

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



***Evaluation der Beeinflussung des autonomen Nervensystems
durch eine SARS-CoV-2 Infektion anhand moderner
EKG-Biosignalanalysen***

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Dominik Werner Naumann

aus
Frankfurt a.M.

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erster Gutachter: Prof. Dr. Konstantinos Rizas

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Sven Peterß

Dritter Gutachter: PD Dr. Peter Steinbigler

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.09.2024

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	5
Abstract (English)	6
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	9
1.1 SARS-CoV-2	9
1.1.1 Pathogenese	11
1.1.2 Kardiovaskuläre Komplikationen	14
1.2 Das autonome Nervensystem	15
1.2.1 Sympathikus, Parasympathikus und das kardiovaskuläre System	17
1.2.2 Implikationen bei COVID-19.....	19
1.3 EKG-Analysen zur Beurteilung der autonomen Funktion.....	21
1.3.1 Herzfrequenzvariabilität.....	21
1.3.2 Moderne autonome Funktionstestungen.....	23
2. Fragestellung	28
3. Material und Methoden	29
3.1 Patientenkollektiv	29
3.2 Datenerhebung.....	30
3.3 Primäre und sekundäre Endpunkte.....	32
3.4 Statistik.....	32
3.4.1 Fallzahlberechnung	32
3.4.2 Datenauswertung	33
4. Ergebnisse	34
4.1 Patientencharakteristika	34
4.2 Vergleich der autonomen Dysfunktion bei COVID-19 mit einer gematchten Bevölkerungsstichprobe	36
4.3 Spezifität der autonomen Dysfunktion einer SARS-CoV-2 Infektion.....	38
4.4 Korrelation von Klinik und autonomer Dysfunktion bei COVID-19	40
4.5 Korrelation der Parameter einer autonomen Dysfunktion mit der Viruslast	42
4.6 Autonome Dysfunktion in Abhängigkeit des Schweregrades von COVID-19	43
4.7 Subanalyse bei Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf	44
5. Diskussion	46
5.1 Limitationen	51
5.2 Ausblick	52
6. Schlussfolgerung	55

Literaturverzeichnis	56
Danksagung	72
Eidesstattliche Versicherung	73

Zusammenfassung

Hintergrund: Die COVID-19 Pandemie mit über 700 Millionen Erkrankten stellt seit 2019 eine große Herausforderung für das Gesundheitswesen dar. Frühere Studien konnten zeigen, dass es bei hospitalisierten COVID-19 Patienten vermehrt zu Arrhythmien sowie weiteren Symptomen eines dysfunktionalen autonomen Nervensystems kommt. Daher wurde eine SARS-CoV-2 spezifische autonome Dysfunktion postuliert. Eine solche autonome Dysfunktion kann durch die EKG-basierten Biosignale Periodic Repolarization Dynamics (PRD) und Dezelerationskapazität (DC) analysiert werden. Bislang ist unbekannt, ob bei COVID-19 Patienten ein signifikanter Anstieg des PRDs bzw. eine Reduktion der DC im Sinne einer autonomen Dysfunktion nachgewiesen werden kann. Zudem ist nicht erforscht, ob diese vegetativen Veränderungen tatsächlich virusspezifisch sind.

Methodik: Zur Beantwortung dieser Fragestellungen wurden Patienten ohne zugrundeliegende strukturelle Herzerkrankungen oder Vorerkrankungen mit erhöhter Aktivität des Immunsystems, die während der Delta-Welle (2021 – 2022) am LMU Klinikum behandelt wurden, eingeschlossen. Als gesunde Vergleichskohorte wurde ein gematchtes Subkollektiv der KORA-Studie gebildet. Zwei weitere Kohorten bestanden aus Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie sowie hospitalisierten Patienten ohne akute infektiologische Erkrankung. Die Biosignal-Parameter PRD und DC wurden aus klinischen EKGs berechnet. Zusätzlich wurden laborchemische Parameter (C-reaktives Protein, Procalcitonin, Interleukin-6, Leukozyten, Troponin-T, D-Dimer), die Symptomlast, der Sauerstoffbedarf, die Viruslast sowie radiologische Daten erhoben.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 30 Patienten (47% – 60% männlich) pro Kohorte eingeschlossen, die im Median 62,5 bis 67,6 Jahre alt waren. Die mediane Viruslast betrug 39.500.000 Kopien/ml, Troponin-T und D-Dimer waren in 23% bzw. 76% der COVID-19 Fälle erhöht. Im primären Endpunkt fand sich eine erhöhte PRD und verminderte DC (beide $p < 0,001$) im Vergleich zu einer gematchten Bevölkerungsstichprobe. Verglichen mit hospitalisierten Patienten mit Pneumonie und ohne akute Infektion konnte kein signifikanter Unterschied der PRD ($p = 0,47$) und DC ($p = 0,418$) bei COVID-19 nachgewiesen werden. In Subanalysen zeigte sich zudem eine signifikante Assoziation zwischen PRD und der Symptomlast sowie dem Sauerstoffbedarf.

Fazit: In dieser Arbeit konnte eine signifikante autonome Dysfunktion bei COVID-19 Patienten gezeigt werden. Zudem ließ sich in der hier erstmals durchgeführten Analyse von mild bis moderat erkrankten, hospitalisierten COVID-19 Patienten mit Pneumonie Patienten und einer hospitalisierten Kohorte ohne akute infektiologische Erkrankung nachweisen, dass diese autonome Dysfunktion nicht SARS-CoV-2 spezifisch, sondern am ehesten inflammationsassoziiert ist.

Abstract (English)

Background: The SARS-CoV-2 pandemic with over 700 million cases constitutes a huge burden on the health system in every country. Prior studies have shown that arrhythmias as well as further symptoms of a dysfunctional autonomic nervous system are common among hospitalized patients with COVID-19. As a result, the hypothesis of a virus-related autonomic dysfunction that may influence the course of the disease has been proposed. Modern ECG-based biosignals like Periodic Repolarization Dynamics (PRD) and Deceleration Capacity (DC) can display such an autonomic dysfunction. Therefore, the questions emerge whether an increased PRD or decreased DC can be measured in hospitalized COVID-19 patients and if so, whether these changes are specific for the SARS-CoV-2 virus.

Methods: To answer these questions 90 patients without structural heart disease or any prior disease causing an increased inflammatory state treated at LMU Hospital during the Delta wave (2021 – 2022) were included in this study. As a healthy control group a subpopulation matched for age and gender was drawn from the KORA study. Two further cohorts included patients with community-acquired pneumonia and hospitalized patients without acute infectious disease. PRD and DC parameters were calculated from clinical ECGs based on Frank-leads. Furthermore, laboratory values like C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6, leukocytes, Troponin-T and D-dimer as well as the patient's symptoms, need for oxygen supplementation, viral load and radiologic data were evaluated.

Results: A total of 30 patients (47 – 60% male) with a median age of 62,5 – 67,6 years were included in each cohort. The median viral load amounted to 39.500.000 copies/ml, the average CRB-65 score was 1. Troponin-T and D-dimer were increased in 23% and 76% in COVID-19 patients respectively. Concerning the primary endpoint, a significant increase in PRD and decrease in DC (both $p < 0,001$) could be measured compared to healthy controls. In contrast, when compared to hospitalized patients with pneumonia or without acute infectious disease no significant difference was observed in both PRD ($p = 0,47$) and DC ($p = 0,418$). Subanalyses showed a significant association between PRD and the presence of symptoms as well as the need for oxygen supplementation.

Conclusion: In this research a significant autonomic dysfunction in patients with COVID-19 could be demonstrated. Furthermore, this study is the first to compare hospitalized patients with mild to moderate COVID-19 to patients with a community-acquired pneumonia as well as a hospitalized control group without acute inflammatory disease and to show that the autonomic dysfunction observed is not SARS-CoV-2 specific but rather mediated by inflammation in general.

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 – WHO SCHWEREGRADE EINER COVID-19 ERKRANKUNG	11
TABELLE 2 – PATIENTENCHARAKTERISTIKA	35
TABELLE 3 - VERGLEICH VON COVID-19 UND EINER GEMATCHTEN BEVÖLKERUNGSTICHPROBE	37
TABELLE 4 – MODERNE BIOSIGNALANALYSEN.....	38
TABELLE 5 - PARAMETER DER HERZFREQUENZVARIABILITÄT.....	39
TABELLE 6 – KORRELATION VON PRD & DC MIT KLINISCHEN PARAMETERN	40

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 - MECHANISMUS DER PATHOGENESE VON COVID-19.....	12
ABBILDUNG 2 - MECHANISMUS DES ZYTOKINSTURMES.....	13
ABBILDUNG 3 - AUFBAU DES VEGETATIVEN NERVENSYSTEMS.....	16
ABBILDUNG 4 - AUTONOME INNERVATION AM HERZEN.....	18
ABBILDUNG 5 - PRSA TECHNIK	26
ABBILDUNG 6 - BERECHNUNG DER PRD AUS DEN FRANK-ABLEITUNGEN.....	27
ABBILDUNG 7 - SUBGRUPPENANALYSE ANHAND KLINISCHER PARAMETER	41
ABBILDUNG 8 - PRD & DC IN ABHÄNGIGKEIT DER VIRUSLAST	42
ABBILDUNG 9 - PRD & DC IN ABHÄNGIGKEIT DER ERKRANKUNGSSCHWERE.....	43
ABBILDUNG 10 - PRD & DC IN ABHÄNGIGKEIT DES ALTERS.....	44
ABBILDUNG 11 - PRD & DC BEI ERHÖHTEM RISIKO FÜR EINEN SCHWEREN VERLAUF	45

Abkürzungsverzeichnis

ACE-2	Angiotensin-Converting Enzyme 2
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
Art. Hypertonie	Arterielle Hypertonie
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CRB-65	Score zur Abschätzung des Schweregrades von Pneumonien
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DC	Dezelerationskapazität
EKG	Elektrokardiogramm
HF	High Frequency
HRCT	High-Resolution Computed Tomography
HRV	Herzfrequenzvariabilität
IL-6	Interleukin-6
LF	Low Frequency
N.	Nervus
NIV	Nicht-invasive Beatmung
NN-Intervall	Normal-zu-Normalintervall
NT-proBNP	N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCT	Procalcitonin
PRD	Periodic Repolarization Dynamics
PRSA	Phase-Rectified-Signal-Averaging
RMSSD	Root of the Mean Squared Differences of Successive Normal-to-Normal Intervals
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SDNN	Standard Deviation of the Normal-to-Normal Interval
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
ULF	Ultra-Low Frequency
VLF	Very Low Frequency
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

Seit Ende 2019 wird das Gesundheitssystem durch ein zuvor unbekanntes Virus namens SARS-CoV-2 an seine Grenzen gebracht. Dieses verbreitete sich rasch weltweit und verursachte so die dritte Pandemie des 21. Jahrhunderts mit bisher über 600 Millionen Erkrankten und mehreren Millionen Toten.¹ Es hat sich gezeigt, dass vor allem Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen ein erhöhtes Risiko für einen schweren oder tödlichen Verlauf der Erkrankung haben.² Gleichzeitig kommt es bei COVID-19 neben den typischen Symptomen einer oberen Atemwegsinfektion oder Lungenentzündung vielfach zu kardialen Manifestationen wie Herzrhythmusstörungen und Myokardinfarkten, wobei der Mechanismus hiervon nicht abschließend geklärt ist.³ In verschiedenen klinischen Studien ergab sich der Verdacht, dass es im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion zu einer Dysregulation des autonomen Nervensystems komme, was wiederum den Verlauf der Erkrankung beeinflussen könne.^{4,5} Mittels spezieller Elektrokardiogramme ist es möglich, den Einfluss von Parasympathikus und Sympathikus auf das Herz zu objektivieren und gleichzeitig daraus das Risiko maligner Herzrhythmusstörungen und einer erhöhten Mortalität vorherzusagen.⁶ Bisher gibt es jedoch keine differenzierte Analyse des spezifischen Einflusses einer SARS-CoV-2 Infektion auf das autonome Nervensystem am Herz. Somit stellt sich die Frage, ob man mittels des Verfahrens der EKG basierten Risikostratifizierung bei Patienten mit COVID-19 im Gegensatz zu einer gesunden Bevölkerungsstichprobe eine vermehrte, pathologische Beeinflussung der autonomen kardialen Innervation nachvollziehen kann und ob diese auch im Vergleich mit hospitalisierten, infektionsfreien Patienten sowie solchen mit ambulant erworbener Pneumonie signifikant bleibt.

1.1 SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 ist ein Virus aus der Familie der Coronaviren, die zumeist für klassische Erkältungserkrankungen aber auch schwere Pneumonien, wie sie eher bei Kindern und älteren oder immunsupprimierten Patienten auftreten, bekannt sind.^{7,8} Nachdem im Dezember 2019 eine auffällige Häufung von Pneumonien unklaren Erregers in der chinesischen Stadt Wuhan bekannt wurde, konnte schlussendlich ein SARS-ähnliches Betacoronavirus als Erreger identifiziert werden, das SARS-CoV-2 genannt wurde.⁹ Coronaviren sind einzelsträngige RNA-Viren, deren Name von ihrem einer Krone ähnelnden Bild unter dem Elektronenmikroskop stammt.¹⁰ Grundsätzlich unterteilt man Coronaviren in vier Genera (alpha bis delta), wobei nach heutigen Erkenntnissen lediglich Alpha- und Betacoronaviren humanpathogen sind.¹¹

Der natürliche Wirt insbesondere der SARS-Coronaviren ist eine Fledermauspopulation in China.¹² Auf Grund ihrer Fähigkeit, einzelne Nukleotidsequenzen im Virusgenom rekombinieren zu können, kommt es immer wieder zu einer Übertragung von Coronaviren zwischen unterschiedlichen Spezies.¹³ So entstand durch die Übertragung vom Tier auf den Menschen die Epidemie mit SARS-CoV 2002 und der MERS-CoV Ausbruch 2012.^{14,15} Auch bei dem aktuellen Virus ließ sich eine rasche Ausbreitung zunächst in Asien und dann weltweit im Sinne einer Pandemie beobachten.⁹ Seit Beginn dieser sind durch Basenaustausche im Genom mehrere Virusvarianten entstanden, die mit unterschiedlichen Eigenschaften einhergehen.⁷ Die WHO teilt diese in Variants of Interest (VOI) sowie Variants of Concern (VOC) ein, wobei letztere mit einer erhöhten Übertragbarkeit, erhöhten Virulenz oder einer reduzierten Effektivität von Vakzinen oder medikamentöse Therapieoptionen assoziiert sind.¹⁶ Als solche sind bis heute fünf Varianten aufgeführt, die mit alpha, beta, gamma, delta und omicron bezeichnet werden.¹⁶

Typischerweise werden Coronaviren als Tröpfcheninfektion führend über Aerosole übertragen.¹⁷ Zu den klassischen Symptomen einer COVID-19 Erkrankung zählen Husten, Schnupfen, Fieber und Störungen des Geruchs- oder Geschmackssinnes.⁷ Wie Menni et al. zeigen konnten, ist die klinische Präsentation einer SARS-CoV-2 Infektion allerdings abhängig von den einzelnen Virusvarianten, so dass sich Art und Schwere der Symptome über den bisherigen Verlauf der Pandemie verändert haben.¹⁸ In Deutschland ließ sich eine Hospitalisierungsrate von kumulativ ca. 10% beobachten, wobei rund 33% der hospitalisierten Patienten eine intensivmedizinische Behandlung benötigten.¹⁹ Über alle Patientengruppen hinweg sind ungefähr 21-26% der im Krankenhaus behandelten COVID-19 Patienten verstorben, wobei die Spanne von 5% bei den unter 60-jährigen bis 40% bei den über 80-jährigen Patienten reicht.^{19,20} Betrachtet man die gesamte Population ergibt sich so eine Letalität, die abhängig von der Art der Berechnung zwischen 1% und 6% und bei über 80-jährigen Patienten sogar bei 10-30% liegt.⁷ Neben Alter, männlichem Geschlecht, Nikotinkonsum und Adipositas haben sich eine Vielzahl weiterer Vorerkrankungen wie beispielsweise eine koronare Herzerkrankung oder Kardiomyopathie als Risikofaktor für einen schweren Verlauf erwiesen.^{21,22} Wie in Tabelle 1 dargestellt, hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Abschätzung des Schweregrades einer COVID-19 Erkrankung einen Score entwickelt, der Patienten nach dem Vorhandensein von Symptomen sowie dem Sauerstoffbedarf im Rahmen der Infektion in drei Gruppen einteilt.²³

Schweregrad	Beschreibung	Score
<i>Keine Infektion</i>	Negativer Test	0
<i>Milder Verlauf</i>	Asymptomatisch	1
	Symptomatisch, selbstversorgend	2
	Symptomatisch, benötigt Unterstützung	3
<i>Moderater Verlauf</i>	Hospitalisiert ohne Sauerstoffbedarf, ggf. nur isoliert	4
	Sauerstoff via Maske oder Nasensonde	5
<i>Schwerer Verlauf</i>	Sauerstoff via High-Flow oder NIV	6
	Intubiert, Horovitz Quotient >150	7
	Intubiert, Horovitz Quotient <150 o. Vasopressoren	8
	Intubiert, Vasopressoren und ECMO und/oder Dialyse	9
<i>Tödlicher Verlauf</i>	Tod	10

Tabelle 1 – WHO Schweregrade einer COVID-19 Erkrankung

1.1.1 Pathogenese

Das Genom eines Coronavirus beinhaltet den Code für zwei Arten von Proteinen, die für die Pathogenese von Relevanz sind. Neben den für die Virusreplikation notwendigen Proteinen sind das die vier Strukturproteine, die sich größtenteils in der das Nucleosid umhüllenden Membran befinden.⁸ Hierbei ist neben dem E- und M-Protein vor allem das Spike (S) Protein von Bedeutung. Dieses besteht aus zwei Einheiten, von der die eine an den Rezeptor der Wirtszelle bindet und die andere anschließend die Fusion der Virusmit der Zellmembran initiiert.⁸ Als Wirtszellenrezeptor dient SARS-CoV-2 das transmembranöse ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) Enzym, das vor allem im Nasenepithel und in den oberen Atemwegen exprimiert wird.^{24,25} Studien haben gezeigt, dass eine COVID-19 Erkrankung eine Herabregulation des ACE2 auf Epithelzellen in der Lunge verursacht, was eine Verstärkung der pulmonalen Erkrankung bedingen könnte, da ACE2 grundsätzlich vor einem ARDS schützt.^{26,27} Wie in Abbildung 1 dargestellt, kommt es nach Andocken der rezeptorbindenden Domäne an ACE2 zur Aktivierung einer membranständigen Protease, die den nun geformten Proteinkomplex spaltet und somit die Membranfusion initiiert.^{28,29} Anschließend wird die Virusreplikation in der Wirtszelle mit konsekutiver Freisetzung der Virionen forciert, was schlussendlich zum lytischen, programmierten Zelltod führt.^{30,31}

Durch diesen Zelltod kommt es zur Freisetzung zelleigener (damage-associated molecular patterns (DAMPs)) sowie virusspezifischer (pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)) Strukturen, die letztlich eine Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine und Chemokine durch benachbarte Zellen verursacht, was nach aktuellem Stand der Forschung Makrophagen, Monozyten und T-Zellen anzieht, nicht jedoch Neutrophile.^{32,33,34} Im Regelfall werden die infizierten Zellen somit durch virusspezifische T-Zellen eliminiert. Alveoläre Makrophagen phagozytieren zudem an neutralisierende Antikörper gebundene Viren und befallene Zellen, so dass durch diese zwei Prozesse ein Ende der Infektion und somit auch ein Ende der Immunantwort herbeigeführt wird.³⁵

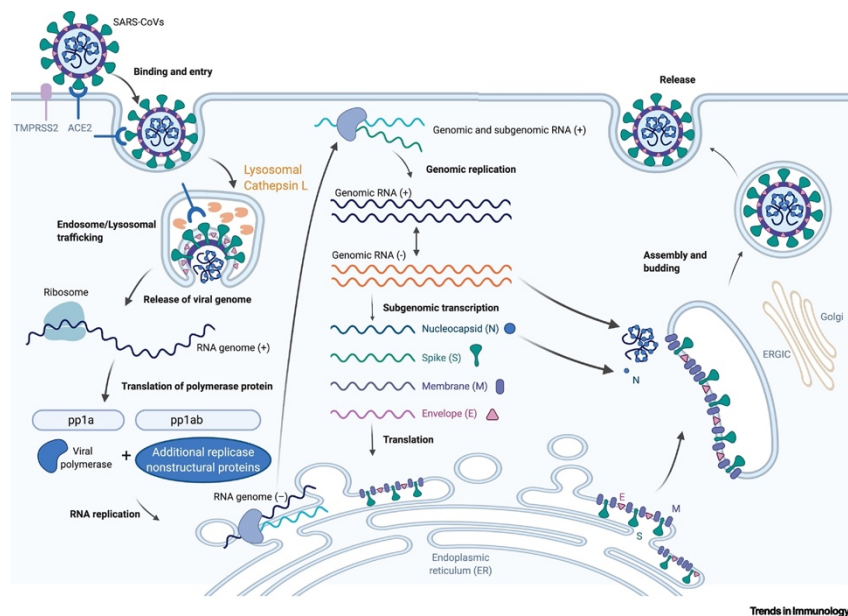


Abbildung 1 - Mechanismus der Pathogenese von COVID-19

TMPRSS2 = Transmembran Serinprotease 2, ACE2 = Angiotensin Converting Enzyme 2, pp1 = Protein-Phosphatase 1, RNA = Ribonukleinsäure³⁶

Das klassische klinische Bild einer SARS-CoV-2 Pneumonie verläuft bisherigen Erkenntnissen nach in drei Phasen.³⁷ In der ersten Phase befindet sich das Virus führend im Nasopharynx und führt zumeist für wenige Tage zu einer asymptomatischen Infektion, gegebenenfalls auch zu Fieber und trockenem Husten. Falls der Erreger in die unteren Atemwege gelangt, in deren Typ-2 Pneumozyten analog zur Nasenschleimhaut eine hohe ACE2 Dichte vorhanden ist, kann er dort die typische Atemwegserkrankung inklusive Hypoxämie auslösen.³² Sollte es nicht wie zuvor beschrieben zu einem Abklingen der Immunantwort nach erfolgreicher Viruselimination kommen, wird die dritte Phase der Infektion erreicht.³⁸

Hierbei führt 8-15 Tage nach Infektionsbeginn eine überschießende angeborene Immunantwort, ausgedrückt durch eine ausgeprägte Aktivität neutrophiler Granulozyten, zusammen mit einer dysfunktionalen adaptiven Immunantwort vor allem der direkt infizierten T-Zellen in der Lunge zu einer massiven Zytokinfreisetzung, in dessen Folge es zu einem ARDS kommen kann.^{39,40,41} Diese Sepsis-ähnliche Hyperinflammation, wie sie in Abbildung 2 dargestellt wird, mit unkontrollierter Virusvermehrung und konsekutiver Lymphopenie im peripheren Blut verursacht durch das Absterben von Zellen und Gewebe sowie Desquamation, die Bildung hyaliner Membranen und eine Kapillarleck bedingte alveoläre Ödembildung einen alveolären Schaden, der weitaus größer ist als der Schaden durch die Virusinfektion selbst.^{40,42} Über die lokalen Folgen hinaus kann der Zytokinsturm in einen septischen Schock, in Veränderungen des Gerinnungssystems und ein konsekutives Multiorganversagen münden.^{41,43} Es wird postuliert, dass es dabei auch zu selbst erhaltenden Zytokin-Kreisläufen kommt, was in eine unkontrollierte Immunantwort mündet.⁴⁴ Die klinische Relevanz dieses Zytokinsturmes wird jedoch kontrovers diskutiert, da, wie Leisman et al. Darlegen, bei Patienten ohne SARS-CoV-2 Infektion aber mit Sepsis oder ARDS teils deutlich höhere Spiegel an Zytokinen gemessen wurden.⁴⁵ Hierbei ist aber zu beachten ist, dass es sich grundsätzlich um eine unterschiedliche Zytokinqualität und -zusammensetzung handelt. Somit tragen zur dritten Phase des Krankheitsbildes a.e. eine Kombination aus Hyperinflammation, viralen Schädigungen, Endovaskulitis und Lymphodepletion bei.⁴⁶ Die genauen pathophysiologischen Mechanismen sind derzeit Teil intensiver Forschung.

