeschwindigkeiten auf. Im Gegensatz dazu sind die Axone vieler präganglionärer parasympathischer Neuronen relativ lang. Dies liegt daran, dass sie mit postganglionären Neuronen Synapsen bilden, die sich in unmittelbarer Nähe oder innerhalb der Gewebe des Zielorgans befinden. In diesen Fällen sind die Axone der postganglionären parasympathischen Neuronen äußerst kurz. Die Organisationen sympathischer und parasympathischer Neurone unterscheiden sich erheblich voneinander. Im Gegensatz zur Vermischung funktionell unterschiedlicher Gruppen von sympathischen präganglionären Neuronen, wie zuvor beschrieben, befinden sich präganglionäre parasympathische Neurone in Hirnnervenkernen mit klaren anatomischen und funktionalen Zielen. Daher ist es recht einfach vorherzusagen, welches Endorgan von einem präganglionären parasympathischen Neuron beeinflusst wird. Und da die postganglionären parasympathischen Neurone größtenteils innerhalb des Gewebes liegen, das sie innervieren, ist auch ihre Funktion leicht vorhersehbar (Wehrwein, et al., 2016).

Die präganglionären Neurone des Parasympathikus liegen im Hirnstamm oder im Sakralmark und sind somit als kraniosakrale Komponente des ANS bekannt.

Weitere erste Neurone befinden sich in zwei getrennten Nuclei: dem Nucleus ambiguus und dem Nucleus dorsalis nervi vagi der Medulla. Der Nucleus ambiguus enthält präganglionäre Neurone, welche die postganglionären Neurone im Sinus- und Atrioventrikularknoten im Herzen innervieren, sowie den weichen Gaumen, Pharynx, Larynx, akzessorische Muskeln des oberen Respirationstraktes, die gestreifte Ösophagusmuskulatur und den oberen Ösophagussphinkter. Die subdiaphragmatischen Organe werden allerdings von den präganglionären parasympathischen Neuronen des Nucleus dorsalis nervi vagi versorgt. Diese

innervieren ihrerseits postganglionäre Neurone im Gastrointestinalbereich, reichend vom Magen bis zum Colon transversum als auch in der Leber und im Pankreas. Postganglionäre parasympathische Neurone innerhalb der viszeralen Thoraxorgane, einschließlich des Herzens, der Trachea, der Bronchien und der Lunge, werden erhalten auch eine gewisse Versorgung seitens des Nucleus dorsalis nervi vagi, primär sind sie jedoch vom Nucleus ambiguus abhängig. Zur kranialen Komponente des parasympathischen Nervensystems kommt noch die sakrale Komponente mit Zellkörpern der präganglionären parasympathischen Neurone in den Segmenten S2-S4 hinzu.

Im Gegensatz zum Sympathikus, ist Acetylcholin der prä- und postganglionäre Transmitter des Parasympathikus; die präganglionären Rezeptoren sind nikotinischen Typs, die postganglionären muskarinischen Typs (Gründer/Schlüter, 2019; Gibbons, 2019; Shields, 2013).

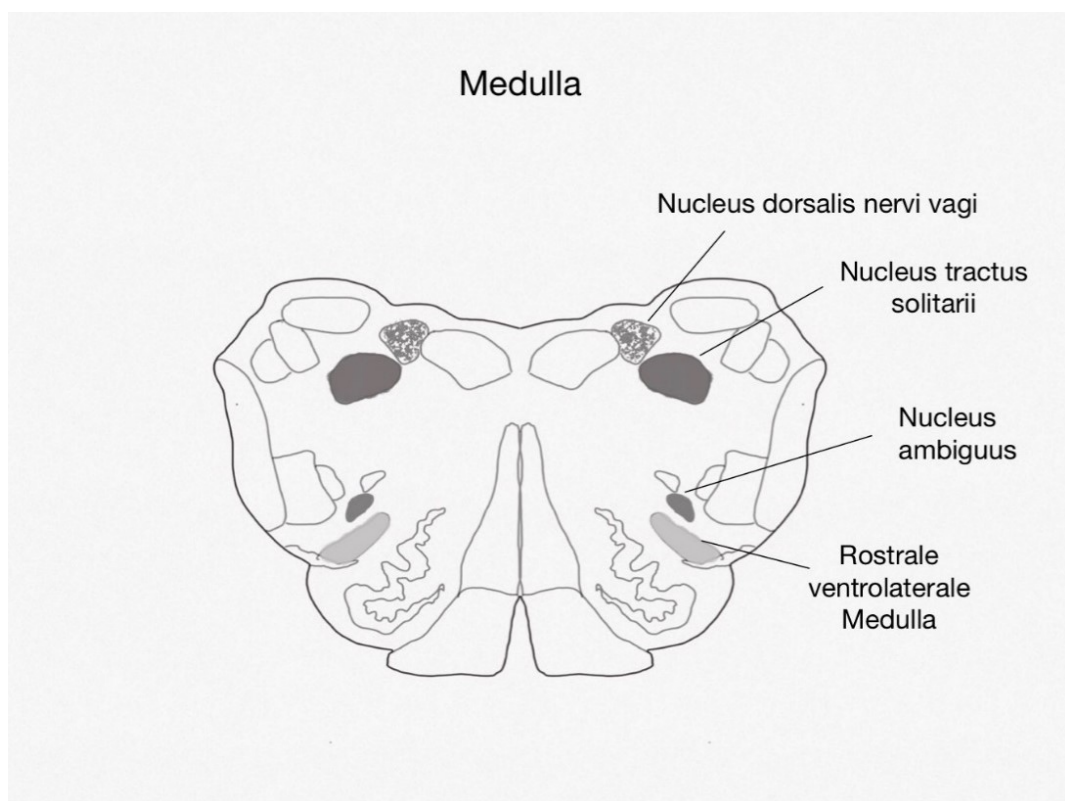


Abbildung 1: Medulla; Quelle: eigene Darstellung

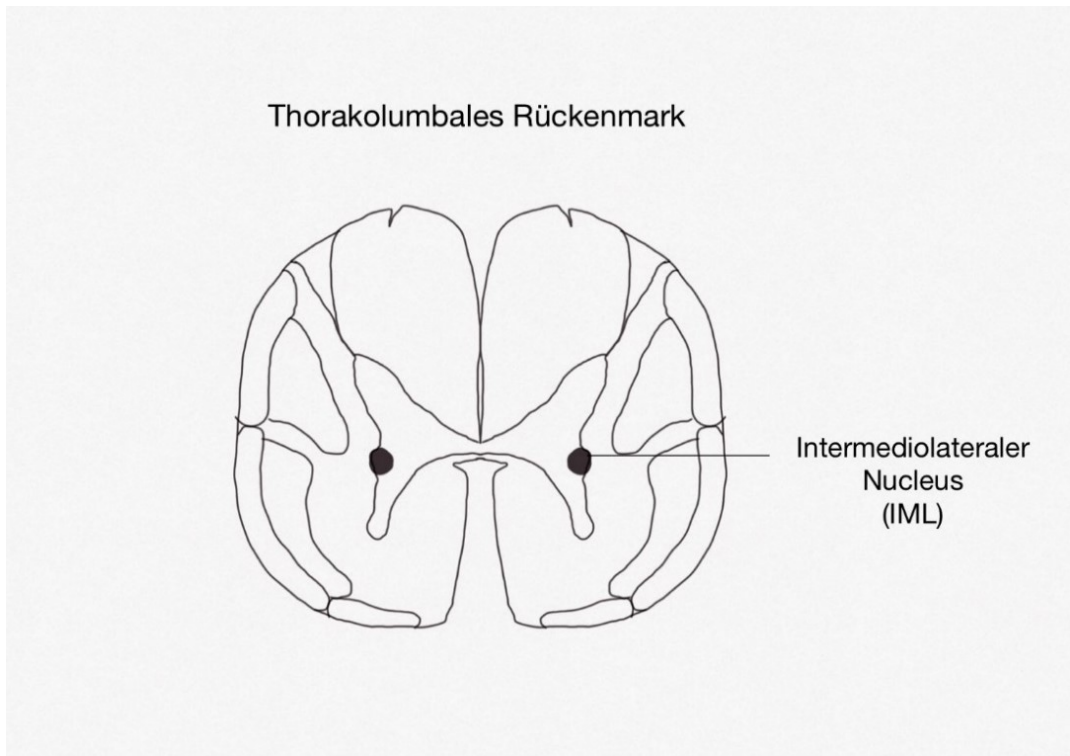


Abbildung 2: Thorakolumbales Rückenmark; Quelle: eigene Darstellung

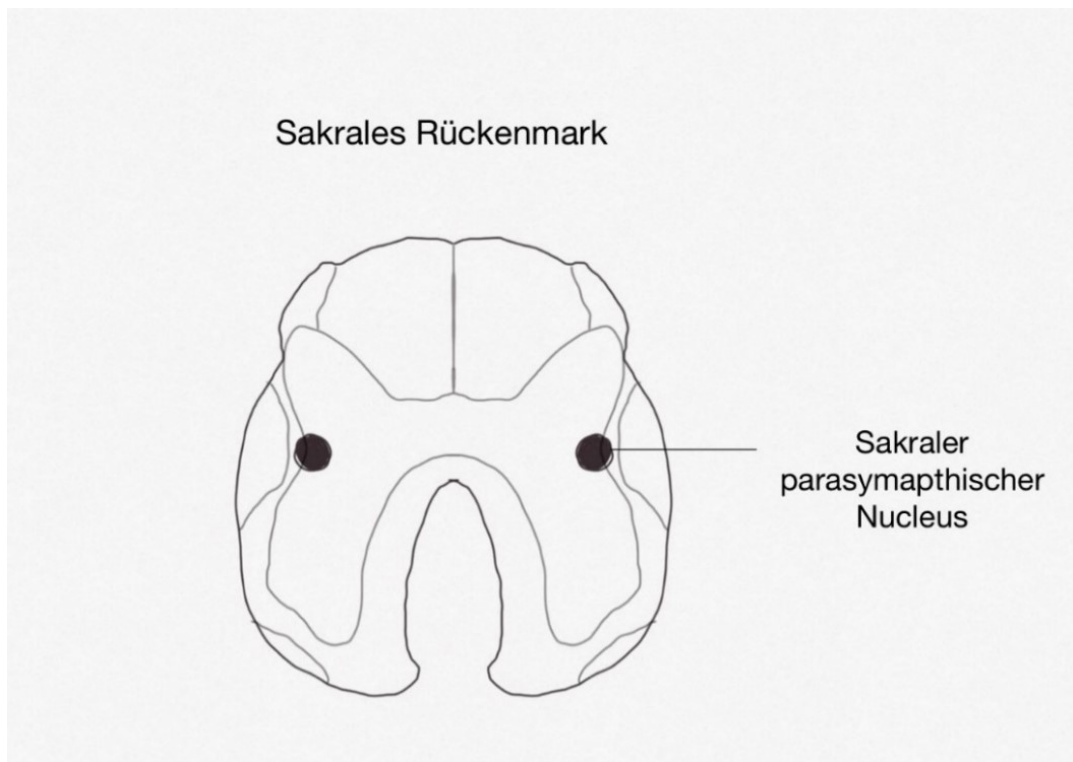


Abbildung 3: Sakrales Rückenmark; Quelle: eigene Darstellung

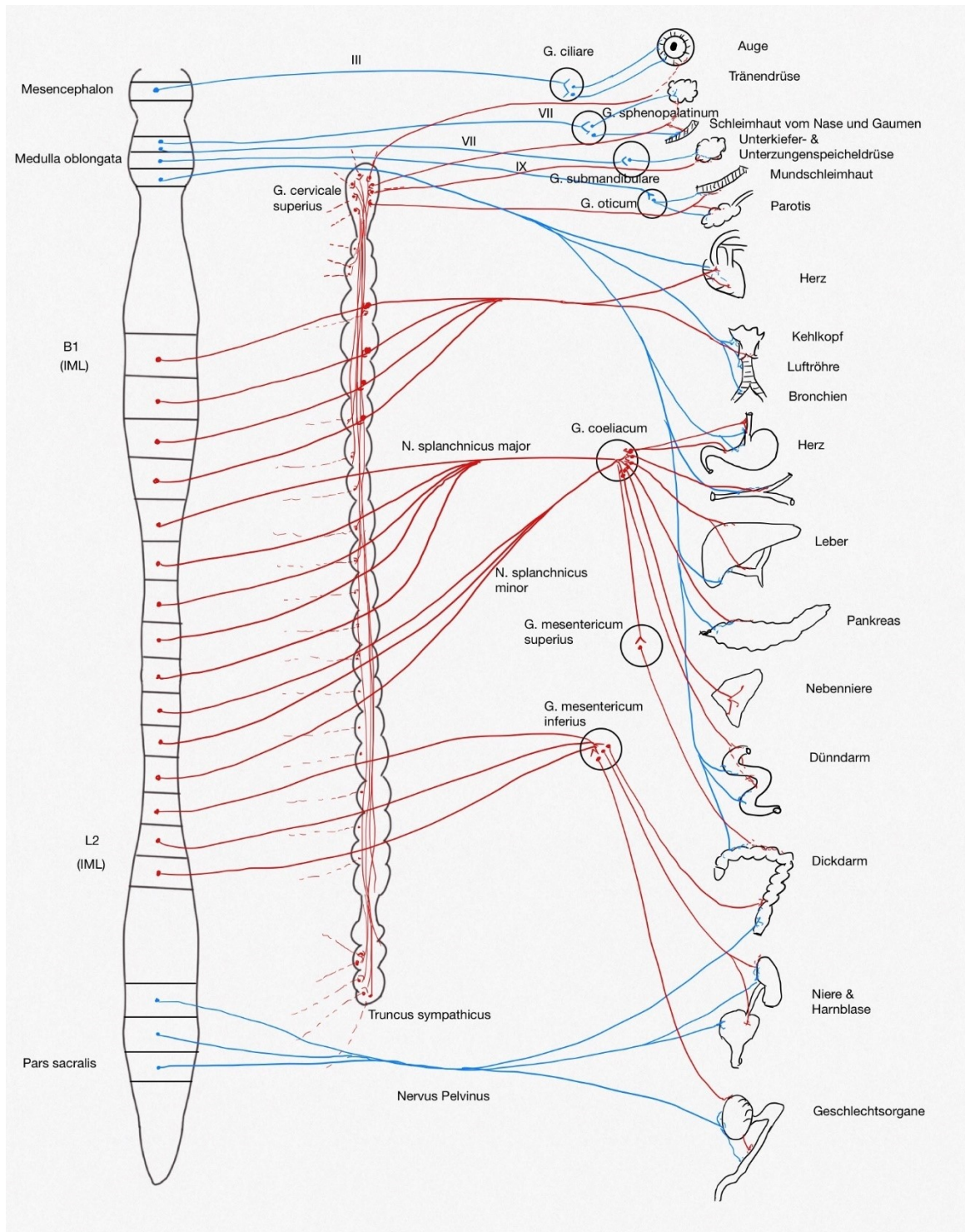


Abbildung 4: Wirkungsweise von Sympathikus (rot) und Parasympathikus (blau); Quelle: eigene Darstellung

1.1.2 Funktion

Schon in den 1920er Jahren gelang es Walter Cannon und seinen Kolleg*innen mit bemerkenswerter Präzision zu beschreiben, auf welchen Grundlagen die Homöostase basiert. Er postulierte, dass das Nervensystem dabei eine bedeutende Rolle einnimmt. Zudem entdeckte er, dass einige Systeme tonisch kontrolliert sind, also durch ein einzelnes Signal im Gleichgewicht gehalten werden, andere wiederum antagonistisch reguliert werden. Dank der bemerkenswerten Beobachtungsgabe der Wissenschaftler*innen im 19. und 20. Jahrhundert ist die Physiologie seitdem von dem Grundsatz geprägt, dass die Aufrechterhaltung eines Gleichgewichtszustands das Ziel jeder gesunden Zelle, jedes gesunden Gewebes, Organs und Organismus darstellt (Silverthorn, 2009).

Aktuelle Untersuchungen können auf molekulare und zelluläre Daten zurückgreifen sowie auf neue Technologien in der Signalverarbeitung, die kontinuierliche physiologische Prozesse wie Herzfrequenz, Blutdruck und Nervenaktivität aufzeichnen. Diese zeigen, dass selbst unter sogenannten „Steady-State“-Bedingungen, biologische Prozesse auf komplexe und nichtlineare Weise variieren. Somit ist ein gut funktionierender Organismus das Ergebnis ständiger dynamischer Wechselwirkungen neuronaler, mechanischer und hormoneller Steuerungssysteme auf lokaler und zentraler Ebene. Beispielsweise ist nun bekannt, dass der normale Ruhezustand des Herzens stark variabel ist und nicht, wie lange Zeit angenommen, gleichmäßig verläuft (McCraty/Shaffer, 2015).

1.1.2.1 Afferenzen

Damit überhaupt eine adäquate Reaktion bestimmter Teile des vegetativen Nervensystems ausgelöst werden kann, müssen zuerst Informationen über den Ist-Zustand erhoben und weitergeleitet werden. Dies erfolgt, meist unbewusst, durch chemische, mechanische und nozizeptive Informationen, welche über afferente Nervenbahnen von den vegetativ innervierten inneren Organen über das Rückenmark oder den Hirnstamm verlaufen.

Jedes physiologische System ist unterschiedlich empfindlich auf Abweichungen vom jeweiligen Soll-Wert. Während Sensoren für die Blutosmolarität keine Veränderungen über oder unter 3% ihres Soll- bzw. Normalwertes zulassen,

reagieren Sensoren für den Blutsauerstoffgehalt erst bei einer Erniedrigung von 40% (Silverthorn, 2009).

Während Afferenzen der inneren Organe des unteren Abdomens und des Beckens zum Hinterhorn des Rückenmarks ziehen und von dort aus Reflexe auslösen, ziehen die zentralen Äste der afferenten Neurone der Bauchorgane oberhalb des Cannon-Böhm-Punkts, der Thoraxorgane und Halsorgane zum im Hirnstamm liegenden Nucleus tractus solitarii und verschalten von dort auf parasympathische Neurone im Nucleus dorsalis nervi vagi oder ziehen zur rostralen ventrolateralen Medulla oblongata, welche dem Sympathikus übergeordnet ist. Erwähnenswert ist hierbei, dass etwa 85 % aller Neurone in den Nn. vagi und etwa 50 % aller Neurone in den spinalen Nn. splanchnici afferent sind. Kardio-kardiale Reflexe aufgrund kardialer Hypoxie und intestino-intestinale Reflexe sind Beispiele für vegetative Reflexe auf Rückenmarksebene. Chemorezeptorreflexe und Barorezeptorreflexe stellen Beispiele für Reflexe auf Hirnstammebene dar (Gründer/Schlüter, 2019; Brandes, et al., 2019).

Den Unterschied zwischen unbewusster und bewusster Wahrnehmung dieser fortgeleiteten Informationen, macht die Umschaltung der im Hinterhorn des Rückenmarks angelangten Neurone auf sogenannte somatoviszzerale Traktneurone, die dann zum Thalamus und von dort zum somatosensorischen Kortex ziehen. Das ermöglicht die bewusste Wahrnehmung von Harndrang oder Schmerz (Gründer/Schlüter, 2019).

