

Nicht-invasive Messung der autonomen Dysfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Kränzlein,
Johannes Rainer
aus Gladbeck

Gießen 2025

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Medizinische Klinik I Kardiologie

Gutachterin: Prof. Dr. Aßmus, Birgit

Gutachterin: Prof. Dr. Krämer-Best, Heidrun

Tag der Disputation: 14.05.2025

Einleitung	1
Definition und Differenzierung der Herzinsuffizienz	1
Epidemiologie, Mortalität und Ätiologie	2
Pathophysiologie der HFrEF	3
Pathophysiologie der HFpEF	3
Pathophysiologie des autonomen Nervensystems	4
Therapieoptionen	6
Pharmakologische Therapie der HFrEF	6
Apparative Therapie der HFrEF	7
Therapie der HFmrEF und HFpEF	8
ambulante Überwachung der Herzinsuffizienz	8
Monitoring des autonomen Nervensystems	9
Herzfrequenzvariabilität	10
Elektrodermale Hautaktivität	11
Stand der Forschung	12
Fragestellung und Zielsetzung der Studie	13
Material und Methoden:	14
Patientenrekrutierung und -kollektiv	14
Datenerfassung	15
Messmethoden	17
Datenauswertung	18
Statische Datenanalyse	20
Ergebnisse	22
Patientencharakteristika	22
6 Minute-Walk-Test und LBNP-Untersuchung	26
Mittlere pulmonalarterielle Druckveränderung	26
Pulmonalarterielle Druckveränderungen systolisch	31
Pulmonalarterielle Druckveränderungen diastolisch	33
Veränderungen des systolischen Blutdrucks	35
Veränderung des diastolischen Blutdrucks	39
Veränderungen des SDNN	40
Veränderung der EDA	46

Veränderung des LF/HF-Quotienten	53
Diskussion	57
Belastungsnachweis 6MWT und LBNP-Untersuchung	57
PAP-Veränderungen	57
HRV-Veränderungen	59
EDA-Veränderungen	61
Rückschlüsse auf die autonome Dysfunktion	62
Limitationen	64
Ausblick	65
Schlussfolgerung	66
Zusammenfassung	67
Summary	68
Abkürzungsverzeichnis	69
Literaturverzeichnis	70
Publikationsverzeichnis	81
Ehrenwörtliche Erklärung	82
Danksagung	83

Einleitung

Definition und Differenzierung der Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, welches anhand von Symptomen und klinischen Zeichen diagnostiziert wird. Die zugrunde liegende Pathophysiologie beruht auf einer strukturellen oder funktionellen Störung des Herzens (1).

Die Symptomatik der Herzinsuffizienz ist vielfältig und überschneidet sich mit denen zahlreicher anderer Erkrankungen (1). Eine Evaluation der Symptome und eine folgende Diagnostik ist von immenser Bedeutung, da durch eine frühe Therapieintervention das Fortschreiten der Herzinsuffizienz verlangsamt oder sogar verhindert werden kann (2). Typische Symptome einer Herzinsuffizienz sind Dyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Leistungsminderung und Fatigue. Neben der Symptomatik ist ebenfalls die klinische Präsentation der Patienten zu evaluieren. Klinische Zeichen wie ein erhöhter Jugularvenendruck, ein dritter Herzton, eine Tachykardie, periphere Ödeme und irreguläre Pulse sind hier von Bedeutung (1-5).

Die Einteilung der Herzinsuffizienz beruht auf der Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Eine Unterteilung anhand der LVEF basiert auf verschiedene Ätiologien, Komorbiditäten und Therapieerfolge der jeweiligen Gruppen (6). Patienten mit einer LVEF von $< 40\%$ sind Teil der Gruppe Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). Patienten mit einer LVEF von $\geq 50\%$ werden als Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) zusammengefasst. Der Bereich der LVEF von 40- 49 % wird als Heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) bezeichnet (1).