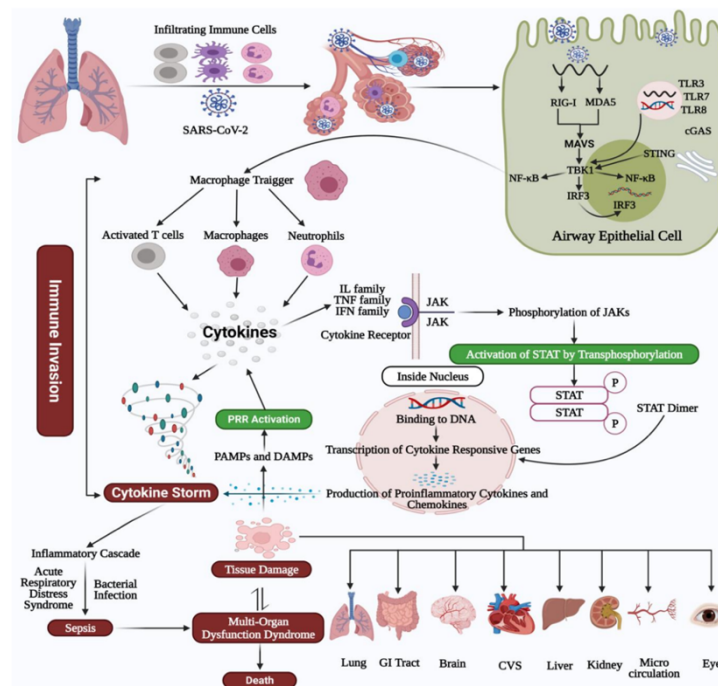


Abbildung 2 - Mechanismus des Zytokinsturmes

IL = Interleukin, TNF = Tumornekrosefaktor, IFN = Interferon, JAK = Januskinase, STAT = Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription, P = Phosphat, CVS = Kardiovaskuläres System⁴⁷

Neben den oberen Atemwegen gibt es weitere Gewebe wie zum Beispiel das Myokard oder Endothelzellen, die über eine hohe ACE2 Expression verfügen, was die Möglichkeit nahe legt, dass auch diese Organe durch SARS-CoV-2 infiltriert werden können.^{48,49} Diese These stützend zeigten Puelles et al., dass bei an COVID-19 erkrankten Patienten das Virus neben den Atemwegen in diversen anderen Organen inklusive des Herzens nachgewiesen werden konnte.⁵⁰

1.1.2 Kardiovaskuläre Komplikationen

Der direkte Nachweis von SARS-CoV-2 im Myokard wird derzeit jedoch wissenschaftlich kontrovers diskutiert.^{51,52,53} Klar ist hingegen, dass es im Rahmen von COVID-19 zu einer kardialen Beteiligung kommen kann, die sich teils sogar ohne vorhandene pulmonale Symptome manifestiert.^{9,54} Shi et al. konnten im Frühjahr 2020 zeigen, dass sich bei rund einem Fünftel der hospitalisierten Patienten eine myokardiale Schädigung nachweisen ließ und diese zusätzlich mit einer vermehrten Notwendigkeit einer Beatmung verglichen zu Patienten ohne kardiale Beteiligung einherging.⁵⁵ Laborchemisch fand sich ebenfalls der Nachweis einer kardialen Schädigung bei 7-17% der hospitalisierten Patienten und sogar bei 22-31% der Patienten auf Intensivstation.^{41,56} Dieser Anstieg von NT-proBNP und Troponin korreliert ebenfalls in multiplen Studien mit einer erhöhten Mortalität.⁵⁷ Die häufigste klinische Manifestation einer kardialen Beteiligung der Erkrankung ist die akute Herzinsuffizienz.⁵⁶ Daneben stellen Arrhythmien mit einer Prävalenz von 17% unter den hospitalisierten Patienten und bis zu 44% bei den Intensivpatienten die zweithäufigste Präsentation dar.⁵⁸ Studien legen nahe, dass dies nicht nur Sinustachykardien und Bradykardien sind, sondern auch das Auftreten maligner Herzrhythmusstörungen erhöht ist.⁵⁹

Die pathophysiologische Grundlage dieser kardialen Beteiligung ist Stand aktueller Forschung. Es ist bekannt, dass Kardiomyozyten und Perizyten des Herzens ACE2 sowie die membranständige Protease TMPRSS2 exprimieren, die, wie in Abbildung 1 dargestellt, den Eintritt von SARS-CoV-2 in die Wirtszelle vermitteln.^{48,60} Robinson et al. konnten zeigen, dass diese Proteine zudem mit steigendem Alter vermehrt exprimiert werden, was die erhöhte Mortalität einer COVID-19 Erkrankung bei älteren Patienten mitbedingen könnte.⁶¹ Zudem ließ sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine gesteigerte Expression von ACE2 auf der Zelloberfläche von Perizyten nachweisen, wodurch ein erhöhtes Risiko eines schweren COVID-19 Verlaufs bei diesem Patientenkollektiv verursacht sein könnte.⁶⁰ Es wird postuliert, dass eine Virusinfiltration der Perizyten eine Dysfunktion des Endothels mit Folgen für das mikrozirkulatorische System verursacht, was sich in einer Erhöhung der Creatinkinase laborchemisch darstellen ließe.⁶⁰

Über die direkte Virus-vermittelte kardiale Schädigung hinaus könnte ACE-2 auch eine indirekte Rolle spielen, da dieses, wie in im vorherigen Abschnitt beschrieben, im Rahmen der SARS-CoV-2 Infektion herunterreguliert wird, was im Mausmodell zu der Entwicklung einer linksventrikulären Dysfunktion geführt hat.^{62,63}

Neben der Hypothese einer direkten Virusinfiltration wird postuliert, dass der im Rahmen der Infektion entstehende Zytokinsturm eine fulminante Myokarditis auslösen kann.⁶⁴ Eine von La et al. durchgeführte Arbeit unterstützt diese These, da sich eine zeitliche Kongruenz des Anstiegs der Zytokine mit dem kardialer Biomarker darstellen ließ.⁶⁵ Bereits bei einer Influenza-Pneumonie kam der Verdacht auf, dass die durch die Infektion ausgelöste Zytokinfreisetzung eine kardiale Schädigung verursacht, die a.e. durch einen gesteigerten myokardialen Sauerstoffbedarf hervorgerufen wird.⁶⁶ Gleichzeitig konnte bereits in früheren Arbeiten gezeigt werden, dass inflammatorische Zytokine mittels einer strukturellen oder elektrischen Remodellierung des Herzens direkte proarrhythmogene Effekte haben.⁶⁷ Eine andere Theorie besagt, dass die gesteigerte Aktivität des Immunsystems die Produktion von Autoantikörpern gegen LDL hervorrufen könnte, was zu einem Progress der Atherosklerose und einer Destabilisierung bereits vorhandener intravaskulärer Plaque führt.^{68,69}

Eine weitere diskutierte Genese der kardiovaskulären Manifestation einer SARS-CoV-2 Infektion stellt die COVID-19 assoziierte Hyperkoagulabilität dar.⁷⁰ Zhou et al. konnten zeigen, dass ein erhöhter D-Dimer Wert bei einer Odds Ratio von 18,4 mit einer deutlich erhöhten Mortalität einherging.⁵⁶ Ob und inwiefern diese am ehesten disseminierte intravasale Koagulopathie eine direkte kardiale Schädigung bedingt, ist jedoch derzeit noch Gegenstand der Forschung.⁷¹

1.2 Das autonome Nervensystem

Bereits im 2. Jahrhundert nach Christus kam die Idee eines unabhängigen Nervensystems auf, das die wichtigsten Körperfunktionen kontrolliert.⁷² Es dauerte aber bis 1898 bis dieses erstmals wissenschaftlich definiert wurde.⁷³ Das vegetative Nervensystem kontrolliert lebenswichtige Funktionen des Körpers und unterliegt im Gegensatz zum somatischen Nervensystem, das z.B. die motorischen Systeme steuert, keiner willkürlichen Kontrolle, weswegen es auch als autonomes Nervensystem bezeichnet wird. Das autonome Nervensystem besteht aus drei Komponenten, dem Sympathikus, Parasympathikus und dem enterischen Nervensystem des Darms und innerviert alle Organe bis auf die Skelettmuskulatur. Eine Besonderheit des autonomen Nervensystems ist, dass die Neuronen, die aus dem zentralen Nervensystem kommen, nicht direkt zum Zielorgan führen, sondern in Ganglien erneut umgeschaltet werden.

Aus diesem Grund lassen sich prä- und postganglionäre Neurone unterscheiden, die über den Neurotransmitter Acetylcholin miteinander kommunizieren. Die präganglionären Neurone befinden sich im Rückenmark sowie in Hirnnervenkernen. Während die Ganglien des Parasympathikus in der Regel in der Nähe der Endorgane liegen, sind die des Sympathikus, abgesehen von einzelnen unpaaren Ganglien in Bauchraum und Becken, in den parallel zum Rückenmark verlaufenden Grenzsträngen gebündelt. Als besonders relevant für diese Arbeit ist hier vor allem das Ganglion stellatum hervorzuheben, das, wie in Abbildung 3 dargestellt, im oberen Teil des thorakalen Grenzstranges liegt und Herz und Lunge versorgt. Bezogen auf den Parasympathikus lässt sich der N. vagus als wichtigster Nerv identifizieren, da er 75% aller parasympathischen Fasern bündelt und ebenfalls das Herz innerviert.^{74,75} Die postganglionären Neurone des Sympathikus vermitteln ihre Wirkung über Noradrenalin, das an Adrenorezeptoren der Effektorzellen bindet. Adrenorezeptoren lassen sich grundsätzlich in alpha und beta Rezeptoren unterteilen, die sich in ihrer Lokalisation und der spezifischen Wirksamkeit unterschiedlicher Katecholamine unterscheiden. Für die parasympathischen Effektorantworten sind muskarinische cholinerge Rezeptoren notwendig. Neben den Neurotransmittern werden häufig weitere Übertragungsstoffe im Rahmen der Signalkaskade freigesetzt, die als sog. Kotransmitter bezeichnet werden. Hierbei handelt es sich vor allem um Adenosintriphosphat (ATP), vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP), Neuropeptid Y und Stickstoffmonoxid (NO), die im Anschluss selbst auf die Endorgane wie z.B. auf Arteriolen wirken.^{76,77,78}

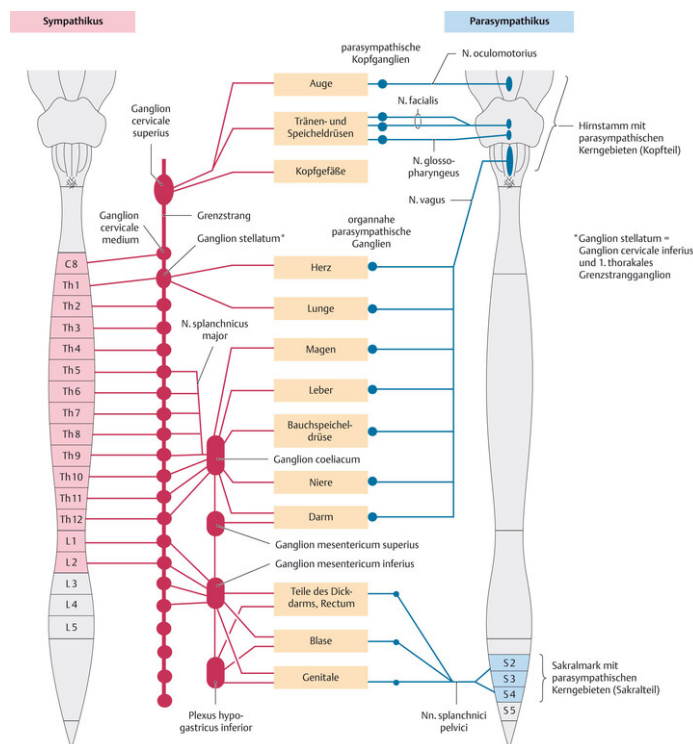


Abbildung 3 - Aufbau des vegetativen Nervensystems

Sympathikus und Parasympathikus beeinflussen nicht nur die Organfunktionen, sondern regulieren auch die Körpertemperatur, den Stoffwechsel und die Reproduktion und wirken dabei meist antagonistisch. Hervorzuheben ist dabei jedoch, dass die gegensätzliche Wirkung nicht durch Hemmung eines Systems entsteht, sondern immer durch eine Aktivierung und die damit verbundene Stimulation unterschiedlicher Rezeptoren. Die Wirkung des Sympathikus wird dabei häufig als „flight or fight“ Effekt im Sinne einer ergotropen Reaktion bezeichnet, während der Parasympathikus eher für „rest and digest“ steht. Es gibt jedoch auch Endorgane, an denen eine synergistische Wirkung erfolgt wie z.B. an den Geschlechtsorganen beim Geschlechtsakt. Eine Dysfunktion dieses lebensnotwendigen Nervensystems z.B. bedingt durch eine Modulation der Rezeptordichte kann zu einer Vielzahl an Erkrankungen führen. Zum Beispiel ist ein Versagen des Systems verantwortlich für eine orthostatische oder neurogene bzw. vasovagale Synkope, wohingegen eine Hyperaktivität zu kardialen Arrhythmien führen kann.^{80,81}

1.2.1 Sympathikus, Parasympathikus und das kardiovaskuläre System

Das Herz ist führend durch beta-adrenerge Rezeptoren innerviert, während an den Blutgefäßen zumeist alpha-1 und alpha-2 Rezeptoren zu finden sind. Durch Stimulation dieser alpha-Rezeptoren wird eine Konstriktion der Gefäße erreicht, die auch den benötigten Grundtonus der Gefäße im Ruhezustand kontrolliert. Im Gegensatz zum Herzen sind die Gefäße nicht von parasympathischen postganglionären Neuronen innerviert, so dass eine Abnahme des Gefäßtonus nur durch eine Herabregulation des Sympathikus oder aber eine Adrenalinausschüttung aus der Nebenniere mit Effekt an den beta-2 Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur erreicht werden kann.

Am Herzen findet die Einflussnahme des autonomen Nervensystems an Sinus- und AV-Knoten sowie am Vorhof- und Ventrikelmuskulatur statt. Dabei hat teilweise die gleiche Effektorzelle sowohl einen Kontakt zur sympathischen als auch zur parasympathischen postganglionären Synapse. Grundsätzlich wirken Parasympathikus und Sympathikus hierbei als Gegenspieler. Der Sympathikus löst über beta-1 Adrenorezeptoren eine Signalkaskade aus, die Calcium, Kalium und Chlorid Kanäle stimuliert und dadurch positiv chronotrop, inotrop, bathmotrop, dromotrop und lusitrop wirkt. Der Parasympathikus hingegen aktiviert Kaliumkanäle und erreicht so einen negativ chronotropen und dromotropen Effekt. Da die Ventrikel nicht parasympathisch innerviert sind, kann kein Einfluss auf die Inotropie des Herzens erfolgen. Die Nervenfasern des Sympathikus ziehen subepikardial entlang der Koronarvenen zu den Ventrikeln, während die des Parasympathikus mit dem N. vagus subendokardial bis zum Sulcus atrioventricularis verlaufen.⁸²

Pierpont et al. konnten bei Primaten einen Gradienten der sympathischen Innervation von Herzbasis zu Apex nachweisen.⁸³ Darüber hinaus lässt sich im Alter eine Zunahme der Noradrenalinausschüttung am Herzen bei gleichzeitiger Abnahme der muskarinergen Rezeptoren auf Vorhofebene beobachten, wodurch im Gegensatz zu jungen Erwachsenen der Sympathikus in der vegetativen Regulation überwiegt.⁷³ Abgesehen von dem direkten Effekt des autonomen Nervensystems auf die Kardiomyozyten bestehen präsynaptische Interaktionen, da Noradrenalin die Freisetzung von Acetylcholin in den Ganglien hemmt und vice versa.⁷⁹ Gesteuert werden diese Effekte durch das Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata im Hirnstamm.⁸¹ Zudem gibt es kardiovaskuläre Reflexe, die durch verschiedene Mechano- und Chemorezeptoren über afferente Nervenfasern zu den präganglionären Neuronen stimuliert werden.⁸⁴

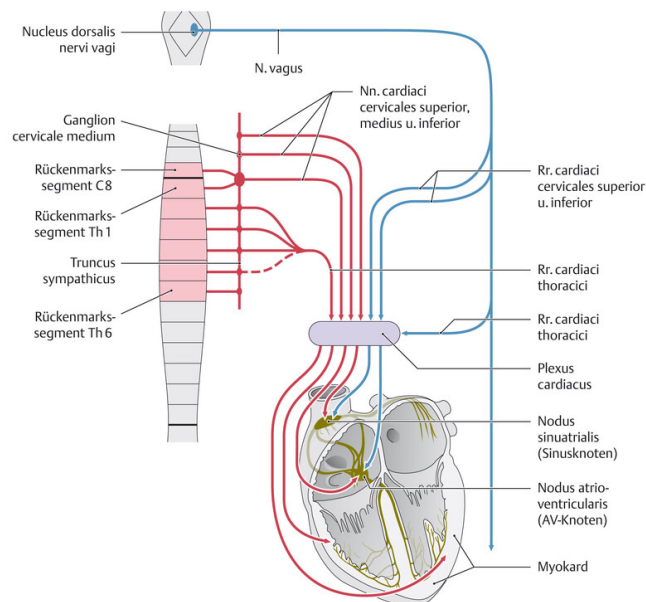


Abbildung 4 - Autonome Innervation am Herzen

C = Halswirbelkörper, Th = Brustwirbelkörper, Rr. = Rami⁷⁹

Neben dem Einfluss des autonomen Nervensystems auf das kardiovaskuläre System konnten verschiedene Arbeiten auch umgekehrt Veränderungen von Sympathikus und Parasympathikus durch kardiale Erkrankungen nachweisen. Im Rahmen der Herzinsuffizienz kommt es zunächst zu einer reaktiven Hochregulation des sympathischen Nervensystems mit dem Ziel, die Auswurfleistung des Herzens stabil zu halten.^{85,86} Dies wird vor allem durch die kardiale Dilatation bedingt, die von den Mechanorezeptoren des autonomen Nervensystems erkannt wird.⁸⁷ Dadurch entsteht über kardiovaskuläre Reflexe letztlich ein Teufelskreis, der durch einen überschießenden Sympathikotonus zu einer vermehrten Apoptose und einem Progress der Krankheit führt.^{88,89} Dieser wird zudem durch die Interaktion des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems weiter verstärkt.⁹⁰

Es wird zudem postuliert, dass eine chronische inflammatorische Reaktion sowohl von der Erkrankung selbst als auch von der Hochregulation des autonomen Nervensystems ausgeht, die wiederum eine erhöhte sympathische Aktivität zur Folge hat.^{91,92,93} Darüber hinaus könnte die Katecholamin-bedingte erhöhte Inotropie und Chronotropie das Risiko für Arrhythmien erhöhen.^{90,94} Des Weiteren ließ sich nachweisen, dass es im Krankheitsverlauf zu einer Reduktion der adrenergen Rezeptordichte und einer Veränderung der Rezeptorbestandteile kommt, was zum Progress der kardialen Funktionseinschränkung beiträgt.⁸⁴ Neben der Herzinsuffizienz stellt die arterielle Hypertonie ein Beispiel für die gegenseitige Beeinflussung des autonomen Nervensystems und kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Hierbei wird postuliert, dass die Barorezeptor-induzierte Überaktivität des autonomen Nervensystems zu einer diastolischen Dysfunktion führt.⁹⁵ Eine andere Arbeit konnte nachweisen, dass Patienten mit einem reduzierten vagalen Tonus ein erhöhtes Risiko für einen kardiovaskulären Tod aufwiesen.⁹⁶ Auch bei der ischämischen Kardiomyopathie spielt das autonome Nervensystem in der Pathogenese eine entscheidende Rolle, da der Sympathikotonus einen erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch zur Folge hat, was bei Arteriosklerose zu einer Minderversorgung der Kardiomyozyten führt.⁹⁷ Eine erhöhte oder prolongierte Exposition des Myokards zu Katecholaminen kann zudem zu einer Kardiotoxizität führen und eine Katecholamin-induzierte Kardiomyopathie auslösen.^{98,99}

1.2.2 Implikationen bei COVID-19

Die im Rahmen einer Infektion häufig ausgelöste erhöhte Sympathikusaktivität verursacht eine Tachykardie, Hypertonie sowie einen vermehrten Lymphfluss und eine Energiefreisetzung z.B. durch Lipolyse oder Gluconeogenese, um eine adäquate Immunantwort zu ermöglichen.¹⁰⁰ Anschließend führt eine Stimulation des Parasympathikus zu einem anti-inflammatorischen Reflex.^{101,102} Hierdurch werden Immunzellen kontrolliert und die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen reduziert.^{103–105} Zudem scheint der anti-inflammatorische Reflex wichtig zu sein, um einen ausgeprägten Gewebeschaden durch die Immunreaktion zu verhindern.^{106,107}

Klinische Studien haben den Verdacht einer autonomen Dysfunktion durch eine SARS-CoV-2 Infektion geäußert. Zwei frühe Studien fanden eine erhöhte Prävalenz von Synkopen bei Patienten mit SARS-CoV-2 Infektion, auch verglichen mit an Influenza erkrankten Patienten.^{108,109} Auf Grund dessen wurde die Hypothese geäußert, dass dies durch eine virusassoziierte Inflammation der Barorezeptoren bedingt sein könnte.¹¹⁰

Als weiteres Beispiel einer autonomen Dysfunktion konnte gezeigt werden, dass es bei einer COVID-19 Erkrankung zu einer „silent hypoxemia“ kommen kann, was eine niedrige arterielle Sauerstoffkonzentration ohne eine subjektive Dyspnoe beschreibt.¹¹¹ Als zugrundeliegende Genese dieses Phänomens wird eine Beeinflussung des autonomen Nervensystems am Glomus caroticum vermutet, das als Chemorezeptor die arterielle Sauerstoffkonzentration misst und eine hohe ACE-2 Expression aufweist.^{112,113} Milovanovic et al. zeigten an Hand unterschiedlicher Biomarker, dass es bei erkrankten Patienten signifikant häufiger zu einer autonomen Dysfunktion kam verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe.¹¹⁴ In einer weiteren Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Herzfrequenzvariabilität mit der Schwere von COVID-19 korreliert.⁵ Ende 2021 erschien zudem eine Arbeit, in der erst- und einmalig eine Korrelation zwischen reduzierter Dezelerationskapazität und dem Risiko, auf Grund einer SARS-CoV-2 Infektion ein ARDS zu entwickeln, bestand.¹¹⁵ Zudem ist die Mortalität und das Risiko eines schweren Verlaufes einer SARS-CoV-2 Infektion zum einen mit einem höheren Alter und zum anderen mit multiplen Vorerkrankungen wie koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz assoziiert. All dies geht ebenfalls mit einem erhöhten Sympathikotonus einher, so dass postuliert werden kann, dass ein dysfunktionales autonomes Nervensystem wiederum den schweren COVID-19 Verlauf begünstigt.^{116,117} Diese Hypothese wird durch diverse Arbeiten aus der Grundlagenforschung gestärkt. Brodde et al. konnten zum Beispiel zeigen, dass nicht nur mit dem Immunsystem assoziierte Organe sympathisch innerviert werden, sondern auch Lymphozyten selbst adrenerge Rezeptoren aufweisen.¹¹⁸ In einer weiteren Arbeit ließ sich zudem eine erhöhte Inflammation und T-Zellen Aktivität nach Sympathikusstimulation nachweisen, was die These unterstützt, dass das Zusammenspiel von erhöhtem Sympathikotonus und Inflammation einen relevanten Einfluss auf den Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion haben könnte.^{119,120} Einen ersten klinischen Hinweis für die Theorie, dass ein schwerer Verlauf mit Hyperinflammation durch das sympathische Nervensystem verstärkt werden könnte, bieten Studien, die das Ganglion stellatum im Grenzstrang blockierten und so eine deutliche Verbesserung der Symptomatik bei diesem Patientenkollektiv erreichen konnten.^{121,122} Abschließend kann noch angeführt werden, dass auch die Katecholamin-induzierte Takotsubo-Kardiomyopathie vermehrt bei COVID-19 Patienten nachgewiesen wurde, was auf einen erhöhten Sympathikotonus hinweisen könnte.¹²³

Wie im vorherigen Kapitel beschrieben, kommt es im Rahmen einer Herzinsuffizienz zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems, was konsekutiv eine Hemmung der Acetylcholinfreisetzung verursacht.^{124,125}

Der dadurch herabgesetzte Vagotonus könnte eine Reduktion des anti-inflammatorischen Reflexes verursachen und somit das erhöhte Risiko eines schweren Verlaufes mit Hyperinflammation, Zytokinsturm und Gewebeschäden bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen erklären.¹²⁶ Diese Hypothese wird durch Arbeiten aus der Grundlagenforschung unterstützt, die eine Reduktion proinflammatorischer Zytokine durch Vagusstimulation bei Herzinsuffizienzpatienten nachweisen konnten.¹²⁷

Neben dem direkten Zusammenspiel von Infektion und Sympathikus bzw. Parasympathikus wird ebenfalls eine indirekte Aktivierung des autonomen Nervensystems durch SARS-CoV-2 postuliert. Dies liegt an dem membranständigen ACE-2, das zum einen als Rezeptor zum Vireneintritt genutzt wird und gleichzeitig als Enzym die Funktion erfüllt, Angiotensin-II in Angiotensin zu konvertieren.^{128,129} Im Falle einer SARS-CoV-2 Infektion kommt es zu einer Reduktion von ACE-2 und somit zu einer erhöhten Konzentration an Angiotensin-II, was sowohl eine Inflammationsreaktion als auch einen erhöhten Sympathikotonus auslöst.^{26,130,131}

All diese Arbeiten stützen die Hypothese, dass es im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion zu einer autonomen Dysfunktion kommt. Allerdings konnten mehrere Arbeiten auch bei anderen Viruserkrankungen eine autonome Dysfunktion nachweisen, so dass kritisch hinterfragt werden muss, ob diese Veränderungen wirklich virusspezifisch sind.¹³²

1.3 EKG-Analysen zur Beurteilung der autonomen Funktion

Wie zuvor beschrieben, wird das Herz durch das vegetative Nervensystem innerviert und beeinflusst. Nachdem Wolf et al. bereits 1978 eine Assoziation zwischen Sinusarrhythmie und erhöhter Mortalität bei akutem Koronarsyndrom nachweisen konnten, stellte sich die Frage nach der Relevanz einer autonomen Dysfunktion am Herzen.¹³³ Da eine direkte Messung der autonomen Aktivität am Herzen, wenn überhaupt, nur mittels invasiver Verfahren möglich ist, bleibt nur die Option der indirekten Ableitung dieser Aktivität. Hierzu haben sich die Vitalparameter mit Blutdruck und Herzfrequenz sowie in neuerer Zeit auch EKG-basierte Biomarker etabliert, die im kommenden Abschnitt genauer charakterisiert werden sollen.