1.1.2.2 Hypothalamus

Eine Schlüsselrolle bei der Regulierung der autonomen Funktion nimmt außerdem der Hypothalamus ein, der direkt und indirekt mit sympathischen und parasympathischen präganglionären Neuronen in Verbindung steht. Er nimmt sowohl innere Vorgänge (Änderung des Blutzuckerspiegels oder der Körpertemperatur) als auch Umweltreize (Geräusche, Gerüche, Berührungen, visuelle Gefahren) wahr (Roger, 2011). Durch die Vernetzung mit Bereichen des Vorderhirns, einschließlich Hippocampus, Amygdala und cingulärem Kortex kann ein breites Spektrum an emotionalen Reaktionen ausgelöst werden, wie das Erröten oder die Veränderung der Herzfrequenz. Dieser Zusammenhang erklärt die

Einflussnahme von Emotionen auf vegetative Funktionen. Der Hypothalamus kann unbewusst über das vegetative Nervensystem und über hormonelle Steuerung eingreifen oder über bewusste Reize wie Kälte oder Hunger zu Handlungen anregen. In Gefahrensituationen kann er den Sympathikus über multisynaptische Bahnen, die über den Nucleus tractus solitarii zu den Kerngebieten ziehen, aktivieren (Gründer/Schlüter, 2019). Da das vegetative Nervensystem neuronal angesteuert wird, erfolgen autonome Reaktionen bedeutend schneller als jene, die endokrin über die HPA-Achse anlaufen (Ulrich, 2009).

Hypothalamische Bereiche steuern außerdem den Tag-Nacht-Rhythmus und das Schlafverhalten und haben Einfluss auf das Immunsystem. Die hypothalamischen Steuerungen laufen somit über komplexe Verhaltensprogramme ab, die sich aus folgenden vier Faktoren zusammensetzen: der subjektiven Wahrnehmung sowie der motorischen, der autonomen und der neuroendokrinen Antwort (Pape, et al., 2019).

1.1.2.3 Efferenzen

Der Sympathikus und Parasympathikus unterscheiden sich nicht nur anatomisch, sondern auch in ihren physiologischen Funktionen, jedoch lassen sich ihre Aktivitäten in den Effektororganen nicht trennen (Silverthorn, 2009). Gemeinsam ist ihnen die automatische, unwillkürliche Steuerung der jeweiligen physiologischen Prozesse.

Der Parasympathikus ist im Allgemeinen für die Aufrechterhaltung restaurativer und energiesparender Stoffwechselfvorgänge über einen längeren Zeitraum verantwortlich. Dazu zählen unter anderem eine bradykarde Herzaktivität, eine hypotone Blutdrucklage, Verengung der Bronchien, Bildung von Verdauungssäften, Wasserlassen und Stuhlgang. Durch den anatomisch weitläufigen Verlauf des N. vagus können unterschiedlich lokalisierte Stimuli einen Reiz auf ihn ausüben, sodass es zur Bradykardie kommt, beispielsweise durch schnelle peritoneale Dehnung oder durch Massage des Karotissinus.

Sympathische Wirkungen sind generalisiert, diffus und schnell und zielen darauf ab, den Körper auf den Umgang mit Bedrohungen oder Gefahren vorzubereiten. Zu den physiologische Abwehrmechanismen als Reaktion auf Angst, Hypoxie, physische

oder psychische Anstrengung gehören Tachykardie, Hypertonie, Bronchodilatation und Vasokonstriktion (O'Donell, 2011).

Die Regulation beinahe aller Organe wird durch unterschiedliche Anteile von Sympathikus- und Parasympathikuseinfluss bestimmt. Obwohl die Wirkungen der beiden vegetativen Systeme genau entgegengesetzt zu sein scheinen, ist die Ansicht, dass sie generalisierend antagonistisch arbeiten, nicht korrekt. Vielmehr ergänzen sie sich in ihrer Funktion (Brandes, et al., 2019). An gemeinsam innervierten Organen können Sympathikus und Parasympathikus entweder antagonistisch oder synergistisch wirken, das hängt vom jeweiligen Organ ab (Pape, et al., 2019). Eine Ausnahme für die Doppelinnervation bilden Schweißdrüsen und die glatte Muskulatur der meisten Blutgefäße, welche rein sympathisch innerviert werden und dadurch tonischer Kontrolle unterliegen (Silverthorn, 2009). Einige Erfolgsorgane unterliegen also der Kontrolle eines Systems, andere wiederum, wie das Herz, reagieren auf beide (Brandes, et al., 2019).

Eine extrem starke und langanhaltende Belastung kann trotz der beschriebenen Regulationsmechanismen die Anpassungsfähigkeit des Organismus überfordern und zu Stress oder Krankheit führen. Aufgrund der Relevanz des autonomen Nervensystems bei der Anpassung des Organismus an verschiedene Situationen, steigt die Bedeutung der Aktivitätsbeurteilung dieses Systems (Taralov, 2016). Diese Aktivität lässt sich durch Messung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) interpretieren (Acharya, et al., 2007).

1.2 Neurokardiologie

Um die Eignung der HRV-Messung zur Beurteilung des autonomen Nervensystems nachvollziehen zu können, bedarf es zusätzlich zu den vorhergehenden Informationen eines grundlegenden Verständnisses über die neuronalen Vernetzungen des Herzens.

Der Begriff Neurokardiologie fasst das Zusammenspiel zwischen dem Nervensystem und dem Herz-Kreislauf-System zusammen.

Das Herz schlägt ungefähr 100.000-mal pro Tag und bis zu 3 Milliarden Mal während eines durchschnittlichen Lebens. Jeder Herzzyklus wird im gesunden Herzen durch spontane Depolarisation des Sinusknotens (SA-Knotens) eingeleitet, welcher mit 60-80 Schlägen/Minute als der primäre Schrittmacher gilt. Der Sinusknoten hat dank seiner autorhythmischen Muskelzellen die Fähigkeit ohne Einfluss des Nervensystems Kontraktionen auszulösen (Silverthorn, 2019). Der Sinusrhythmus wird atemsynchron moduliert, die Herzfrequenz steigt bei der Einatmung und sinkt bei der Ausatmung. Dieses Phänomen wird als respiratorische Sinusarrhythmie bezeichnet und wird über die rhythmisch veränderliche Vagusaktivität vermittelt (Moser, et al., 1994). Die Erregung des SA-Knotens wird über die Vorhöfe auf den Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) geleitet. Der AV-Knoten kann den SA-Knoten ersetzen und gilt somit als potenzieller Schrittmacher, schlägt aber mit einer Frequenz von 40-50/min langsamer. Am AV-Knoten entspringt das His-Bündel, welches die Erregung wiederum an die Ventrikel weiterleitet. Letztlich leiten die netzartig verzweigten Purkinje-Fasern die Erregung an die Innenschicht der Ventrikelmuskulatur, im Ventrikel wird diese durch die Arbeitsmuskelzellen selbst fortgeleitet. Im EKG lässt sich dieser Vorgang durch den QRS-Komplex interpretieren (Behrends, et al., 2021; Brandes, et al., 2019).

Die Herzaktion hängt von verschiedenen Faktoren ab. Simple Komponenten wie die Vor- und Nachlast und der systemische Widerstand nehmen Einfluss auf sie aber auch komplexere wie eine Vielzahl humoraler Faktoren und efferenter vegetativer Signale (Ernst, 2017).

Innerviert wird das Herz sowohl durch sympathische auch als parasympathische Anteile des autonomen Nervensystems. Postganglionäre Fasern des Sympathikus gehen aus dem Truncus sympathicus hervor und erreichen alle beschriebenen Komponenten des Erregungsleitungssystems als auch die Koronargefäße. Bei

zentraler Sympathikusaktivierung kommt es zur Effektverstärkung durch Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark. Die parasymphathischen Fasern stammen aus dem N. vagus und innervieren den SA- und AV-Knoten, nicht jedoch das Arbeitsmyokard der Ventrikel.

Das autonome Nervensystem kann am Herzen vor allem die Herzfrequenz, die Herzkraft und die Überleitungsgeschwindigkeit beeinflussen. Der Sympathikus wirkt positiv chrono-, dromo-, ino- und lusitrop, der Parasympathikus negativ chromo- und dromotrop (Brandes, et al., 2019). Efferente vagale Impulse führen zu einer sofortigen Reaktion (<1s) des Sinusknotens, die sich meist noch im selben Herzzyklus bemerkbar macht und nur ein bis zwei Herzzyklen nachdauert. Im Gegensatz dazu dauert es nach sympathischer Stimulation in etwa 5s bis ein Anstieg der Herzfrequenz ausgelöst wird (Hainsworth, 1995). Die Dauer der sympathischen Wirkung ist jedoch mit 5-10s, selbst nach einem kurzen Reiz, deutlich länger (Brandes, et al, 2019).

Die Ruhfrequenz des Herzens wird von beiden Anteilen des ANS moduliert, jedoch überwiegt in Ruhe der Vagotonus. Dadurch ist die Ruhfrequenz niedriger als die intrinsische Herzfrequenz (Blockade aller vegetativen Stimuli). Da der Vagusnerv der Hauptnerv des parasymphathischen Nervensystems ist, wird die parasymphathische Aktivität als vagaler Tonus bezeichnet, genauer gesagt als vagaler Tonus des Herzens (Brandes, et al., 2019).

Wechselnde Beanspruchungen des Herzens können durch Barorezeptoren, Chemo- und Mechanosensoren erfasst werden und machen ständige dynamische Verschiebungen zwischen sympathischem und parasymphathischem Einfluss möglich. Afferente Nervenfasern liefern somit entscheidendes Feedback an das ANS (Brandes, et al., 2019). 85-90% aller vagalen Nervenfasern sind afferent und senden mehr Signale vom Herzen als von jedem anderen Organ zum ZNS (Cameron, 2002). Über Ganglien und das Rückenmark oder den Vagusnerv gelangen diese Informationen schließlich in die Hauptzentren der Medulla, die für die kardiale Funktion verantwortlich sind, den NTS und die rostrale ventrolaterale Medulla (RVLM). Während afferente Signale, die im NTS ankommen, vornehmlich parasymphathische kardiovaskuläre Reaktionen auslösen, rufen projizierte Signale auf die RVLM, welche hauptsächlich aus exzitatorischen Neuronen besteht, sympathische Reaktionen aus (Verberne, 1998). Auch supramedulläre Regionen,

wie die Inselrinde, sind an der Regulation des vegetativen Tonus beteiligt. Personen, die durch einen Insult Schäden in der Inselregion aufweisen, sind anfällig für autonome Störungen und einen plötzlichen Herztod (Tokgozoglu, et al. 1999). Interessanterweise gibt es Hinweise auf eine Lateralisierung in diesem Bereich des Gehirns. Wie einige klinische Daten von Schlaganfallpatient*innen zeigen, ist der rechte Lobus insularis für die sympathischen Regulation stärker verantwortlich und der linke Lobus insularis reguliert dem entgegengesetzt die parasympathischen Herzmanifestationen, diese Erkenntnisse werden jedoch noch kontrovers diskutiert (Oppenheimer, 2006). Andere Erkenntnisse wiederum sprechen sich für eine Anterior- und Posteriorisierung aus (Chouchou, et al., 2019). Die stressbedingte Takotsubo-Kardiomyopathie ist ein weiteres Beispiel für die Gehirn-Herz-Verbindung und tritt bei mehreren Erkrankungen mit akuter Hirnverletzung auf, die mit einer sympathischen Überaktivierung einhergehen. Pathologische Störungen an diversen Orten der vereinfacht beschriebenen neuronalen Leitungsachse können somit unterschiedliche klinische Manifestationen hervorrufen (Osteraas, 2017).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass diese komplexen afferenten Bahnen zur Feinabstimmung des Herz-Sympathikus- und Parasympathikus-Tonus beitragen, die je nach Anforderungen auf antagonistische oder synergistische Weise die Herzhomöostase wahren.

1.3 Herzratenvariabilität

„A healthy heart is not a metronome“ (Shaffer, et al., 2014)

Die Herzratenvariabilität oder Herzfrequenzvariabilität (HRV) beschreibt den Unterschied in den Zeitintervallen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Herzschlägen. Bezugspunkte bei der Messung stellen dabei die R-Zacken im EKG dar, gemessen wird also das RR-Intervall, auch NN-Intervall bezeichnet. Diese Varianz der Intervalllänge resultiert aus der im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Modulation durch sympathische und parasympathische Aktivität.

Mit der Entwicklung von Methoden zur modernen Signalverarbeitung in den 1960 Jahren begann die Erforschung der HRV und zieht sich bis heute weiter (Moser, et al., 1994; McCraty/Shaffer, 2015).

Die sympathische Aktivität wird durch den niedrigeren Frequenzbereich (0,04-0,15 Hz) gekennzeichnet, wohingegen die parasympathische Aktivität durch einen höheren Frequenzbereich (0,15-0,4 Hz) der Modulationsfrequenzen der Herzrate gekennzeichnet wird. Dieser Frequenzunterschied lässt eine Zuordnung von sympathischen und parasympathischen Beiträgen in der HRV-Analyse zu (Moser, et al, 1994; Malik, 1996). Das Grundprinzip ist, dass die HRV die körpereigene Fähigkeit zur Selbstregulation, Anpassungsfähigkeit oder Belastbarkeit widerspiegeln soll. Ein gesundes biologisches System weist physiologischerweise eine gewisse Variabilität auf. Weder eine zu hohe noch eine zu geringe Variabilität ist wünschenswert (Goldberger, 1997). Aus dem vorherigen Teil lässt sich bereits ableiten, dass sympathische Dominanz über Freisetzung des Neurotransmitters Noradrenalin zu einer Reduktion der HRV führt und parasympathische Dominanz hingegen über die Freisetzung von Acetylcholin zu einer Erhöhung.

Indirekte Erkenntnisse stützen die These, dass eine verminderte HRV mit Krankheit und Mortalität korreliert, da sie eine reduzierte Adaptationsfähigkeit widerspiegelt (Berntson, 2008).

Prinzipiell unterscheidet man zwischen 24h Messungen, short-term Messungen (ST, <5min) und ultra-short-term Messungen (UST, <5min), den Goldstandard stellen jedoch aufgrund der Genauigkeit und Miteinbeziehung unterschiedlicher Faktoren wie zirkadianer Rhythmen, der Körperkerntemperatur, des Metabolismus und von Umwelteinflüssen die 24h Messungen dar (Kleiger, et al., 2005). Die

physiologischen Bedeutungen der drei Messungen unterscheiden sich grundlegend und somit lassen sich die verschiedenen Messungen nicht untereinander ersetzen (Kuusela, 2013).

Im Folgenden wird auf Bedeutungen der 24h Messungen eingegangen, da diese im Zuge der klinischen Studie verwendet wurden und den Standard der Messungen des Human Research Instituts darstellen.

Um eine standardisierte Verwendungsleitlinie der vielen verschiedenen und komplexen HRV-Messwerte zu erhalten und das Potential für Fehlerquellen und Falschinterpretationen zu vermeiden, entschlossen sich die Europäische Gesellschaft für Kardiologie und die Nordamerikanische Gesellschaft für Stimulation und Elektrophysiologie 1996 dazu, eine Task Force zu bilden und diese Standards zu entwickeln (Malik, et al. 1996).

Es gibt unterschiedliche Methoden, um verschiedene Frequenzanteile der HRV auszuwerten (Moser, et al., 1994).

Zum einen gibt es die Zeitbereichsanalysen, die die NN-Intervalle, die durchschnittliche Herzrate (HR), die Differenz zwischen kürzestem und längstem NN-Intervall oder zwischen der HR am Tag und in der Nacht berechnen. Daraus können zusätzlich noch statistische Maße berechnet werden, wie die Standardabweichung der normalen RR-Intervalle, die auch als NN-Intervalle bezeichnet werden (SDNN), welche die gesamten zyklischen Komponenten berücksichtigt, die die Variabilität im Aufzeichnungszeitraum bedingen. Es macht nur Sinn, SDNN-Messwerte zu vergleichen, die aus Aufzeichnung der gleichen Dauer stammen, da die Varianz der HRV mit der Aufzeichnungslänge zunimmt. Ein weiterer Wert aus dem Zeitbereich ist der RMSSD, berechnet durch den quadratischen Mittelwert aufeinanderfolgender normaler Herzschläge, der die Varianz der HR von Schlag zu Schlag abbildet und Schätzungen der vagal vermittelten Veränderungen zulässt. SDNN wird der sympathischen und parasympathischen Aktivität zugeschrieben, RMSSD der parasympathischen Aktivität (Malik, et al., 1996; Shaffer/Craty, 2014).

Weiters gibt es die Frequenzbereichsanalysen, die sich auf die HRV in bestimmten Frequenzbereichen beziehen. Die Fourier-Transformation lässt eine Überführung

der Daten vom Zeitbereich in den Frequenzbereich zu. Die Oszillationen der Herzrate können in folgende Frequenzbänder unterteilt werden: high frequency – HF (0.15-0.40 Hz), low frequency – LF (0.04-0.10 Hz), very low frequency – VLF (0.017-0.04 Hz) und ultra low frequency – ULF (<0.017 Hz) (Malik, et al., 1996). Aus verschiedenen Studien und Beobachtungen geht hervor, dass die efferente Vagusaktivität aufgrund der respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA) zur HF-Komponente beiträgt (Grossmann/Taylor, 2007). Die RSA ist ein Prozess, welcher durch Stammhirnregionen der Atmungssteuerung ausgelöst wird und über die Aktivität des parasympathischen Nervensystems zum Sinusknoten vermittelt wird. Dieser Zusammenhang wird durch die für das parasympathischen System bezeichnende schnelle Reaktionszeit ermöglicht. Bestätigt wird die vagale Vermittlung auch durch Studien über die Reaktion auf Atropin, das vagale Übertragung wie auch die RSA blockiert. Die RSA zeigt sich in der Regel als Herzfrequenzschwankungen im Bereich von 2 bis 5 Sekunden, abhängig von der Atemfrequenz. Die Aktivität des sympathischen Nervensystems ist zu langsam, um diesen Frequenzbereich zu beeinflussen (Moser, et al., 1994). Die Unterdrückung des parasympathischen Nervensystems durch Atropin führt zu einer Verringerung der HRV in diesem Frequenzbereich um 90% (Goldberger/Kadish, 1995), β -adrenerge Blockade, die Blockade sympathischer Synapsen durch Propranolol nimmt keinen wesentlichen Einfluss auf die HF-Komponente (Ahmed, et al., 1994). Der Grund für diesen überwiegend parasympathischen Ursprung der RSA liegt in den schnellen parasympathischen Synapsen, die in der Lage sind, zentrale Atemschwingungen im Hirnstamm schnell in Änderungen der Entladungsrate des Sinusknotens umzusetzen, was bei den langsamen sympathischen Synapsen nicht der Fall ist (Moser, et al., 2017). LF kann sowohl den sympathischen als auch den parasympathischen Tonus, insbesondere während Perioden langsamer Atemfrequenz, wiedergeben. Auch die zentral gesteuerte Blutdruckrhythmik nimmt durch den Baroreflex einen Einfluss auf das LF Band, insbesondere während Ruhephasen. Wird LF im sitzenden Ruhezustand gemessen, haben PNS- und Baroreflexaktivität den größten Einfluss auf den Wert (Shaffer/Ginsberg, 2017). Atropin führt zu einer Reduktion der LF-Leistung, was auf eine Blockade der parasympathisch vermittelten Variabilität hindeutet (Ahmed, et al., 1994). Weniger eindeutig sind die Ergebnisse über die VLF-Komponente. Es konnte belegt werden, dass niedrige VLF Werte, im Vergleich zu den anderen Banden, die stärkste

Korrelation mit allgemeiner Mortalität aufweisen (Hadase, et al., 2004; Shaffer/Ginsberg, 2017).