Neben der genannten Einteilung basierend auf der LVEF werden Patienten ebenfalls anhand funktioneller Klassen eingeteilt. Diese beruht auf der New York Heart Association-Klassifikation (NYHA). Die NYHA-Klassifikation besteht aus 4 Stufen, welche sich durch die Belastbarkeit der Patienten definiert. NYHA-Klasse I umfasst in alltäglicher Belastung asymptotische Patienten. Die Klasse II weist hingegen bereits eine Belastungsdyspnoe bei schwerer körperlicher Belastung auf. Zur NYHA-Klasse III zählen Patienten, welche bereits bei leichten Belastungen symptomatisch sind und zur Klasse IV zählen jene, die sogar in Ruhe unter Symptomen leiden. Diese Einteilung korreliert mit objektiven Parametern der Leistungsfähigkeit und Mortalität (7). Dennoch

lässt sich betonen, dass das Hospitalisierungsrisiko und die Mortalität auch bei gering symptomatischen Patienten erhöht ist (8-10).

Epidemiologie, Mortalität und Ätiologie

Die Herzinsuffizienz ist insbesondere in Ländern mit einem hohen sozioökonomischen Status eine sehr häufige Erkrankung. Experten gehen von einer Prävalenz von 1- 2 % der Erwachsenen aus und bei > 70-jährigen von > 10 % (11-15). Der häufigste Typ der Herzinsuffizienz ist die HFrEF mit 59,8 %. Die zweithäufigste Form ist die HFpEF mit 24,2 %, gefolgt von der Gruppe der HFmrEF-Patienten mit 16 % (16).

Trotz einer sich stetig verbessernden Therapie ist die Mortalität der Herzinsuffizienz weiterhin hoch. Die chronische Herzinsuffizienz weist eine 1-Jahres-Mortalitätsrate von 7,2 % auf, während die von einer akuten Herzinsuffizienz 17,4 % beträgt (17).

Die Ätiologie der Herzinsuffizienz ist sehr variabel. Möglich sind funktionale Störungen auf Grund ischämischen, inflammatorischen, infiltrativen, metabolischen oder genetischen Schäden (1).

Neben myokardialen Schädigungen können auch Herzrhythmusstörungen eine Herzinsuffizienz begünstigen. Eine Tachykardiomyopathie kann beispielsweise eine Herzinsuffizienz verursachen (1).

Außerdem können funktionelle Störungen der Herzdynamik eine Herzinsuffizienz bedingen. Eine der häufigsten Belastung der Herzdynamik ist die arterielle Hypertonie. Die hierdurch resultierende Nachlasterhöhung bedingt eine linksventrikuläre Hypertrophie, welche in einer Linksherzinsuffizienz enden kann. Zusätzlich begünstigt eine arterielle Hypertonie die Entstehung von arteriosklerotischen Gefäßschädigungen, welche ebenfalls zu einer Erhöhung der Nachlast führt. Dies endet wiederum in einer Progredienz der linksventrikulären Hypertrophie und die Entstehung einer Herzinsuffizienz wird begünstigt (1, 18). Bis zu 73,6 % der HFrEF-Patienten und 89,3 % der HFpEF-Patienten litten nachweislich an einer arteriellen Hypertonie (17). Die valvuläre und strukturelle Schädigung sowie die Volumenbelastung im Kontext einer Niereninsuffizienz sind ebenfalls von klinischer Relevanz (1).

Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz kann infolge einer linksventrikulären Dysfunktion eine postkapilläre pulmonale Hypertonie (PH) auftreten. Dies begünstigt wiederum eine

Schädigung des rechten Ventrikels und eine Verschlechterung der Herzdynamik. Zusätzlich ist das Risiko für Arrhythmien erhöht (19).

Pathophysiologie der HFrEF

Grundlegend beruht die Pathophysiologie der HFrEF auf einem Zellverlust. Durch diesen Verlust sinkt die Kontraktionskraft und die Folge ist eine abnehmende systolische Pumpfunktion (20-22).