1.3.1 Herzfrequenzvariabilität

Die Herzfrequenz stellt einen der am meisten untersuchten Parameter zu Evaluation der kardialen autonomen Funktion dar. Grundsätzlich gilt der Sinusknoten als der Taktgeber des Herzens, der durch spontane Depolarisation eine intrinsische Herzfrequenz vorgibt, welche die Herzfrequenz ohne Einwirken von Sympathikus oder Parasympathikus darstellt.¹³⁴

Diese Herzfrequenz liegt bei ca. 100 Schlägen pro Minute, was bei den meisten Menschen jedoch nicht ihrer tatsächlichen Herzfrequenz entspricht, da diese von Sympathiko- und Parasympathikotonus bestimmt wird.¹³⁵ Um die Herzfrequenz zu bestimmen, kann der Abstand von R-Zacke zu R-Zacke (R-R Intervall) im EKG herangezogen werden.^{136,137} Auf dieser Grundlage wurden die ersten Studien zum Einfluss des autonomen Nervensystems durchgeführt, die zeigen konnten, dass eine erhöhte Herzfrequenz mit kardialen Erkrankungen und erhöhtem Risiko eines plötzlichen Herztodes korreliert.^{138,139} Im Rahmen weiterer Untersuchungen kam die Herzfrequenzvariabilität als ein neuer, genauerer Biomarker dazu.¹⁴⁰ Zur Evaluation der Herzfrequenzvariabilität gibt es verschiedene Methoden, die allesamt auf einer Zeitreihenanalyse des R-R Intervalls zweier QRS-Komplexe beruhen, die durch eine Sinusknotenaktivität entstanden sind. Dieses wird als Normal-zu-Normal-Intervall bezeichnet. Auf Grundlage dieses Intervalls lassen sich anschließend verschiedene statistische Untersuchungen durchführen, abhängig von der Länge der Untersuchungsdauer. Eine klassische Methode zur Analyse stellt die Standardabweichung der NN-Intervalle bei 24-Stunden Langzeit-EKG Messungen dar.¹⁴¹ Eine weitere Methode bietet die Standardabweichung des durchschnittlichen NN-Intervalls (SDNN), wofür 5-Minuten Abschnitte aus EKGs identifiziert und analysiert werden.¹⁴⁰ Neben den statistischen Auswertungen der direkten NN-Intervalle lassen sich auch die Unterschiede zwischen zwei NN-Intervallen analysieren, wie zum Beispiel mittels der Standardabweichung der Wurzel aus dem Quadrat des medianen Längenunterschieds zweier aufeinanderfolgender NN-Intervalle (RMSSD).¹⁴⁰ Diese stellt somit die Schlag-zu-Schlag Varianz der Herzfrequenz dar. Sowohl die SDNN als auch die RMSSD sind zeitbasierte Berechnungen. Darüber hinaus können frequenzbasierte Analysen durchgeführt werden, bei denen das R-R Intervall als Summe von Schwingungen unterschiedlicher Frequenz betrachtet und in vier Frequenzbereiche aufgeteilt wird. Hierbei wird zwischen einer hohen Frequenz (HF) 0,15 – 0,4 Hertz (Hz), einer niedrigen (LF) 0,04-0,15 Hz, sehr niedrigen (VLF) 0,003 – 0,04 Hz und ultra niedrigen (ULF) <0,003 Hz unterschieden.^{142,143} Veränderungen in diesen Frequenzbereichen korrelierten in klinischen Studien mit einer erhöhten Gesamtmortalität bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom.¹⁴⁴ Der Einfluss der beiden Komponenten des autonomen Nervensystems lässt sich bei den frequenzbasierten Parametern jedoch nicht klar definieren. Die aktuelle Studienlage sieht zwar den Parasympathikus als führenden Einflussnehmer auf die HF an, eine korrelierende Messgröße für die Beeinflussung durch den Sympathikus gibt es jedoch nicht.¹⁴⁵ Als Normwerte dieser Spektralanalysen werden für die LF 1170 +/- 416 ms² und für die HF 975 +/- 203 ms² angegeben. Das LF/HF Verhältnis sollte bei 1,5-2 liegen.¹⁴⁰

Bereits 1965 wurde die klinische Relevanz der Herzfrequenzvariabilität im Setting von fetalem Stress beschrieben.¹⁴⁶ Es dauerte jedoch weitere zwanzig Jahre bis dieser Marker wieder aufgegriffen wurde und nachgewiesen werden konnte, dass eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität nach akutem Koronarsyndrom korreliert.¹⁴⁷ Diese reduzierte Herzfrequenzvariabilität geht mit einer erhöhten Aktivität des Sympathikus oder einer verminderten Aktivität des Parasympathikus einher, eine Differenzierung der jeweiligen Veränderungen ist jedoch nicht möglich.¹⁴⁸ Gleichzeitig korreliert die Herzfrequenzvariabilität sehr gut mit dem Risiko für Arrhythmien und kardiovaskulärer Mortalität.¹⁴⁹ Ein Konsensus-Papier der europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Nordamerikanischen Gesellschaft für Schrittmacher und Elektrophysiologie hat bereits 1996 Empfehlungen bezüglich klinischer Cut-off Werte zur Evaluation eines erhöhten Risikoprofils anhand der HRV-Parameter ausgesprochen.¹⁴⁰ Diesen nach wie vor aktuellen Referenzwerten nach gelten bei der SDNN (Norm 141 +/- 39 ms) Werte unter 50 ms als hochgradig eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität und unter 100 ms als moderat eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität mit entsprechend erhöhtem kardiovaskulären Risiko. In Bezug auf den HRV-Index als Maß für die Variabilität über die gesamte Messdauer gelten Werte von unter 15 % als hochgradige und unter 20% als moderat eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität.¹⁴⁰ Als Normwert für den HRV-Index wird 37% (+/- 15%) angegeben. Eine reduzierte RMSSD geht mit einer Abnahme der Herzfrequenzvariabilität einher, wobei hier ein Normalwert von 27 ms (+/- 12 ms) angenommen wird.

Trotz aller positiver Studienergebnisse hat die Messung der Herzfrequenzvariabilität zwei relevante Nachteile. Zum einen ist eine prolongierte EKG-Aufzeichnung notwendig, da kürzere Zeiträume auf Grund einer Anfälligkeit für körperliche Aktivität und psychische Stimuli mit einer schlechteren Aussagekraft einhergehen.¹⁵⁰ Zum anderen lässt sich der Einfluss des Sympathikus nicht von dem des Parasympathikus an Hand der verwendeten Messparameter unterscheiden, da immer der autonome Tonus als Gesamtkonstrukt betrachtet wird. Auf Grund dessen wurden im zeitlichen Verlauf mehrere neue nicht-invasive Ansätze zur Beurteilung der autonomen Funktion am Herzen entwickelt.

1.3.2 Moderne autonome Funktionstestungen

Bei der Entwicklung der modernen autonomen Funktionstestungen galt das Interesse initial vor allem der T-Welle als Darstellung der Repolarisation im EKG, da die Repolarisation unter anderem aufgrund ihrer Dispersion als vulnerabel für Arrhythmien gilt.¹⁵¹ Die Dispersion der Repolarisation beruht darauf, dass verschiedene ventrikuläre Strukturen und Schichten ein unterschiedliches zeitliches Ende der Repolarisation haben.¹⁵¹

Diese Repolarisationsheterogenität entsteht durch unterschiedliche Repolarisationsströme auf Grund einer variablen Aktivierungszeit und Aktionspotentialdauer der Myozyten, was zu vielen kleinen Gradienten des Membranpotentials zwischen benachbarten Zellen führt.¹⁵² Hierbei wird zwischen einer zeitlichen und einer räumlichen Heterogenität unterschieden, wobei beide für die normale Herzleistung essentiell sind. Wie mehrere Studien gezeigt haben, können Veränderungen dieser Dispersion zu lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien führen.¹⁵³ Somit enthält die T-Welle prognostisch relevante Informationen über die Arrhythmogenität des Myokards. Einer der neuen Ansätze dieses in Wissen in auswertbare Biosignale umzusetzen beruht auf dem Konzept von Oszillationen bestimmter Wellenformen von Herzschlag zu Herzschlag, die durch Unterschiede des Aktionspotentials entstehen, und heißt Microvolt T-Wellen-Alternans.¹⁵⁴ Hierbei werden Veränderungen der T-Wellen Amplitude – Hochfrequenz-Oszillationen im Frequenzspektrum von 0,5 Hz – von Schlag zu Schlag gemessen und miteinander verglichen. Rosenbaum et al. konnten nachweisen, dass ein T-Wellen-Alternans mit einem erhöhten Risiko für maligne Arrhythmien verbunden ist.¹⁵⁵ Dieses Phänomen scheint durch das sympathische Nervensystem beeinflusst zu sein und könnte somit einen Marker des Sympathikotonus am Herzen darstellen.^{156,157,158}

Einen weiteren Ansatz stellt die von Schmidt et al. erstmalig gezeigte Herzfrequenz-turbulenz dar.^{159,160} Die Grundidee hinter diesem Konzept ist, dass es im Anschluss an ventrikuläre Extrasystolen zu Fluktuationen der Zykluslänge des Sinusrhythmus kommt. Hierbei kann zuerst eine Beschleunigung der Herzfrequenz, bezeichnet als Turbulence Onset, gefolgt von einer Verlangsamung, der Turbulence Slope, beobachtet werden.^{161,162} Der erste Teil ist a.e. bedingt durch die insuffiziente ventrikuläre Kontraktion im Rahmen der Extrasystole in Kombination mit der ihr folgenden kompensatorischen Pause, was eine Barorezeptor vermittelte Reduktion des Vagotonus zur Folge hat.^{163,164} Gleichzeitig stimuliert diese kurze Hypotonie den Sympathikus und verursacht so die Beschleunigung der Herzfrequenz.¹⁶⁵ Hierdurch wird sodann ein Vagusreiz ausgelöst, der im Anschluss den zweiten Teil der Herzfrequenz-turbulenz mit Reduktion von systolischem Blutdruck und Herzfrequenz unterhalb des normalen Niveaus zur Folge hat.¹⁶⁶ Dieses Konzept ließ sich in mehreren klinischen Untersuchungen nach iatrogenen Stimulation ventrikulärer Extrasystolen validieren.^{167,168} Disertoni et al. konnten in einer großen Metaanalyse zudem zeigen, dass eine reduzierte oder nicht vorhandene Herzfrequenz-turbulenz mit einem deutlich erhöhten Risiko für kardiovaskulären Tod und Arrhythmien einhergeht.¹⁶⁹

Als Weiterentwicklung der in Kapitel 1.3.1 beschriebenen Herzfrequenzvariabilität wurde die Dezelerationskapazität (DC) entwickelt. Dieses integrale Maß erlaubt eine Unterscheidung zwischen parasympathischer und sympathischer Aktivität am Herzen durch eine spezielle Signalverarbeitungstechnik, die zwischen beschleunigenden und dezierenden Anteilen der Herzfrequenz unterscheidet.¹⁷⁰ Hierzu haben Bauer et al. mit dem Phase-Rectified-Signal-Averaging (PRSA) eine Alternative zu der oben beschriebenen Spektralanalyse von Oszillationen entwickelt.^{171,172} Wie in Abbildung 7 dargestellt, werden dabei zunächst Ankerpunkte im Zeitstrahl, bestehend aus Veränderungen der T-Wellen Amplitude, anhand bestimmter Kriterien festgelegt. In einem zweiten Schritt wird eine Anzahl an Oszillationen bestimmt, die um den Ankerpunkt herum ein Fenster bildet. Diese unterschiedlichen Fenster werden im Anschluss übereinandergelegt und alle Komponenten, die nicht periodisch sind und somit in keinem Verhältnis zum Ankerpunkt stehen, wie z.B. Artefakte, herausgelöscht. Die verbleibenden Oszillationen werden gemittelt und in einer Kurve dargestellt. Auf Grundlage dieser Technik lässt sich die Dezelerationskapazität berechnen, indem als Ankerpunkte RR-Intervalle aus EKGs genommen werden, die 5% länger als das vorhergehende Intervall sind.¹⁷⁰ Hierbei wird die Fähigkeit des Herzens untersucht, den Herzrhythmus in einem Herzschlag zu Herzschlag Vergleich zu verlangsamen, was den Parasympathikotonus widerspiegelt. Rizas et al. konnte zeigen, dass zur Berechnung der DC auch kürzere EKG-Aufzeichnung von unter 30 Minuten ausreichen und die kardiovaskuläre Mortalität nach akutem Koronarsyndrom valide prädiktieren.¹⁷³ Dabei korrelierten Werte von $\leq 2,5$ ms mit einer erhöhten Mortalität, so dass sich dieser Wert als Cut-off etabliert hat. Weitere Studien untersuchten die Dezelerationskapazität als Screening Parameter für Hochrisikopatienten in der Notaufnahme oder zur Evaluation von Synkopen und konnten jeweils ebenfalls eine klare statistische Korrelation finden.^{174,175}

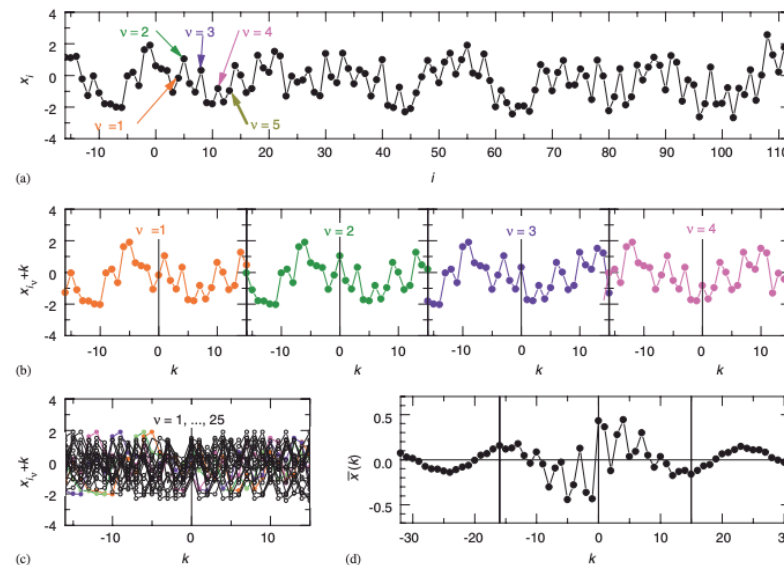


Abbildung 5 - PRSA Technik

Zu Beginn werden Ankerpunkte (v) nach zuvor festgelegten Kriterien ausgewählt (a). Anschließend werden Fenster von Oszillationen mit einer definierten Länge um jeden einzelnen Ankerpunkt (b) gebildet und übereinandergelegt (c). Nach Entfernen aller Artefakte werden die Mittelwerte dieser Oszillationen ermittelt und in einer Kurve aufgetragen, was die PRSA Kurve darstellt (d)¹⁷¹

Mit der Dezelerationskapazität besteht die Möglichkeit, den Einfluss des Parasympathikus auf das Herz zu charakterisieren. Zur Evaluation der sympathischen Aktivität gab es allerdings noch keinen adäquaten Parameter. Auf Grund der Tatsache, dass die Repolarisation am Herzen besonders anfällig für eine erhöhte sympathische Aktivität ist, wurde postuliert, dass sich während dieser die reine Aktivität des sympathischen Nervensystems am Herzen messen lässt. Auf Basis dessen wurde als Weiterentwicklung der zuvor beschriebenen T-Wellen Alternans ein neuer kardialer Biomarker namens Periodic Repolarization Dynamics (PRD) entwickelt.¹⁷⁶ Dieser beruht auf der Annahme, dass die sympathische Aktivität niederfrequenten Schwankungen unterliegt.^{177,178} Zur Berechnung der PRD wird ein Vektor-EKG benötigt. Das Vektor-EKG beruht auf dem Grundsatz, dass elektrische Dipole als Vektoren dargestellt werden.^{179,180} Wie vorherige Arbeiten belegt haben, können Stärke und Richtung der elektrischen Aktivität am Herzen mittels dieser adäquat abgeleitet werden.¹⁸¹ Die Vektoren können mit Hilfe der orthogonalen Frank-Ableitungen dargestellt werden, die die elektrische Herzaktivität in der X-, Y- und Z-Achse wiedergeben. Die Achsen stehen hierbei für die Frontal-, Sagittal- und Horizontalebene, was zusammen ein kartesisches Koordinatensystem bildet.¹⁸² Maheshwari et al. konnten neben anderen Gruppen zeigen, dass es aber auch möglich ist, Standard-EKGs in Vektorkardiogramme umzuwandeln.^{183,184}

Aus solchen Vektor-EKGs wird, wie in Abbildung 8 dargestellt, der Hauptvektor jeder T-Welle bestimmt, der die zeitliche und räumliche Information der ventrikulären Repolarisation enthält. Im Anschluss wird der Winkel zwischen zwei aufeinanderfolgenden Repolarisationsvektoren berechnet.¹⁸⁵ Diese Winkeländerungen werden auf einem Zeitstrahl aufgetragen und die Oszillationen der aufeinanderfolgenden Winkel mittels einer Wavelet-Analyse oder der PRSA-Technik analysiert.¹⁷¹ Das Maß dieses analysierten Zeitreihensignals stellt dann in Abhängigkeit der verwendeten Technik den PRD-Wert respektive in Grad (deg) oder Quadratgrad (deg²) dar, der durch Quantifizierung der Fläche unterhalb von 0,1 Hz entsteht.¹⁷⁶ Rizas et al. konnten beweisen, dass Maßnahmen wie eine Kipptischuntersuchung oder Sport, die zu einem erhöhten Sympathikotonus führen, auch einen Anstieg der PRD bedingten, während die Gabe von Betablockern diesen reduzierte.¹⁸⁶ In mehreren großen klinischen Studien zeigte sich, dass eine PRD $\geq 5,75$ deg² mit einem erhöhten kardiovaskulären Mortalitätsrisiko bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, nicht-ischämischer Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz einherging.^{176,187–190}

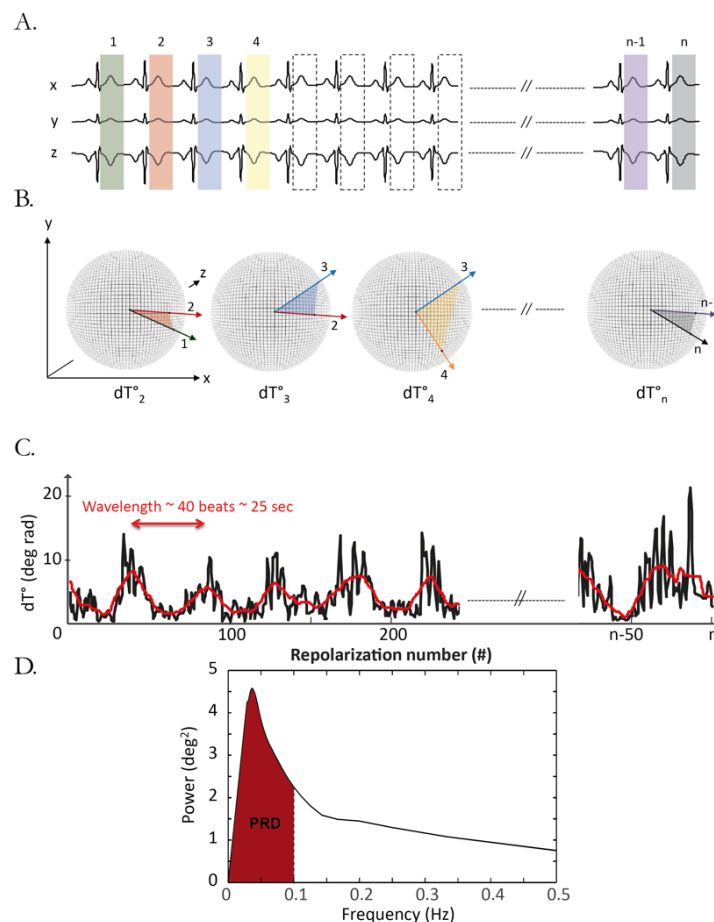


Abbildung 6 - Berechnung der PRD aus den Frank-Ableitungen

Zunächst werden in den aufgezeichneten Frank-Ableitungen die T-Wellen identifiziert (A). Im Anschluss wird der Hauptvektor einer jeden T-Welle bestimmt und der Winkel (dT°) aus zwei aufeinanderfolgenden Vektoren gebildet (B). Diese Winkeländerung lässt sich nun auf einer Zeitachse über die Anzahl der Herzschläge auftragen (C). Nach einer Wavelet-Analyse wird die Fläche unterhalb von 0,1 Hertz quantifiziert, was die PRD ergibt (D). Mit freundlicher Genehmigung von K. Rizas.