Außerdem ist niedrige VLF mit einem starken Entzündungsgeschehen assoziiert (Lampert, et al., 2008; Shaffer/Ginsberg, 2017). Blockiert man die sympathische Aktivität, scheint die VLF-Komponente davon unbetroffen zu bleiben. Tetraplegiker*innen, deren sympathische Innervation zum Herzen und zur Lunge unterbrochen ist, generieren weiterhin VLF-Aktivität (Berntson, et al., 1997). Parasympathische Blockade hingegen lässt VLF fast ganz verschwinden (Taylor, et al., 1998). Aktuellere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass der VLF-Rhythmus mit dem intrinsischen Nervensystem des Herzens zusammenhängt und durch afferente sensorische Neuronen erzeugt wird. Die Frequenz und Amplitude der Oszillationen hingegen werden von efferenter sympathischer Aktivität geformt. Erste überraschende Hinweise in diese Richtung lieferte eine Studie, die sich mit autotransplantierten Herzen in Hunden beschäftigte (Murphy, et al., 2000; Armour, 2003). Auch herrschen noch Unsicherheiten über das ULF-Band, es wird angenommen, dass langsame biologische Prozesse dabei einen Stellenwert einnehmen, so wie zirkadiane Rhythmen, Körperkerntemperatur, Metabolismus. Es kann keinem bestimmten Teil des autonomen Nervensystems zugeordnet werden (Malik, 1996).

Ein weiterer nennenswerter Kennwert ist die LF/HF-Ratio. Die Interpretation dieses Verhältnisses ist noch umstritten. Es sollte Aufschluss über das Verhältnis von SNS- und PNS-Aktivität geben, da LF von beiden Zweigen und HF nur vom parasympathischen Zweig erzeugt wird. Da aber das Zusammenspiel zwischen SNS, PNS und Baroreflex bei der Erzeugung der LF-Leistung komplex und nichtlinear zu sein scheint und es mittlerweile auch allgemein anerkannt ist, dass beide Systeme gleichzeitig aktiv sein können, wird der Parameter kontrovers angesehen. Dennoch wird oft angenommen, dass ein niedriges LF/HF-Verhältnis eine parasympathische Dominanz anzeigt und umgekehrt (Berntson, et al., 2008; Billman, 2013; Berntson/Cacioppo, 1999).

1.4 Autonomes Nervensystem im Zusammenspiel mit dem Immunsystem

Die im vorhergehenden Kapitel umfassende Beschreibung der anatomischen und auch funktionellen Architektur des autonomen Nervensystems verdeutlicht, in welchem Zusammenhang dieses System mit allen Organen steht. Es verfügt über die Kontrolle physiologischer Antworten auf externe Umwelteinflüsse als auch auf endogene Noxen und sorgt dadurch für die Aufrechterhaltung der Homöostase (Rosas-Ballina, et al., 2008; Nathan, 2002).

Ein homöostatisches oder besser homöodynamisches Gleichgewicht lässt sich durch interne Reflexe beibehalten, welche beispielsweise dafür sorgen, dass der Blutdruck und der Blutzuckerspiegel nicht entgleisen, das Blut ausreichend mit Sauerstoff gesättigt ist und im optimalen pH-Bereich bleibt und dass die Körpertemperatur den Bedürfnissen entsprechend reguliert wird (Goldstein, 2019). Während einer Infektion ist die Homöostase erheblich gestört, wofür bestimmte lösliche Faktoren verantwortlich sind, die von Zellen des Immunsystems ausgeschüttet werden. Zu diesen Faktoren zählen unter anderem Zytokine wie TNF und IL-1 β , welche Fieber, Gewebsschäden, Anorexie und Schock hervorrufen können (Rosas-Ballina, et al., 2008; Nathan, 2002).

Lange Zeit lang hat sich das Forschungsfeld der Immunologie primär auf die Untersuchung molekularer Mechanismen konzentriert, welche die Wirkung von hämatopoetischen Zellen auf die angeborene und erworbene Immunität erklären. Relativ neu sind in diesem Zusammenhang die Entdeckungen, dass auch neuronale Signale einen Einfluss auf die Immunabwehr haben (Chavan, et al., 2017).

1.4.1 Cholinerg antiinflammatorischer Reflex

Sowohl das Immunsystem als auch das Nervensystem produzieren Neurotransmitter sowie Zytokine und exprimieren Rezeptoren, welche für physiologische Vorgänge essenziell sind (Ulloa, 2013).

Obwohl der Neurotransmitter Acetylcholin vor allem in neuronalem Gewebe von großer Bedeutung ist, produzieren auch Makrophagen des Immunsystems diesen Neurotransmitter (Alsharari, et al., 2013).

Umgekehrt können auch Zellen des Nervensystems, Neurone und Mikroglia, Zytokine herstellen und tragen sogar Rezeptoren, die ursprünglich in Zellen des Immunsystems entdeckt wurden (Ransohoff/Cardona, 2010) und die von Immunzellen als „Hilferufe“ bei Entzündungen zur Anlockung weiterer Leukozyten genutzt werden.

Die ersten Daten für eine Kommunikation zwischen Gehirn und Immunsystem lieferten Watkins und ihre Kolleg*innen in den 1990er Jahren. Sie verabreichten Mäusen intraperitoneal das Zytokin IL-1 β und beobachteten daraufhin eine Hyperthermie. Sie wiederholten den Versuch, nachdem sie die Mäuse einer Vagotomie unterzogen haben, bei welcher die Verbindung vom Vagusnerv zum Gehirn unterbrochen wird. Unter diesen neuen Bedingungen führte die Applikation von IL-1 β zu keinem Anstieg der Körpertemperatur (Watkins, et al., 1995).

Anschließend fanden Forscher*innen heraus, dass eine geringe Menge intrazerebral applizierten CNI-1493, welches ein zytokin-blockierendes Molekül ist, in Tieren mit kortikalen Infarkten das Plasmalevel von TNF herabsetzen konnte. Daraufhin postulierten die Wissenschaftler*innen, dass Signale aus dem Gehirn im Vagusnerv absteigen und einen bisher unbekanntem motorischen Bogen in einem inflammatorischen Reflex darstellen. Der sensorische Arm des Vagusnervs, der Informationen an das Gehirn leitet, wird durch das Vorhandensein von IL-1 und anderen Zytokinen aktiviert.

Weitere experimentelle Tierversuche erfolgten, die diese Beobachtung auch in Zusammenhang mit Krebs, Pankreatitis, rheumatoider Arthritis, endotoxischem Schock und Sepsis bestätigten. Zudem waren viel niedrigere intrazerebrale als intravenöse Dosen von CNI-1493 nötig, um TNF im Serum zu erniedrigen. Aufgrund dieser niedrigen Dosis konnten jene Beobachtungen nicht als systemisch pharmakologischer Effekt gewertet werden. Bilaterale Vagotomie machte die zuvor beschriebenen Effekte zunichte und beleuchtete dadurch erneut die Rolle des Vagusnervs (Borovikova, et al., 2000; Pavlov, et al., 2003).

Ähnliche anti-inflammatorische Wirkung erzielte auch die Stimulation der peripheren Nervenenden des Vagus bei Ratten, denen zuvor intravenös LPS aus E.Coli Bakterien zugeführt wurde (Borovikova, et al., 2000).

Im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte erweiterte sich das Wissen über den sogenannten inflammatorischen Reflex, wurde zugleich aber auch immer komplexer und kontroverser.

Der Vagusnerv gilt als bidirektionale Verbindung zwischen Gehirn und Immunsystem, indem er exazerbierte Entzündungen außerhalb des zentralen Nervensystems dämpft.

Der Vagusnerv erkennt entzündliche Veränderungen in seinen Zielorganen durch Rezeptoren für geringe Mengen an Endotoxin oder IL-1, welche die synaptischen Enden aktivieren (Pereira/Leite, 2016; Tracey, 2002).

Elektrophysiologische Studien legen zudem nahe, dass auch TNF, andere Zytokine, Mechano- und Chemorezeptoren als auch Osmolaritätssensoren als Vagusaktivatoren fungieren können (Berthoud/Neuhuber, 2000).

Im Zuge des inflammatorischen Reflexes führen diese lokalen Störfaktoren zur Aktivierung vagaler Nervenfasern, in denen afferente Signale zum Nucleus tractus solitarius (NTS) in der Medulla oblongata ziehen (Tracey, 2009).

Läsionen des NTS beeinträchtigen das durch IL-1 Applikation induzierte Fieber (Gordon, 2000).

Die Nervensignale werden dann über das ZNS (Nucleus dorsalis nervi vagi) an den efferenten Vagusnerv weitergeleitet, welcher seinerseits zu den intrinsischen Ganglien der Eingeweide zieht. Es kommt im Folgenden zu einer ACh Ausschüttung in der Milz, dem Organ, aus dem 90% des TNF stammt, das während der ersten 90 Minuten einer Endotoxämie in das Blut ausgeschüttet wird (Rosas-Ballina, et al., 2008).

Durch die gesteigerte ACh Menge in der Milz wird die Zytokinproduktion heruntergefahren und die Immunreaktion gedämpft. Somit nimmt die Milz eine duale Rolle ein: einerseits ist sie Ort der Zytokinproduktion als Reaktion auf LPS, andererseits kann sie diese Produktion auch durch Vagusstimulation unterdrücken (Pavlov/Tracey, 2005; Ulloa, 2005; Fernandez, et al., 2014).

Interessanterweise wird die Milz jedoch vom Nervus splenicus des sympathischen Nervensystems innerviert und die Verbindung zum Vagusnerv ist noch immer Gegenstand der Forschung, eine direkte Verbindung von efferentem Vagus zum Nervus splenicus noch immer kontrovers (Martelli, et al., 2014).

Es gilt die Vermutung, dass der Nervus splenicus aus dem Ganglion cöliacum hervorgeht, zu dem auch präganglionäre parasymphatische Nervenfasern ziehen. Innerhalb des Ganglions sollen präganglionäre parasymphatische Neurone Synapsen zu den postganglionären sympathischen Neuronen herstellen und so zur Milz ziehen und diese beeinflussen können (Oloffson, et al., 2012; Sternberg, 2006; Smolen, 1988). Diese di-synaptische Verbindung wurde in vielen Publikationen als Erklärung angenommen.

Die Hypothese dieser Innervation wurde allerdings 2012 von Bratton und Kolleg*innen in einer Studie widerlegt. Sie fanden durch einen retrograden Tracer, der in die Milz injiziert wurde, heraus, dass die Zellkörper der Neurone mehrheitlich (89%) aus den suprarenalen Ganglien und dem linken Ganglion cöliacum (11%) stammen. Vagale Nervenendigungen wurden durch Applikation eines anterograden Tracers im rechten Ganglion cöliacum und in den superioren mesenterischen Ganglien gefunden – die Analyse entdeckte aber in keinem Ganglion eine synaptische Verbindung zwischen den parasymphatischen und sympathischen Neuronen. Elektrophysiologische Experimente zeigten auch keinen Effekt der Vagusstimulation auf die Aktivität des Nervus splenicus (Bratton, et al. 2012).

Weitere aktuelle Untersuchungen mit retrograden Tracern unterstützen die Hypothese, dass keine direkte cholinerge Innervation der Milz besteht (Verlinden, et al., 2019).

TNF, welches an lokalen und systemischen Entzündungen beteiligt ist, wird von den Makrophagen der Milz synthetisiert. Gehemmt wird dieser Vorgang durch ACh, welches an $\alpha 7$ -nikotinischen ACh-Rezeptoren von Makrophagen bindet. Diese Makrophagen befinden sich in der Nähe von Cholin-Acetyltransferase-positiven T-Zellen und unterdrücken die pro-inflammatorische Zytokinproduktion. Jenes ACh kommt nicht aus vagalen Nervenenden, sondern wird in den T-Zellen der Milz hergestellt. Angeregt werden diese durch Noradrenalin aus dem Nervus splenicus, welches mit $\beta 2$ -adrenergen Rezeptoren an der Oberfläche der ChAT+ T-Zellen interagiert und diese zur ACh Produktion aktiviert.

Vagusstimulation führt dennoch zu erhöhten ACh Konzentrationen in der Milz, mit einem Peak nach 20 Minuten. Entfernte man bei Mäusen experimentell die T-Zellen, kam es nach der Stimulation zu keiner TNF-Reduktion. Ebenso kommt es ohne $\alpha 7$ -

nAChR-Expression in Zytokin-produzierenden Zellen der Milz zu keiner Wirkungsentfaltung des inflammatorischen Reflexes (Rosas-Ballina, et al., 2011). Trotz der anscheinend abwesenden direkten Innervation der Milz durch den Nervus vagus, stellten Bratton und Kolleg*innen fest, dass - nach Durchtrennung des zervikalen Astes zum Ausschluss zentraler Reflexeffekte - keine Modulierung der Milzaktivität durch das ANS mehr beobachtet werden konnte. Diese Ergebnisse demonstrieren einen indirekten efferenten Reflexweg (Bratton, et al., 2012).

1.4.2 Rolle des sympathischen Nervensystems bei der Immunregulation

Erste Zusammenhänge zwischen Immunsystem und sympathischem Nervensystem wurden schon zu Anfang des letzten Jahrhunderts beobachtet (Meltzer/Meltzer, 1903). Seitdem hat sich das Wissen stetig erweitert und es haben sich immer mehr Nachweise für die entscheidende Bedeutung des sympathischen Nervensystems (SNS) und seiner Neurotransmitter bei der Steuerung von Entzündungsreaktionen angesammelt. In den 1980er Jahren wurde erkannt, dass sekundäres lymphatisches Gewebe in hohem Maße von sympathischen Nervenfasern innerviert wird und sympathische Nervenendigungen sich in unmittelbarer Nähe von Immunzellen finden, insbesondere in primärem und sekundärem lymphatischem Gewebe (Felten, et al., 1987). Dringt ein Antigen, welches einen Stressor für den Körper darstellt, in den Organismus ein, kommt es zur lokalen Aktivierung von Immunzellen, welche proinflammatorische Mediatoren freisetzen. Diese Mediatoren haben die Fähigkeit, die Schwellenwerte von afferenten nozizeptiven und afferenten vagalen Nervenfasern über IL-1 β Rezeptoren zu beeinflussen, indem sie sie entweder erhöhen oder senken. Wenn die neuronale Signalstärke ausreichend stark ist oder wenn die lokalen Entzündungsmediatoren in ausreichender Menge in den Blutkreislauf gelangen, werden Signale an das Gehirn übermittelt. Dies führt zur Aktivierung der beiden großen Stressachsen, der HPA-Achse und des SNS. Während dieser Phase unterstützt das SNS die Entzündungsreaktion auf systemischer Ebene, indem es den Blutdruck und die Herzfrequenz erhöht, den Lymphfluss steigert, Leukozyten aus den Gefäßwänden freisetzt und den Körper in eine katabole Stoffwechsellage versetzt. Auf lokaler Ebene, wie in sekundären lymphatischen Organen, führt eine

hohe Sympathikusaktivität jedoch aufgrund hoher Katecholaminkonzentrationen über Aktivierung bestimmter Adrenorezeptoren (β -Adrenorezeptoren) zu einer Immunsuppression. Adrenorezeptoren (AR) werden von Immunzellen exprimiert und können neuronale Signale in Immunzellensignale umwandeln (Pongratz/Straub, 2014; Pongratz/Straub, 2023). Makrophagen exprimieren beispielsweise beide Rezeptortypen, was ein Mittel zur Regulierung von Entzündungsprozessen in Abhängigkeit von der Entfernung zur Katecholaminquelle bietet. In der Literatur wird allgemein davon ausgegangen, dass die Aktivierung von α -AR ein proinflammatorisches Profil bei Makrophagen hervorruft, während die Aktivierung von β -AR hauptsächlich einen entzündungshemmenden Phänotyp bewirkt (Freire, et al., 2022).

Wenn der Stressor, das Antigen, schnell genug beseitigt wird, sind keine weiteren Anpassungen erforderlich. Sowohl das SNS als auch die HPA-Achse reduzieren ihre Aktivität auf ein normales Maß, und das Netzwerk kehrt in seinen ursprünglichen gesunden Homöostasezustand zurück. Wenn der Stressor jedoch nicht sofort beseitigt werden kann, müssen weitere Anpassungsprozesse stattfinden, um sicherzustellen, dass das Antigen effektiv beseitigt wird. Während auf systemischer Ebene eine hohe Sympathikusaktivität aufrechterhalten wird, erfolgt auf lokaler Ebene eine Abstoßung der SNS-Fasern aus dem entzündeten Gewebe, einschließlich der lymphatischen Organe. So können entzündungshemmende Effekte reduziert werden, um die optimale Wirksamkeit des Immunsystems sicherzustellen und das eindringende Antigen zu bekämpfen. Wenn der Stressor dennoch nicht beseitigt wird, bleibt die hohe systemische Sympathikusaktivität bestehen, aber die lokalen sympathischen Neurotransmitterkonzentrationen werden nun von lokalen Zellen, die zur endogenen Katecholaminproduktion fähig sind, wie Immunzellen, reguliert. Solch eine Situation liegt beispielsweise bei Autoimmunerkrankungen vor (Pongratz/Straub, 2014). Die Stressforschung befasst sich in der Regel entweder mit dem autonomen Nervensystem oder der HPA-Achse. Diese Systeme sind jedoch in hohem Maße koordiniert und physisch miteinander verbunden, weshalb eine gesamtheitliche und systemische Betrachtung wichtig wäre. Eine Dysregulation dieses Stressreaktionssystems wurde schon in mehreren Studien mit Entzündungen in Verbindung gebracht (Rotenberg/McGrath, 2016; Lovell, et al., 2011).

Die Theorie von Porges legt nahe, dass das parasympathische Nervensystem entscheidend an der Regulation des Stressreaktionssystems beteiligt ist. Der Parasympathikus soll die Stressreaktion einer Person beeinflussen, indem er das sympathische Nervensystem und die HPA-Achse entweder hemmt oder enthemmt. Wenn der Parasympathikus eine hemmende Wirkung ausübt, fördert dies einen Zustand der Ruhe oder Erholung, während eine aktivierende Wirkung die Bereitstellung von Energie und die Auslösung der "Kampf oder Flucht"-Reaktion unterstützt (Porges, 2007).

1.5 Covid-19

Der Ausbruch der neuartigen Coronavirus-Krankheit (Covid-19), die durch das Coronavirus 2 des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS-CoV-2) verursacht wird, führte ab März 2020 weltweit zu einem raschen Anstieg der Zahl der infizierten Patient*innen (World Health Organization, 2023).

Bis Dezember 2023 konnten über 770 Millionen Infektionen und 6,9 Millionen Todesfälle dokumentiert werden. Diese Zahlen sind mit Vorsicht zu betrachten, da einerseits Todesfälle auch dann gezählt wurden, wenn die primäre Todesursache nicht durch Covid-19 bedingt war, andererseits viele Betroffene in Entwicklungsländern durch mangelnde diagnostische Möglichkeiten und Versorgungszentren in der Statistik unterrepräsentiert sind. Unter den Infizierten zeigt sich ein hoch unterschiedliches Spektrum an Manifestationen, welches von klinisch asymptomatischen Verläufen bis zu tödlichen Ausgängen infolge von ARDS reicht (Berlin, et al., 2020; Gandhi, et al., 2020).

SARS-CoV-2 gehört zu den Coronaviridae, welche bei Säugetieren und Vögeln vorkommen. Darunter sind sieben humanpathogene Coronavirus-Spezies bekannt, zu denen auch SARS-CoV und MERS-CoV gehören und aus dem tierischen Reservoir auf den Menschen übertragen wurden (Fehr/Perlman, 2015; Cui, et al., 2019).

SARSCoV-2 schafft den Weg in den menschlichen Organismus über die Infektion von Wirtszellen, wo es durch sein S-Protein (Spike-Glykoprotein) an die Angiotensin-Converting-Enzym-2-Rezeptoren (ACE2) andockt (Hofmann, et al., 2020). Die Infektion erfolgt hauptsächlich über respiratorische Epithelzellen, die das Virus über Tröpfchen oder Aerosole aufnehmen (Wang, et al., 2021).

ACE2-Rezeptoren kommen in den Organen des menschlichen Organismus nahezu ubiquitär vor, mit den höchsten Expressionen im Dünndarm, der Niere, dem Herzen und Fettgewebe (Li, et al., 2020). Das verstreute Vorkommen dieser Rezeptoren oder auch die enorm entzündungsfördernde Wirkung der Erkrankung könnten eine Erklärung für die multisystemische Beteiligung im Zuge einer Covid-19-Infektion sein.