Die Ursache des Zellverlustes ist meist eine ischämisch induzierte Apoptose und Nekrose (23, 24). Eine anschließende Aktivierung von Myofibroblasten hat eine Fibrosierung des Gewebes zur Folge (22, 25). Diese Veränderungen lassen sich vor allem bei dekompensierten Patienten durch Troponin-T Wert Veränderungen nachvollziehen (22, 25-27).

Eine durch den Zellverlust bereits bestehende Störung der systolischen Pumpfunktion wird durch die folgende Fibrosierung und einer resultierenden unkoordinierten Herzdynamik verschlimmert (20, 22, 28). Hieraus resultiert eine Volumenbelastung des Herzens, welche in einer exzentrischen Hypertrophie der Kardiomyozyten endet (20, 29). Ein weiterer Aspekt der Pathophysiologie ist die vorliegende endotheliale Dysfunktion. Da die Endothelzellen die größte Zellpopulation hinter den Kardiomyozyten am Herzen ausmachen, ist deren Dysfunktion von großer Bedeutung (22, 30). Die Sekretion von Stickstoffmonoxid, welches eine kardioprotektiv wirkende Vasodilatation verursacht, ist nicht mehr vorhanden. Eine fehlende vasodilatatorische Wirkung ist insbesondere bei ischämisch induzierten Apoptosen von Bedeutung und kann so eine Progression der Herzinsuffizienz begünstigen. Hingegen ist eine adäquate Endothelfunktion mit einer guten Prognose assoziiert (22, 30-32).

Pathophysiologie der HFpEF

Die Pathophysiologie der HFpEF ist insbesondere durch eine Störung der Diastole gekennzeichnet, weshalb die HFpEF oft auch als diastolische Herzinsuffizienz bezeichnet wird (33-35). Die Störung der Diastole ist insbesondere durch eine Relaxationsstörung und erhöhte Steifigkeit des Ventrikels begründet. So konnte durch die Ableitung des enddiastolischen Drucks nachgewiesen werden, dass Patienten mit einer HFpEF eine

inadäquate diastolische Ausdehnung des Ventrikels mit resultierendem erhöhtem intraventrikulärem Druck aufweisen (36).

Begründet ist die Relaxationsstörung durch strukturelle Veränderungsprozesse, welche insbesondere durch inflammatorischen Stress ausgelöst werden. Komorbiditäten, wie ein metabolisches Syndrom, bedingen und verstärken diesen Vorgang, wobei die strukturellen Veränderungen selbst, aufgrund der erhöhten Druckwerte, diese Veränderungsprozesse vorantreiben. Letztendlich endet dieser Circulus vitiosus in einer konzentrischen Hypertrophie der Kardiomyozyten (22, 29).

Veränderungen dieser Art lassen sich selbstverständlich auch auf molekularer Ebene nachvollziehen. Durch Veränderungen des L-Typ-Calcium Kanals werden erhöhte Calcium-Konzentrationen im Zytoplasma begünstigt. Eine folgende Relaxation, in der die erhöhte Calcium-Konzentration im Zytosol abnimmt, ist verzögert und endet in einer Störung der Diastole (22, 37-40). Neben den Ionenkanalveränderungen liegt außerdem ein Energiemangel der Kardiomyozyten vor. Ein Adenosin-Triphosphat (ATP) Mangel verschlimmert die bereits beschriebene Situation der hohen Calcium-Konzentration im Zytoplasma. Grund hierfür ist die SERC2a-ATPase, welche ATP benötigt, um Calcium ins Sarkoplasmatische Retikulum zu befördern (40, 41). Überschreitet der ATP-Mangel einen kritischen Schwellenwert, folgt die Apoptose der Zellen (41-43). Die verlorengegangenen Zellen werden durch Bindegewebe aus unflexiblem Kollagen ersetzt. Neben der konzentrischen Hypertrophie ist insbesondere dieser Punkt, die zunehmende diffuse Fibrosierung, ein Grund weshalb der Ventrikel seine Flexibilität verliert (44, 45).