2. Fragestellung

Auf Basis der zuvor diskutierten Literatur ergeben sich zwei primäre Fragestellungen, die als Grundlage dieser Arbeit dienen. Die erste Frage, die im Rahmen dieser Arbeit beantwortet werden soll, ist, ob es bei COVID-19 Patienten im Vergleich zu einer gematchten, gesunden Bevölkerungsstichprobe zu einer autonomen Dysfunktion am Herzen kommt und ob sich diese in einer Reduktion des Parasympathikus oder Steigerung der sympathischen Aktivität äußert. Zum Zweiten soll geklärt werden, ob diese autonome Dysfunktion spezifisch für eine SARS-CoV-Infektion ist oder auch bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie oder Hospitalisierung ohne akute infektiologische Erkrankung nachgewiesen werden kann.

Des Weiteren soll in Subanalysen der COVID-19 Kohorte geklärt werden, ob spezifische klinische Parameter mit einer erhöhten PRD oder verminderten DC einhergehen und ob eine höhere Viruslast oder ein höherer WHO-COV-Schweregrad mit der kardialen autonomen Dysfunktion korreliert. Abschließend soll erörtert werden, ob es einen Unterschied in der Beeinflussung des autonomen Nervensystems bei Patienten gibt, die ein Risikoprofil für einen schweren Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion aufweisen.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Diese retrospektive Kohortenstudie wurde im Einklang mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und nach Genehmigung der lokalen Ethikkommission durchgeführt.

Zur Beantwortung der zuvor genannten Fragen wurden zunächst drei Kohorten mit hospitalisierten Patienten definiert: Patienten mit akuter SARS-CoV-2 Infektion, Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und solche ohne eine akute infektiologische Erkrankung. Als COVID-19 Erkrankung wurde für diese Arbeit ein positiver SARS-CoV-2 Nachweis mittels PCR-Test mit einer Kopienzahl von $>100.000/\text{ml}$ definiert. In die Gruppe von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie wurden solche mit radiologischem Nachweis einer akuten Pneumonie ohne vorherige Hospitalisierung von mehr als 48 Stunden oder innerhalb der letzten drei Monate eingeschlossen. In die dritte Gruppe ohne akute infektiologische Erkrankung wurden Patienten eingeschlossen, die auf Grund einer gastroenterologischen Erkrankung wie Leberzirrhose und Choledocholithiasis oder zur endoskopischen Verlaufskontrolle in stationärer Behandlung waren, bei denen jedoch laborchemisch kein Anstieg der Infektparameter beobachtet werden konnte. Für diese Arbeit wurden nur Patienten herangezogen, die aus klinischen Gründen ein auswertbares EKG bekommen haben und älter als 18 Jahre zum Zeitpunkt des Einschlusses waren. Nach der Datenerhebung wurde als eine nicht hospitalisierte Kontrollgruppe ohne akute Erkrankung auf Teilnehmer der KORA-Studie zurückgegriffen. Die KORA-Studie ist eine prospektive bevölkerungsbasierte Kohortenstudie im Raum Augsburg unter Führung des Helmholtz-Instituts.¹⁹¹ Seit 1984 werden regelmäßig repräsentative Querschnittsstudien zur Langzeitbeobachtung von Lungen- und Herz-Kreislaufkrankungen sowie deren Risikofaktoren und Lebensstilfaktoren durchgeführt. Die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen erfolgten an dem Kollektiv der Follow-Up Untersuchung KORA-F3 aus 2004 und 2005, im Rahmen derer bei 546 Probanden zwischen 55 und 80 Jahren ein Langzeit-EKG durchgeführt wurde. Aus der Gruppe dieser Probanden wurde eine 30 Personen umfassende gematchte Stichprobe ermittelt, die nach Alter und Geschlecht dem zuvor erhobenen COVID-19 Kollektiv entsprach.

Als Ausschlusskriterien galten neben strukturellen Herzerkrankungen eine Herzinsuffizienz oder ein chronisches Koronarsyndrom. Lediglich eine arterielle Hypertonie sowie ein paroxysmales aber zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht bestehendes Vorhofflimmern galten als hinnehmbare kardiovaskuläre Vorerkrankungen, da nach aktuellem Stand der Forschung bei paroxysmalem Vorhofflimmern lediglich direkt vor und während einer Episode eine autonome Dysfunktion nachweisbar ist, nicht jedoch danach bzw. mit einem gewissen zeitlichen Abstand.¹⁹² Ebenso wurden alle Patienten nach Schrittmacher- oder Defibrillator-Implantation von dieser Arbeit ausgeschlossen, da ein stimulierter Herzrhythmus die Aussagekraft der hier durchgeführten Analysen potentiell einschränkt. Neben den kardialen Ausschlusskriterien durfte keine relevante pulmonale Erkrankung zum Zeitpunkt der Datenerhebung bestehen. Darüber hinaus wurden alle Patienten mit einer aktiven Krebs- oder Autoimmunerkrankung oder einer anderen Krankheit, bei der entweder von einer kontinuierlichen pathologischen Funktion des autonomen Nervensystems oder einer dauerhaften Hochregulation des inflammatorischen Systems ausgegangen werden muss, ausgeschlossen.

3.2 Datenerhebung

In dieser Arbeit wurden mehrere Funktionsparameter des autonomen Nervensystems herangezogen. Die Berechnung dieser Werte erfolgte aus zuvor gewonnenen EKG-Daten. Zur Erhebung reproduzierbarer Elektrokardiogramme befanden sich die Patienten hierfür standardmäßig in liegender Position, ruhend aber wach und ohne weitere Störfaktoren. Aus diesen EKGs wurden zunächst zeit- und frequenzbasierte Berechnungen der Herzfrequenzvariabilität durchgeführt. Hierbei erfolgte aus den 30-minütigen EKGs die Bestimmung der zeitlichen Parameter Standardabweichung des Normal-zu-Normalintervalls, der quadratische Mittelwert der Differenz zweier aufeinanderfolgender Normal-zu-Normalintervalle und der Index der Herzfrequenzvariabilität. Des Weiteren wurden die vier in Kapitel 1.3.1 beschriebenen Frequenzbereiche sowie das LF/HF Verhältnis berechnet und miteinander verglichen. Zur Berechnung von PRD und DC wurden, sofern es sich um klassische 12-Kanal EKGs handelte, diese zunächst in die Frank-Ableitungen umgewandelt. Die Aufzeichnungen wurden im Anschluss ausgelesen und in das „waveform data base“ Format (WFDB) exportiert. In diesem Format besteht jeder Datensatz aus zwei Dateien, der Header-Datei mit den Signalinformationen und der Datendatei, die die Rohdaten enthält. Im weiteren Verlauf wurden die EKGs in einem mittels MATLAB im Rahmen vorheriger Arbeiten selbstständig geschriebenen Programm (SMARTLab Version 1.5.2) der AG Biosignals der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des LMU Klinikums ausgewertet.

Dieses beruht auf einem neuronalen Netzwerks namens ecgpuwave, das eine validierte Schlägererkennung sowie die Detektion von Beginn und Ende jeder T-Welle mittels unterschiedlicher Algorithmen wie dem Pan-Tompkins Algorithmus semiautomatisiert durchführen kann.¹⁹³ Wie bereits von Eick et al. gezeigt, ist hierdurch eine Analyse der Dezelerationskapazität basierend auf einer Methode zur Erkennung der R-Zacke möglich.^{194,195} Zudem erfolgte eine manuelle Überprüfung der gesamten Daten auf Artefakte und nicht auswertbare, schlechte Aufzeichnungsqualität, so dass am Ende ein bereinigter, auswertbarer Datensatz bestehend aus den drei Frank-Ableitungen vorlag. Abschließend wurden analog der in Kapitel 1.3.2 beschriebenen Methodik die Dezelerationskapazität und Periodic Repolarization Dynamics aus jedem Datensatz berechnet.

Zusätzlich zu den EKG-basierten Biosignalen wurden ebenfalls auf die im Rahmen des stationären Aufenthaltes erhobenen klinische Daten zurückgegriffen, welche aus dem klinischen Arbeitsplatzsystem gewonnen werden konnten. Neben den standardmäßigen Parametern wie Alter und Geschlecht wurden die Häufigkeit von Vorhofflimmern und arterieller Hypertonie als kardiovaskuläre Vorerkrankungen in allen Kohorten erfasst. Bei den an einer ambulant erworbenen Pneumonie oder COVID-19 erkrankten Patientenkollektiven erfolgte die Erhebung der Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie und das Vorhandensein von Symptomen. Zudem wurde die Anzahl an Tagen, die zwischen erstmaligem Auftreten der Symptomatik oder Erstdiagnose der Infektion und Aufzeichnung des zur Berechnung von PRD und DC herangezogenen Elektrokardiogramms lag, dokumentiert. Abschließend wurde das Vorhandensein von Diabetes mellitus, einer chronischen Lungenerkrankung, einer chronischen Leber- oder Niereninsuffizienz, Adipositas, einer Schwangerschaft, der Einnahme immunsupprimierender Medikation oder einer Krebserkrankung erfasst.

Bei an einer ambulant erworbenen Pneumonie erkrankten Patienten wurde als zusätzlicher Parameter der CRB-65 Score zur Bestimmung des Schweregrades der Infektion berechnet.¹⁹⁶ Als laborchemische Parameter wurden zum einen die Maximalwerte von Leukozyten, C-reaktivem Protein, Procalcitonin und Interleukin-6 erhoben. Spezifisch für COVID-19 Patienten wurde zudem die Höhe von Troponin und D-Dimer festgehalten. Darüber hinaus erfolgte in diesem Patientenkollektiv die Bestimmung der maximalen Viruslast als Kopienzahl pro Milliliter sowie das Vorhandensein einer pathologischen HR-Computertomographie der Lunge im Sinne eines radiologischen Nachweises einer COVID-19 Pneumonie.

Zum Vergleich mit einer nicht hospitalisierten Bevölkerungsstichprobe wurde auf ein gematchtes Vergleichskollektiv der KORA-F3 Untersuchung zurückgegriffen. Hierbei wurden nur Probanden, die ein Langzeit-EKG bekommen haben, nach Alter und Geschlecht mit dem COVID-19 Kollektiv gematched. PRD und DC wurden anschließend pseudonymisiert ausgewertet. Zur Evaluation der Charakteristika des gematchten Studienkollektivs wurde vom KORA-Studienzentrum ein Auswertedatensatz zur Verfügung gestellt.

3.3 Primäre und sekundäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt dieser Arbeit ist das Vorhandensein einer autonomen Dysfunktion repräsentiert durch pathologische Werte von PRD, DC sowie den HRV-Parametern bei einer COVID-19 Infektion. Als sekundäre Endpunkte wurden die Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie, das Vorhandensein von Symptomen, ein Anstieg von Troponin oder D-Dimer sowie der Nachweis eines pathologischen HRCT des Thorax festgelegt.

3.4 Statistik

3.4.1 Fallzahlberechnung

Die Formulierungen der Null- und Alternativhypothesen lauten:

H_0 : Eine COVID-Infektion hat keinen Einfluss auf die PRD

H_1 : Eine COVID-Infektion beeinflusst die PRD

Zur Berechnung der Fallzahl wurde angenommen, dass Patienten mit Pneumonie sowie solche ohne akute infektiologische Erkrankung eine normale autonome Funktion und daher normale PRD-Werte aufweisen. Als Referenzwerte für den PRD bei diesen Kohorten werden historische Daten aus der Kora-Studie angewendet (Mean PRD $3,3 \text{ deg}^2$, SD $1,8 \text{ deg}^2$, N = 505). Darüber hinaus wird angenommen, dass Patienten mit COVID-Infektion eine autonome Dysfunktion und daher erhöhte PRD-Werte aufweisen.¹⁹⁷ Es wird postuliert, dass bei Patienten mit einer COVID-Infektion ein mittlerer PRD-Wert von $\geq 4.0 \text{ deg}^2$ gemessen wird, was einer Effektstärke von 0,4 entspricht.¹⁹⁸ Unter diesen Annahmen sollten mindestens 30 Patienten pro Gruppe eingeschlossen werden, um mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ und einer Power von 90% die Nullhypothese verwerfen zu können.

3.4.2 Datenauswertung

Nach Erstellen der Datenbank mittels Microsoft Office Excel erfolgte die anschließende Datenauswertung mit der Statistiksoftware CRAN R, Version 4.1.3. Nominaldaten wurden als absolute Zahlen mit Prozentwerten dargestellt während kontinuierliche Daten mit dem Medianwert und den 25%- bzw. 75%-Interquartilabständen abgebildet wurden.

Zunächst ließ sich mittels eines Shapiro-Wilk-Testes nachweisen, dass die vorliegenden Daten nicht normalverteilt sind. Auf Grund dessen wurde auf den Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der Ergebnisse zwischen den drei Studienpopulationen zurückgegriffen. Der paarweise Vergleich dreier Gruppen ließ sich mit einem paarweisen Wilcoxon-Test adjustiert nach Bonferroni berechnen. Wurden lediglich zwei Gruppen miteinander verglichen, so erfolgte dies mit dem Mann-Whitney-U Test. Da in einer multivariaten linearen Regression das Regressionsmodell mit den unabhängigen Variablen Alter und Geschlecht und der PRD bzw. DC als abhängigen Variable in allen Kohorten nicht signifikant war, wurde auf die jeweilige Durchführung einer multivariaten linearen Regression bei den einzelnen Fragestellungen verzichtet. In allen Analysen wurden Unterschiede dann als statistisch signifikant gewertet, wenn der p-Wert unter 0,05 war.

Im Anschluss wurde die Korrelation zwischen Viruslast und PRD bzw. DC mittels der Spearman's Rank Korrelation untersucht. Für die weiterführenden Berechnungen der Korrelationskoeffizienten wurde bei Vergleich von Nominaldaten mit metrischen Daten der Eta-Koeffizient gebildet. Hierbei wurde ein Koeffizient von $\geq 0,3$ als starke Korrelation angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Als hospitalisiertes Kollektiv wurden insgesamt 90 Patienten eingeschlossen, die sich zu gleichen Teilen auf die Kohorten COVID-19, Pneumonie oder Hospitalisierung ohne akute infektiologische Erkrankung aufteilten. Im Median waren die Patienten mit Pneumonie 62,9 Jahre (53,8 – 78,9) alt, solche mit SARS-CoV-2 Infektion 67,7 Jahre (54,3 – 82,0) und Patienten ohne Infektion 62,5 Jahre (52,3 – 74,0) alt ($p = 0,54$). Auch bezogen auf die Verteilung von Männern und Frauen zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p = 0,56$). Ein geringer Anteil der Patienten litt an kardiovaskulären Vorerkrankungen, wobei mögliche Erkrankungen anhand der Ausschlusskriterien auf arterielle Hypertonie und paroxysmales Vorhofflimmern begrenzt wurden. Der Großteil der an SARS-CoV-2 oder Pneumonie Erkrankten war symptomatisch und auch der Sauerstoffbedarf unterschied sich statistisch nicht zwischen den beiden Gruppen. Zur Evaluation der Schwere einer Pneumonie wurde der CRB-65 Score errechnet, der im Median bei 1 lag, was einem mittleren Schweregrad mit Indikation zur stationären Behandlung entspricht. Die mediane maximale Viruslast einer SARS-CoV-2 Infektion betrug 39.500.000 Kopien/ml (12.175.000 – 48.000.000) und bei 63% der Patienten konnte in einer HRCT-Untersuchung der bildmorphologische Nachweis einer COVID-19 Erkrankung festgestellt werden.

Bei den laborchemischen Infektparametern gab es einen deutlichen Unterschied zwischen den an COVID-19 und ambulant erworbener Pneumonie erkrankten Patienten. Das CRP betrug im Median bei einer SARS-CoV-2 Infektion 5,45 mg/dl (2,38 – 7,28) und 14,4 mg/dl (9,80 – 21,20) im Rahmen einer Pneumonie ($p < 0,001$), das Interleukin 6 respektive 42,40 pg/ml (22,70 – 97,60) und 170,00 pg/ml (47,00 – 537,00) ($p = 0,002$). Ebenfalls war das Procalcitonin bei Pneumoniepatienten signifikant höher ($p < 0,001$). Lediglich in Bezug auf die Leukozyten fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Infektionsgruppen. Da in der dritten Kohorte Patienten mit einem Anstieg der laborchemischen Infektparameter ausgeschlossen wurden, werden diese hier nicht weiter aufgeführt. In Bezug auf die im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion erhobenen Parameter Troponin-T und D-Dimer imponierte bei letzterem ein erhöhter Wert in 76% der Fälle. Ein Anstieg des Herzmarkers ließ sich lediglich bei 23% der SARS-CoV-2 Infektionen nachweisen.

	COVID-19 (n = 30)	Pneumonie (n = 30)	Hospitalisierung (n = 30)	p-Wert
Alter (Jahre)	67,6 (54,3 - 82,0)	62,9 (53,8 - 78,9)	62,5 (52,3 - 74,0)	0,542
Geschlecht				0,562
<i>Männlich (n)</i>	18 (60%)	14 (47%)	17 (57%)	
<i>Weiblich (n)</i>	12 (40%)	16 (53%)	13 (43%)	
Kardiovaskuläre Vorerkrankung				
<i>Art. Hypertonie (n)</i>	12 (40%)	6 (20%)	7 (23%)	0,263
<i>Par. VHF (n)</i>	2 (7%)	5 (17%)	1 (3%)	0,171
Symptome (n)	21 (70%)	27 (90%)		0,055
Sauerstoffbedarf (n)	14 (47%)	11 (37%)		0,239
CRB-65 Score		1 (1-2)		
Viruslast (Kopien/ml)	39.500.000 (12.175.000 - 48.000.000)			
Pathologisches CT (n)	19 (63%)			
Laborwerte				
<i>CRP (mg/dl)</i>	5,45 (2,38 - 7,28)	14,40 (9,80 - 21,20)		<0,001*
<i>Procalcitonin (ng/ml)</i>	0,05 (0,00 - 0,20)	0,50 (0,20 - 1,40)		<0,001*
<i>Interleukin-6 (pg/ml)</i>	42,40 (22,70 - 97,60)	170,00 (47,00 - 537,00)		0,002*
<i>Leukozyten (G/l)</i>	6,43 (4,47 - 8,30)	10,60 (6,61 - 16,25)		0,051
hs-Troponin-T erhöht (n)	7 (23%)			
D-Dimere erhöht (n)	23 (76%)			

Tabelle 2 – Patientencharakteristika

Alle Werten werden als absolute Werte mit Prozentsatz oder als Median mit 25% und 75% Quartil dargestellt.
 Art. Hypertonie = Arterielle Hypertonie, Par. VHF = paroxysmales Vorhofflimmern, CRB-65 = Score zum Abschätzen der Schwere einer Pneumonie, CT = Computertomographie, CRP = C-reaktives Protein, * = $p < 0,05$

4.2 Vergleich der autonomen Dysfunktion bei COVID-19 mit einer gematchten Bevölkerungsstichprobe

In einer ersten Analyse wurden die Parameter einer autonomen Dysfunktion des COVID-19 Kollektivs mit denen einer nicht hospitalisierten Bevölkerungsstichprobe ohne akute Erkrankung verglichen. Hierzu wurde eine ebenfalls 30 Probanden umfassende Subgruppe des KORA-Kollektivs gebildet, die mit der COVID-19 Kohorte nach Alter und Geschlecht gematched war. Wie in Tabelle 3 dargestellt, war die KORA-Subgruppe im Median 65 Jahre (62,00 – 67,75) alt und 54% der Patienten waren Männer. Dies war entsprechend des Matchings mit den Charakteristika der COVID-19 Kohorte vergleichbar, so dass sich hier kein signifikanter Unterschied fand. Im KORA-Kollektiv war jedoch eine arterielle Hypertonie signifikant häufiger vorhanden ($p = 0,001$), beim paroxysmalen Vorhofflimmern ließ sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen herausarbeiten.

Bezogen auf die Biosignalanalysen fiel bei Patienten mit einer COVID-19 Erkrankung eine mediane PRD von $8,79 \text{ deg}^2$ (3,01 – 12,26) auf, was zum einen einem erhöhten Sympathikotonus entspricht und zum anderen über dem zuvor beschriebenen, klinisch relevantem Cut-off von $5,75 \text{ deg}^2$ liegt. Die Dezelerationskapazität betrug im Median 2,32 ms (1,66 – 4,09). Dies ist mit einer reduzierten Aktivität des Parasympathikus gleichzusetzen und liegt unter dem in Kapitel 1.3.2 erörtertem klinisch relevantem Cut-off Wert von 2,5 ms. Im Gegensatz hierzu betrug die PRD in der nicht hospitalisierten Bevölkerungsstichprobe $2,72 \text{ deg}^2$ (2,08 – 3,91) und die DC 6,27 ms (4,84 – 7,88). Im Vergleich der beiden Kohorten konnte ein signifikanter Unterschied in beiden Parametern (PRD & DC je $p < 0,001$) im Sinne einer deutlichen autonomen Dysfunktion bei COVID-19 Patienten nachgewiesen werden.

	COVID-19 (n = 30)	KORA-Kollektiv (n = 30)	p-Wert
Alter (Jahre)	67,6 (54,3 - 82,0)	65,00 (62,00 - 67,75)	0,469
Geschlecht			0,605
<i>Männlich (n)</i>	18 (60%)	16 (54%)	
<i>Weiblich (n)</i>	12 (40%)	14 (46%)	
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen			
<i>Art. Hypertonie (n)</i>	12 (40%)	20 (66%)	0,001*
<i>Par. VHF (n)</i>	2 (7%)	0 (0%)	0,157
EKG-Biosignale			
<i>PRD (deg²)</i>	8,79 (3,01 - 12,26)	2,72 (2,08 - 3,91)	<0,001*
<i>DC (ms)</i>	2,32 (1,66 - 4,09)	6,27 (4,84 - 7,88)	<0,001*

Tabelle 3 - Vergleich von COVID-19 und einer gematchten Bevölkerungsstichprobe

Alle Werte werden als absolute Zahlen mit Prozentsatz oder als Median mit 25% und 75% Quartil dargestellt. PRD = Periodic Repolarization Dynamics, DC = Dezelerationskapazität, Par. VHF = Paroxysmales Vorhofflimmern. * = statistisch signifikant ($p < 0,05$)

4.3 Spezifität der autonomen Dysfunktion einer SARS-CoV-2 Infektion

Nachdem bei Patienten mit einer COVID-19 Erkrankung eine autonome Dysfunktion am Herzen nachgewiesen werden konnte, stellt sich die Frage, ob diese Veränderungen SARS-CoV-2 spezifisch sind. In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der EKG-basierten Biosignalanalysen anhand der PRD und DC in den drei Kohorten von Patienten mit COVID-19, ambulant erworbener Pneumonie und Hospitalisierung ohne akute Infektion zusammengefasst. Die Daten wurden im Median sowohl bei den SARS-CoV-2 infizierten Patienten als auch bei solchen mit ambulant erworbener Pneumonie am zweiten Tag nach Nachweis der Erkrankung erhoben.

In der statistischen Analyse zeigt sich kein signifikanter Unterschied von PRD ($p = 0,412$) und DC ($p = 0,272$) zwischen den drei Gruppen. Auch im paarweisen Vergleich ließ sich bezüglich der Dezelerationskapazität kein signifikantes Ergebnis nachweisen (COVID-19 vs. Pneumonie $p = 0,49$ / COVID-19 vs. Kontrolle $p = 0,51$ / Pneumonie vs. Kontrolle $p = 1$). Ein ähnliches Bild ergibt sich bei der Periodic Repolarization Dynamics (COVID-19 vs. Pneumonie $p = 1$ / COVID-19 vs. Kontrolle $p = 1$ / Pneumonie vs. Kontrolle $p = 0,56$). Betrachtet man die zuvor erläuterten Cut-off Werte für eine kardiale autonome Dysfunktion, so ist die PRD bei COVID-19 und Pneumonie Patienten im Median über $5,75 \text{ deg}^2$, die DC nur bei COVID-19 im Median unter $2,5 \text{ ms}$.