Aufgrund der im Vordergrund stehenden respiratorischen Symptomatik der Erkrankungen, lag der Fokus zu Beginn der Pandemie auf der Untersuchung des Immunsystems. Da sich aber Hinweise auf verschiedene extrapulmonale Miteinbeziehungen mehrten, wurde die Aufmerksamkeit später auch auf andere

Organsysteme, wie die Nieren, das Herz-Kreislaufsystem, den Gastrointestinaltrakt und das zentrale Nervensystem gerichtet (Guan, et al., 2020; Yang, et al., 2020).

1.5.1 Spezieller Bezug auf das Immunsystem

Die immunologischen Vorgänge während einer SARS-CoV-2 Infektion scheinen eine entscheidende Rolle bei der Krankheitsentstehung und -progression einzunehmen und Einfluss auf die klinische Manifestation zu haben. Es ist deutlich geworden, dass SARS-CoV-2 die normalen Immunreaktionen stört, was bei Patient*innen mit schwerem Krankheitsverlauf in einer unkontrollierten Entzündungsreaktionen resultiert (Yang, et al., 2020).

Ein immunologisches Merkmal bei schwereren Verläufen ist die Lymphopenie (Liu, Y., et al., 2020; Lippi/Plebani, 2020), wobei insbesondere die T-Lymphozyten betroffen sind (Liu, J., et al., 2020). Die Anzahl der B-Lymphozyten hingegen scheint nicht beeinflusst zu sein (Qin, et al., 2020). Da Lymphozyten ACE2-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche exprimieren, insbesondere auf den T-Zellen (Perlman/Dandekar, 2005), kann eine direkte Infektion dieser Immunzellen stattfinden. Es konnte beobachtet werden, dass SARS-CoV-2 menschliche CD4+ T-Helferzellen infiziert, nicht jedoch CD8+ T-Zellen. Nachweisbar ist das Virus in T-Helferzellen aus Blut und bronchoalveolärer Lavage von schwer erkrankten COVID-19-Patient*innen. Untersuchungen zeigen, dass das Spike-Glykoprotein von SARS-CoV-2 direkt mit dem CD4-Molekül interagiert, was wiederum den Eintritt des Virus in T-Helferzellen vermittelt. Dies führt zu einer Beeinträchtigung der CD4-T-Zellfunktion und kann zum Zelltod führen. T-Helferzellen, die von SARS-CoV-2 infiziert sind, zeigen eine erhöhte Expression von IL-10, das mit viraler Persistenz und der Schwere der Erkrankung in Verbindung gebracht wird. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass die CD4-vermittelte SARS-CoV-2-Infektion von T-Helferzellen zu einer beeinträchtigten Immunantwort bei COVID-19-Patient*innen beitragen kann (Brunetti, et al., 2023). Darüber hinaus kann das SARS-CoV-2-Virus lymphatische Organe, wie die Milz und Lymphknoten befallen und dadurch eine weitere Lymphopenie verursachen. Milzatrophen und Lymphknotennekrosen wurden bereits beobachtet (Tan, et al., 2020; Cao, 2020; Li, et al., 2020). Auch ein erhöhter Laktatwert, wie er in

schwerwiegenderen Fällen beobachtet werden kann, kann die Lymphozytenproliferation hemmen (Liu, Y., et al., 2020; Tan, et al., 2020).

Neutrophile Granulozyten sind in schweren Fällen signifikant erhöht (Liu, Y., et al., 2020; Lippi/Plebani, 2020; Liu, J., et al., 2020), Monozyten erniedrigt (Qin, et al., 2020).

Ein weiteres vielfach beobachtetes Merkmal stellt die erhöhte Zytokinproduktion dar. IL-2, IL-7, IL-8, IFN- γ , TNF- α , GM-CSF und insbesondere IL-1 β , IL-6 und IL-10 sind am extremen Anstieg, dem sogenannten Zytokinsturm, beteiligt (Liu, J., et al., 2020; Huang, et al., 2020; Chen, et al., 2020). In milderer Fällen sind die Zytokinwerte auch erhöht, jedoch signifikant niedriger als bei schweren (Liu, et al., 2020). Obwohl Zytokine bei der Virusbeseitigung eine entscheidende Rolle einnehmen, können sie auch bewirken, dass von den Immunzellen normales Wirtsgewebe angegriffen wird. Der Zytokinsturm triggert die Zerstörung von Gewebe, wie beispielsweise in der Lunge, was das Auftreten eines ARDS begünstigt (Yang, et al., 2020) oder des olfaktorischen Gewebes, was die Anosmie bedingt (Butowt/Bilinska, 2020).

1.5.2 Spezieller Bezug auf das Herz-Kreislaufsystem

SARS-CoV-2 kann sowohl direkte als auch indirekte kardiovaskuläre Folgen verursachen, darunter Schädigung des Myokards, akutes Koronarsyndrom, Kardiomyopathien, Herzrhythmusstörungen, kardiogenen Schock sowie thrombotischen Komplikationen (Driggin, et al., 2020; Clerkin, et al., 2020).

Läsionen des Myokards mit einer Erhöhung der kardialen Biomarker über das 99. Perzentil der oberen Referenzgrenze wurden bei 20-30 % der mit SARS-CoV-2 hospitalisierten Personen beobachtet, wobei Personen mit vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen einem höheren Risiko ausgesetzt waren (55 %) (Shi, et al., 2020; Guo, et al., 2020). Eine biventrikuläre Kardiomyopathie wurde bei 7-33 % der kritisch kranken Patient*innen festgestellt (Arentz, 2020). Herzrhythmusstörungen wie neu aufgetretenes Vorhofflimmern, Herzblock und ventrikuläre Arrhythmien sind unter den hospitalisierten Personen ebenfalls weit verbreitet, mit einer deutlichen höheren Rate auf der Intensivstation (17 vs. 44%) (Wang, et al., 2020). In einer

multizentrischen Studie in New York City konnte bei 6% der 4 250 untersuchten Patient*innen mit Covid-19 bei Aufnahme eine verlängerte QTc (>500 ms) festgestellt werden (Richardson, 2020), was weniger Erholungszeit für den Herzmuskel bedeutet.

Die pathophysiologischen Ursachen für die kardiovaskulären Manifestationen scheinen multifaktoriell zu sein. Kardiovaskuläres Gewebe, einschließlich Herzmuskelzellen, Fibroblasten, kapillärer Endothelzellen und glatter Muskelzellen, exprimiert ACE2 in höheren Mengen, was für einen potenziellen Mechanismus der direkten viralen Schädigung spricht (Hamming, et al., 2004; Gallagher, et al., 2008). Einigen wenigen Autopsiestudien gelang die Virusisolierung aus Herzmuskelgewebe (Puelles, et al., 2020; Tavazzi, et al., 2020; Wichmann, et al., 2020), während andere Autopsieberichte entzündliche Infiltrate ohne Virusnachweis beschrieben (Sala, et al., 2020; Xu, et al., 2020). Somit kann einerseits die virusvermittelte Zellschädigung als zugrundeliegender Mechanismus für die auftretenden Pathologien vermutet werden, aber auch die durch den Zytokinsturm verursachte systemische Entzündungsreaktion kann ein Grund für Myokardschädigung sein (Li, et al., 2020; Varga, et al. 2020). Außerdem kann das ARDS durch den erhöhten pulmonalen Gefäßdruck zu einer isolierten rechtsventrikulären Dysfunktion führen (Repeššé/Vieillard-Baron, 2017).

Darüber hinaus können kardiovaskulär vorerkrankte Personen höhere ACE2-Spiegel aufweisen, was sie möglicherweise für eine schwerere Covid-19-Erkrankung anfälliger macht. ACE2 ist ein wichtiger Bestandteil des Renin-Angiotensin-Systems und bildet das Gegengewicht zu ACE1 und Angiotensin-II. Angiotensin-II begünstigt aufgrund seiner entzündungsfördernden und gefäßverengenden Wirkung Organschäden. Die Verarmung von ACE2 durch Bindung von SARS-CoV-2 verschiebt das Gleichgewicht zugunsten der ACE1/Angiotensin-II-Achse und fördert Gewebeschäden, die zu Hyperkoagulabilität führen (Hess, et al., 2020; Gupta, et al., 2020).

Außerdem kann das Eindringen von SARS-CoV-2 in das Glomus caroticum (GC), welches auch über ACE2 Rezeptoren verfügt, lokale Entzündungsreaktionen triggern, die zu einer Störung der Chemorezeption beitragen könnten. Wie experimentelle Studien gezeigt haben, können systemische Stimuli auch lokale Entzündungsreaktionen im GC hervorrufen, mit möglicherweise nachteiligen

Auswirkungen auf die Kontrolle der Atmung. Somit könnte der Zytokinsturm im Blut Auswirkungen auf die Chemorezeptoren der Karotis haben, selbst wenn keine lokale Invasion des GC vorliegt. Es wurde die Hypothese beschrieben, dass das GC und seine Innervation einen weiteren Mechanismus darstellen könnten, über den das SARS-CoV-2-induzierte ACE1/ACE2-Ungleichgewicht schädliche Auswirkungen auf die Atmungsregulation und die kardiovaskuläre Funktion ausüben kann, und zwar durch eine erhöhte periphere hypoxische Chemosensitivität und sympathische Leistung (Porzionato, et al., 2020; Porzionato et al., 2013).

1.5.3 Spezieller Bezug auf das Nervensystem

Im Zuge einer Covid-19-Infektion wird abseits von respiratorischen Symptomen auch von neurologischen Komplikationen berichtet. Zu Beginn der Pandemie wiesen die Berichte von hospitalisierten Patient*innen, die sich mit den neurologischen Syndromen im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 beschäftigten, auf Bewusstseinsstörungen, kognitive Beeinträchtigungen, Schwäche und Kopfschmerzen hin - Symptome, die mit jeder schweren akuten Erkrankung mit Atem- und Stoffwechselstörungen assoziiert sein können. Die darauffolgende Zunahme von dokumentierten Schlaganfällen und von akuten Entzündungen oder Demyelinisierungen des zentralen oder peripheren Nervensystems ließ erst den Rückschluss auf eine spezifische Beteiligung des zerebrovaskulären und neuralen Gewebes zu (Spudich/Avindra, 2022).

Darüber hinaus scheinen spezifische (z.B. Anosmie) und unspezifische Symptome (z.B. Schwäche, Schwindel) noch Monate nach durchgemachter Infektion zu persistieren und sind als Long-Covid bekannt (Huang, et al., 2021).

Da sich die unterschiedlichen Symptome zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufes manifestieren, unterliegen sie womöglich nicht denselben pathophysiologischen Mechanismen. Das Risiko zerebrovaskulärer Events ist mit oder sogar vor Auftreten respiratorischer Beschwerden am höchsten, während zentrale Entzündungen und periphere Nervenerkrankungen mit einer Verzögerung von etwa zwei Wochen auftreten und somit möglicherweise auf peri- oder postinfektiöses Geschehen zurückzuführen sind. Die meisten Erkenntnisse beruhen

allerdings auf Fallstudien, größer angelegte randomisierte kontrollierte Studien fehlen in diesem Zusammenhang noch. Aufgrund dieses Umstandes fehlt die Information über das regelmäßige oder natürliche Auftreten solcher Symptome in der gesunden Population oder in Populationen mit anderen respiratorischen Infekten (Spudich/Avindra, 2022).

Das ZNS und das Immunsystem sind die komplexesten Systeme im menschlichen Körper und stehen in enger Wechselwirkung zueinander (Spudich/Avindra, 2022).

Unklar ist derzeit noch, ob die beobachteten neurologischen Symptome direkt durch die Infektion der Wirtszelle verursacht werden, indirekt durch lokale und systemische Entzündungsreaktionen hervorgerufen werden oder ein Ergebnis beider Vorgänge sind (Aschman, et al., 2022).

Gegen die Hypothese, dass SARS-CoV-2 ein neurotropes Virus sein könnte, sprechen derzeit vorliegende Autopsiebefunde selbst schwer erkrankter Personen. Zwar konnten einige Studien SARS-CoV-2-RNA im ZNS-Parenchym oder benachbarten Strukturen nachweisen, aber durch Elektronenmikroskopie gelang kein Nachweis offensichtlicher Viruspartikel im ZNS (Dittmayer et al., 2020; Goldsmith et al., 2020), welche für eine Infektion beweisend wären und sich beispielsweise in der Riechschleimhaut finden lassen (Meinhardt et al., 2021). Durch Nachweis viraler RNA kann nicht auf eine Infektion geschlossen werden, es kann sich um eine Kontamination aus dem Blut handeln, da die Durchlässigkeit der Blut-Hirn- oder Blut-Liquor-Schranke im Rahmen einer systemischen Entzündung verändert ist (Krasemann, et al., 2022). Außerdem könnte die Virus-RNA über Immunzellen eingeschleust werden („Trojanisches Pferd“). Jedoch konnte die Infiltration von Makrophagen und CD8+T-Lymphozyten sowie eine Mikrogliaaktivierung im gesamten Gehirn bestätigt werden (Aschman, et al., 2022).

Die für Covid-19 charakteristische vaskuläre Dysfunktion könnte in Form von thrombotischen Mikroangiopathien im Gehirn ein weiterer denkbarer Grund für die neurologischen Symptome sein, da Hochfeld-Magnetresonanzuntersuchungen mikrovaskuläre Schäden in Hirnstrukturen zeigen, welche mit den neurologischen Manifestationen übereinstimmen (Lee, et al., 2021). In England wurden MRT-Befunde von Tausenden Personen vor der Pandemie in der UK Biobank gespeichert und Hunderte dieser Personen wurden 2021 zu einer zweiten Untersuchung eingeladen. Darunter 394 Personen die zwischen den beiden

bildgebenden Verfahren eine Covid-19-Infektion durchgemacht haben sowie 388 Kontrollen ohne vergangene Infektion. In dieser Studie wurden signifikante Auswirkungen von Covid-19 auf das Gehirn festgestellt, mit einem Verlust grauer Substanz im linken parahippocampalen Gyrus, im linken lateralen orbitofrontalen Kortex und in der linken Insula. Bei hospitalisierten Patient*innen war der Verlust grauer Substanz größer, wobei dieses Ergebnis nicht signifikant war (Douaud, et al., 2021).

In einer Autopsiestudie, in der die Gehirne von sechs an Covid-19 verstorbenen Personen untersucht wurden, wurde von einer lokalisiert perivaskulären und interstitiellen Enzephalitis mit neuronalem Zellverlust und Axondegeneration, unter anderem in den dorsalen motorischen Kernen des Vagusnervs, dem Nervus trigeminus und dem Nucleus tractus solitarii, bei jedem der Untersuchten berichtet (von Weyhern, et al., 2020). Die Entzündung des NTS unterstützt die Hypothese einer fehlerhaften Weiterleitung der efferenten Reaktion des cholinergen antiinflammatorischen Reflexes und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA), was einen Zytokinsturm bedingen könnte (Ur/Verma, 2020).

Die pathophysiologischen Mechanismen, die zur Persistenz der heterogenen Symptome führen, sind noch unbekannt. Es kann aus dem derzeitigen Wissensstand abgeleitet werden, dass eine verbleibende Immunaktivierung, eine anhaltende Autoimmunstörung oder eine anhaltende endotheliale Aktivierung, eine vaskuläre Funktionsstörung oder Nachwirkungen von Gewebeschäden, die während der akuten Infektion entstanden sind, die Gründe sein könnten (Spudich/Avindra, 2022).

Die aufgearbeitete Literatur legt nahe, dass es einen engen Zusammenhang zwischen dem autonomen Nervensystem, dem Immunsystem und dem individuellen Krankheitsverlauf einer SARS-CoV-2 Infektion gibt. Lässt sich durch Messungen der HRV, die Annahme bestätigen, dass eine höhere Vagusaktivität vor einem schweren Krankheitsverlauf schützt?

2 Material und Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine prospektive Studie, in der Pilotdaten analysiert wurden. Zusätzlich wurde durch ausführliche Literaturrecherche der aktuelle Wissensstand über die Zusammenhänge zwischen Autonomem Nervensystem – Immunsystem – Covid-19 ausgearbeitet.

Die Daten der Studie wurden von Dr. Köstenberger vom LKH Klagenfurt für diese Diplomarbeit zur Verfügung gestellt.¹ Sie sind Teil einer Pilotstudie zum Thema „Herzratenvariabilität in Covid-19-positiven hospitalisierten Patient*innen“.

Auf der Grundlage von Informationen aus der Literatur und durch die Möglichkeiten, die sich aus dem erhobenen Datensatz ergaben, wurde folgenden Hypothesen formuliert:

1. Covid-19-Erkrankte weisen eine niedrigere HRV auf als gesunde Personen.
2. Eine verringerte Vagusaktivität stellt einen Indikator für eine erhöhte Gefährdung durch Komplikationen dar, die durch eine längere stationäre Aufenthaltsdauer gekennzeichnet ist.

Die folgenden Analysen ergaben sich aus den Möglichkeiten des Datensatzes und untersuchen folgende Variablen:

UV² 1: Gesunde vs. Kranke

UV 2: Länge der stationären Aufenthaltsdauer (A) bzw. frühe vs. späte Covid-19-Krankheitsphase (B)

AV³: HRV-Werte (vgl. Punkt 1.3 & 2.3) 24h und im Schlaf

Ein positives Ethikvotum mit der EK-Nummer S2020-23 wurde am 13.05.2020 von der Kärntner Ethikkommission abgegeben. Die Proband*innen hatten vor den ersten Messungen ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben. Das Studienprotokoll richtete sich nach den Richtlinien der „guten klinischen Praxis“ (ICH-GCP) in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki und

¹ Schriftliche Datenfreigabe am 14.09.2023 erhalten.

² Unabhängige Variable

³ Abhängige Variable, Messgröße

entsprach den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes (§ 14 Abs. 1, DSGVO 2000).

2.1 Studiendesign

In dieser prospektiven einarmigen Längsschnittstudie wurde die HRV und insbesondere die vagale Aktivität hospitalisierter Covid-19-Patient*innen analysiert. Die beobachtete Kohorte wurde nach abgeschlossener Datenerhebung in eine frühe COV-Krankheitsphase und eine späte COV-Krankheitsphase unterteilt und mit altersentsprechenden HRV-Daten von gesunden⁴ Proband*innen verglichen. Explorativ wurde die beobachtete Stichprobe anschließend in kurze, mittlere und lange stationäre Behandlungsaufenthalte unterteilt.

2.2 Studienpopulation

17 Patient*innen wurden für die Studie rekrutiert, 2 Patient*innen mussten jedoch aufgrund von Problemen mit der Datenqualität ausgeschlossen werden.

Die Einschlusskriterien waren ein Alter über 18 Jahren, eine positive Covid-19 PCR-Testung, erfolgreiche HRV-Aufzeichnung und ein stationärer Aufenthalt im Klinikum Klagenfurt. Ausschlusskriterien wurden nicht vordefiniert. Von den 15 Personen, deren Ergebnisse ausgewertet wurden, waren 12 männlich (80%) und 3 weiblich (20%). Die Studienteilnehmer*innen waren im Alter zwischen 48 und 84 Jahren. Das mittlere Alter betrug 62,1 +/- 13,4 Jahre. 10 der 15 Personen (75%) wiesen Vorerkrankungen auf, 5 Personen (25%) wiesen eine blande Krankenanamnese vor. 2 Personen (13,3%) litten unter Diabetes mellitus Typ 2, 5 Personen (33,3%) waren kardiovaskulär vorerkrankt, 4 Personen (26,7%) hatten in Vergangenheit zerebrale Infarkte oder Blutungen, 1 Person (6,7%) war pulmonal vorerkrankt, bei 2 Personen (13,3%) war eine Polyneuropathie bekannt, bei 1 Person (6,7%) ein obstruktives Schlafapnoesyndrom mit CPAP-Einstellung, 1 Person (6,7%) litt unter einer psychiatrischen Erkrankung und 1 Person (6,7%) hatte eine Organtransplantation in der Anamnese. Manche Patient*innen wiesen auch mehrere Erkrankungen auf.

⁴ Proband*innen wurden mündlich über eigenen Gesundheitszustand befragt, keine chronischen Erkrankungen oder Einnahme von Medikation in der Selbstauskunft.

Insgesamt wurden 81 24-Stunden-HRV-Messungen zwischen dem 3. April 2020 und dem 25. Juni 2020 durchgeführt.

Aus einer Datenbank des Human Research Institutes in Weiz, die über Langzeit-HRV-Messungen gleicher Qualität von 1139 gesunden Personen verfügt, wurden 15 Personen ausgewählt, deren Alter und Geschlecht zur hospitalisierten Studienpopulation passt.

2.3 Erhobene Parameter

Physiologische Parameter wurden 24 Stunden lang gemessen (Herzfrequenz und HRV-Parameter). Die Herzfrequenz wurde mit einem Miniatur-Holter-EKG-Gerät (ChronoCord®, Humane Research Institute, Weiz, Österreich) 24 Stunden lang von Mittag bis Mittag gemessen (4000 Samples/Sek, 16 Bit) (Moser, et al., 2008), so dass sich bei jeder Messung ca. 106.000 Herzschläge ergaben. Jede Herzfrequenz-Zeitreihe wurde von erfahrenen Wissenschaftler*innen auf fehlende Daten und ektopische Schläge untersucht, die dann vor der weiteren Verarbeitung entfernt wurden. Aus den RR-Zeitreihen wurden gemäß den Empfehlungen der Task Force 2 Herzfrequenzvariabilitätsmaße wie Niederfrequenz- (LF) und Hochfrequenz- (HF) Variabilitätsmaße berechnet. Aus den LF- und HF-Ergebnissen wurde der autonome Quotient (LF/HF) errechnet.

2.4 Statistik

Die statistische Datenverarbeitung erfolgte mit der Software IBM® SPSS® Statistics (Version 27). Die statistische Analyse umfasste deskriptive und parametrische Methoden wie t-Tests (bzw. LSD-Post-hoc-Tests), multivariate Varianzanalysen für wiederholte Messungen und die Berechnung von Effektgrößen (partielles η^2 : η_p^2 und Cohen's d). Ein Wert von $d = 0,3$ oder $\eta_p^2 = .01-.06$ galt als kleiner Effekt; $d = 0,5$, $\eta_p^2 = .06-.14$ als mittlerer und $d = 0,8$, $\eta_p^2 > 0,14$ als großer Effekt. Es wurde zweiseitig getestet.

2.5 Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche wurden Arbeiten aus den medizinischen Online-Datenbanken PubMed und Google Scholar herangezogen als auch Fachbücher aus der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz. Für die Literaturrecherche wurden folgende Suchbegriffe in verschiedenen Kombinationen verwendet: „autonomic nervous system“, „parasympathetic nervous system“, „sympathetic nervous system“, „vagal“, „anatomy“, „SARS-CoV-2“, „Covid-19“, „acute Covid-19“, „coronavirus“, „pathophysiology“, „immune system“, „immunopathogenesis“, „cholinergic anti-inflammatory pathway“, „inflammatory response“, „cytokine storm“, „central nervous system“, „nervous system“, „neurological“, „neuropathology“, „autonomic dysfunction“, „dysautonomia“, „stress“, „extrapulmonary manifestations“, „heart rate variability“, „cardiovascular“, „neurocardiology“.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der klinischen Covid-19-Kohorte

Der mittlere stationäre Krankenhausaufenthalt der beobachteten COV-Patient*innen betrug 20 ± 14 Tage (Spanne 7 – 60 Tage; Tabellen 1 und 2). Im Durchschnitt wurden die Patient*innen 9 ± 7 Tage nach Auftreten der ersten Symptome ins Krankenhaus eingeliefert. Während des Krankenhausaufenthalts wurden pro Person 5 ± 3 24-Stunden-EKG-Messungen (HRV) durchgeführt.

Tabelle 1: Charakteristika der Stichprobe

Pat.-ID	Geschlecht	Alter	Belegsdauer	UV 2A ^a	UV 2B ^b
COV01	m	54	7	kurz	früh
COV02	m	81	60	lang	spät
COV03	m	63	19	mittel	früh
COV04	m	48	14	kurz	früh
COV05	m	73	10	kurz	
COV06	w	70	10	kurz	spät
COV07	w	52	10	kurz	
COV08	m	53	25	mittel	spät
COV10	m	84	31	lang	spät
COV11	m	52	19	mittel	spät
COV12a	w	78	22		früh
COV12b	w	78	13		
COV13	m	40	16	mittel	
COV15	m	54	33	lang	spät
COV16	m	59	31	lang	spät
COV17	m	54	7	kurz	früh

Pat.-ID: Patient*innen-Identifikation; m: männlich; w: weiblich; UV: unabhängige Variable

^a stationäre Aufenthaltsdauer

^b COV-Stadium

Tabelle 2: Deskriptive Statistik einiger Stichproben-Charakteristika

	Alter	Belegsdauer	Tage 1. Symptome bis Aufnahme	Tage 1. negativer Abstrich bis Entlassung
Mittelwert	62	20	9	3
SD	13	14	7	2
Minimum	40	7	0	0
Maximum	84	60	33	9

SD: Standardabweichung

Die vorliegende Stichprobe wurde in eine frühe COV-Krankheitsphase (frühes COV-Stadium: ≤ 14 Tage vergangen seit den ersten Symptomen zum Zeitpunkt der HRV-Messung) und eine späte COV-Krankheitsphase (spätes COV-Stadium: 29+ Tage vergangen seit den ersten Symptomen zum Zeitpunkt der HRV-Messung) unterteilt und mit alters- und geschlechtsgleichen HRV-Daten von gesunden Proband*innen verglichen (Tabellen 3 und 4).

3.2 Unterschiede in der Covid-19-Kohorte in verschiedenen Krankheitsstadien im Vergleich zu gesunden Personen

Unterschiede in der kardial-vegetativen Regulation (24h-HRV) im Vergleich zu gesunden Proband*innen zeigen sich im frühen COV-Stadium vor allem in der low frequency power (lnLFrr), die tendenziell niedriger ist ($5,27 \pm 0,95$ vs. gesunde Proband*innen: $5,95 \pm 0,59$ [ln(ms²)], $p = 0,07$).⁵

Tabelle 3: Deskriptive HRV-Parameter für gesunde Proband*innen und COV-Patient*innen

HRV Parameter	Gesunde Vergleichspersonen ^a					Frühes COV-Stadium ^b (≤ 14 Tage seit 1. Symptome)				Spätes COV-Stadium ^c (≥ 29 Tage seit 1. Symptome)			
	24h		Schlaf		unit	24h		Schlaf		24h		Schlaf	
	mean	SD	mean	SD		mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
HR	71,90	5,09	62,25	5,44	bpm	66,43	12,24	59,89	12,54	76,19	5,08	70,39	6,16
SDNN	53,18	9,83	57,02	13,28	ms	48,79	14,15	54,45	14,97	31,74	14,98	35,19	16,71
lnLFrr	5,95	0,59	6,12	0,59	ln(ms ²)	5,27	0,95	5,57	0,93	4,46	1,58	4,66	1,49
lnHFrr	4,42	0,47	4,80	0,73	ln(ms ²)	4,05	1,02	4,35	1,09	3,26	1,03	3,64	1,14

HR: Herzrate; SDNN: Standardabweichung der RR-Intervalle; lnLFrr: low frequency power; lnHFrr: high frequency power; mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung; unit: Einheit; COV: Covid-19

^a n=15 Personen (13 männlich, 2 weiblich) im Alter von 62 ± 12 Jahren (Matched-Pair-Design)

^b n=5 Patienten (männlich) im Alter von 61 ± 13 Jahren

^c n=7 Patient*innen (6 männlich, 1 weiblich) im Alter von 65 ± 14 Jahren

Die Unterschiede im Vergleich zu gesunden Personen werden jedoch erst nach längerer COV-Krankheitsdauer nach etwa einem Monat deutlich (spätes COV-Stadium). In diesem Stadium ist trotz der durch Krankheit und Hospitalisation längerfristig eingeschränkten physischen Bewegung ein Trend zu einer erhöhten

⁵ Werte werden als natürlicher Logarithmus angegeben, um eine Annäherung an die Normalverteilung zu erhalten.

Herzrate zu beobachten ($p = 0,08$), der mit einer signifikant reduzierten HRV in allen Komponenten (SDNN-, LF- und HF-Komponente) einhergeht (alle $p < 0,01$; Tabellen 3 und 4). Die SDNN nimmt im späten COV-Stadium um 21,44 ms ab, was einer Reduktion von 40,3% entspricht. Die lnHFrr verzeichnet eine Differenz von 1,16 [$\ln(\text{ms}^2)$], was eine Abnahme von 26,2% bedeutet. Die Atemfrequenz und die autonome Balance (LF/HF Ratio) zeigen keinen Unterschied im Vergleich zur gesunden Referenzpopulation, weshalb auf eine Anführung in der Tabelle verzichtet wird. Da sich die Testumstände von den gesunden Personen und der COV-Stichproben aufgrund des Settings (Alltag vs. Hospitalisation) vor allem tagsüber unterschieden, wurde speziell noch ein Vergleich während der körperlichen Nachtruhe hinzugezogen. Dieser unterstützt die beschriebenen Erkenntnisse.

Tabelle 4: Statistische Unterschiede zwischen gesunden Proband*innen und COV-Patient*innen

HRV Parameter	gesund vs. frühes COV (24h)			gesund vs. spätes COV (24h)			frühes vs. spätes COV (24h)		
	Diff.	Cohen's d	p	Diff.	Cohen's d	p	Diff.	Cohen's d	p
HR	5,47	0,75	0,16	-4,28	-0,84	0,08	-9,76	-1,12	0,08
SDNN	4,40	0,40	0,45	21,44	1,85	0,00	17,04	1,16	0,08
lnLFrr	0,68	0,98	0,07	1,49	1,49	0,00	0,81	0,60	0,33
lnHFrr	0,37	0,58	0,28	1,16	1,68	0,00	0,79	0,77	0,22

HR: Herzrate; SDNN: Standardabweichung der RR-Intervalle; lnLFrr: low frequency power; lnHFrr: high frequency power; Diff.: Differenz; COV: Covid-19

3.3 HRV und Schweregrad der Covid-19-Krankheit

Die im Laufe der Zeit festgestellten kardial-vegetativen Veränderungen lassen eine Klassifizierung des Schweregrads der COV-Erkrankung auf der Grundlage der HRV-Merkmale erwarten. Zu diesem Zweck wurde die Stichprobe retrospektiv in kurze, mittlere und lange stationäre Behandlungsaufenthalte unterteilt (Tabelle 5 und 6). Die angegebenen Mittelwerte errechnen sich aus den HRV-Messwerten der jeweiligen Personen im angegebenen Zeitraum. Falls in einem Zeitraum mehrere Messungen an einer Person stattgefunden haben, wurden diese Messungen gemittelt.

Tabelle 5: Dauer des stationären Aufenthalts und HRV

HRV Parameter	COV Gruppe A ^a kurzer stat. Aufenthalt (≤ 14 Tage)				COV Gruppe B ^b mittlerer stat. Aufenthalt (15-28 Tage)				COV Gruppe C ^c langer stat. Aufenthalt (≥ 29 Tage)			
	24h		Schlaf		24h		Schlaf		24h		Schlaf	
	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
HR	64,13	9,51	56,28	6,31	75,85	7,00	68,36	5,71	79,22	6,65	73,23	8,20
SDNN	49,94	11,83	54,49	14,14	46,86	17,85	53,24	20,42	27,36	12,04	31,80	14,44
InLFrr	5,51	0,61	5,77	0,65	5,53	1,30	5,97	1,34	3,94	1,66	4,26	1,58
InHFrr	4,38	0,66	4,93	0,48	4,45	1,38	5,09	1,54	2,76	0,78	3,07	0,87

HR: Herzrate; SDNN: Standardabweichung der RR-Intervalle; InLFrr: low frequency power; InHFrr: high frequency power; COV: Covid-19; stat.: stationärer; mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung

^a n=6 Patient*innen (4 männlich, 2 weiblich) im Alter von 59 ± 10 Jahren

^b n=5 Patient*innen (4 männlich, 1 weiblich) im Alter von 60 ± 15 Jahren

^c n=4 Patienten (männlich) im Alter von 70 ± 15 Jahren

Es lässt sich der naheliegende Schluss ziehen, dass Patient*innen, die eine längere stationäre Behandlung benötigen, schwerer erkrankt sind. Neben einer erhöhten mittleren Herzfrequenz und einer verringerten Standardabweichung der RR-Intervalle (SDNN) weisen schwer kranke COV-Patient*innen eine signifikant verringerte respiratorische Sinusarrhythmie (InHFrr) auf, die mit einer verminderten vagalen Regulation einhergeht (Abbildung 5). Der Unterschied in der Herzfrequenz, SDNN, InLFrr und InHFrr wird am deutlichsten sichtbar, wenn man die Patientengruppe, die unter 14 Tage hospitalisiert war mit der Patientengruppe vergleicht, deren stationärer Aufenthalt mindestens 29 Tage betrug. Zwischen den beiden Gruppen (A vs. C) nimmt der Mittelwert der 24h-Herzfrequenz um 15,09 bpm zu ($p = 0,026$) und der Mittelwert der Herzfrequenz im Schlaf sogar um 16,95 bpm ($p = 0,004$) zu. Die SDNN nimmt im Vergleich zwischen denselben Gruppen um 22,58 ms ab ($p = 0,07$), was eine prozentuelle Abnahme von 45,2% bedeutet. Die InHFrr nimmt in der 24-h Messung in Gruppe C um 1,62 [$\ln(\text{ms}^2)$] zur Gruppe A ab, nachts sogar um 1,86 [$\ln(\text{ms}^2)$], was einer nächtlichen Abnahme von 37,7% entspricht.

Es handelt sich bei den Ergebnissen um Vergleiche zwischen Verläufen von retrospektiv definierten Patientengruppen und nicht von individuellen Zeitverläufen.

Tabelle 6: Statistische Unterschiede im Schweregrad der Covid-19-Erkrankung

HRV Parameter	Signifikanz und Effektgrößen für die Dauer der stationären Behandlung kurz - mittel - lang (Gruppe A, B, C: ≤ 14, 15 - 28, ≥ 29 Tage)								
	24h			Schlaf			Wach		
	p	η_p^2	post-hoc (LSD)	p	η_p^2	post-hoc (LSD)	p	η_p^2	post-hoc (LSD)
HR	0,026	0,46	A vs B, A vs C	0,004	0,60	A vs B, A vs C	0,060	0,37	A vs C
SDNN	0,070	0,36	A vs C	0,114	0,30		0,084	0,34	A vs C
InLFrr	0,116	0,30		0,104	0,31		0,149	0,27	
InHFrr	0,043	0,41	A vs C, B vs C	0,025	0,46	A vs C, B vs C	0,070	0,36	A vs C, B vs C

HR: Herzrate; SDNN: Standardabweichung der RR-Intervalle; InLFrr: low frequency power; InHFrr: high frequency power; LSD: least significant difference

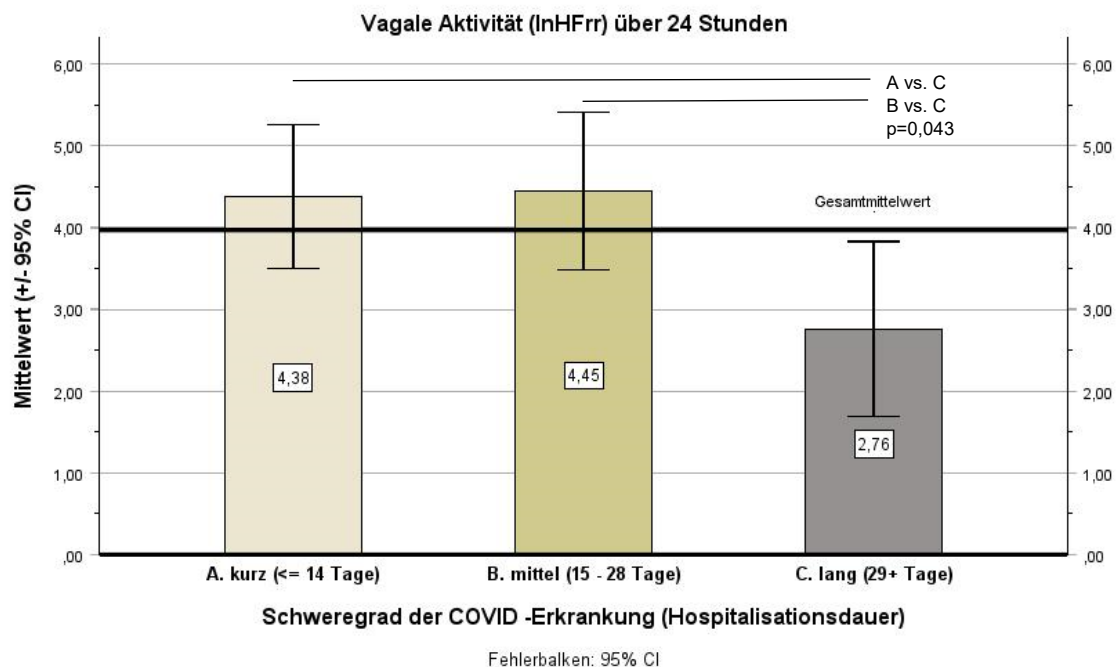


Abbildung 5: Vagale Aktivität (InHFrr) und Schweregrad der COVID-Erkrankung (Hospitalisationsdauer)

3.4 Dauer des stationären Aufenthalts der Covid-19-Patient*innen nach Altersklasse

Die Differenz der Länge des stationären Aufenthalts von Patient*innen unter und über 60 Jahren betrug in unserer Studie 6 Tage. Patient*innen unter 60 Jahre waren im Durchschnitt für 18 ± 10 Tage in stationärer Behandlung und Patient*innen über 60 Jahre für 24 ± 18 Tage ($p=0,47$). Der Altersdurchschnitt in unserer Gruppe von < 60-Jährigen betrug 52 Jahre und in der Gruppe von > 60-Jährigen 75 Jahre. Die

längere durchschnittliche Belegsdauer bei > 60-Jährigen wird maßgeblich durch eine Person beeinflusst, die 60 Tage hospitalisiert war (Abbildung 6).