	COVID-19	Pneumonie	Hospitalisierung	p-Wert
Erkrankungstag	2 (1 - 4)	2 (1 - 5)		NA
EKG-Biosignale				
PRD (deg^2)	8,79 (3,01 - 12,26)	6,39 (5,08 - 10,12)	5,13 (3,58 - 9,69)	0,412
DC (ms)	2,32 (1,66 - 4,09)	3,16 (1,96 - 5,88)	4,17 (1,63 - 6,89)	0,272

Tabelle 4 – Moderne Biosignalanalysen

Alle Werte werden als Median mit 25% und 75% Quartil dargestellt. PRD = Periodic Repolarization Dynamics, DC = Dezelerationskapazität

Neben der Dezelerationskapazität und der Periodic Repolarization Dynamics erfolgte zusätzlich die Bestimmung zeit- und frequenzbasierter Parameter zur Evaluation der Herzfrequenzvariabilität. Diese sind jeweils getrennt für die drei Kohorten in Tabelle 5 dargestellt. Hierbei lässt sich bei keinem der Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen finden. Trotz eines deutlichen numerischen Unterschiedes bei dem HRV-Index ist dieser auch in paarweisen Vergleichen nicht signifikant (COVID-19 vs. Kontrolle $p = 0,757$ / COVID-19 vs. Pneumonie $p = 0,891$). Das gleiche gilt im Vergleich von Patienten mit COVID-19 und der Kontrollgruppe für die beiden frequenzbasierten Werte HF ($p = 0,281$) sowie VLF ($p = 0,375$).

Vergleicht man die Ergebnisse mit den in Kapitel 1.3.1 beschriebenen Normwerten und klinischen Cut-offs, so sieht man, dass die SDNN in allen drei Gruppen hochgradig reduziert ist. Die RMSSD deutet ebenfalls eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität aller drei Kohorten an, der HRV-Index war unauffällig. Sowohl LF als auch HF sind in allen Kohorten deutlich reduziert, das LF/HF Verhältnis geringgradig erhöht.

Parameter	COVID-19	Pneumonie	Hospitalisierung	p-Wert
SDNN (ms)	44,41 (25,60 – 59,94)	47,22 (26,22 – 61,42)	39,22 (31,17 – 52,09)	0,899
RMSSD (ms)	15,98 (9,21 – 24,28)	20,58 (12,48 – 29,18)	15,92 (10,47 – 22,53)	0,336
HRV-Index	71,90 (63,04 – 82,29)	45,36 (28,04 – 63,68)	48,84 (33,72 – 67,63)	0,889
HF (ms²)	41,62 (11,71 – 94,16)	45,27 (23,66 – 196,86)	85,43 (20,69 – 194,11)	0,462
LF (ms⁵)	113,68 (42,79 – 307,23)	170,96 (42,61 – 634,11)	154,92 (55,88 – 443,57)	0,828
VLF (ms²)	325,18 (141,36 – 780,12)	345,43 (174,78 – 793,06)	503,39 (260,75 – 880,10)	0,661
ULF (ms²)	275,79 (123,01 – 876,28)	212,78 (93,26 – 678,95)	291,18 (92,85 – 728,58)	0,795
LF/HF (%)	3,50 (2,26 – 5,15)	2,16 (1,32 – 4,21)	2,72 (1,67 – 4,14)	0,097

Tabelle 5 - Parameter der Herzfrequenzvariabilität

Alle Werte werden als Median mit 25% und 75% Quartil dargestellt. SDNN = Standardabweichung d. Normal-zu-Normal Intervallen, RMSSD = quadratische Mittelwert der Differenz zweier aufeinanderfolgender Normal-zu-Normalintervalle, HRV = Herzfrequenzvariabilität, HF = High Frequency, LF = Low Frequency, VLF = Very low Frequency, ULF = ultra low Frequency

4.4 Korrelation von Klinik und autonomer Dysfunktion bei COVID-19

Nachdem die autonome Dysfunktion bei COVID-19 nicht SARS-CoV-2 spezifisch erscheint, stellt sich die Frage, ob es Faktoren im klinischen Verlauf der Infektion gibt, die mit einer pathologischen Aktivität des autonomen Nervensystems am Herzen einhergehen. Hierzu wurden unter Zuhilfenahme der erhobenen Parameter Sauerstoffbedarf, Symptomatik, pathologische Computertomographie des Thorax, Anstieg des D-Dimers sowie des Troponins zunächst Korrelationsanalysen durchgeführt. Wie in Tabelle 6 ersichtlich, besteht mit einem Eta-Koeffizienten von je 0,3 eine schwach signifikante Korrelation zwischen dem Sauerstoffbedarf sowie dem Auftreten von Symptomen und einer erhöhten PRD und somit einer pathologischen Aktivität des Sympathikus am Herzen bei einer COVID-19 Erkrankung.

	<i>Symptome</i>	<i>O₂-Bedarf</i>	<i>Path. CT</i>	<i>Troponin pos.</i>	<i>D-Dimer pos.</i>
PRD	0,3*	0,3*	0,1	0,1	0,1
DC	0,2	0,1	0,1	0,0	0,0

Tabelle 6 – Korrelation von PRD & DC mit klinischen Parametern

Eta-Koeffizient, PRD = Periodic Repolarization Dynamics, DC = Dezelerationskapazität, path. = pathologisch, CT = Computertomographie, pos. = positiv, * = signifikante Korrelation (Eta-Koeffizient $\geq 0,3$)

In einem zweiten Schritt wurden COVID-19 Patienten abhängig von dem Nachweis dieser klinischen Parameter in je zwei Subgruppen unterteilt. Im Anschluss erfolgte ein erneuter gruppenweiser Vergleich der modernen Biosignalparameter. Wie in Abbildung 7 dargestellt, findet sich hierbei jedoch bei keinem der klinischen Merkmale ein signifikanter Unterschied von PRD oder DC. Trotz des signifikanten Eta-Koeffizienten konnte auch in Bezug auf das Vorhandensein von Symptomen (PRD $p = 0,129$, DC $p = 0,154$) und die Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe (PRD $p = 0,170$, DC $p = 0,835$) keine vermehrte autonome Dysfunktion in den entsprechenden Gruppen nachgewiesen werden.

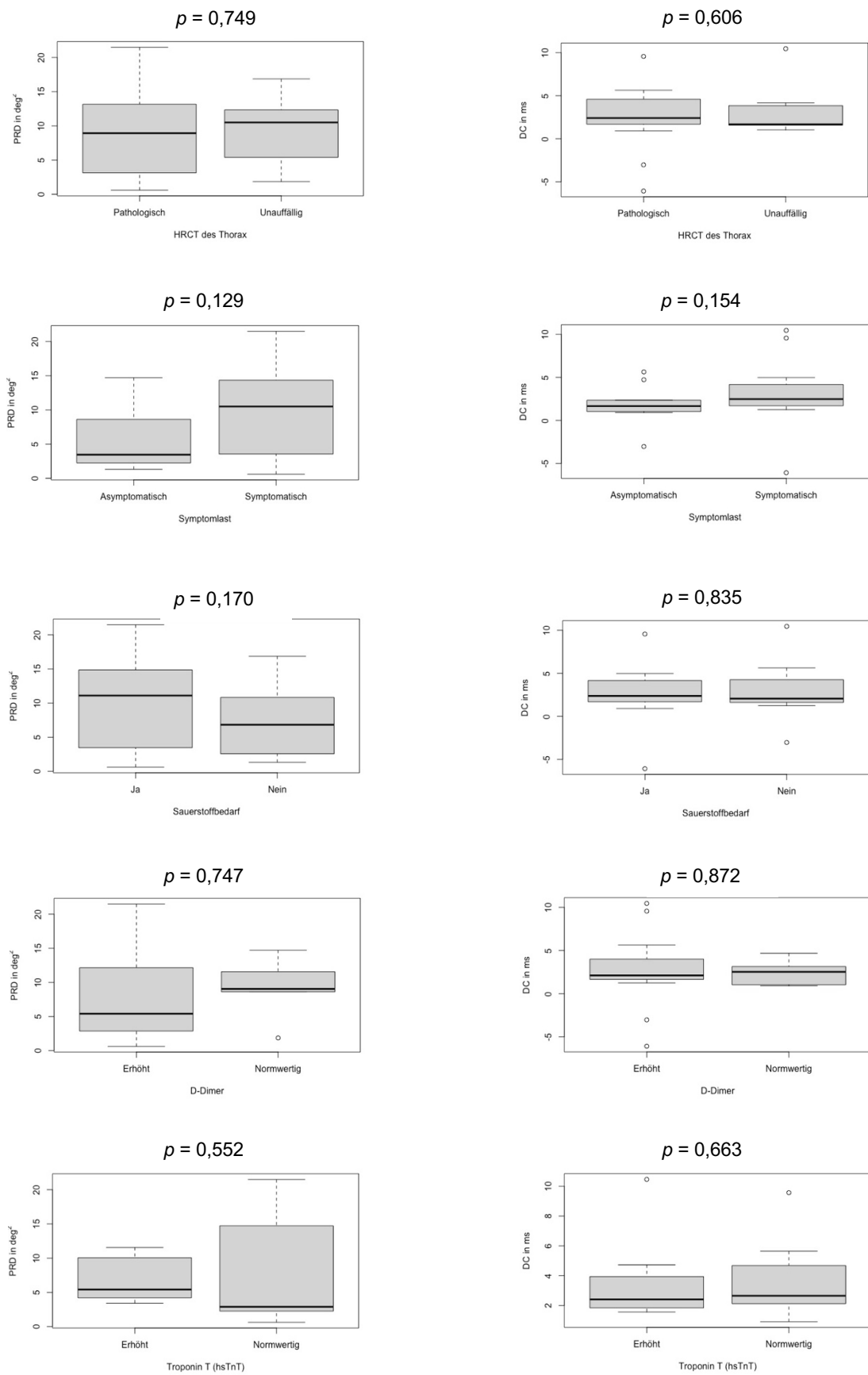


Abbildung 7 - Subgruppenanalyse anhand klinischer Parameter

Median mit 1. und 3. Quartil. PRD = Periodic Repolarization Dynamics in deg², DC = Dezelerationskapazität in ms, HRCT = High-Resolution Computertomographie

4.5 Korrelation der Parameter einer autonomen Dysfunktion mit der Viruslast

Neben der Frage nach beeinflussenden Faktoren des klinischen Verlaufs steht die Hypothese im Raum, dass die Veränderungen des autonomen Nervensystems bei an COVID-19 erkrankten Patienten mit einer höheren Viruslast stärker ausfallen als bei solchen mit einer niedrigeren Viruslast. Im Rahmen der Datenerhebung wurden bei einer kleineren Gruppe von Patienten Messungen von PRD und DC durchgeführt, bei denen sich schlussendlich eine Infektion mit einer maximalen Viruslast von <100.000 Kopien/ml ergab und die auf Grund dessen von der primären Analyse ausgeschlossen wurden. In der folgenden Subgruppenanalyse wurde jene nun mit dem zuvor beschriebenen Kollektiv verglichen.

In dem neu analysierten Patientenkollektiv mit niedriger Viruslast ergibt sich eine mediane Dezelerationskapazität von $4,49$ ms ($2,63 - 6,14$) sowie eine PRD von $4,45$ deg^2 ($1,99 - 9,25$). Hierbei lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppe finden, wobei der Unterschied in der Dezelerationskapazität ($p = 0,09$) nur knapp über dem Signifikanzniveau liegt. Auch nach Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen der Kopienzahl pro ml und den Biosignalanalysen findet sich weder für die PRD ($\rho = -0,07$, $p = 0,72$) noch die DC ($\rho = -0,21$, $p = 0,26$) eine starke Korrelation. Dies ist auch in Abbildung 8 ersichtlich, in der die Werte der PRD bzw. DC in Abhängigkeit der Viruslast aufgetragen sind. Die gleichen Werte wurden hierbei zur vereinfachten Übersicht farbkodiert zu einem Punkt zusammengefasst.

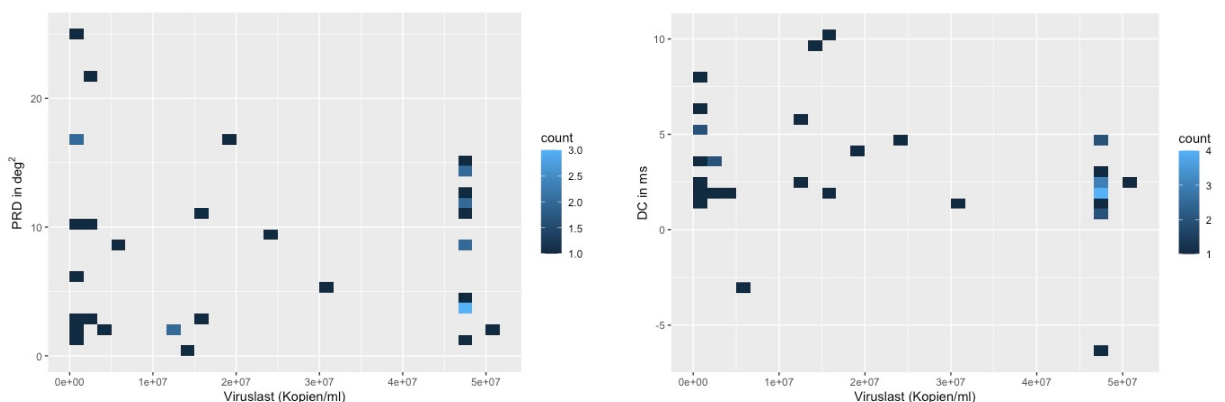


Abbildung 8 - PRD & DC in Abhängigkeit der Viruslast

Farbkodierung als Anzahl der gleichen Messwerte. PRD = Periodic Repolarization Dynamics in deg^2 , DC = Dezelerationskapazität in ms. Viruslast in Kopien pro Milliliter.

4.6 Autonome Dysfunktion in Abhängigkeit des Schweregrades von COVID-19

Neben der Viruslast werfen die in Kapitel 1.1 beschriebenen Schweregrade einer SARS-CoV-2 Infektion eine interessante Fragestellung auf, da es unklar ist, ob eine schwerere COVID-19 Erkrankung auch mit einer vermehrten autonomen Dysfunktion einhergeht. Nachdem in dieser Arbeit Patienten auf IMC- und Intensivstation ausgeschlossen wurden, wurde sich für eine Unterteilung des in Kapitel 4.5 beschriebenen Gesamtkollektives anhand des zuvor eingeführten WHO Scores entschieden. Hierbei wurden Patienten mit asymptomatischer oder lediglich leichtgradig symptomatischer Erkrankung mit solchen mit einem Score ≥ 3 verglichen.

Insgesamt fanden sich neun Patienten mit einer asymptomatischen SARS-CoV-2 Infektion. Bei 14 symptomatischen Patienten musste eine Sauerstoffgabe mittels Nasenbrille oder Maske erfolgen, 13 Patienten waren wegen ihrer COVID-19 Erkrankung hospitalisiert, benötigten jedoch keine supportive Sauerstofftherapie. In Abbildung 9 sind PRD und DC aufgeteilt nach den drei in diesem Kollektiv vorhandenen WHO Scores dargestellt. Interessant ist hierbei, dass die Dezelerationskapazität bei einem Score von eins im Median 1,67 ms (1,03 – 2,35) betrug, während sie bei einem Score von vier 2,65 ms (1,68 – 4,68) und von fünf 2,91 ms (2,28 – 4,43) aufwies und somit mit steigendem Punktwert zunahm, was einer progredienten Aktivität des Parasympathikus entspricht. Die PRD hingegen stieg erwartungsgemäß von 3,46 deg² (2,26 – 8,63) im Median in der niedrigsten auf 11,11 deg² (2,83 – 16,07) in der höchsten Gruppe an. Vergleicht man die Patienten mit einer milden Erkrankung mit denen mit einer moderaten Erkrankung (WHO Score ≥ 3), so verfehlt sowohl die PRD ($p = 0,24$) als auch die DC ($p = 0,08$) die Grenze statistischer Signifikanz, wenn zweitens auch knapp.

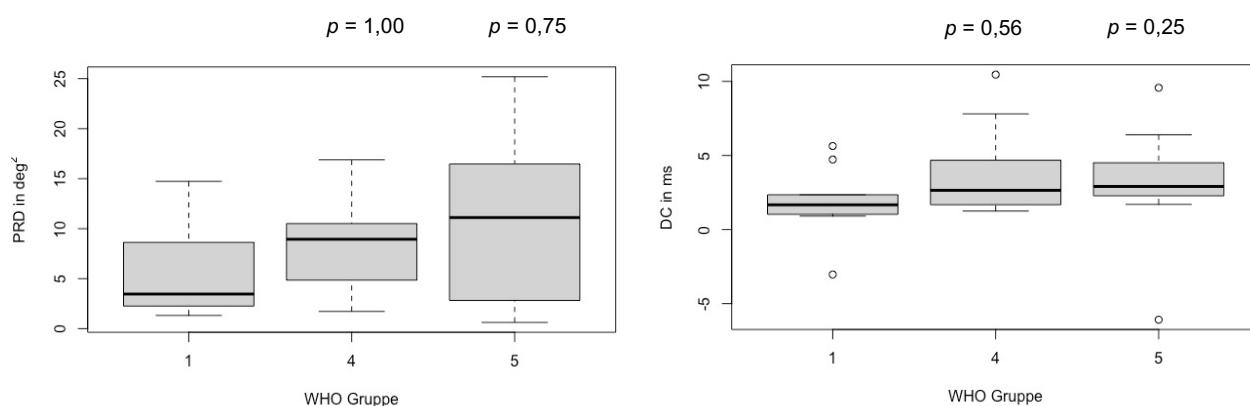


Abbildung 9 - PRD & DC in Abhängigkeit der Erkrankungsschwere

Median mit 1. und 3. Quartil, PRD = Periodic Repolarization Dynamics in deg², DC = Dezelerationskapazität in ms, p -Werte jeweils für Score von 1 mit Score von 4 oder 5

4.7 Subanalyse bei Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf

Über den Verlauf der COVID-19 Pandemie hinweg haben sich, wie in Kapitel 1 beschrieben, verschiedene Patientengruppen herauskristallisiert, die einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion ausgesetzt sind. Neben einem erhöhten Alter gehören hierbei kardiovaskuläre und pulmonale Vorerkrankungen aber auch Diabetes mellitus, Leber- und Niereninsuffizienz, Adipositas, Schwangerschaft und immunmodulatorische Erkrankungen oder Medikamente zu den Faktoren, die das Risiko eines prolongierten klinischen Verlaufs der Erkrankung potenziell erhöhen. Im Folgenden soll nun untersucht werden, ob bei Patienten der COVID-19 Kohorte, die einer solcher Risikogruppe angehören, eine vermehrte autonome Dysregulation nachgewiesen werden kann.

Im ersten Schritt wurde das Alter als alleinstehender Risikofaktor untersucht. Hierzu wurde das Kollektiv in eine Gruppe von unter 60 Jahren ($n = 18$) und einer ≥ 60 Jahre ($n = 12$) unterteilt. Im Median war die ältere Gruppe 79 Jahre ($74,79 - 86,10$) alt mit einer medianen PRD von $9,8 \text{ deg}^2$ ($4,99 - 12,26$) und einer Dezelerationskapazität von $2,19 \text{ ms}$ ($1,56 - 3,29$). In der zweiten Gruppe betrug das Durchschnittsalter 51 Jahre ($37,66 - 55,59$), die PRD $2,88 \text{ deg}^2$ ($1,87 - 11,6$) und die DC $2,57 \text{ ms}$ ($1,93 - 4,76$). In Abbildung 10 sind PRD und DC in Abhängigkeit des Alters graphisch dargestellt. Hier ist bereits ersichtlich, dass es keine relevante Korrelation zwischen den beiden Parametern gibt. Dies bestätigte sich auch in der statistischen Untersuchung der beiden Subgruppen, da weder bei der PRD ($p = 0,11$) noch der DC ($p = 0,19$) ein signifikanter Unterschied zu finden war.

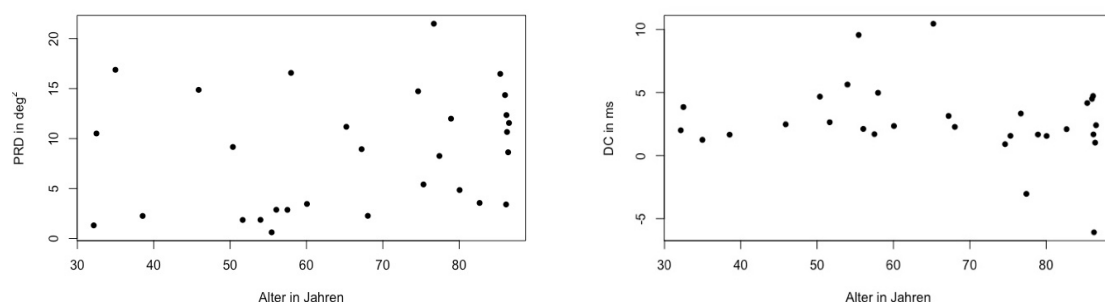


Abbildung 10 - PRD & DC in Abhängigkeit des Alters

PRD = Periodic Repolarization Dynamics in deg^2 , DC = Dezelerationskapazität in ms

Im zweiten Schritt sollten die Unterschiede bei Patienten mit arterieller Hypertonie verglichen mit solchen ohne kardiale Grunderkrankung herausgearbeitet werden. Patienten mit arterieller Hypertonie hatten im Median eine PRD von $4,49 \text{ deg}^2$ ($2,72 - 12,35$) sowie eine DC von $2,19 \text{ ms}$ ($1,64 - 3,55$). In der Vergleichskohorte ließ sich eine mediane PRD von $8,89 \text{ deg}^2$ ($3,81 - 12,26$) sowie eine mediane DC von $2,42 \text{ ms}$ ($1,67 - 4,35$) nachweisen. In der statistischen Analyse unterschieden sich beide Biosignale (PRD und DC je $p = 0,612$) nicht signifikant zwischen den zwei Subgruppen.

Abschließend erfolgte die Aufteilung der COVID Kohorte in eine Gruppe, deren Patienten mindestens einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf mitbrachten ($n = 21$) und eine, die keinen der Parameter aufwies ($n = 9$). Als Risikofaktoren wurden für diese Analyse eine arterielle Hypertonie, pulmonale Vorerkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas sowie eine Leberzirrhose oder Niereninsuffizienz definiert. Hierbei ließ sich für Patienten mit einem Risiko für einen schweren Verlauf eine mediane PRD von $5,41 \text{ deg}^2$ ($2,87 - 10,66$) und eine DC von $2,1 \text{ ms}$ ($1,56 - 3,15$) nachweisen. Interessanterweise war der PRD-Wert in der Vergleichsgruppe mit einem Median von $11,99 \text{ deg}^2$ ($9,16 - 14,35$) erhöht, während die Dezelerationskapazität mit $4,51 \text{ ms}$ ($2,35 - 4,98$) unauffällig war. Dementsprechend zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied in den Periodic Repolarization Dynamics ($p = 0,118$), wohingegen die DC ($p = 0,032$) bei Patienten mit erhöhtem Risikoprofil signifikant reduziert war.