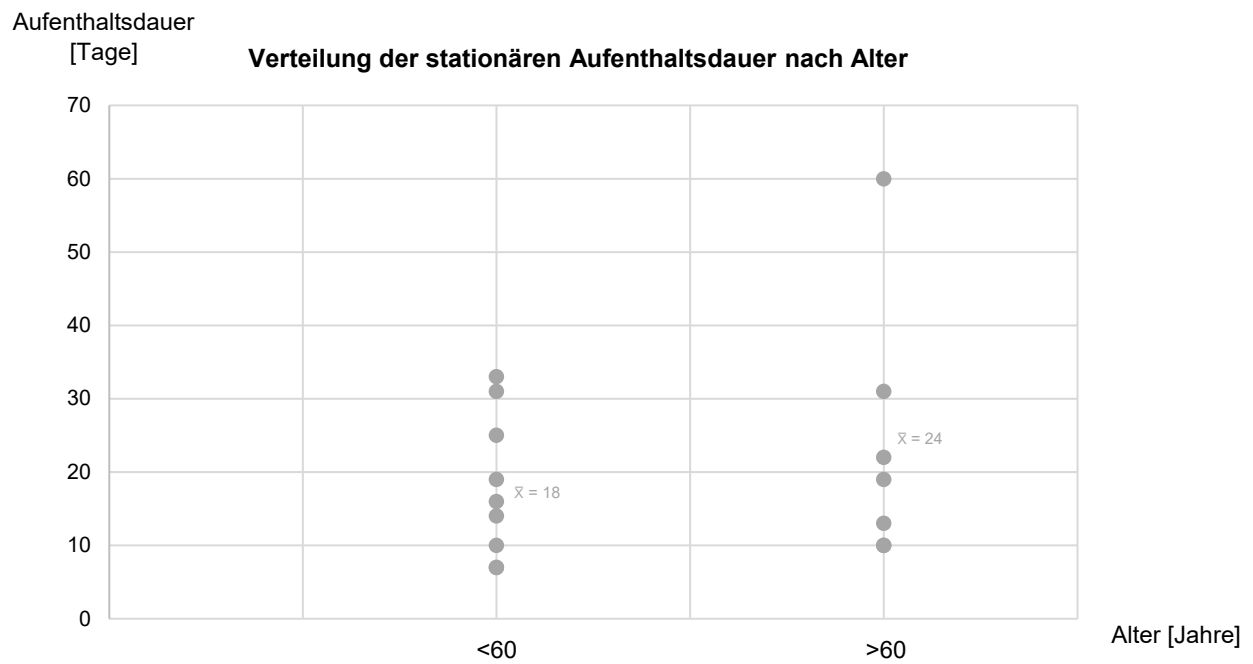


Abbildung 6: Verteilung der stationären Aufenthaltsdauer nach Alter

\bar{x} : Mittelwert

<60: $n=9$; >60: $n=7$

4 Diskussion

Aus unserer Pilotstudie geht hervor, dass Personen mit einer SARS-CoV-2-Infektion niedrigere HRV-Werte aufweisen als gesunde Vergleichspersonen. Es besteht außerdem ein Zusammenhang zwischen der HRV-Reduktion und dem Schweregrad der Covid-19-Infektion, der ab einer Krankheitsdauer von ≥ 29 Tagen signifikant wird. Allerdings muss beachtet werden, dass das durchschnittliche Alter der Patient*innen, die auf eine so lange stationäre Behandlung angewiesen waren, vergleichsweise höher war als bei kürzer hospitalisierten Patient*innen (siehe Tabelle 5).

Obwohl die Ergebnisse unserer Studie vielversprechend sind, müssen wir im Folgenden einige Einschränkungen unserer Pilotstudie berücksichtigen. Erstens war unsere Stichprobe, bestehend aus gesunden Kontrollpersonen und COV-positiven Gruppen, begrenzt und nicht vollständig repräsentativ für die gesamte Population, die für die Bewertung einer Früherkennungsmethode erforderlich wäre. Dies birgt die Gefahr einer Überanpassung im vorgestellten Modell, weshalb wir derzeit nicht in der Lage sind, die tatsächliche Sensitivität dieses Ansatzes zur Erkennung von COV-positiven Personen präzise zu quantifizieren. Darüber hinaus lässt sich nicht eindeutig feststellen, ob die beobachteten Unterschiede zwischen der COV-positiven und der gesunden Kontrollgruppe ausschließlich auf pathophysiologische Veränderungen infolge der Covid-19-Infektion zurückzuführen sind oder ob sie durch andere potenzielle Störfaktoren beeinflusst wurden, darunter unterschiedliche gesundheitliche Zustände und unterschiedliche Messumstände in den beiden Gruppen.

Beschränkungen unserer Studie

Die Datenerhebung für die vorliegende Studie erfolgte zwischen April und Juni 2020, also kurz nachdem die WHO am 11. März die SARS-CoV-2 Epidemie zur Pandemie erklärt hat und am 16. März der bundesweite Lockdown ausgerufen wurde. Das medizinische Personal war aufgrund der außergewöhnlichen und unbekanntenen Situation in den ersten Monaten nach Ausbruch der Pandemie sehr gefordert, mit den vorhandenen Ressourcen die bestmögliche Versorgung der Patient*innen zu gewährleisten. Die Priorität galt dem Therapiemanagement,

zusätzlich wurden für den wissenschaftliche Zweck verschiedene Daten (HRV, zahlreiche Laborwerte, SpO2, AF, BD) erhoben. Die Datenerhebung weist aufgrund der Ausnahmesituation einige Lücken und Unregelmäßigkeiten auf, was zu dem damaligen Zeitpunkt allein aufgrund personeller Ressourcen nicht vermeidbar war, nun aber berücksichtigt und diskutiert werden muss.

- Kohortengröße

Die Studie ist durch die kleine COV-Kohorte begrenzt, die es allerdings ermöglichte, schneller zu beurteilen, ob es einen Zusammenhang zwischen der HRV und dem Verlauf der COV-Krankheit geben könnte.

- Unterschiedliche Tagesabläufe zwischen Gesunden und COV-VP

Wie Studienergebnisse demonstrieren, beeinflusst die körperliche Aktivität und die Körperhaltung während des Aufzeichnungszeitraums die Langzeit-HRV (Young/Leicht, 2011). Um die Langzeit-HRV zur Bewertung der autonomen Nervenfunktion im Alltag nutzen zu können, müssen zumindest die körperliche Aktivität und die Körperhaltung überwacht und die HRV in Abhängigkeit davon analysiert werden (Hayano/Yuda, 2019).

Während in unserer Studie die Personen in der gesunden Kohorte ihrem gewohnten Alltag nachgingen, der auch physische Aktivität beinhaltete, war die Aktivität der hospitalisierten Personen den Umständen entsprechend eingeschränkt. Aus diesem Grund sind die Werte, die im Schlaf ermittelt wurden, am besten für einen Vergleich der beiden Kohorten geeignet. Die im Schlaf ermittelten Werte zeigen jedoch die gleichen Tendenzen wie die 24h-Werte, weshalb auch auf eine gute Zuverlässigkeit der 24h-Werte geschlossen werden kann.

Ein stationärer Krankenhausaufenthalt stellt einen außergewöhnlichen Zustand dar, der außer mit einer niedrigeren körperlichen Aktivität auch mit psychischem Stress verbunden ist, gerade angesichts einer damals unbekanntem, neuen und als bedrohlich geltenden Covid-19-Infektion. Stress nimmt wiederum Einfluss auf die HRV (Kim, et al., 2018).

- Unterschiedliche Krankheitsstadien

Die Patient*innen präsentierten sich im Krankenhaus zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufs und zeigten ein heterogenes Krankheitsbild. Die

HRV-Messungen wurden unterschiedlich oft und auch zu verschiedenen Zeitpunkten in den individuellen Krankheitsverläufen gemacht, was deren Vergleich und Analyse erschwert. Außerdem gibt es von den in die Studie eingeschlossenen Personen auch keine Baseline-HRV Werte, die zum Vergleich und für den Verlauf herangezogen werden könnten.

- Unterschiedliche medizinische Vorgeschichten

In die Studie wurden alle Covid-19 Patient*innen eingeschlossen, die im angegebenen Zeitraum zur Teilnahme eingewilligt haben, es wurden keine Ausschlusskriterien definiert. Es ergab sich ein heterogenes Patientengut, das von Patient*innen ohne Vorerkrankung bis hin zu chronisch Erkrankten mit Dauermedikation reichte. Es ist bekannt, dass chronische Erkrankungen mit einer autonomen Dysfunktion assoziiert sind (Zalewski, et al., 2018) und mit einem verminderten Vagotonus einhergehen (Lehofer, et al., 1997). Dieses Verständnis gewann an Bedeutung, als der cholinerge antiinflammatorische Reflex entdeckt wurde (Tracey, 2002), der auf einen engen umgekehrten Zusammenhang zwischen der vorhandenen Vagusaktivität und einer stillen Entzündung („silent inflammation“) hinweist, einem Zustand, der offensichtlich zu chronischen Krankheiten wie vaskulärer Sklerose, Alzheimer und Krebs führt (Nathan, 2002). Eine Studie von Milovanovic et al. zeigte eine niedrigere HF bei Covid-19 Infizierten mit arteriellem Hypertonus als bei Covid-19 Infizierten ohne begleitenden Bluthochdruck (Milovanovic, et al., 2021). Guzzetti et al. beschrieben bei Bluthochdruckpatient*innen einen signifikant höheren Beitrag der langsamen im Vergleich zu den schnellen Wellen der HRV, was auf eine Verschiebung hin zu einer sympathischen Dominanz hinweist (Guzzetti, et al., 1988).

Medikamente, wie ACE-Hemmer, β -Blocker, Diuretika (Schroeder, et al., 2003) oder Antidepressiva (O'Regan, et al., 2015) können sich auch auf die HRV auswirken. Baseline-HRV Werte von den Studienteilnehmer*innen vor der SARS-CoV-2-Infektion waren zum Vergleich leider nicht vorhanden.

Die gesunde Vergleichskohorte wurde zwar bezüglich des Geschlechts und Alters - Faktoren welche die HRV beeinflussen - an die Studienpopulation angepasst, jedoch wies sie keine chronischen Vorerkrankungen auf und nahm keine Dauermedikation ein.

Aktuelle Datenlage

Bisher waren Studien nicht schlüssig, ob eine höhere HRV mit einer höheren oder niedrigeren Entzündungsneigung oder dem Schweregrad eines Krankheitsverlaufs in Verbindung gebracht werden kann (Williams, et al., 2019; Kim, et al., 2018). In Anbetracht der engen Verbindung zwischen dem Vagusnerv und Entzündungen kann jedoch angenommen werden, dass eine höhere HRV den menschlichen Körper aufgrund des cholinergen antiinflammatorischen Reflexes vor Entzündungen und vor einer Überreaktion des eigenen Immunsystems schützt. Der cholinerge antiinflammatorische Reflex stellt, wie bereits in der Einleitung beschrieben (siehe 1.4.1), eine Brücke zwischen dem autonomen Nervensystem und dem Immunsystem dar. Aktuelle Publikationen bestätigen diesen Zusammenhang nun durch Messungen der HRV. Mörkl et al. beschrieben eine signifikante negative Korrelation zwischen der Langzeit-HRV, tagsüber als auch nachts, und dem CRP sowie IL-6 (Mörkl, et al., 2022). Diese Erkenntnisse unterstützen die Meta-Analyse von Williams et al., aus welcher hervorgeht, dass HRV-Parameter wie SDNN, HF und LF in signifikanter inverser Assoziation zu den Entzündungsmarkern CRP und IL-6 stehen. Die Herzfrequenz korrelierte signifikant positiv mit beiden Entzündungsparametern. Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen IL-6 und der LF/HF-Ratio gefunden (Williams, et al., 2019), was auch mit unseren Ergebnissen übereinstimmt. Folglich könnte man daraus ableiten, dass erniedrigte HRV-Parameter bei schweren Covid-19 Verläufen, wie sie in unserer Studie beobachtet werden konnten, zu schwerwiegenderen Entzündungsreaktion wie dem typischen „Zytokinsturm“ führen. Obwohl die verschiedenen Indizes der HRV die Aktivität unterschiedlicher autonomer Mechanismen widerspiegeln mögen, teilt jede dieser Messungen einen gemeinsamen Signalweg - den Vagusnerv. Somit könnte der Vagusnerv und der darauf basierende cholinerge Entzündungsreflex daher die gemeinsame anatomische Grundlage sein, die den konsistenten negativen Zusammenhang zwischen HRV und Entzündungen erklärt.

Diese Ergebnismuster sind aus physiologischer Perspektive interessant, da das langsam wirkende sympathische Nervensystem über Adrenalin und Noradrenalin einen erheblichen Einfluss auf systemische Entzündungsmarker wie IL-6 und CRP haben kann. Beispielsweise können sowohl der anfängliche (durch die

Unterdrückung des parasympathischen Nervensystems) als auch der anhaltende (durch eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems) Verlauf von Entzündungsreaktionen am besten durch die Standardabweichung der normalen RR-Intervalle (SDNN) erfasst werden - ein Maß für die HRV, von dem angenommen wird, dass es die Aktivität sowohl des sympathischen als auch des parasympathischen Nervensystems reflektiert (Williams, 2019).

Obwohl entzündungsfördernde Bedingungen mit der Prognose und dem Schweregrad von Covid-19 in Verbindung gebracht werden (Huang, et al., 2021) und die beschriebenen vielfältigen Wechselwirkungen zwischen dem ANS und dem Immunsystem nahelegen, dass die HRV ein wichtiger Indikator für Covid-19 sein könnte, wurden bisher nur wenige Studien veröffentlicht, die sich mit der HRV im Zusammenhang mit Covid-19 beschäftigen. Scala et al. haben einen systematischen Review publiziert, der eine Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes über die autonome Dysfunktion, die während einer akuten Covid-19-Infektion auftritt, bietet und dafür 22 Beobachtungsstudien analysiert. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass ein komplexes Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems ein signifikantes Charakteristikum der akuten Covid-19-Infektion darstellt, welches häufig mit ungünstigen Prognosen in Verbindung steht. Die Studien unterschieden sich hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung (asymptomatisch bis schwer) der Studienpopulationen, des Settings (hospitalisiert, nicht hospitalisiert), der HRV-Messgeräte (EKG, eigene tragbare Geräte wie Uhren), der Messdauer (Kurzzeit-, Langzeitmessungen) und der verwendeten Messparameter (SDNN, SDD, RMSSD, pNN50, LF, HF, LF/HF,...) (Scala, et al., 2022). Aufgrund dieser Unterschiede ist es schwierig, Vergleiche zwischen den Studien und zu unserer Studie zu ziehen, da die HRV-Messung sehr empfindlich gegenüber verschiedenen methodischen Aspekten ist und Gesundheitsuhren und herkömmliche Langzeit-EKGs die HRV nur sehr ungenau messen können.

Trotz der genannten Abweichungen stimmen die Resultate der Studien darin überein, dass das autonome Nervensystem durch eine akute Covid-19-Infektion gestört wird (Scala, et al., 2022). Die meisten Studien haben ein parasympathisches Defizit (Hirten, et al., 2021; Junarta, et al., 2021; Lonini, et al., 2021) beobachtet, während eine Studie aufgrund erhöhter SDNN- und RMSSD-Werte Hinweise auf parasympathische Überaktivität lieferte (Kaliyaperumal, et al., 2021). In die Studie

von Milovanovic et al. wurden 116 Covid-19-positive Patient*innen eingeschlossen und folglich in eine Gruppe mit Vorerkrankungen (DMII, aHT, Synkope) und eine Gruppe ohne Vorerkrankungen unterteilt, Zweitere wurde wiederum in eine schwere und milde Verlaufsgruppe eingeteilt. Alle Gruppen wiesen im Vergleich zur gesunden Kohorte erniedrigte HRV-Kennwerte und erhöhte Herzfrequenzen auf, was für eine verminderte Vagusaktivität spricht. In der milden Verlaufsgruppe war die HF und LF jedoch niedriger als in der schweren Verlaufsgruppe, die LF/HF-Ratio wiederum erhöht. Verglichen mit nicht vorerkrankten COV-Patient*innen, wies die vorerkrankte COV-Kohorte erniedrigte LF- und HF- Werte auf, wobei DMII mit niedrigeren LF- und HF-Parametern verbunden war als aHT oder Synkopen (Milovanovic, et al., 2021). Kamaleswaren et al. verglichen die Herzratenvariabilitäten von Covid-19 und septischen Patient*innen (matched-pair-design). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass SDNN, HF und LF während einer Covid-19-Infektion signifikant niedriger ist als während einer Sepsis. Das lässt vermuten, dass Covid-19 im Vergleich zu anderen Infektionen, die zu einer Sepsis führen können, eine stärkere autonomen Dysregulation hervorruft (Kamaleswaren, et al., 2021). Hasty und seine Kolleg*innen beobachteten unter den 16 in die Studie eingeschlossenen Covid-19-Infizierten eine der CRP-Erhöhung vorausgehende HRV-Erniedrigung. Von den 12 Patient*innen (75%), die einen Anstieg des CRP um mehr als 50 Prozent aufwiesen, zeigten 10 Patient*innen innerhalb eines 72-Stunden-Zeitraums vor diesem Anstieg einen Rückgang der HRV (SDNN) um mehr als 40 Prozent. Somit erweist sich in dieser Untersuchung eine Abnahme der HRV (SDNN) um mehr als 40% als ein Schwellenwert, der mit einer Sensitivität von 83,3% und eine Spezifität von 75% einen nachfolgenden signifikanten Anstieg des CRP vorhersagen kann. Zudem wurde ein positiver Vorhersagewert (PPV) von 90,9 Prozent und ein negativer Vorhersagewert (NPV) von 60 Prozent bei Anwendung dieses Schwellenwerts erreicht. Dieser Schwellenwert erwies sich als optimal für den PPV und NPV und zeigte gleichzeitig die höchste Sensitivität und Spezifität. Bei der Verwendung absoluter Veränderungswerte für die HRV konnte die Studiengruppe keine ähnliche Beziehung feststellen. Weitere Studien werden erforderlich sein, um die zeitliche Beziehung zwischen HRV und CRP genauer zu untersuchen und zu erklären (Hasty, et al., 2021). Mol und seine Arbeitsgruppe untersuchten die HRV bei Covid-19 Patient*innen im Hinblick auf das Überleben. Hierfür werteten sie pro Studienteilnehmer*in eine 10s EKG-Messung aus, die bei

Aufnahme oder in den ersten drei Tagen nach Aufnahme gemacht wurde. SDNN (für 10 Sekunden gemessen) schien bei ≥ 70 -Jährigen ein signifikanter Prädiktor für das Überleben innerhalb von drei Wochen nach Krankenhausaufnahme zu sein. Frühere Studien haben gezeigt, dass das Alter das Überleben bei Covid-19 stark vorhersagt, aber Mol et al. fanden heraus, dass dies nur bestätigt wurde, wenn die HRV niedrig war, was auf eine moderierende und schützende Rolle der Vagusaktivität bei Covid-19 hinweist. Die RMSSD korrelierte hingegen altersunabhängig mit der Notwendigkeit zur Verlegung auf die Intensivstation innerhalb von 7 Tagen nach Krankenseinweisung (Mol, et al., 2021). Aragon-Benedi et al. zeigen, dass erniedrigte SDNN-Werte mit einer schlechteren Prognose, gemessen am SOFA-Score, einhergehen (Aragon-Benedi, et al., 2021). Eine weitere Studie, die Langzeit-HRV-Messungen verwendet hat, unterstützt unser Ergebnis, dass eine niedrige SDNN negativ mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert. Darüber hinaus findet die Arbeitsgruppe um Pan. et al. auch höhere LF/HF-Werte in Korrelation mit einem schwerwiegenderen Verlauf, der in dieser Studie durch Vorhandensein von Dyspnoe, einer Atemfrequenz ≥ 30 /min, einer Sauerstoffsättigung im Blut $\leq 93\%$, einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis < 300 und/oder Lungeninfiltraten $> 50\%$ des Lungenfeldes innerhalb von 24-48 h definiert ist. Außerdem wird berichtet, dass Personen ohne Besserung der HRV-Parameter länger brauchen, um das Virus zu beseitigen und sich zu erholen (Pan, et al., 2021). All diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die vagale Aktivität eine protektive Rolle bei Covid-19 einnimmt, auch wenn dies in unserem kleinen Studienkollektiv nicht so klar nachgewiesen werden konnte. Die Entzündungsreaktion nach der Inkubation bei SARS-CoV-2 wird zum Teil durch das sympathische Nervensystem vermittelt, der Vagusnerv spielt jedoch eine entscheidende Rolle, indem er das Gehirn über seine Interleukin-1-Rezeptoren und seinen sensorischen Anteil über die periphere Entzündung informiert und diese über seine motorischen Fasern und die Freisetzung von ACh reflexartig unterdrückt. Diese Unterdrückung erfolgt primär über ACh, das auf Immunzellen beruhigend wirkt, aber auch durch die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, die Cortisol produziert und Entzündungen hemmt. Außerdem erfolgt diese Hemmung über einen efferenten vagalen Weg, bei dem das Signal in ein sympathisches Signal umgewandelt wird, das zur Milz wandert und die T-Zellen zur Produktion von ACh anregt. Dieses Acetylcholin bindet sich dann an Makrophagen und dämpft die Produktion

entzündlicher Zytokine (siehe 1.4). Die bei schweren Covid-19-Fällen beobachtete Dysregulation der Immunreaktion, die zu übermäßiger Entzündung und ARDS führt, könnte daher auf eine gestörte Aktivität des Vagusnervs und eine gestörte Entzündungsregulation zurückzuführen sein.

Die Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion auf das Herz-Kreislauf-System (siehe 1.5.2) dürften sich auch in der HRV, die die autonome Funktion des Herzens widerspiegelt, zeigen.

Außer der Verbindung zwischen ANS und Entzündungsregulation oder ANS und kardialer Schädigung wurde als Mechanismus zur Erklärung der Beziehung zwischen der SARS-CoV-2-Infektion und der Funktion des ANS von Mohammadian et al. vorgeschlagen, dass SARS-CoV-2-Viruspartikel die Funktion des ANS-Zentrums im Hirnstamm durch Störung der Homöostase des Renin-Angiotensin-Systems im Gehirn stören könnten (Mohammadian, et al., 2022). Kürzlich wurde außerdem gezeigt, dass eine ANS-Dysfunktion bei Patient*innen mit Covid-19 zu den verschiedenen Symptomen führt, die sowohl bei akuter Covid-19 als auch bei Long-Covid auftreten (Becker, 2021). Bei Long-Covid-Betroffenen wird eine vorrangig parasympathische Dysfunktion beobachtet (Zanin, et al., 2023).

Komplexität der Herzratenvariabilität als Parameter

Da es über den Umfang dieser Diplomarbeit hinausgehen würde, eine gründliche Analyse der Vor- und Nachteile der verschiedenen Indizes der HRV-Messungen durchzuführen, ist es zumindest angemessen im Kurzen zu erläutern, welche Beschränkungen dieser Techniken und derer Interpretationen bedacht werden müssen. Die Leichtigkeit der Erfassung und Messung der HRV, verbunden mit ihrer relativen Erschwinglichkeit, Nicht-Invasivität und Schmerzfreiheit macht sie für viele Forscher zugänglich, dennoch sollte die einfache Zugänglichkeit nicht darüber hinwegtäuschen, dass HRV-Ergebnisse in der Interpretation durchaus schwierig sein können, was jedoch bis zu einem gewissen Grad durch die korrekte Anwendung methodischer Verfahren kontrolliert werden kann. Die Standards zur Messung wurden vor etwa zwei Jahrzehnten von einer Task Force im Bereich der HRV-Forschung entwickelt (Malik, et al., 1997), und in jüngsten Überarbeitungen wurden verschiedene Aspekte der Task Force-Leitlinie aktualisiert. Da die HRV-

Messung sehr empfindlich gegenüber verschiedenen methodischen Aspekten ist, erschwert das den Vergleich zwischen Studien (Laborde, et al., 2017).

Laut Moser et al. können neben dem Aktivitätslevel zahlreiche Effekte endogener physiologischer Rhythmen und verschiedener neurohumoraler Systeme zur 24h-HRV beitragen, weshalb der diagnostische und prognostische Wert der Gesamtvariabilität, die anhand eines Parameters wie der SDNN gemessen wird, in Frage gestellt werden kann. Da sowohl sympathische als auch parasympathische Effekte die HRV beeinflussen, ist die SDNN der Herzfrequenz nicht in der Lage, zwischen den beiden Effekten zu unterscheiden und deren Verwendung für prognostische Zwecke erfordert Vorsicht (Moser, et al., 1994), sofern SDNN nicht nur für kurze Zeit und immer für gleich lange gemessen wird. Der beschriebene Zusammenhang zwischen hohen SDNN-Werten und einer günstigen Prognose (Kleiger, et al., 1987) kann nur unter der Voraussetzung erwartet werden kann, dass keine störenden anderen Körperrhythmen dazwischenkommen. Die SDNN der 24-Stunden-Herzfrequenz reflektiert sämtliche Schwankungen, die in einem Zeitraum von Sekunden bis zu 24 Stunden auftreten können. Daher kann es vorkommen, dass eine Herzfrequenz von 70 Schlägen pro Minute tagsüber und 60 Schlägen pro Minute nachts, ohne sichtbare Schwankungen, die gleiche SDNN aufweist wie eine ausgeprägte respiratorische Sinusarrhythmie tagsüber. Dies bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass die autonomen Zustände in beiden Fällen tatsächlich gleich sind. Das Ausmaß der zirkadianen Schwankungen könnte möglicherweise der wichtigste Faktor sein, der die 24-Stunden-SD der Herzfrequenz beeinflusst. Es könnte zuverlässiger sein, einen Parameter zu verwenden, der lediglich einen Aspekt des autonomen Nervensystems beschreibt. Die Frequenzanalyse der HRV ermöglicht diese Unterscheidung zwischen den verschiedenen Frequenzbereichen. Wenn beispielsweise nur die parasympathische Aktivität von Interesse ist, scheint die RSA, die durch die HF indiziert wird, der geeignetste Parameter zu sein. Wenn sowohl die SDNN als auch die RSA dynamisch aus denselben Daten ausgewertet werden, kann sowohl der sympathische als auch der parasympathische Teil der HRV dargestellt werden. Diese beiden einfachen Variabilitätsmaße bieten Einblicke in den tonischen Zustand des ANS in Ruhe sowie in die dynamischen Veränderungen während der Belastung (Moser, et al., 1994).

Obwohl die HF-Komponente der HRV mit der parasympathischen Aktivität des Herzens in Verbindung gebracht wird, kann die sympathische Nervenaktivität auch

Einfluss darauf nehmen. Es wurde festgestellt, dass die Blockade von kardialen Beta-Adrenorezeptoren die HF-Komponente der HRV in einem breiten Frequenzbereich erhöht, was wiederum nahelegt, dass der kardiale Sympathikus die vagalen RR-Intervall-Oszillationen modulieren kann (Taylor, et al., 2001). Manche Autoren vertreten außerdem die Meinung, dass die HRV ein komplexes Phänomen ist, welches nicht allein auf Veränderungen des kardialen vagalen efferenten Nervenverkehrs zurückgeführt werden sollte. Sowohl die Atemfrequenz als auch das Atemzugsvolumen wirken sich auf die RR-Intervalle aus und somit auf die HF- als auch LF-Werte, werden in vielen Studien aber nicht protokolliert oder deren Auswirkungen berücksichtigt (Billman, 2011).

Ein kleiner Teil der HRV entsteht aufgrund mechanischer Ereignisse, die durch die Dehnung der Vorhöfe aufgrund von Herzfüllungsänderungen und Thoraxdruck während der Atmung verursacht werden. Selbst bei Personen nach stattgehabter Herztransplantation, bei denen die Herzinnervation fehlt, gibt es noch geringe Veränderungen des RR-Intervalls im Zusammenhang mit der Atmung (Bernardi, et al., 1989), somit kann die atriale Dehnung das RR-Intervall bei Personen mit autonomer Blockade beeinflussen. Allerdings könnte auch eine Re-Innervation des transplantierten Herzens dafür verantwortlich sein, da die HRV im Laufe der Zeit zunimmt. Daher sollte die Interpretation von HRV-Daten aufgrund der komplexen Wechselwirkungen zwischen den autonomen Nerven und den mechanischen Effekten der Atmung mit Vorsicht erfolgen (Taylor, et al., 2001). Da die Genauigkeit der Bestimmung der Vagusaktivität durch herkömmliche Zeit- oder Frequenzbereichsmethoden der RSA-Quantifizierung - insbesondere unter Bedingungen unterschiedlicher Atemmuster - in Frage gestellt wurde (Laborde et al. 2017), ist es äußerst wichtig, die Methoden zur Trennung von respiratorischen und anderen Einflüssen des autonomen Nervensystems auf die HRV zu verbessern (Topçu, et al., 2018). Nach dieser letztgenannten Studie wird die vagal produzierte, atemspezifische HRV, also die RSA, am besten durch ein Zeitbereichsverfahren dargestellt, das logRSA genannt wird und den Logarithmus des Medians der gemittelten RR-Differenzen verwendet, wodurch tieffrequente Störungen ausgeblendet werden können (Lehofer, et.al., 1994; Rosenblum, et al., 2019). Die HRV spiegelt die autonome Herzaktivität wider und es ist dem aktuellen Wissensstand nach noch nicht beantwortet, ob man darüber Schlüsse auf andere Organsysteme ziehen kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die anfängliche Leichtigkeit des Zugangs zur HRV oft über die komplexe Natur der HRV hinwegtäuscht, wenn es darum geht, zu verstehen und richtig zu interpretieren, welche Informationen tatsächlich relevant sind (Young/Leicht, 2011). Obwohl klar ist, dass eine niedrige HRV eine negative prognostische Auswirkung hat, muss darauf hingewiesen werden, dass die Kausalität und die Mechanismen noch nicht geklärt sind (Lahiri, et al., 2008). In den letzten Jahren sind Geräte zur automatischen Analyse der Herzfrequenzvariabilität aus EKGs und Pulswellen weit verbreitet geworden, obwohl die Genauigkeit der HRV-Messung, insbesondere aus der Pulswelle oder von Gesundheitsuhren, sehr gering ist. Eine unkritische Nutzung der Ergebnisse des autonomen Nervenindex kann daher das Risiko einer fehlerhaften Schlussfolgerung oder eines Urteils bergen, das der Gesundheit schaden kann (Hayano/Yuda, 2019).

Nichtsdestotrotz ist die Herzratenvariabilität eine faszinierende Methode und das Verständnis ihrer Zusammenhänge wächst kontinuierlich. Wie der Einleitung entnommen werden kann, wurde gezeigt, dass die Repräsentationen des ANS im Gehirn und die an der HRV beteiligten zentralen Bereiche im Wesentlichen übereinstimmen. Obwohl es noch keine ausreichenden klinischen Beweise gibt, um den HRV-Test als Routinetest im klinischen Umfeld zu betrachten, ist er nicht-invasiv, einfach durchzuführen und wurde in klinischen Studien zur Abschätzung von ANS-Dysfunktion oder Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen wie Arrhythmien, Herzinfarkt und kongestiver Herzinsuffizienz bestätigt (Sztajzel, 2004; Jarczok, et al., 2022) und in derzeit über 25.000 Studien verwendet. Von einem systemwissenschaftlichen Standpunkt aus betrachtet ist die Messung der HRV ein hochentwickeltes und relevantes Instrument sowohl für wissenschaftliche als auch klinische Erkenntnisse (Ernst, 2017).

Schlussfolgerungen und Implikationen

Unsere Daten deuten auf eine Korrelation zwischen HRV-Merkmalen und der Schwere der Symptome hin, die COV-Patient*innen aufweisen, insbesondere im Hinblick auf den stationären Behandlungsaufenthalt. Der engste Zusammenhang besteht zwischen einer verringerten HRV und den Patient*innen, die dem Zustand der lang andauernden Covid-19-Infektion (29 oder mehr Tage) zugeordnet werden und weitere Forschungsergebnisse könnten klären, ob die HRV möglicherweise

schon bei Krankenhausaufnahme Patient*innen identifizieren könnte, die einen längeren stationären Aufenthalt und eine bessere Betreuung benötigen. Die Herzratenvariabilität könnte sich, wenn sie in die primäre Beurteilung von COV-Patient*innen einbezogen wird, als nützliches Instrument zur Identifizierung von Personen erweisen, die mit größerer Wahrscheinlichkeit einen schweren Verlauf der COV-Krankheit entwickeln werden. Um eine eindeutige Aussage darüber treffen zu können, werden jedoch noch weitere Studien benötigt, die größere Studienpopulationen beinhalten und mittels standardisierter Studienprotokolle die HRV der Teilnehmer*innen ab Symptom- oder Krankheitsbeginn verfolgen. Die bisherigen Ergebnisse unterstreichen jedenfalls die Bedeutung weiterer standardisierter Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen der HRV als Surrogat für die vagale Aktivität und dem Schweregrad des Krankheitsverlaufs.

Empfehlungen und Ausblick

Da bekannt ist, dass eine Krankheitssymptomatik, darunter auch eine autonome Dysfunktion, noch nach der Genesung persistieren kann und als Long-Covid bekannt ist (Huang, et al., 2021), sollten die individuellen HRV-Messungen in zukünftige Studien über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden. Das könnte genauere Aufschlüsse über den Mechanismus, der zur autonomen Funktionsstörung führt, geben und betroffene Personen möglicherweise schon früher identifizieren, sodass therapeutische Maßnahmen, auch solche die sich positiv auf die HRV auswirken, schneller getroffen werden könnten. Von Seiten der Patient*innen-Information erscheint es aufgrund des Zusammenhangs von vegetativem Nervensystem und Immunsystem ratsam, möglichst wenig Angst zu erzeugen, um eine negative Wirkung auf die Vagusaktivität und damit einen Verlust der protektiven Eigenschaft des Vagus und eine Überstimulation der Autoimmunreaktion zu vermeiden und das Leben der Patient*innen zu erhalten.

Literaturverzeichnis

- Acharya, U.R., Joseph, K.P., Kannathal, N., Min, L.C., Suri, J.S. (2007). Heart Rate Variability. In: Acharya, U.R., Suri, J.S., Spaan, J.A.E., Krishnan, S.M. (eds) *Advances in Cardiac Signal Processing*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Ahmed, M., Kadish, A., Parker, M., Goldberger, J. (1994). Effect of physiologic and pharmacologic adrenergic stimulation on heart rate variability. *J Am Coll Cardiol*;24:1082–90.
- Alsharari, S.D., Freitas, K., Damaj, M.I. (2013). Functional role of alpha7 nicotinic receptor in chronic neuropathic and inflammatory pain: studies in transgenic mice. *Biochem Pharmacol.* 86(8):1201-7.
- Aragón-Benedí, C., Oliver-Forniés, P., Galluccio, F., Yamak Altinpulluk, E., Ergonenc, T., El Sayed Allam, A., Salazar, C., Fajardo-Pérez, M. (2021). Is the heart rate variability monitoring using the analgesia nociception index a predictor of illness severity and mortality in critically ill patients with COVID-19? A pilot study. *PloS one*, 16(3), e0249128.
- Arentz, M. et al. (2020). Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *J. Am. Med. Assoc.* 323, 1612–1614.
- Armour, J.A. (2003) *Neurocardiology—anatomical and functional principles*. Boulder Creek, CA: Institute of HeartMath.
- Aschman, T., Mothes, R., Heppner, F. L., Radbruch, H. (2022). What SARS-CoV-2 does to our brains. *Immunity*, 55(7), 1159–1172.
- Becker, R.C. (2021). Autonomic dysfunction in SARS-CoV-2 infection acute and long-term implications COVID-19 editor's page series. *J. Thromb. Thrombolysis*, 52, 692–707.
- Behrends, J., Bischofberger, J., Deutzmann, R., Ehmke, H., Frings, S., Grissmer, S., Hoth, M., Kurtz, A., Leipziger, J. et al. (2021). *Duale Reihe Physiologie*. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme. S81-111, S560-580.
- Berlin, D.A., Gulick, R.M., Martinez, F.J. (2020). Severe COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, 383, 2451–2460.
- Berntson, G. G., Cacioppo, J. T. (1999). Heart rate variability: a neuroscientific perspective for further studies. *Card. Electrophysiol. Rev.* 3, 279–282.
- Berntson, G.G., Bigger, J.T. Jr., Eckberg, D.L., et al. (1997). Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*; 34(6):623-48.
- Berntson, G.G., Norman, G.J., Hawkley, L.C., Cacioppo, J.T. (2008). Cardiac autonomic balance versus cardiac regulatory capacity. *Psychophysiology*;45(4):643-52
- Bernardi, L., Keller, F., Sanders, M., Reddy, P. S., Griffith, B., Meno, F., Pinsky, M. R. (1989). Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart. *J. Appl. Physiol.* 67, 1447–1455.
- Berthoud HR, Neuhuber WL. (2000). Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci.* 85(1-3):1-17.
- Billman, G. E. (2011). Heart rate variability - a historical perspective. *Frontiers in physiology*, 2, 86.
- Billman, G. E. (2013). The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front. Physiol.* 4:26.

Borovikova, L.V., Ivanova, S., Nardi, D., Zhang, M., Yang, H., Ombrellino, M. et al. (2000). Role of vagus nerve signaling in CNI-1493-mediated suppression of acute inflammation. *Auton Neurosci.* 85(1-3):141-7.

Borovikova, L.V., Ivanova, S., Zhang, M., Yang, H., Botchkina, G.I., Watkins, L.R. et al. (2000). Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature.* 405(6785):458-62.

Brandes, R., Lang, F., Schmidt, R.F. (2019). *Physiologie des Menschen.* 32. Auflage. Berlin: Springer-Verlag. S879-883.

Bratton, B.O., Martelli, D., McKinley, M.J., Trevaks, D., Anderson, C.R., McAllen, R.M. (2012). Neural regulation of inflammation: no neural connection from the vagus to splenic sympathetic neurons. *Exp Physiol.* 97(11):1180-5.

Brunetti, N. S., Davanzo, G. G., de Moraes, D., et al. (2023). SARS-CoV-2 uses CD4 to infect T helper lymphocytes. *eLife*, 12, e84790.

Buccelletti, F., Bocci, M.G., Gilardi, E., Fiore, V., Calcinaro, S., Fragnoli, C., et al. (2012) Linear and nonlinear heart rate variability indexes in clinical practice. *Comput Math Methods Med* 2012:219080.

Butowt, R. Bilinska, K. (2020). SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chem. Neurosci.* 11, 1200–1203.

Cameron, O. G. (2002). *Visceral Sensory Neuroscience: Interoception.* New York, NY: Oxford University Press.

Cao, X. (2020). COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat. Rev. Immunol.* 20, 269–270.

Chavan, S.S., Pavlov, V.A., Tracey, K.J. (2017). Mechanisms and Therapeutic Relevance of Neuro-immune Communication. *Immunity.* 46(6):927-42.

Chavan, S.S., Tracey, K.J. (2017). Essential Neuroscience in Immunology. *J Immunol.* 198(9):3389-97.

Chen, N. et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507–513.

Chouchou, F., Mauguère, F., Vallayer, O., Catenox, H., Isnard, J., Montavont, A., et al. (2019). How the insula speaks to the heart: cardiac responses to insular stimulation in humans. *Hum Brain Mapp.* 40(9):2611–22.

Clerkin, K. J. et al. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation* 141, 1648–1655.

Cui, J., Li, F., Shi, Z.L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 17, 181-192.

Dampney, R.A.L. (2011). The Hypothalamus and Autonomic Regulation: An Overview. In: Ida J. Llewellyn-Smith, Verberne A.J.: *Central Regulation of Autonomic Functions.* New York: Oxford University Press:47–61.

Dittmayer, C., Meinhardt, J., Radbruch, H., Radke, J., Heppner, B.I., Heppner, F.L., Stenzel, W., Holland, G., and Laue, M. (2020). Why misinterpretation of electron micrographs in SARS-CoV-2-infected tissue goes viral. *Lancet* 396, e64–e65.

Douaud, G., Lee, S., Alfaro-Almagro, et al. (2021). Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank. medRxiv : the preprint server for health sciences. 10.1101/2021.06.11.21258690.

Driggin, E. et al. (2020). Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.*

Ernst, G. (2017). Heart-Rate Variability—More than Heart Beats?. *Front. Public Health* 5:240.