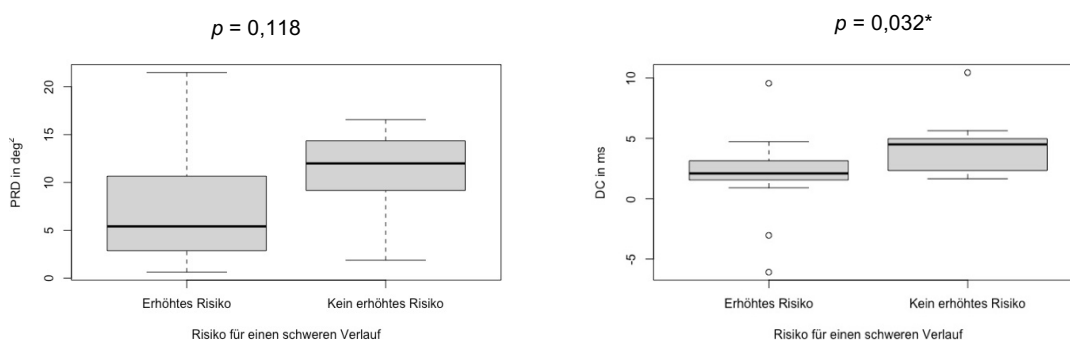


Abbildung 11 - PRD & DC bei erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf

Median mit 1. und 3. Quartil. PRD = Periodic Repolarization Dynamics in deg^2 , DC = Dezelerationskapazität in ms, * = statistisch signifikant ($p < 0,05$)

5. Diskussion

In der hier vorliegenden Arbeit wurden zwei moderne Parameter zur Evaluation des autonomen Nervensystems bei hospitalisierten Patienten mit einer milden bis moderaten COVID-19 Erkrankung ohne Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung erhoben und zunächst mit einer nach Alter und Geschlecht gematchten Stichprobe der KORA-F3-Survey als bevölkerungsbasierte Kohortenstudie verglichen. Hierbei konnte eine signifikant erhöhte PRD sowie signifikant reduzierte DC im COVID-19 Kollektiv nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse deuten auf eine ausgeprägte autonome Dysfunktion im Rahmen einer symptomatischen SARS-CoV-2 Infektion hin. Eine solche autonome Dysfunktion im Sinne einer Zunahme des Sympathikotonus und einer Abnahme der parasympathischen Aktivität findet sich auch in Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen, wobei die Krankheitsschwere der untersuchten Kollektive sehr heterogen ist. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe konnte Milovanovic et al. zum Beispiel vor allem bei einer schweren COVID-19 Infektion eine signifikante autonome Dysfunktion nachweisen.¹¹⁴ Passend hierzu ergaben Biosignalanalysen in der Arbeit von Mizera et al. lediglich bei COVID-19 Patienten mit ARDS eine verminderte Dezelerationskapazität, nicht jedoch bei Erkrankten ohne ein ARDS.¹¹⁵ Eine weitere Studie beschrieb eine gesteigerte Aktivität des Parasympathikus bei reduziertem Sympathikotonus lediglich bei schwer kranken COVID-19 Patienten auf der Intensivstation.¹⁹⁹ Dies lässt sich aber durchaus auch im Sinne einer neuronalen Regulation des Immunsystems als Folge des SIRS interpretieren.^{101,200} Bezüglich eines milden bis moderaten Verlaufs der COVID-19 Erkrankung gibt die Literatur im Gegensatz zu einem schweren Verlauf hingegen teils widersprüchliche Antworten auf die Frage nach einer autonomen Dysfunktion. Bellavia et al. konnten in einem kleinen Kollektiv keinen Unterschied in kardialen Parametern des autonomen Nervensystems zwischen Patienten mit mildem Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion und einer gesunden Kontrollgruppe finden.²⁰¹ Andere Arbeiten postulierten eine mögliche Dysfunktion des Sympathikus auf Grund des Auftretens einer orthostatischen Hypotonie oder mittels Fragebögen.²⁰² In einer weiteren Studie konnte ein signifikanter Unterschied zwischen COVID-19 Patienten mit mildem und schwerem Verlauf in Bezug auf den Grad der autonomen Dysfunktion sowie eine positive Korrelation von Krankheitsschwere und autonomer Dysfunktion nachgewiesen werden.⁵ Diese Hypothese lässt sich in den in Kapitel 4.5 und 4.6 dargestellten Ergebnissen nicht bestätigen, da es keine signifikante Korrelation zwischen PRD und DC und der Viruslast gab. Zudem war über die Krankheitsschwere des hier vorliegenden Kollektivs hinweg keine Progredienz der autonomen Dysfunktion nachweisbar.

Im Gegenteil, in den statistischen Untersuchungen ließ sich ein Trend hin zu einer zunehmenden Aktivität des Parasympathikus bei höherem WHO-Score ableiten. Kaliyaperumal et al. präsentierten ähnliche Ergebnisse mit einem erhöhten Parasympathikotonus bei milder COVID-19 Erkrankung.²⁰³ Betrachtet man jedoch die Ergebnisse aus Kapitel 4.4, findet sich hingegen eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten von Symptomen sowie dem Sauerstoffbedarf und einer erhöhten PRD oder reduzierten DC, was erneut für die Hypothese der zunehmenden autonomen Dysfunktion bei progredienter Krankheitsschwere spricht. Somit sind in dieser Hinsicht die zuvor präsentierten Ergebnisse nicht gänzlich konklusiv, was jedoch den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Forschung durchaus widerspiegelt.

In einer zweiten Analyse wurde das zuvor beschriebene COVID-19 Kollektiv der hier vorliegenden Arbeit mit hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie sowie mit gastroenterologischen Erkrankung ohne akute Infektion verglichen. Hierbei zeigte sich im primären Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied von PRD und DC zwischen den drei Gruppen. Im Median war die PRD bei Patienten mit COVID-19 und Pneumonie über dem in Kapitel 1.3.2 erläuterten klinischen Cut-off Wert für eine pathologische autonome Funktion am Herzen. Obwohl in dieser Arbeit die DC lediglich bei COVID-19 Patienten $\leq 2,5$ ms und somit klinisch relevant war, konnten Mizera et al. eine reduzierte DC bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie nachweisen, die zudem mit der Mortalität korrelierte.²⁰⁴

Neben den modernen EKG-basierten Parametern zur Evaluation einer kardialen autonomen Dysfunktion wurde zudem die Herzfrequenzvariabilität in den drei Kohorten untersucht. Hierbei zeigte sich eine ausgeprägte autonome Dysfunktion bei Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion, die jedoch nicht signifikant von den anderen Gruppen differierte. Solche Veränderungen der Analyse der Herzfrequenzvariabilität lassen sich grundsätzlich auch in der Literatur finden, wobei vor allem die spektralen Parameter bei COVID-19 Patienten reduziert zu sein scheinen.¹¹⁴ Kaliyaperumal et al. fanden ebenfalls eine deutliche Reduktion der frequenzbasierten Parameter LF und HF, konnten allerdings keinen Unterschied in dem LF/HF Verhältnis zeigen.²⁰³ Insgesamt muss man jedoch festhalten, dass sich in der Literatur ein heterogenes Bild bezüglich der Frage einer pathologischen Herzfrequenzvariabilität bei SARS-CoV-2 ergibt. Kwon zeigte beispielsweise in einer Metaanalyse, dass zwei Studien einen signifikanten Anstieg, andere eine signifikante Abnahme und wieder andere keinen statistisch signifikanten Unterschied der RMSSD zwischen COVID-19 Patienten und einer negativen Kontrollgruppe fanden.²⁰⁵ Das gleiche gilt für den Parameter der SDNN.

Risch et al. postulierte, dass die SDNN sowohl während der Inkubationszeit als auch in der präsymptomatischen und symptomatischen Phase der Erkrankung vermindert war, nicht jedoch während der Genesungsphase.²⁰⁶ Das steht im Kontrast zu anderen Studien, in denen eine pathologische Herzfrequenzvariabilität im Sinne einer autonomen Dysfunktion in der post-akut Phase einer SARS-CoV-2 Infektion nachgewiesen wurde.^{207,208}

Zurückkommend auf den nicht signifikanten Unterschied der Periodic Repolarization Dynamics und der Dezelerationskapazität zwischen COVID-19, ambulant erworbener Pneumonie und Hospitalisierung ohne akute infektiologische Erkrankung werfen die Ergebnisse die Frage auf, ob die im ersten Abschnitt beschriebene autonome Dysfunktion wirklich SARS-CoV-2 spezifisch ist. Bis heute gibt es keine anderen Arbeiten, die sich dieser Fragestellung strukturiert genähert haben. Es gibt lediglich Arbeiten wie die von Kamaleswaran et al., in der die Herzfrequenzvariabilität von COVID-19 Patienten auf einer Intensivstation mit der von Patienten mit Sepsis verglichen wurde und gezeigt werden konnte, dass sich diese zwischen den beiden Gruppen unterschied.²⁰⁹ Hierbei ist jedoch mit Sepsis-Patienten ein schwerkrankes Vergleichskollektiv gewählt worden, dass auch allein auf Grund der Multiorganschädigungen und intensivmedizinischen Behandlung eine autonome Dysfunktion aufweisen könnte. Die Frage ist jedoch, ob auch ohne schwere Akuterkrankung eine Virusspezifische Dysfunktion des vegetativen Nervensystems besteht. Aus den in Kapitel 4.3 präsentierten Ergebnissen lässt sich zum einen ableiten, dass bei hospitalisierten Patienten eine autonome Dysfunktion anhand moderner EKG-Biosignalanalysen nachweisbar ist. Dies ist am ehesten auf eine inflammatorische Komponente der zugrundeliegenden Erkrankung, die zur Hospitalisierung geführt hat, zurückzuführen. Grundsätzlich gibt es in der Literatur keine Studien, die bei einem heterogenen hospitalisierten Kollektiv mit unterschiedlichen Erkrankungen die autonome Funktion im Vergleich zu einer nicht hospitalisierten Population untersucht haben. Es konnten jedoch bei einer Vielzahl an Infektionen eine autonome Dysfunktion nachgewiesen werden, so dass hierbei von einem Einfluss des angeborenen und erworbenen Immunsystems ausgegangen werden muss. Dieses wird auch bei Erkrankungen wie der gastroduodenalen Ulcuserkrankung oder einer Leberzirrhose, wie sie auch in dem hier verwendeten Kollektiv vertreten waren, aktiviert.^{210,211} Zum anderen wird durch die in Tabelle 4 und 5 dargelegten Ergebnissen die These, dass bei COVID-19 zwar eine autonome Dysfunktion besteht, diese jedoch nicht spezifisch für das Virus ist, wahrscheinlicher. Wie Carod-Artal bereits 2017 in seinem Review ausführlich darlegte, ist eine autonome Dysfunktion bei vielen infektiösen Erkrankungen und vor allem bei viralen Erkrankungen in multiplen Studien reproduzierbar nachweisbar.¹³²

Die meisten Arbeiten zu dieser Fragestellung beschäftigen sich mit Sepsis Patienten, wobei hier noch heterogene Ergebnisse gefunden wurden.^{212–214} In Tierversuchen ließ sich jedoch nach Infektion von Makaken mit enzephalitischen Arboviren eine deutlich verminderte Herzfrequenzvariabilität nachweisen.²¹⁵ Auch bei verschiedenen humanen Infektionen wie RSV, HIV und Hepatitis-C fanden sich Hinweise auf eine autonome Dysfunktion durch Bestimmung der HRV-Parameter.^{216–218} Passend hierzu publizierte Mattei et al. bereits 2011 eine Arbeit, in der bei Kindern mit einer Influenza Infektion im Rahmen der H1N1-Pandemie eine ausgeprägte autonome Dysfunktion belegt werden konnte, die signifikant höher war als in der gesunden Kontrollgruppe.²¹⁹ Neben Patienten mit viraler Infektionserkrankung findet sich auch bei bakteriellen Infektionen wie der akuten Divertikulitis eine autonome Dysfunktion.²²⁰ Auf Grundlage dieser Ergebnisse kann die These aufgestellt werden, dass die autonome Dysfunktion, wie sie z.B. bei COVID-19 Patienten nachgewiesen werden konnte, eher durch die allgemeine Immunreaktion und Inflammation bedingt ist. Diese Hypothese unterstützt eine Metaanalyse von 51 Studien, die eine signifikante Assoziation zwischen Inflammation im Allgemeinen und autonomer Dysfunktion zeigt, vor allem repräsentiert durch die negative Korrelation der HRV-Parameter SDNN und HF mit einer Inflammation.²²¹ Zudem ist zu diskutieren, ob die zugrundeliegenden zellulären und molekularen Veränderungen nicht auch bei anderen viralen Infektionen beobachtet werden können. Auf Grund der durch die COVID-19 Pandemie ausgelösten besonderen Umstände wurde im Bereich der Grundlagenforschung in den letzten beiden Jahren sehr viel zum Einfluss von SARS-CoV-2 auf die Kardiomyozyten geforscht und publiziert. Hierdurch wurden, wie in Kapitel 1.1 und 1.2.2 beschrieben, diverse Mechanismen postuliert, über die das Virus eine Schädigung oder Beeinträchtigung der Kardiomyozyten auslösen könnte. Diese beinhalten eine veränderte Genexpression, direkte virale Schädigung, Beeinträchtigung der Kardiomyozyten durch das Spike-Protein oder durch Bestandteile des angeborenen und adaptiven Immunsystems.^{222–225} Gleichzeitig haben Forschungsgruppen jedoch zeigen können, dass die Inflammation, der daraus resultierende Zytokinsturm und der oxidative Stress ebenfalls eine Schädigung der Kardiomyozyten bei einer SARS-CoV-2 Infektion auslösen, da das Virus wahrscheinlich nicht direkt Kardiomyozyten infizieren kann.^{226,227} Diese myokardiale Schädigung durch Bestandteile des Immunsystems lässt sich auch ohne eine SARS-CoV-2 Infektion auf zellulärer Ebene durch z.B. Toll-like Rezeptoren, PAMPs oder Lipopolysaccharide nachweisen.^{228–230} Auch andere virale Erkrankungen wie die Influenza können mit einer Schädigung der Kardiomyozyten einhergehen und sogar ACE2 exprimieren.^{231–233}

Somit muss auch auf zellulärer und molekularer Ebene die Annahme einer SARS-CoV-2 spezifischen kardialen autonomen Dysregulation in Frage gestellt werden, wie es sich bereits auf Grund der zuvor diskutierten klinischen Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit abgezeichnet hat.

In Abbildung 11 wurden die Parameter einer kardialen autonomen Dysfunktion zwischen COVID-19 Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf mit Patienten ohne solche Risikofaktoren verglichen. Hierbei konnte eine signifikant reduzierte Dezelerationskapazität in der Gruppe mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf nachgewiesen werden. Betrachtet man die einzelnen Risikofaktoren für sich, so kommt kein signifikanter Unterschied von PRD und DC in Bezug auf ein hohes Alter oder das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie zur Darstellung. Es stellt sich jedoch die Frage, ob diese pathologischen Biosignalanalysen nicht einfach durch eine autonome Dysfunktion bedingt durch einen singulären Risikofaktor hervorgerufen wurden, was die Relevanz der DC als Risikostratifizierung in Frage stellen würde. Andere Arbeitsgruppen konnten zwar bei Patienten mit Diabetes mellitus eine Reduktion der DC nachweisen, die jedoch selbst bei einer Kombination aus Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie noch über dem klinisch relevanten Cut-off von 2,5 ms lag.²³⁴ Mehrere Studien haben sich mit der Fragestellung einer autonomen Dysfunktion bei Adipositas beschäftigt. Hierbei konnte eine signifikante Assoziation zwischen viszeralem Fettgewebe bzw. Bauchumfang und einer pathologischen Funktion des vegetativen Nervensystems nachgewiesen werden.²³⁵ Allerdings war der BMI weder in dieser noch in einer weiteren Arbeit mit pathologischen Werten der Herzfrequenzvariabilität assoziiert.²³⁶ Somit kann davon ausgegangen werden, dass, nachdem für die in Kapitel 4.7 dargestellten Ergebnisse lediglich das Vorhandensein einer Adipositas herangezogen wurde, auch dieser Parameter nicht für sich alleine die pathologische DC bei Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil für einen schweren Krankheitsverlauf erklärt. Lediglich bei einer chronischen Niereninsuffizienz konnten Huppertz et al. eine pathologische Herzfrequenzvariabilität nachweisen.²³⁷ Studien zu der DC oder PRD in diesem Patientenkollektiv gibt es jedoch keine. Zusammenfassend kann also die Hypothese aufgestellt werden, dass die Dezelerationskapazität als Screening-Parameter für das Risikoprofil von COVID-19 Patienten bezüglich ihres Krankheitsverlaufes herangezogen werden kann. Dies muss jedoch in einer longitudinalen Studie mit entsprechendem Follow-Up der Patienten und Einschluss unterschiedlicher Schweregrade der COVID-19 Erkrankung weiterführend untersucht werden.

Bezüglich der laborchemischen Parameter, die im Rahmen dieser Untersuchung erfasst wurden, konnte keine Assoziation zwischen erhöhten Werten von Troponin und D-Dimer mit einer autonomen Dysfunktion gefunden werden. Es gibt eine Arbeit von Pan et al. zu diesem Thema, die D-Dimere und NT-proBNP als Marker für eine kardiale Dysfunktion in den Kontext von Herzfrequenzvariabilitätsanalysen gesetzt hat und darlegen konnte, dass für beide Laborwerte eine signifikante Korrelation bestand. Allerdings hat die Arbeit auch gezeigt, dass es lediglich bei Patienten mit schwerer COVID-19 Erkrankung einen relevanten Anstieg von NT-proBNP und D-Dimeren gab, während dies bei einem milden Verlauf nicht der Fall war.⁵ Mehrere Arbeiten konnten eine Assoziation zwischen erhöhtem Troponin sowie Anstieg der D-Dimere und einer erhöhten Mortalität, Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer intensivstationären Behandlung sowie der Entwicklung eines ARDS im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion finden.^{56,57,238} Diese teils schwer kranken Patienten wurden für die hier diskutierten Analysen jedoch ausgeschlossen, so dass eine ausbleibende Assoziation zwischen erhöhter PRD bzw. reduzierter DC und den zuvor genannten Laborparametern durchaus nachvollziehbar erscheint. Der milde Erkrankungsverlauf in der Studienpopulation dieser Arbeit lässt sich auch anhand der laborchemischen Infektparameter bestätigen. Tan et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass lediglich bei einem schweren Verlauf eine Erhöhung des CRP nachgewiesen werden konnte, was sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt, da das CRP im Median gerade so über dem klinischen Cut-Off von 4 mg/dl lag.²³⁹

5.1 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist gewisse Limitationen auf, die im Folgenden diskutiert werden sollen. Zunächst ist die Größe der Studienpopulation aufzuführen, die mit 30 Patienten pro Kollektiv eher gering ausfällt, was die ausbleibende Signifikanz bei einzelnen Fragestellungen verstärken könnte. Es muss jedoch betont werden, dass auf der anderen Seite ein homogenes und klar definiertes Studienkollektiv ohne relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Kohorten diese Limitation zumindest zum Teil begrenzt. Allerdings führt die Anzahl an Probanden dazu, dass die Subanalysen mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Durch einen zuvor klar definierten Studienzeitraum, in dem nahezu ausschließlich die Delta-Variante des SARS-CoV-2 Virus in Deutschland nachgewiesen wurde, wurde versucht, den Einfluss unterschiedlicher Virusvarianten zu minimieren.²⁴⁰ Nichtsdestotrotz liegen keine Sequenzierungen der PCR-Untersuchungen der einzelnen Patienten vor, so dass dies nicht mit abschließender Sicherheit garantiert werden kann.

Gleichzeitig wurden Patienten mit verschiedenen Symptomen eingeschlossen, so dass zumindest diskutiert werden muss, ob nicht eine unterschiedliche Schwere bzw. Ausbreitung der Krankheit einen Effekt auf die Parameter der Biosignalanalyse hatte und so einen indirekten Einfluss auf die Beantwortung der Fragestellungen genommen hat. Zur Reduktion dieses Bias wurden sowohl ambulante Patienten als auch solche, die auf einer IMC-Station oder Intensivstation behandelt werden mussten, von der Studie ausgeschlossen.

Bei dem Vergleich der autonomen Dysfunktion zwischen COVID-19 Erkrankten und Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie sind weitere potenzielle Limitationen zu erörtern. Zum einen handelt es sich um ein heterogenes Kollektiv der Pneumonien in Bezug auf die Symptomatik und somit auch auf die Ausprägung der Erkrankung. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass sowohl Patienten mit bakterieller als auch solche mit viraler Pneumonie eingeschlossen wurden, da in den meisten Fällen kein Erregernachweis erfolgte, so dass die Genese ebenfalls einen Einfluss auf die autonome Funktion haben könnte. Wie im vorherigen Kapitel diskutiert, konnten andere Arbeiten jedoch sowohl bei bakteriellen als auch bei viralen Infektionen eine autonome Dysfunktion nachweisen, so dass dies für die hier vorliegenden Analysen keinen relevanten Nachteil haben dürfte.

Abschließend stellt möglicherweise die Methodik der Berechnung von PRD und DC aus den erhobenen EKG Daten eine Limitation dar. Diese erfolgte, wie in Kapitel 3.2 beschrieben, semiautomatisch, wobei vor allem die händische Korrektur der Markierungen von R-Zacke und T-Welle zur Berechnung der PRD eine potenzielle Fehlerquelle darstellen könnte. Letztlich ist dies jedoch ein etabliertes Verfahren, das so in der Vergangenheit in großen multizentrischen Studien valide Ergebnisse geliefert hat.^{187,241}

5.2 Ausblick

Dem zum Zeitpunkt des Schreibens bekannten Stand der Literatur nach ist dies die erste Arbeit, die eine autonome Dysfunktion einer milden bis moderaten COVID-19 Erkrankung sowohl mit einem hospitalisierten Patientenkollektiv ohne Infektionserkrankung als auch mit ambulant erworbenen Pneumonien ähnlichen Schweregrades, die einer stationären Behandlung bedurften, vergleicht. Dementsprechend wird derzeit eine Publikation dieser Daten vorbereitet.

Es ist davon auszugehen, dass SARS-CoV-2 einen endemischen Verlauf annehmen wird und somit in der Zukunft weiter präsent sein wird. Auf Grund immer neuer Virusvarianten kann es hierbei auch wieder zu einem starken Anstieg der Fallzahlen sowie der Hospitalisierungen kommen, so dass eine gute Risikostratifizierung von COVID-19 Patienten von Nöten ist. Zum jetzigen Zeitpunkt existieren jedoch noch keine adäquaten Vorhersagemodelle, um den Verlauf und die benötigten Ressourcen einer individuellen COVID-19 Erkrankung abzuschätzen.²⁴² Eine potentielle Chance könnten hier Smartwatches und sogenannte Wearables sein, die kleine, am Körper getragene Uhren und Armbänder darstellen. Wie zum Beispiel Samol et al. zeigen konnten, lassen sich durch Smartwatches EKG Signale in solcher Qualität ableiten, dass diese für eine klinische Diagnostik verwendet werden können.^{243,244} Für eine Arrhythmiediagnostik könnten sogar Apps für das Smartphone reichen, so dass keine extra Hardware benötigt würde, wie die kürzlich publizierte eBRAVE-AF Studie zeigen konnte.²⁴⁵ Mehrere Arbeitsgruppen haben diese neuen Möglichkeiten in den Kontext von COVID-19 gebracht, führend um die Erkrankung frühzeitig zu diagnostizieren oder Veränderungen der Vitalparameter zu überwachen.^{246,247} Interessant wäre es, diese Technologien auch zur Biosignalanalyse zu verwenden und somit gegebenenfalls Modelle zur Risikostratifizierung einer symptomatischen SARS-CoV-2 Infektion zu generieren. Als Vorarbeit hierfür ist es jedoch notwendig, longitudinale Biosignaldaten von COVID-19 Patienten unterschiedlichen Schweregrades zu erheben, um zu beurteilen, wie sich diese im Verlauf einer Erkrankung verändern und ob dieser Verlauf zwischen Patienten mit einer milden, moderaten oder schweren Erkrankung differiert. Wie zuvor beschrieben, ließe sich anhand des derzeitigen Standes der Literatur die Hypothese aufstellen, dass es im frühen Verlauf einer COVID-19 Infektion zu einem erhöhten Sympathikotonus kommt, während gerade bei schwer erkrankten Patienten auf einer Intensivstation im späteren Verlauf ein erhöhter Parasympathikotonus gemessen werden kann. Zur Evaluation dieser unterschiedlichen Veränderungen der beiden Bestandteile des autonomen Nervensystems bieten sich die PRD und DC als exakte Marker von Sympathikus und Parasympathikus an. Diese Hypothese mittels prospektiver Biosignalanalysen zu untersuchen und zwischen den WHO Schweregraden miteinander zu vergleichen ist eine weitere Folgefragestellung dieser Arbeit.

Neben Risikostratifizierungsmodellen sowie der Frage nach dem longitudinalen Verlauf der autonomen Funktion bzw. Dysfunktion im Rahmen einer COVID-19 Erkrankung gibt es noch eine Fragestellung, die weitergehender Forschung bedarf. Die Weltgesundheitsorganisation geht davon aus, dass 10-20% der Patienten mit einer symptomatischen SARS-CoV-2 Infektion innerhalb von drei Monaten nach der Erkrankung an anhaltenden Symptomen wie Fatigue, Dyspnoe oder kognitiven Einschränkungen leiden, dem sogenannten Long-COVID Syndrom.²⁴⁸ Diese Langzeitfolgen können verschieden ausgeprägt sein und unterschiedlich lang anhalten mit immensen Auswirkungen auf das Gesundheits- und Sozialsystem. In der wissenschaftlichen Gemeinschaft wird aktuell diskutiert, ob Long-COVID mit einer autonomen Dysfunktion einhergeht und eventuell durch eine solche pathologische Funktion des vegetativen Nervensystems sogar ausgelöst oder verstärkt wird. Hierbei gibt es jedoch bisher vollständig konträre Ergebnisse von keiner über eine milde autonome Dysfunktion bis zu einer deutlich pathologischen Herzfrequenzvariabilität bei Patienten direkt nach einer COVID-19 Erkrankung.²⁴⁹⁻²⁵¹ Größere Studien zu dieser Fragestellung fehlen zum Zeitpunkt dieser Arbeit, sind jedoch für ein besseres Verständnis der Erkrankung sowie eine potentielle Risikoabschätzung notwendig und könnten auf die zuvor präsentierten Ergebnisse aufbauen.

6. Schlussfolgerung

In der hier vorliegenden Arbeit wurde bei einer milden bis moderaten COVID-19 Erkrankung eine im Vergleich zu einer nicht-hospitalisierten Bevölkerungsstichprobe signifikante autonome Dysfunktion nachgewiesen. Zudem konnte gezeigt werden, dass diese autonome Dysfunktion nicht SARS-CoV-2 spezifisch ist, da zwischen COVID-19 Patienten und solchen mit ambulant erworbener Pneumonie kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die PRD und DC bestand. Ebenso ließ sich nachweisen, dass die Veränderungen der Periodic Repolarization Dynamics und der Dezelerationskapazität auch im Vergleich zu hospitalisierten Patienten ohne akute infektiologische Erkrankung nicht signifikant waren. Somit kann postuliert werden, dass die autonome Dysfunktion im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion am ehesten durch die inflammatorische Reaktion und nicht das Virus selbst hervorgerufen wird.

An Hand der signifikanten Korrelation zwischen der PRD und Symptomlast sowie dem Sauerstoffbedarf, der Anstieg der PRD über die WHO-Scores hinweg und der knapp nicht signifikanten Reduktion der DC bei erhöhter Viruslast kann die Hypothese einer zunehmenden autonomen Dysfunktion mit ansteigender Schwere der Erkrankung aufgestellt werden, was in einer auf diese Arbeit aufbauenden Studie untersucht werden muss.

Diese Daten legen somit die Grundlage für weitere prospektive Studien, die den diagnostischen Nutzen von PRD und DC zur Risikostratifizierung und Abschätzung des Krankheitsverlaufes einer COVID-19 Infektion evaluieren. Zudem soll der Einfluss des angeborenen und erworbenen Immunsystems auf eine kardiale autonome Dysfunktion in weiterführenden Arbeiten untersucht werden.

Literaturverzeichnis

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Accessed February 28, 2022. <https://covid19.who.int>
2. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-151. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
3. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3
4. Becker RC. Autonomic dysfunction in SARS-COV-2 infection acute and long-term implications COVID-19 editor's page series. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(3):692-707. doi:10.1007/s11239-021-02549-6
5. Pan Y, Yu Z, Yuan Y, et al. Alteration of Autonomic Nervous System Is Associated With Severity and Outcomes in Patients With COVID-19. *Front Physiol*. 2021;12:630038. doi:10.3389/fphys.2021.630038
6. Hamm W, Stülpnagel L, Vdovin N, Schmidt G, Rizas KD, Bauer A. Risk prediction in post-infarction patients with moderately reduced left ventricular ejection fraction by combined assessment of the sympathetic and vagal cardiac autonomic nervous system. *Int J Cardiol*. 2017;249:1-5. doi:10.1016/j.ijcard.2017.06.091
7. RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Accessed March 20, 2022. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=13490888#doc13776792bodyText1
8. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1
9. Risk assessment - pneumonia Wuhan China 17 Jan 2020.pdf. Accessed February 28, 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Risk%20assessment%20-%20pneumonia%20Wuhan%20China%2017%20Jan%202020.pdf>
10. Coronaviridae - Figures - Positive Sense RNA Viruses - Positive Sense RNA Viruses (2011) - ICTV. Accessed March 20, 2022. https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/223/coronaviridae-figures
11. RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. Accessed March 20, 2022. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html
12. Lau SKP, Woo PCY, Li KSM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(39):14040-14045. doi:10.1073/pnas.0506735102
13. Graham RL, Baric RS. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *J Virol*. 2010;84(7):3134-3146. doi:10.1128/JVI.01394-09
14. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9
15. Fehr AR, Channappanavar R, Perlman S. Middle East Respiratory Syndrome: Emergence of a Pathogenic Human Coronavirus. *Annu Rev Med*. 2017;68:387-399. doi:10.1146/annurev-med-051215-031152

16. Tracking SARS-CoV-2 variants. Accessed March 20, 2022. <https://www.who.int/health-topics/typhoid/tracking-SARS-CoV-2-variants>
17. Wang CC, Prather KA, Sznitman J, et al. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science*. 2021;373(6558):eabd9149. doi:10.1126/science.abd9149
18. Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 2022;399(10335):1618-1624. doi:10.1016/S0140-6736(22)00327-0
19. Schilling J, Tolksdorf K, Marquis A, et al. Die verschiedenen Phasen der COVID-19-Pandemie in Deutschland: Eine deskriptive Analyse von Januar 2020 bis Februar 2021. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2021;64(9):1093-1106. doi:10.1007/s00103-021-03394-x
20. Koch-Institut R. Epidemiologisches Bulletin 41/2020. . Oktober. Published online 2020:14.
21. Treskova-Schwarzbach M, Haas L, Reda S, et al. Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence. *BMC Medicine*. 2021;19(1):212. doi:10.1186/s12916-021-02058-6
22. Romero Starke K, Petereit-Haack G, Schubert M, et al. The Age-Related Risk of Severe Outcomes Due to COVID-19 Infection: A Rapid Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(16):E5974. doi:10.3390/ijerph17165974
23. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):e192-e197. doi:10.1016/S1473-3099(20)30483-7
24. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26(5):681-687. doi:10.1038/s41591-020-0868-6
25. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-454. doi:10.1038/nature02145
26. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-879. doi:10.1038/nm1267
27. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-116. doi:10.1038/nature03712
28. Shulla A, Heald-Sargent T, Subramanya G, Zhao J, Perlman S, Gallagher T. A Transmembrane Serine Protease Is Linked to the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Receptor and Activates Virus Entry. *Journal of Virology*. 2011;85(2):873-882. doi:10.1128/JVI.02062-10
29. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
30. Park WB, Kwon NJ, Choi SJ, et al. Virus Isolation from the First Patient with SARS-CoV-2 in Korea. *J Korean Med Sci*. 2020;35(7):e84. doi:10.3346/jkms.2020.35.e84
31. Chen IY, Moriyama M, Chang MF, Ichinohe T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroprotein 3a Activates the NLRP3 Inflammasome. *Front Microbiol*. 2019;10:50. doi:10.3389/fmicb.2019.00050

32. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. Published online April 28, 2020:1-12. doi:10.1038/s41577-020-0311-8
33. Yang M. *Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-NCoV Infection*. Social Science Research Network; 2020. doi:10.2139/ssrn.3527420
34. Leiva-Juárez MM, Kolls JK, Evans SE. Lung epithelial cells: therapeutically inducible effectors of antimicrobial defense. *Mucosal Immunol*. 2018;11(1):21-34. doi:10.1038/mi.2017.71
35. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(5):269-270. doi:10.1038/s41577-020-0308-3
36. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology*. 2020;41(12):1100-1115. doi:10.1016/j.it.2020.10.004
37. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-407. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012
38. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*. 2020;369(6508):eabc8511. doi:10.1126/science.abc8511
39. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *National Science Review*. 2020;7(6):998-1002. doi:10.1093/nsr/nwaa041
40. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
41. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
42. Gralinski LE, Bankhead A, Jeng S, et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio*. 2013;4(4):e00271-13. doi:10.1128/mBio.00271-13
43. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 | NEJM. Accessed March 20, 2022. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015432>
44. Self-sustaining IL-8 loops drive a prothrombotic neutrophil phenotype in severe COVID-19 - PubMed. Accessed September 8, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34403366/>
45. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(12):1233-1244. doi:10.1016/S2213-2600(20)30404-5
46. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;395(10235):1517-1520. doi:10.1016/S0140-6736(20)30920-X
47. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Muhammad J, et al. Role of Inflammatory Cytokines in COVID-19 Patients: A Review on Molecular Mechanisms, Immune Functions, Immunopathology and Immunomodulatory Drugs to Counter Cytokine Storm. *Vaccines*. 2021;9(5):436. doi:10.3390/vaccines9050436
48. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Molecular Systems Biology*. 2020;16(7):e9610. doi:10.15252/msb.20209610
49. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study - PubMed. Accessed March 20, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217556/>

50. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(6):590-592. doi:10.1056/NEJMc2011400
51. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(11):1265-1273. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557
52. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies - Escher - 2020 - ESC Heart Failure - Wiley Online Library. Accessed March 20, 2022. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf2.12805>
53. Weckbach LT, Curta A, Bieber S, et al. Myocardial Inflammation and Dysfunction in COVID-19-Associated Myocardial Injury. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021;14(1):e012220. doi:10.1161/CIRCIMAGING.120.011713
54. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-824. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096
55. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):802-810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
56. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
57. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-818. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
58. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
59. Turagam MK, Musikantow D, Goldman ME, et al. Malignant Arrhythmias in Patients With COVID-19: Incidence, Mechanisms, and Outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(11):e008920. doi:10.1161/CIRCEP.120.008920
60. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116(6):1097-1100. doi:10.1093/cvr/cvaa078
61. Robinson EL, Alkass K, Bergmann O, Maguire JJ, Roderick HL, Davenport AP. Genes encoding ACE2, TMPRSS2 and related proteins mediating SARS-CoV-2 viral entry are upregulated with age in human cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2020;147:88-91. doi:10.1016/j.yjmcc.2020.08.009
62. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002;417(6891):822-828. doi:10.1038/nature00786
63. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *European Journal of Clinical Investigation*. 2009;39(7):618-625. doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x
64. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. Published online March 5, 2020:1-3. doi:10.1007/s00059-020-04909-z

65. Ma KL, Liu ZH, Cao CF, et al. COVID-19 Myocarditis and Severity Factors: An Adult Cohort Study. Published online March 23, 2020:2020.03.19.20034124. doi:10.1101/2020.03.19.20034124
66. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 2018;378(4):345-353. doi:10.1056/NEJMoa1702090
67. Lazzarini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. *Eur Heart J*. 2017;38(22):1717-1727. doi:10.1093/eurheartj/ehw208
68. Davis MM, Taubert K, Benin AL, et al. Influenza Vaccination as Secondary Prevention for Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association/American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(7):1498-1502. doi:10.1016/j.jacc.2006.09.004
69. Gurevich VS, Pleskov VM, Levaya MV. Autoimmune Nature of Influenza Atherogenicity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1050(1):410-416. doi:10.1196/annals.1313.092
70. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From the ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2372-2375. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.021
71. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847. doi:10.1111/jth.14768
72. Langley JN. Sketch of the progress of discovery in the eighteenth century as regards the autonomic nervous system. *J Physiol*. 1916;50(4):225-258. doi:10.1113/jphysiol.1916.sp001751
73. Langley JN. On the Union of Cranial Autonomic (Visceral) Fibres with the Nerve Cells of the Superior Cervical Ganglion. *J Physiol*. 1898;23(3):240-270. doi:10.1113/jphysiol.1898.sp000726
74. Trepel M. *Neuroanatomie*. 5th ed. Elsevier GmbH; 2012.
75. Kahle W. *Color Atlas and Textbook of Human Anatomy - Nervous System and Sensory Organs*. Vol 3. 7th ed. Georg-Thieme-Verlag KG, Stuttgart; 2001.
76. Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 13th ed. Elsevier, Inc.; 2016.
77. Schmidt RF. *Neuro- Und Sinnesphysiologie*. 5th ed. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006.
78. Speckmann EJ. *Physiologie*. 5th ed. Elsevier GmbH; 2008.
79. Schünke, Michael S Erik, Schumacher, Udo. Aufbau des vegetativen Nervensystems. In: *Prometheus LernAtlas - Allgemeine Anatomie Und Bewegungssystem*. 3. Georg Thieme Verlag KG; 2011.
80. Silbernagl S. *Lehrbuch Der Physiologie*. 6th ed. Georg Thieme Verlag KG; 2010.
81. Barrett K. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 25th ed. McGraw-Hill Education; 2016.
82. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec*. 1997;247(2):289-298. doi:10.1002/(SICI)1097-0185(199702)247:2<289::AID-AR15>3.0.CO;2-L
83. Pierpont GL, DeMaster EG, Reynolds S, Pederson J, Cohn JN. Ventricular myocardial catecholamines in primates. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1985;106(2):205-210. doi:10.5555/uri:pii:0022214385900745
84. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications - ScienceDirect. Accessed March 23, 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109709016891?via%3Dihub>

85. Pepper GS, Lee RW. Sympathetic Activation in Heart Failure and Its Treatment With β -Blockade. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(3):225-234. doi:10.1001/archinte.159.3.225
86. Floras JS. Sympathetic Nervous System Activation in Human Heart Failure: Clinical Implications of an Updated Model. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(5):375-385. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.061
87. Schwartz PJ, De Ferrari GM. Sympathetic-parasympathetic interaction in health and disease: abnormalities and relevance in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2011;16(2):101-107. doi:10.1007/s10741-010-9179-1
88. Watson A, Hood S, May C. Mechanisms of Sympathetic Activation in Heart Failure. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2006;33(12):1269-1274. doi:10.1111/j.1440-1681.2006.04523.x
89. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the Failing Human Heart. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(16):1131-1141. doi:10.1056/NEJM199704173361603
90. Díaz HS, Toledo C, Andrade DC, Marcus NJ, Del Rio R. Neuroinflammation in heart failure: new insights for an old disease. *J Physiol*. 2020;598(1):33-59. doi:10.1113/JP278864
91. Wei SG, Zhang ZH, Beltz TG, Yu Y, Johnson AK, Felder RB. Subfornical organ mediates sympathetic and hemodynamic responses to blood-borne proinflammatory cytokines. *Hypertension*. 2013;62(1):118-125. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01404
92. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-271. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092
93. Guggilam A, Patel KP, Haque M, Ebenezer PJ, Kapusta DR, Francis J. Cytokine blockade attenuates sympathoexcitation in heart failure: cross-talk between nNOS, AT-1R and cytokines in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(7):625-634. doi:10.1016/j.ejheart.2008.05.004
94. Calderone A, Thaik CM, Takahashi N, Chang DL, Colucci WS. Nitric oxide, atrial natriuretic peptide, and cyclic GMP inhibit the growth-promoting effects of norepinephrine in cardiac myocytes and fibroblasts. *J Clin Invest*. 1998;101(4):812-818. doi:10.1172/JCI119883
95. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, et al. Sympathetic and Baroreflex Cardiovascular Control in Hypertension-Related Left Ventricular Dysfunction. *Hypertension*. 2009;53(2):205-209. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.121467
96. Ackland GL, Whittle J, Toner A, et al. Molecular Mechanisms Linking Autonomic Dysfunction and Impaired Cardiac Contractility in Critical Illness. *Crit Care Med*. 2016;44(8):e614-624. doi:10.1097/CCM.0000000000001606
97. Raab W. THE NONVASCULAR METABOLIC MYOCARDIAL VULNERABILITY FACTOR IN "CORONARY HEART DISEASE". FUNDAMENTALS OF PATHOGENESIS, TREATMENT, AND PREVENTION. *Am Heart J*. 1963;66:685-706. doi:10.1016/0002-8703(63)90327-2
98. Todd GL, Baroldi G, Pieper GM, Clayton FC, Eliot RS. Experimental catecholamine-induced myocardial necrosis. II. Temporal development of isoproterenol-induced contraction band lesions correlated with ECG, hemodynamic and biochemical changes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1985;17(7):647-656. doi:10.1016/S0022-2828(85)80064-X
99. Osadchii OE, Norton GR, McKechnie R, Devereux D, Woodiwiss AJ. Cardiac dilatation and pump dysfunction without intrinsic myocardial systolic failure following chronic β -adrenoreceptor activation.

American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2007;292(4):H1898-H1905. doi:10.1152/ajpheart.00740.2006

100.Pongratz G, Straub RH. The sympathetic nervous response in inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(6):504. doi:10.1186/s13075-014-0504-2

101.Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420(6917):853-859. doi:10.1038/nature01321

102.Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*. 2003;421(6921):384-388. doi:10.1038/nature01339

103.Song XM, Li JG, Wang YL, et al. The protective effect of the cholinergic anti-inflammatory pathway against septic shock in rats. *Shock*. 2008;30(4):468-472. doi:10.1097/SHK.0b013e31816d5e49

104.Ulloa L. The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(8):673-684. doi:10.1038/nrd1797

105.Bassi GS, Kanashiro A, Coimbra NC, Terrando N, Maixner W, Ulloa L. Anatomical and clinical implications of vagal modulation of the spleen. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;112:363-373. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.02.011

106.Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex--linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):743-754. doi:10.1038/nrendo.2012.189

107.Andersson J. The inflammatory reflex--introduction. *J Intern Med*. 2005;257(2):122-125. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01440.x

108.Canetta C, Accordino S, Buscarini E, et al. Syncope at SARS-CoV-2 onset. *Auton Neurosci*. 2020;229:102734. doi:10.1016/j.autneu.2020.102734

109.Chen T, Hanna J, Walsh EE, Falsey AR, Laguio-Vila M, Lesho E. Syncope, Near Syncope, or Non-mechanical Falls as a Presenting Feature of COVID-19. *Ann Emerg Med*. 2020;76(1):115-117. doi:10.1016/j.annemergmed.2020.04.037

110.Becker RC. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):499-511. doi:10.1007/s11239-020-02230-4

111.Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):356-360. doi:10.1164/rccm.202006-2157CP

112.González-Duarte A, Norcliffe-Kaufmann L. Is "happy hypoxia" in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis. *Clin Auton Res*. 2020;30(4):331-333. doi:10.1007/s10286-020-00715-z

113.Fung ML. Expressions of angiotensin and cytokine receptors in the paracrine signaling of the carotid body in hypoxia and sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015;209:6-12. doi:10.1016/j.resp.2014.09.014

114.Milovanovic B, Djajic V, Bajic D, et al. Assessment of Autonomic Nervous System Dysfunction in the Early Phase of Infection With SARS-CoV-2 Virus. *Front Neurosci*. 2021;15:640835. doi:10.3389/fnins.2021.640835

115.Mizera L, Rath D, Schoellmann A, et al. Deceleration capacity is associated with acute respiratory distress syndrome in COVID-19. *Heart Lung*. 2021;50(6):914-918. doi:10.1016/j.hrtlng.2021.07.016

116.Grisk O. The sympathetic nervous system in acute kidney injury. *Acta Physiol (Oxf)*. 2020;228(2):e13404. doi:10.1111/apha.13404

- 117.Barretto ACP, Santos AC, Munhoz R, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2009;135(3):302-307. doi:10.1016/j.ijcard.2008.03.056
- 118.Brodde OE, Engel G, Hoyer D, Bock KD, Weber F. The beta-adrenergic receptor in human lymphocytes: subclassification by the use of a new radio-ligand, (+/-)-125 Iodocyanopindolol. *Life Sci.* 1981;29(21):2189-2198. doi:10.1016/0024-3205(81)90490-2
- 119.Marvar PJ, Thabet SR, Guzik TJ, et al. Central and peripheral mechanisms of T-lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-induced hypertension. *Circ Res.* 2010;107(2):263-270. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.217299
- 120.Ganta CK, Lu N, Helwig BG, et al. Central angiotensin II-enhanced splenic cytokine gene expression is mediated by the sympathetic nervous system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(4):H1683-1691. doi:10.1152/ajpheart.00125.2005
- 121.Fischer L, Barop H, Ludin SM, Schaible HG. Regulation of acute reflectory hyperinflammation in viral and other diseases by means of stellate ganglion block. A conceptual view with a focus on Covid-19. *Auton Neurosci.* 2022;237:102903. doi:10.1016/j.autneu.2021.102903
- 122.Liu LD, Duricka DL. Stellate ganglion block reduces symptoms of Long COVID: A case series. *J Neuroimmunol.* 2022;362:577784. doi:10.1016/j.jneuroim.2021.577784
- 123.Giustino G, Croft LB, Oates CP, et al. Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):628-629. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.068
- 124.Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation.* 1986;73(4):615-621. doi:10.1161/01.cir.73.4.615
- 125.Dunlap ME, Bibevski S, Rosenberry TL, Ernsberger P. Mechanisms of altered vagal control in heart failure: influence of muscarinic receptors and acetylcholinesterase activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285(4):H1632-1640. doi:10.1152/ajpheart.01051.2002
- 126.Del Rio R, Marcus NJ, Inestrosa NC. Potential Role of Autonomic Dysfunction in Covid-19 Morbidity and Mortality. *Front Physiol.* 2020;11:561749. doi:10.3389/fphys.2020.561749
- 127.De Ferrari GM, Stolen C, Tuinenburg AE, et al. Long-term vagal stimulation for heart failure: Eighteen month results from the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) trial. *Int J Cardiol.* 2017;244:229-234. doi:10.1016/j.ijcard.2017.06.036
- 128.Patel KP, Schultz HD. Angiotensin peptides and nitric oxide in cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(10):1121-1132. doi:10.1089/ars.2012.4614
- 129.Porzionato A, Emmi A, Barbon S, et al. Sympathetic activation: a potential link between comorbidities and COVID-19. *FEBS J.* 2020;287(17):3681-3688. doi:10.1111/febs.15481
- 130.Glowacka I, Bertram S, Herzog P, et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. *J Virol.* 2010;84(2):1198-1205. doi:10.1128/JVI.01248-09
- 131.Recinos A, LeJeune WS, Sun H, et al. Angiotensin II induces IL-6 expression and the Jak-STAT3 pathway in aortic adventitia of LDL receptor-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2007;194(1):125-133. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.10.013
- 132.Carod-Artal FJ. Infectious diseases causing autonomic dysfunction. *Clin Auton Res.* 2018;28(1):67-81. doi:10.1007/s10286-017-0452-4

133. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust.* 1978;2(2):52-53. doi:10.5694/j.1326-5377.1978.tb131339.x
134. Jose AD, Collison D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man1. *Cardiovascular Research.* 1970;4(2):160-167. doi:10.1093/cvr/4.2.160
135. Rosenblueth A, Simeone FA. The interrelations of vagal and accelerator effects on the cardiac rate. *American Journal of Physiology-Legacy Content.* 1934;110(1):42-55. doi:10.1152/ajplegacy.1934.110.1.42
136. Katona P, Poitras J, Barnett G, Terry B. Cardiac vagal efferent activity and heart period in the carotid sinus reflex. *American Journal of Physiology-Legacy Content.* 1970;218(4):1030-1037. doi:10.1152/ajplegacy.1970.218.4.1030
137. Goldberger JJ. Sympathovagal balance: how should we measure it? *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 1999;276(4):H1273-H1280. doi:10.1152/ajpheart.1999.276.4.H1273
138. Aronow W. Association of average heart rate on 24-hour ambulatory electrocardiograms with incidence of new coronary events at 48-month follow-up in 1,311 patients (mean age 81 years) with heart disease and sinus rhythm. *The American Journal of Cardiology.* Published online January 1, 1996. Accessed March 24, 2022. https://www.academia.edu/13566447/Association_of_average_heart_rate_on_24_hour_ambulatory_electrocardiograms_with_incidence_of_new_coronary_events_at_48_month_follow_up_in_1_311_patients_mean_age_81_years_with_heart_disease_and_sinus_rhythm
139. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1951-1958. doi:10.1056/NEJMoa043012
140. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-1065.
141. Fei L, Copie X, Malik M, Camm AJ. Short- and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1996;77(9):681-684. doi:10.1016/s0002-9149(97)89199-0
142. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power Spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A Quantitative Probe of Beat-to-Beat Cardiovascular Control. *Science.* 1981;213(4504):220-222. doi:10.1126/science.6166045
143. Kay SM, Marple SL. Spectrum analysis—A modern perspective. *Proceedings of the IEEE.* 1981;69(11):1380-1419. doi:10.1109/PROC.1981.12184
144. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation.* 1992;85(1):164-171. doi:10.1161/01.cir.85.1.164
145. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol.* 2013;4:26. doi:10.3389/fphys.2013.00026
146. HON E. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol.* 1965;87:814-826.
147. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59(4):256-262.

doi:10.1016/0002-9149(87)90795-8

148. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol.* 1993;72(11):821-822. doi:10.1016/0002-9149(93)91070-x

149. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1991;68(5):434-439. doi:10.1016/0002-9149(91)90774-f

150. Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ. Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. *Comput Cardiol.* 1988;14:419-422.