Fehr, A.R., Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 1282, 1-23.

Felten, D.L., Felten, S.Y., Bellinger, D.L., Carlson, S.L., Ackerman, K.D., Madden, K.S., Olschowki, J.A., Livnat, S. (1987). Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function. *Immunol Rev.* 100: 225-260.

Fernandez, R., Nardocci, G., Navarro, C., Reyes, E.P., Acuna-Castillo, C., Cortes, P.P. (2014). Neural reflex regulation of systemic inflammation: potential new targets for sepsis therapy. *Front Physiol.* 5:489.

Freire, B. M., de Melo, F. M., Basso, A. S. (2022). Adrenergic signaling regulation of macrophage function: do we understand it yet?. *Immunotherapy advances*, 2(1), Itac010.

Gallagher, P. E., Ferrario, C. M., Tallant, E. A. (2008). Regulation of ACE2 in cardiac myocytes and fibroblasts. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 295, H2373–H2379.

Gandhi, R.T., Lynch, J.B., Del Rio, C. (2020) Mild or Moderate COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, 383, 1757–1766.

Gibbons, C. H. (2019). Basics of autonomic nervous system function. *Handbook of Clinical Neurology*, 407–418.

Goldberger, A.L. (1997) Fractal variability versus pathologic periodicity: complexity loss and stereotypy in disease. *Perspect Biol Med.* 40(4):543–61.

Goldberger, J., Kadish, A. (1995). Influence of sympathetic and parasympathetic maneuvers on heart rate variability. In: Moss A, Stern S, editors. *Noninvasive Electrocardiology: Clinical Aspects of Holter Monitoring*. London, United Kingdom: W.B. Saunders: 207–23.

Goldsmith, C.S., Miller, S.E., Martines, R.B., Bullock, H.A., and Zaki, S.R. (2020). Electron microscopy of SARS-CoV-2: a challenging task. *Lancet* 395, e99.

Goldstein, D.S. (2020). The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clin Auton Res.* 30(4):299-315.

Gordon, F.J. (2000). Effect of nucleus tractus solitarius lesions on fever produced by interleukin-1beta. *Auton Neurosci.* 85(1-3):102-10.

Grossman, P., Taylor, E. W. (2007). Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biological Psychology*, 74(2), 263–285.

Gründer, S., Schlüter, K.D. (2019). *Physiologie hoch2*. 1st ed. München: Elsevier; S393-410.

Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., Liang, W.H., Ou, C.Q., He, J.X., et al. (2020) Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*;382:1708-20.

Guo, T. et al. (2020). Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.*

Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26, 1017–1032 (2020).

Guzzetti, S., Piccaluga, E., Casati, R., Cerutti, S., Lombardi, F., Pagani, M., Malliani, A. (1998). Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens*;6:711-771.

Hadase, M., Azuma, A., Zen, K., et al. (2004). Very low frequency power of heart rate variability is a powerful predictor of clinical prognosis in patients with congestive heart failure. *Circ J*; 68(4):343-7.

Hamming, I., et al. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 203, 631–637.

Hasty, F., García, G., Dávila, H., Wittels, S. H., Hendricks, S., Chong, S. (2021). Heart Rate Variability as a Possible Predictive Marker for Acute Inflammatory Response in COVID-19 Patients. *Military medicine*, 186(1-2), e34–e38.

Hayano, J., Yuda, E. (2019). Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *Journal of physiological anthropology*, 38(1), 3.

Hess, D.C., Eldahshan, W., Rutkowski, E. (2020). COVID-19-Related Stroke. *Transl. Stroke Res.* 11, 322–325.

Hirten, R. P., Danieletto, M., Tomalin, L., Fayad, Z. A., et al. (2021). Use of Physiological Data From a Wearable Device to Identify SARS-CoV-2 Infection and Symptoms and Predict COVID-19 Diagnosis: Observational Study. *Journal of medical Internet research*, 23(2), e26107.

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Kruger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N.H., Nitsche, A., et al. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271-280 e278.

Huang, C. et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506.

Huang, W., Li, M., Luo, G., Wu, X., Su, B., Zhao, L., Zhang, S., Chen, X., Jia, M.; Zhu, J., et al. (2021). The Inflammatory Factors Associated with Disease Severity to Predict COVID-19 Progression. *J. Immunol.* 206, 1597–1608.

Jarczok, M.N., Weimer, K., Braun, C., Williams, D.P., Thayer, J.F., Gundel, H.O., Balint, E.M. (2022). Heart rate variability in the prediction of mortality: A systematic review and meta-analysis of healthy and patient populations. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 143, 104907.

Junarta, J., Riley, J. M., Pavri, B. B. (2021). Describing heart rate variability in patients with chronic atrial fibrillation during hospitalization for COVID-19. *Journal of arrhythmia*, 37(4), 893–898.

Kim, H.G., Cheon, E.J., Bai, D.S., Lee, Y.H., Koo, B.H. (2018). Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig.* Mar;15(3):235-245.

Kleiger, R. E., Miller, J. P., Bigger, J. T., Jr, Moss, A. J. (1987). Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*, 59(4), 256–262.

Kleiger, R. E., Stein, P. K., Bigger, J. T. Jr. (2005). Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 10, 88–101.

Krasemann, S., Haferkamp, U., Pfefferle, S., Woo, M.S., Heinrich, F., Schweizer, M., Appelt-Menzel, A., Cubukova, A., Barenberg, J., Leu, J., et al. (2022). The blood-brain barrier is dysregulated in COVID-19 and serves as a CNS entry route for SARS-CoV-2. *Stem Cell Rep.* 17, 307–320.

Kuusela, T. (2013). Methodological aspects of heart rate variability analysis. In: Kamath, M.V., Watanabe, M.A., Upton, A.R.M. *Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis*. Boca Raton, FL: CRC Press: 9–42

Lahiri, M. K., Kannankeril, P. J., Goldberger, J. J. (2008). Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(18), 1725–1733.

Lampert, R., Bremner, J.D., Su, S., et al. (2008). Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. *Am Heart J*; 156(4):759.e1-7.

Lee, M. H., Perl, D. P., Nair, G., et al. (2021). Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 384(5), 481–483.

Lehofer, M., Moser, M., Hoehn-Saric, R., McLeod, D., Liebmann, P., Drnovsek, B., Egner, S., Hildebrandt, G., Zapotoczky, H.G. (1997). Major depression and cardiac autonomic control *Biol. Psychiatry* 42 914–9

Li, D. et al. (2020). Immune dysfunction leads to mortality and organ injury in patients with COVID-19 in China: insights from ERS-COVID-19 study. *Signal Transduct. Target Ther.* 5, 62.

Li, H. et al. (2020). SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 395, 1517–1520.

Li, M.Y., Li, L., Zhang, Y. et al. (2020). Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 9, 45.

Lippi, G., Plebani, M. (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin. Chem Lab. Med.* 58, 1131–1134.

Liu, Y, et al. (2020). Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Natl Sci Rev*;7(6):1003–11.

Liu, J. et al. (2020). Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 55, 102763.

Liu, Y., Sun, W., Li, J., et al. (2020). Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019. *medRxiv*.

Lonini, L., Shawen, N., Bottonis, O., Fanton, M., et al. (2021). Rapid Screening of Physiological Changes Associated With COVID-19 Using Soft-Wearables and Structured Activities: A Pilot Study. *IEEE journal of translational engineering in health and medicine*, 9, 4900311.

Lovell, B., Moss, M., Wetherell, M.A. (2011). Perceived stress, common health complaints and diurnal patterns of cortisol secretion in young, otherwise healthy individuals. *Hormones and Behavior*. 60:301– 305.

Malik, M., Bigger, J.T., Camm, A.J., Kleiger, R.E., Malliani, A., Moss, A.J., Schwartz, P.J. (1996). Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use, *European Heart Journal*, Volume 17, Issue 3: 354–381

Martelli D, McKinley MJ, McAllen RM. (2014). The cholinergic anti-inflammatory pathway: a critical review. *Auton Neurosci.* 182:65-9.

McCraty R, Shaffer F. (2015). Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. *Glob Adv Health Med.*;4(1):46-61.

Meinhardt, J., Radke, J., Dittmayer, C., Franz, J., Thomas, C., Mothes, R., Laue, M., Schneider, J., Brünink, S., Greuel, S., et al. (2021). Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat. Neurosci.* 24, 168–175.

Meltzer, S.J., Meltzer, C. (1903). On a difference in the influence upon inflammation between the section of the sympathetic nerve and the removal of the sympathetic ganglion. *J Med Res.* 10: 135-141.

Milovanovic, B., Djajic, V., Bajic, D., Djokovic, A., Krajnovic, T., Jovanovic, S., Verhaz, A., Kovacevic, P., Ostojic, M. (2021). Assessment of Autonomic Nervous System Dysfunction in the Early Phase of Infection With SARS-CoV-2 Virus. *Frontiers in neuroscience*, 15, 640835.

Mol, M.B.A., Strous, M.T.A., van Osch, F.H.M., Vogelaar, F.J., Barten, D.G., Farchi, M., Foudraine, N.A., Gidron, Y. (2021). Heart-rate-variability (HRV), predicts outcomes in COVID-19. *PLoS one*, 16(10), e0258841.

Mörkl, S., Oberascher, A., Tatschl, J. M., Lackner, S., Bastiaanssen, T. F. S., Butler, M. I., Moser, M., Frühwirth, M., Mangge, H., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Holasek, S. J. (2022). Cardiac vagal activity is associated with gut-microbiome patterns in women-An exploratory pilot study. *Dialogues in clinical neuroscience*, 24(1), 1–9.

Moser, M., Frühwirth, M., Kenner, T. (2008). The symphony of life. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 27(1):29–37.

Moser, M., Frühwirth, M., Messerschmidt, D., Goswami, N., Dorfer, L., Bahr, F., Opitz, G. (2017). Investigation of a micro-test for circulatory autonomic nervous system responses *Front. Physiol.* 8 1–11.

Moser, M., Lehofer, M., Sedminek, A., Lux, M., Zapotoczky, H.G., Kenner, T., Noordergraaf, A. (1994). Heart rate variability as a prognostic tool in cardiology. A contribution to the problem from a theoretical point of view. *Circulation.* 90(2):1078–1082.

Murphy, D.A., Thompson, G.W., Ardell, J.L., et al. (2000). The heart reinnervates after transplantation. *Ann Thorac Surg*; 69(6):1769-81.

Nathan C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature.* 420(6917):846-52.

O'Donnell A, Glasgow B. (2011). The autonomic nervous system. *The New Zealand Medical Student Journal* Number;13:11-3.

Olofsson, P.S., Rosas-Ballina, M., Levine, Y.A., Tracey, KJ. (2012). Rethinking inflammation: neural circuits in the regulation of immunity. *Immunol Rev.* 248(1):188-204.

O'Regan, C., Kenny, R. A., Cronin, H., Finucane, C., Kearney, P. M. (2015). Antidepressants strongly influence the relationship between depression and heart rate variability: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Psychological medicine*, 45(3), 623–636.

Pape, H., Kurtz, A., Silbernagl, S. (2019). *Physiologie.* 9. Auflage. Stuttgart: Thieme. S874-878.

- Pavlov, V.A., Tracey, K.J.. (2005). The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun.* 19(6):493-9.
- Pavlov, V.A., Wang, H., Czura, C.J., Friedman, S.G., Tracey, K.J. (2003). The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med.* 9(5-8):125-34.
- Pereira, M.R., Leite, P.E. (2016). The Involvement of Parasympathetic and Sympathetic Nerve in the Inflammatory Reflex. *J Cell Physiol.* 231(9):1862-9.
- Perlman, S., Dandekar, A. A. (2005). Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat. Rev. Immunol.* 5, 917–927.
- Pongratz, G., Straub, R.H. (2014). The sympathetic nervous response in inflammation. *Arthritis Res Ther* 16, 504.
- Pongratz, G., Straub, R. H. (2023). Chronic effects of the sympathetic nervous system in inflammatory models. *Neuroimmunomodulation*, 10.1159/000530969. Advance online publication.
- Porges, S.W. (2007). The polyvagal perspective. *Biological psychology*, 74(2), 116-143.
- Porzionato, A., Macchi, V., De Caro, R., Di Giulio, C. (2013). Inflammatory and immunomodulatory mechanisms in the carotid body. *Respir Physiol Neurobiol* 187: 31–40.
- Porzionato, A., Emmi, A., Stocco, E., et al. (2020). The potential role of the carotid body in COVID-19. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 319(4), L620–L626.
- Puelles, V.G. et al. (2020). Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.*
- Qin, C. et al. (2020). Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* ciaa248.
- Rajendra, A.U., Paul, K., Kannathal, N., Lim, C.M., Suri, J.S. (2006). Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput.*;44(12):1031-51.
- Ransohoff, R.M., Cardona, A.E. (2010). The myeloid cells of the central nervous system parenchyma. *Nature.* 468(7321):253-62.
- Repressé, X., Vieillard-Baron, A. (2017). Right heart function during acute respiratory distress syndrome. *Ann. Transl. Med.* 5, 295–295.
- Richardson, S. et al. (2020). Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *J. Am. Med. Assoc.* 323, 2052–2059.
- Rosas-Ballina, M., Ochani, M., Parrish, W.R., Ochani, K., Harris, Y.T., Huston, J.M., et al. (2008). Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 105(31):11008-13.
- Rosas-Ballina M., Olofsson, P.S., Ochani, M., Valdes-Ferrer, S.I., Levine, Y.A., Reardon, C., et al. (2011). Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science.* 334(6052):98-101.
- Rosenblum, M., Frühwirth, M., Moser, M., Pikovsky, A. (2019). Dynamical disentanglement in an analysis of oscillatory systems: an application to respiratory sinus arrhythmia. *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*, 377(2160), 20190045.
- Rotenberg, S., McGrath, J. J. (2016). Inter-relation between autonomic and HPA axis activity in children and adolescents. *Biological psychology*, 117, 16–25.

Scala, I., Rizzo, P. A., Bellavia, S., Brunetti, V., Colò, F., Broccolini, A., Della Marca, G., Calabresi, P., Luigetti, M., Frisullo, G. (2022). Autonomic Dysfunction during Acute SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *Journal of clinical medicine*, 11(13), 3883.

Schroeder, E. B., Liao, D., Chambless, L. E., Prineas, R. J., Evans, G. W., Heiss, G. (2003). Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 42(6), 1106–1111.

Schutz, S.G. (1996). Homeostasis, Humpty Dumpty, and integrative biology. *News Physiol Sci* 11: 238-246.

Shaffer, F., Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in public health*, 5, 258.

Shaffer, F., McCraty, R., Zerr, C.L. (2014). A healthy heart is not a metronome: An integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol*;5:1040

Shi, S. et al. (2020). Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*.

Shields, R. W. (1993). Functional Anatomy of the Autonomic Nervous System. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 10(1), 2–13.

Silverthorn, D.U. (2009). *Physiologie*, 4, München; Boston; San Francisco; Harlow; Don Mills; Sydney; Mexico City; Madrid; Amsterdam, Pearson Education Deutschland GmbH, S288-292, S540-546.

Singer, D.H., Martin, G.J., Magid, N., et al. (1988). Low heart rate variability and sudden cardiac death. *J Electrocardiol.* ;21 Suppl:S46-55

Smolen, A.J. (1988). Morphology of synapses in the autonomic nervous system. *J Electron Microscop Tech.* 10(2):187-204.

Spudich, S., Avindra, N. (2022). Nervous system consequences of COVID-19. *Science* 375,267-269.

Sternberg, E.M. (2006). Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol.* 6(4):318-28.

Sztajzel, J. (2004). Heart rate variability: A noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med. Wkly.* 134, 514–522.

Tan, L. et al. (2020). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct. Target Ther.* 5, 33.

Tavazzi, G. et al. (2020). Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur. J. Heart Fail.* 22, 911–915.

Taylor, J. A., Myers, C. W., Halliwill, J. R., Seidel, H., and Eckberg, D. L. (2001). Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 280, H2804–H2814.

Taylor, J.A., Carr, D.L., Myers, C.W., Eckberg, D.L. (1998). Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation* 98:547–55.

Thayer, J.F., Hansen, A.L., Saus-Rose, E., Johnsen, B.H. (2009). Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Ann Behav Med*;37(2):141-53.

Tokgozoglu, S.L., Batur, M.K, Topcuoglu, M.A., Saribas, O., Kes, S., Oto, A. (1999). Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke*;30:1307

Topçu, Ç., Frühwirth, M., Moser, M., Rosenblum, M., Pikovsky, A. (2018). Disentangling respiratory sinus arrhythmia in heart rate variability records. *Physiological measurement*, 39(5), 054002.

Tracey, K.J. (2002). The inflammatory reflex. *Nature*. 420(6917):853-9.

Tracey, K.J. (2009). Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol*. 9(6):418-28.

Ulloa L. (2005). The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway. *Nat Rev Drug Discov*. 4(8):673-84.

Ulrich-Lai, H. (2009). Neural Regulation of Endocrine and Autonomic Stress Responses. *Nat Rev Neurosci*; 10(6): 397-409.

Ur, A., Verma, K. (2020). Cytokine Storm in COVID19: A Neural Hypothesis. *ACS chemical neuroscience*, 11(13), 1868–1870.

Vaillancourt, D.E., Newell, K.M. (2002). Changing complexity in human behavior and physiology through aging and disease. *Neurobiol Aging*. 23(1):1–11.

Varga, A. et al. (2020). Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet* 395, 1417–1418.

Verberne, A.J., Owens, N.C. (1998). Cortical modulation of the cardiovascular system. *Prog Neurobiol*;54:149–68

Verlinden, T.J.M., van Dijk, P., Hikspoors, J., Herrler, A., Lamers, W.H., Kohler, S.E. (2019). Innervation of the human spleen: A complete hilum-embedding approach. *Brain Behav Immun*. 77:92-100.

von Weyhern, C. H., Kaufmann, I., Neff, F., Kremer, M. (2020). Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. *Lancet (London, England)*, 395(10241), e109.

Wang, C.C., Prather, K.A., Sznitman, J., Jimenez, J.L., Lakdawala, S.S., Tufekci, Z., et al. (2021) Airborne transmission of respiratory viruses. *Science*. 2021;373(6558).

Wang, D. et al. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J. Am. Med. Assoc.* 323, 1061–1069.

Watkins, L.R., Goehler, L.E., Relton, J.K., Tartaglia, N., Silbert, L., Martin, D., et al. (1995). Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication. *Neurosci Lett*. 183(1-2):27-31.

Wehrwein, E. A., Orer, H.S., Barman, S.M. (2016). Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Comprehensive Physiology*, 1239-1278.

Wichmann, D. et al. (2020). Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann. Intern. Med.*

Williams, D. P., Koenig, J., Carnevali, L., Sgoifo, A., Jarczok, M. N., Sternberg, E. M., Thayer, J. F. (2019). Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. *Brain, Behavior, and Immunity*, 80, 219–226.

World Health Organization. (2023). Coronavirus disease (COVID-19) weekly epidemiological update and weekly operational update. [internet publication].

Yang, L., Liu, S., Liu, J., Zhang, Z., Wan, X., Huang, B., et al. (2020). COVID-19: immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 5(1):128.

Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Liu, H., Wu, Y., et al. (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*;8:475-81.

Young, F. L., Leicht, A. S. (2011). Short-term stability of resting heart rate variability: influence of position and gender. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 36(2), 210–218.

Zalewski, P., Słomko, J., Zawadka-Kunikowska, M. (2018). Autonomic dysfunction and chronic disease. *British Medical Bulletin*. doi:10.1093/bmb/ldy036

Zanin, A., Amah, G., Chakroun, S. et al. (2023). Parasympathetic autonomic dysfunction is more often evidenced than sympathetic autonomic dysfunction in fluctuating and polymorphic symptoms of "long-COVID" patients. *Sci Rep* 13, 8251.