151. Arteyeva NV. Dispersion of ventricular repolarization: Temporal and spatial. *World J Cardiol.* 2020;12(9):437-449. doi:10.4330/wjc.v12.i9.437

152. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev.* 2005;85(4):1205-1253. doi:10.1152/physrev.00002.2005

153. Osadchii OE. Role of abnormal repolarization in the mechanism of cardiac arrhythmia. *Acta Physiol (Oxf).* 2017;220 Suppl 712:1-71. doi:10.1111/apha.12902

154. Merchant FM, Sayadi O, Moazzami K, Puppala D, Armoundas AA. T-wave alternans as an arrhythmic risk stratifier: state of the art. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15(9):398. doi:10.1007/s11886-013-0398-7

155. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1994;330(4):235-241. doi:10.1056/NEJM199401273300402

156. Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. *Am Heart J.* 1975;89(1):45-50. doi:10.1016/0002-8703(75)90008-3

157. You T, Luo C, Zhang K, Zhang H. Electrophysiological Mechanisms Underlying T-Wave Alternans and Their Role in Arrhythmogenesis. *Front Physiol.* 2021;12:614946. doi:10.3389/fphys.2021.614946

158. Verrier RL, Klingenhoben T, Malik M, et al. Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility--consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(13):1309-1324. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.029

159. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet.* 1999;353(9162):1390-1396. doi:10.1016/S0140-6736(98)08428-1

160. Zuern CS, Barthel P, Bauer A. Heart rate turbulence as risk-predictor after myocardial infarction. *Front Physiol.* 2011;2:99. doi:10.3389/fphys.2011.00099

161. Bauer A, Malik M, Schmidt G, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(17):1353-1365. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.041

162. Havranek S, Stovicek P, Psenicka M, Wichterle D, Linhart A. Heart Rate Turbulence after Ventricular Pacing Trains During Programmed Ventricular Stimulation. *Pacing and Clinical Electrophysiology.* 2007;30(s1):S170-S173. doi:10.1111/j.1540-8159.2007.00631.x

163. Malik M, Camm AJ. *Dynamic Electrocardiography.* John Wiley & Sons; 2008.

164. Wichterle D, Melenovsky V, Simek J, Malik J, Malik M. Hemodynamics and Autonomic Control of

Heart Rate Turbulence. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2006;17(3):286-291. doi:10.1111/j.1540-8167.2005.00330.x

165. Welch WJ, Smith ML, Rea RF, Bauernfeind RA, Eckberg DL. Enhancement of sympathetic nerve activity by single premature ventricular beats in humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;13(1):69-75. doi:10.1016/0735-1097(89)90551-2

166. Bauer A, Schmidt G. Last piece of the heart rate turbulence puzzle? *Heart Rhythm*. 2007;4(3):290-291. doi:10.1016/j.hrthm.2006.11.001

167. Guzik P, Fagiewicz A, Krauze T, et al. HEART RATE AND BLOOD PRESSURE TURBULENCE AFTER INDUCED SINGLE VENTRICULAR PREMATURE CONTRACTIONS IN PATIENTS WITH ICD. Published online March 24, 2022.

168. Roach D, Koshman ML, Duff H, Sheldon R. Induction of heart rate and blood pressure turbulence in the electrophysiologic laboratory. *The American Journal of Cardiology*. 2002;90(10):1098-1102. doi:10.1016/S0002-9149(02)02775-3

169. Disertori M, Masè M, Rigoni M, Nollo G, Ravelli F. Heart Rate Turbulence Is a Powerful Predictor of Cardiac Death and Ventricular Arrhythmias in Postmyocardial Infarction and Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(12):e004610. doi:10.1161/CIRCEP.116.004610

170. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *The Lancet*. 2006;367(9523):1674-1681. doi:10.1016/S0140-6736(06)68735-7

171. Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, et al. Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. 2006;364:423-434. doi:10.1016/j.physa.2005.08.080

172. Kantelhardt JW, Bauer A, Schumann AY, et al. Phase-rectified signal averaging for the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk. *Chaos*. 2007;17(1):015112. doi:10.1063/1.2430636

173. Rizas KD, Eick C, Doller AJ, et al. Bedside autonomic risk stratification after myocardial infarction by means of short-term deceleration capacity of heart rate. *Europace*. 2018;20(F11):f129-f136. doi:10.1093/europace/eux167

174. Eick C, Rizas KD, Meyer-Zürn CS, et al. Autonomic nervous system activity as risk predictor in the medical emergency department: a prospective cohort study. *Crit Care Med*. 2015;43(5):1079-1086. doi:10.1097/CCM.0000000000000922

175. Zheng L, Sun W, Liu S, et al. The Diagnostic Value of Cardiac Deceleration Capacity in Vasovagal Syncope. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(12):e008659. doi:10.1161/CIRCEP.120.008659

176. Rizas KD, Nieminen T, Barthel P, et al. Sympathetic activity-associated periodic repolarization dynamics predict mortality following myocardial infarction. *J Clin Invest*. 2014;124(4):1770-1780. doi:10.1172/JCI70085

177. Furlan R, Porta A, Costa F, et al. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation*. 2000;101(8):886-892. doi:10.1161/01.cir.101.8.886

178. Pagani M, Montano N, Porta A, et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation*.

- 1997;95(6):1441-1448. doi:10.1161/01.cir.95.6.1441
179. Waller AD. Introductory Address on the Electromotive Properties of the Human Heart. *Br Med J*. 1888;2(1449):751-754.
180. Burger HC, Van Milaan JB. HEART-VECTOR AND LEADS. *Br Heart J*. 1948;10(4):229-233.
181. Man S, Maan AC, Schaliij MJ, Swenne CA. Vectorcardiographic diagnostic & prognostic information derived from the 12-lead electrocardiogram: Historical review and clinical perspective. *J Electrocardiol*. 2015;48(4):463-475. doi:10.1016/j.jelectrocard.2015.05.002
182. Grishman A, Borun ER, Jaffe HL. Spatial vectorcardiography: technique for the simultaneous recording of the frontal, sagittal, and horizontal projections. I. *Am Heart J*. 1951;41(4):483-493. doi:10.1016/0002-8703(51)90017-8
183. Cortez D, Sharma N, Devers C, Devers E, Schlegel TT. Visual transform applications for estimating the spatial QRS-T angle from the conventional 12-lead ECG: Kors is still most Frank. *J Electrocardiol*. 2014;47(1):12-19. doi:10.1016/j.jelectrocard.2013.09.003
184. Maheshwari S, Acharyya A, Schiariti M, Puddu PE. Frank vectorcardiographic system from standard 12 lead ECG: An effort to enhance cardiovascular diagnosis. *J Electrocardiol*. 2016;49(2):231-242. doi:10.1016/j.jelectrocard.2015.12.008
185. Rizas K, Bauer A. [Periodic Repolarization Dynamics--innovative strategies for preventing sudden death]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2016;141(7):504-508. doi:10.1055/s-0041-108673
186. Hamm W, VON Stülpnagel L, Rizas KD, et al. Dynamic Changes of Cardiac Repolarization Instability during Exercise Testing. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(7):1517-1522. doi:10.1249/MSS.0000000000001912
187. Bauer A, Klemm M, Rizas KD, et al. Prediction of mortality benefit based on periodic repolarisation dynamics in patients undergoing prophylactic implantation of a defibrillator: a prospective, controlled, multicentre cohort study. *The Lancet*. 2019;394(10206):1344-1351. doi:10.1016/S0140-6736(19)31996-8
188. Boas R, Sappeler N, von Stülpnagel L, et al. Periodic Repolarization Dynamics Identifies ICD Responders in Nonischemic Cardiomyopathy: A DANISH Substudy. *Circulation*. 2022;145(10):754-764. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056464
189. Palacios S, Cygankiewicz I, Bayés de Luna A, Pueyo E, Martínez JP. Periodic repolarization dynamics as predictor of risk for sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):20546. doi:10.1038/s41598-021-99861-1
190. Rizas KD, McNitt S, Hamm W, et al. Prediction of sudden and non-sudden cardiac death in post-infarction patients with reduced left ventricular ejection fraction by periodic repolarization dynamics: MADIT-II substudy. *Eur Heart J*. 2017;38(27):2110-2118. doi:10.1093/eurheartj/ehx161
191. KORA „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“. Helmholtz Munich. Accessed March 15, 2023. <https://www.helmholtz-munich.de/en/epi/cohort/kora/kora-studienzentrum>
192. Lombardi F, Tarricone D, Tundo F, Colombo F, Belletti S, Fiorentini C. Autonomic nervous system and paroxysmal atrial fibrillation: a study based on the analysis of RR interval changes before, during and after paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2004;25(14):1242-1248. doi:10.1016/j.ehj.2004.05.016
193. Sodmann P, Vollmer M, Nath N, Kaderali L. A convolutional neural network for ECG annotation as the basis for classification of cardiac rhythms. *Physiol Meas*. 2018;39(10):104005. doi:10.1088/1361-6579/aae304

194. Eick C, Rizas KD, Zuern CS, Bauer A. Automated assessment of cardiac autonomic function by means of deceleration capacity from noisy, nonstationary ECG signals: validation study. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19(2):122-128. doi:10.1111/anec.12107
195. Manikandan MS, Soman KP. A novel method for detecting R-peaks in electrocardiogram (ECG) signal. *Biomedical Signal Processing and Control.* 2012;7(2):118-128. doi:10.1016/j.bspc.2011.03.004
196. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T, CAPNETZ Study Group. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med.* 2006;260(1):93-101. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01657.x
197. Holle R, Happich M, Löwel H, Wichmann HE, MONICA/KORA Study Group. KORA--a research platform for population based health research. *Gesundheitswesen.* 2005;67 Suppl 1:S19-25. doi:10.1055/s-2005-858235
198. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front Psychol.* 2013;4:863. doi:10.3389/fpsyg.2013.00863
199. Aragón-Benedí C, Oliver-Forniés P, Galluccio F, et al. 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.* 2021;16(3):e0249128. doi:10.1371/journal.pone.0249128
200. Pavlov VA, Tracey KJ. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. *Nat Neurosci.* 2017;20(2):156-166. doi:10.1038/nn.4477
201. Bellavia S, Scala I, Luigetti M, et al. Instrumental Evaluation of COVID-19 Related Dysautonomia in Non-Critically-Ill Patients: An Observational, Cross-Sectional Study. *J Clin Med.* 2021;10(24):5861. doi:10.3390/jcm10245861
202. Scala I, Bellavia S, Luigetti M, et al. Autonomic dysfunction in non-critically ill COVID-19 patients during the acute phase of disease: an observational, cross-sectional study. *Neurol Sci.* 2022;43(8):4635-4643. doi:10.1007/s10072-022-06136-2
203. Kaliyaperumal D, Rk K, Alagesan M, Ramalingam S. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital based preliminary observational study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021;32(3):247-253. doi:10.1515/jbcpp-2020-0378
204. Mizera L, Boehm K, Duckheim M, et al. Autonomic Nervous System Activity for Risk Stratification of Emergency Patients With Pneumonia. *J Emerg Med.* 2018;55(4):472-480. doi:10.1016/j.jemermed.2018.06.016
205. Kwon CY. The Impact of SARS-CoV-2 Infection on Heart Rate Variability: A Systematic Review of Observational Studies with Control Groups. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(2):909. doi:10.3390/ijerph20020909
206. Risch M, Grossmann K, Aeschbacher S, et al. Investigation of the use of a sensor bracelet for the presymptomatic detection of changes in physiological parameters related to COVID-19: an interim analysis of a prospective cohort study (COVI-GAPP). *BMJ Open.* 2022;12(6):e058274. doi:10.1136/bmjopen-2021-058274
207. Soliński M, Pawlak A, Petelczyc M, et al. Heart rate variability comparison between young males after 4-6 weeks from the end of SARS-CoV-2 infection and controls. *Sci Rep.* 2022;12(1):8832. doi:10.1038/s41598-022-12844-8
208. Salem AM, Yar T, Al Eid M, et al. Post-Acute Effect of SARS-CoV-2 Infection on the Cardiac Autonomic Function. *Int J Gen Med.* 2022;15:7593-7603. doi:10.2147/IJGM.S382331

209. Kamaleswaran R, Sadan O, Kandiah P, Li Q, Coopersmith CM, Buchman TG. Altered Heart Rate Variability Early in ICU Admission Differentiates Critically Ill Coronavirus Disease 2019 and All-Cause Sepsis Patients. *Crit Care Explor.* 2021;3(12):e0570. doi:10.1097/CCE.0000000000000570
210. Nada T, Nomura M, Iga A, et al. Autonomic nervous function in patients with peptic ulcer studied by spectral analysis of heart rate variability. *J Med.* 2001;32(5-6):333-347.
211. Miceli G, Calvaruso V, Casuccio A, et al. Heart rate variability is associated with disease severity and portal hypertension in cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2023;7(3):e0050. doi:10.1097/HC9.0000000000000050
212. Hsu CT, Tai HCH, Chung JY, Chen JH, Chen WL. Depressed sympathovagal modulation indicates sepsis in patients with suspected infection. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(4):e18961. doi:10.1097/MD.00000000000018961
213. Nakashima R, Inagaki N, Kasaoka S. Exploration of autonomic regulation reflecting on pathophysiological change of sepsis: a prospective observational study. *Acute Med Surg.* 2022;9(1):e776. doi:10.1002/ams2.776
214. Prabhakar SM, Tagami T, Liu N, et al. Combining quick sequential organ failure assessment score with heart rate variability may improve predictive ability for mortality in septic patients at the emergency department. *PLoS One.* 2019;14(3):e0213445. doi:10.1371/journal.pone.0213445
215. Ma H, Lundy JD, O'Malley KJ, Klimstra WB, Hartman AL, Reed DS. Electrocardiography Abnormalities in Macaques after Infection with Encephalitic Alphaviruses. *Pathogens.* 2019;8(4):240. doi:10.3390/pathogens8040240
216. Poliwczyk AR, Białkowska J, Woźny J, Koziróg M, Bała A, Jabłkowski M. Cardiovascular risk assessment by electrocardiographic Holter monitoring in patients with chronic hepatitis C. *Arch Med Sci.* 2020;16(5):1031-1039. doi:10.5114/aoms.2020.96600
217. Stock C, Teyssier G, Pichot V, Goffaux P, Barthelemy JC, Patural H. Autonomic dysfunction with early respiratory syncytial virus-related infection. *Auton Neurosci.* 2010;156(1-2):90-95. doi:10.1016/j.autneu.2010.03.012
218. Mittal CM, Wig N, Mishra S, Deepak KK. Heart rate variability in human immunodeficiency virus-positive individuals. *Int J Cardiol.* 2004;94(1):1-6. doi:10.1016/j.ijcard.2003.02.002
219. Mattéi J, Teyssier G, Pichot V, et al. Autonomic dysfunction in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus-related infection: a pediatric comparative study. *Auton Neurosci.* 2011;162(1-2):77-83. doi:10.1016/j.autneu.2011.03.003
220. Huang C, Alamili M, Rosenberg J, Gögenur I. Heart rate variability is reduced during acute uncomplicated diverticulitis. *J Crit Care.* 2016;32:189-195. doi:10.1016/j.jcrc.2015.12.006
221. Williams DP, Koenig J, Carnevali L, et al. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. *Brain Behav Immun.* 2019;80:219-226. doi:10.1016/j.bbi.2019.03.009
222. Zhang P, Liu Y, Li C, et al. Ectopic expression of SARS-CoV-2 S and ORF-9B proteins alters metabolic profiles and impairs contractile function in cardiomyocytes. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11:1110271. doi:10.3389/fcell.2023.1110271
223. Hachim MY, Al Heialy S, Senok A, Hamid Q, Alsheikh-Ali A. Molecular Basis of Cardiac and Vascular Injuries Associated With COVID-19. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:582399. doi:10.3389/fcvm.2020.582399
224. Clemens DJ, Ye D, Zhou W, et al. SARS-CoV-2 spike protein-mediated cardiomyocyte fusion may

- contribute to increased arrhythmic risk in COVID-19. *PLoS One*. 2023;18(3):e0282151. doi:10.1371/journal.pone.0282151
225. Blagova O, Lutokhina Y, Kogan E, et al. Chronic biopsy proven post-COVID myoendocarditis with SARS-Cov-2 persistence and high level of antiheart antibodies. *Clin Cardiol*. 2022;45(9):952-959. doi:10.1002/clc.23886
226. Zhou H, Ren X, Yang Y, et al. An alternative way of SARS-COV-2 to induce cell stress and elevated DNA damage risk in cardiomyocytes without direct infection. *Immun Inflamm Dis*. 2022;10(7):e638. doi:10.1002/iid3.638
227. Tangos M, Budde H, Koliijn D, et al. SARS-CoV-2 infects human cardiomyocytes promoted by inflammation and oxidative stress. *Int J Cardiol*. 2022;362:196-205. doi:10.1016/j.ijcard.2022.05.055
228. Fernández-Velasco M, Prieto P, Terrón V, et al. NOD1 activation induces cardiac dysfunction and modulates cardiac fibrosis and cardiomyocyte apoptosis. *PLoS One*. 2012;7(9):e45260. doi:10.1371/journal.pone.0045260
229. Avlas O, Fallach R, Shainberg A, Porat E, Hochhauser E. Toll-like receptor 4 stimulation initiates an inflammatory response that decreases cardiomyocyte contractility. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(7):1895-1909. doi:10.1089/ars.2010.3728
230. Boyd JH, Kan B, Roberts H, Wang Y, Walley KR. S100A8 and S100A9 mediate endotoxin-induced cardiomyocyte dysfunction via the receptor for advanced glycation end products. *Circ Res*. 2008;102(10):1239-1246. doi:10.1161/CIRCRESAHA.107.167544
231. Filgueiras-Rama D, Vasilijevic J, Jalife J, et al. Human influenza A virus causes myocardial and cardiac-specific conduction system infections associated with early inflammation and premature death. *Cardiovasc Res*. 2021;117(3):876-889. doi:10.1093/cvr/cvaa117
232. Kenney AD, Aron SL, Gilbert C, et al. Influenza virus replication in cardiomyocytes drives heart dysfunction and fibrosis. *Sci Adv*. 2022;8(19):eabm5371. doi:10.1126/sciadv.abm5371
233. Wu Q, Kumar N, Lafuse WP, et al. Influenza A virus modulates ACE2 expression and SARS-CoV-2 infectivity in human cardiomyocytes. *iScience*. 2022;25(12):105701. doi:10.1016/j.isci.2022.105701
234. Wang XD, Zhou L, Zhu CY, Chen B, Chen Z, Wei L. Autonomic function as indicated by heart rate deceleration capacity and deceleration runs in type 2 diabetes patients with or without essential hypertension. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1169-1176. doi:10.2147/CIA.S149920
235. Poliakova N, Després JP, Bergeron J, Alméras N, Tremblay A, Poirier P. Influence of obesity indices, metabolic parameters and age on cardiac autonomic function in abdominally obese men. *Metabolism*. 2012;61(9):1270-1279. doi:10.1016/j.metabol.2012.02.006
236. Windham BG, Fumagalli S, Ble A, et al. The Relationship between Heart Rate Variability and Adiposity Differs for Central and Overall Adiposity. *J Obes*. 2012;2012:149516. doi:10.1155/2012/149516
237. Huppertz N, Beetham KS, Howden EJ, Leicht AS, Isbel NM, Coombes JS. A 12-month lifestyle intervention does not improve cardiac autonomic function in patients with chronic kidney disease. *Auton Neurosci*. 2020;224:102642. doi:10.1016/j.autneu.2020.102642
238. Bansal A, Singh AD, Jain V, et al. The association of D-dimers with mortality, intensive care unit admission or acute respiratory distress syndrome in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2021;50(1):9-12. doi:10.1016/j.hrtlng.2020.08.024

239. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol.* 2020;92(7):856-862. doi:10.1002/jmv.25871
240. Corona-Mutanten (VOC) - Verbreitung in Deutschland. Statista. Accessed September 11, 2022. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1208627/umfrage/ausbreitung-von-corona-mutationen-in-deutschland/>
241. Bauer A, Sappler N, von Stülpnagel L, et al. Telemedical cardiac risk assessment by implantable cardiac monitors in patients after myocardial infarction with autonomic dysfunction (SMART-MI-DZHK9): a prospective investigator-initiated, randomised, multicentre, open-label, diagnostic trial. *Lancet Digit Health.* 2022;4(2):e105-e116. doi:10.1016/S2589-7500(21)00253-3
242. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020;369:m1328. doi:10.1136/bmj.m1328
243. Samol A, Bischof K, Luani B, Pascut D, Wiemer M, Kaese S. Recording of Bipolar Multichannel ECGs by a Smartwatch: Modern ECG Diagnostic 100 Years after Einthoven. *Sensors (Basel).* 2019;19(13):E2894. doi:10.3390/s19132894
244. Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, et al. Smartwatch Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(21):2381-2388. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.003
245. Rizas KD, Freyer L, Sappler N, et al. Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial. *Nat Med.* Published online August 28, 2022. doi:10.1038/s41591-022-01979-w
246. Quer G, Radin JM, Gadaleta M, et al. Wearable sensor data and self-reported symptoms for COVID-19 detection. *Nat Med.* 2021;27(1):73-77. doi:10.1038/s41591-020-1123-x
247. Lonini L, Shawen N, Botonis O, et al. Rapid Screening of Physiological Changes Associated With COVID-19 Using Soft-Wearables and Structured Activities: A Pilot Study. *IEEE J Transl Eng Health Med.* 2021;9:4900311. doi:10.1109/JTEHM.2021.3058841
248. Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition. Accessed September 11, 2022. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)
249. Townsend L, Moloney D, Finucane C, et al. Fatigue following COVID-19 infection is not associated with autonomic dysfunction. *PLoS One.* 2021;16(2):e0247280. doi:10.1371/journal.pone.0247280
250. Shouman K, Vanichkachorn G, Cheshire WP, et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res.* 2021;31(3):385-394. doi:10.1007/s10286-021-00803-8
251. Asarcikli LD, Hayiroglu Mİ, Osken A, Keskin K, Kolak Z, Aksu T. Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period. *J Interv Card Electrophysiol.* 2022;63(3):715-721. doi:10.1007/s10840-022-01138-8

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Professor Massberg für die Möglichkeit, meine klinische Ausbildung in seiner Abteilung zu absolvieren und daneben die Chance zu haben, wissenschaftlich zu arbeiten, bedanken. Des Weiteren gilt meine Dankbarkeit Herrn Priv.-Doz. Rizas für seine Bereitschaft, diese Promotion zu betreuen. Während des gesamten Prozesses konnte ich stets auf seine guten Ideen, klugen Ratschlägen und hilfreichen Gesprächen zählen.

Allen voran danke ich meinen Eltern und Geschwistern, Annika sowie allen Freundinnen und Freunden für die tagtägliche Unterstützung, Motivation in schwierigen Phasen und das eifrige Korrekturlesen. Ohne euch wäre diese Arbeit sicher nicht möglich gewesen!

Eidesstattliche Versicherung



Eidesstattliche Versicherung

Naumann, Dominik Werner

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Evaluation der Beeinflussung des autonomen Nervensystems durch eine SARS-CoV-2 Infektion anhand moderner EKG-Biosignalanalysen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 11.09.2024

Ort, Datum

Dominik Naumann

Unterschrift Doktorand