Eine endotheliale Dysfunktion konnte auch bei Patienten mit einer HFpEF nachgewiesen werden. Die Ursache der Dysfunktion liegt meist in einer, durch die Komorbiditäten bedingte, Mikrozirkulationsstörung (22, 46-48). Die Folge der endothelialen Dysfunktion ist eine fehlende Stickstoffmonoxid-Freisetzung und somit eine geringere Aktivierung anti-hypertropher Signalwege. Die fehlende Stimulation verstärkt die konzentrische Hypertrophie und fördert den Progress der Herzinsuffizienz (22, 46, 48).

Pathophysiologie des autonomen Nervensystems

Eine gestörte sympathovagale Balance ist eine grundlegende pathophysiologische Störung der Herzinsuffizienz. Diese Dysbalance beruht auf einer dominierenden Sympathikusaktivität, dessen chronische Aktivierung einen nur kurzfristig sinnvollen,

langfristig jedoch pathologischen Kompensationsversuch des reduzierten Herzzeitvolumens darstellt. Ein Beispiel hierfür ist die Erhöhung der Herzfrequenz und eine resultierende Sinustachykardie. Das Ausmaß der sympathovagalen Dysbalance korreliert mit der Schädigung der ventrikulären Pumpfunktion. Dementsprechend liegt insbesondere bei der Gruppe der HFrEF-Patienten ein erhöhter Sympathikotonus vor (20, 49-51). Allerdings weisen auch HFpEF-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden einen erhöhten Sympathikotonus auf. Das Ausmaß dieser Störung ist allerdings geringer als das der HFrEF-Gruppe (51).

Die chronische Aktivierung des Sympathikus hat eine Dysbalance zwischen vasokonstriktiven und vasodilatativen Stoffen zur Folge (20). Dies erfolgt unter anderem über die Aktivierung des sympathoadrenergen Systems. Freigesetzte Katecholamine wirken über Beta-adrenerge Rezeptoren am Herzen und erhöhen die Kontraktilität, sowie die Herzfrequenz. Dies führt zwar kurzfristig zu einer verbesserten Herzleistung, der hierdurch resultierende erhöhte Sauerstoffverbrauch führt allerdings langfristig zu einer Aktivierung hypertroph-wirkender Signalwege. Ein akutes Risiko besteht in einem Anstieg des Arrhythmierisikos (52, 53).

Ein weiterer Mechanismus ist die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems (RAAS). Eine hierdurch erhöhte Konzentration von Angiotensin II wirkt über den Angiotensin-1-Rezeptor (AT1R) vasokonstriktiv. Dies hat eine Blutdruckerhöhung, eine Stimulation der Hypertrophie und eine Aldosteron- sowie Katecholamin-Sekretion zur Folge. Zusätzlich wird die Stickstoffmonoxid-Sekretion durch Angiotensin II inhibiert und so eine Vasodilatation verhindert (20, 53).

Die dauerhafte Aktivierung des autonomen Nervensystems führt somit zu einem Mangel an kardioprotektiven Stoffen sowie zu einer ständig steigenden Volumenbelastung und Hypertrophie. Dies resultiert langfristig in einer Progression der Herzinsuffizienz. Eine Störung der Herzdynamik, in Form einer inadäquaten Nutzung des Frank-Starling-Mechanismus und des Bowditch-Effekts, ist die Folge. Dies macht sich insbesondere in Belastungssituationen bemerkbar (54, 55).

Die Modifikation jedes einzelnen Mechanismus könnte ein mögliches therapeutisches Ziel sein, um die Progression der Herzinsuffizienz zu verlangsamen. Eine hohe Sympathikusaktivität zählt dementsprechend als ungünstiger prognostischer Faktor (56, 57). Wie bedeutend die Störung des autonomen Nervensystems ist, wird sowohl bei Betrachtung der empfohlenen pharmakologischen Therapie der HFrEF-Patienten als auch durch die in Studien erprobte Baroreflex-Stimulationstherapie deutlich. Beide Therapien

zielen auf eine Reduktion der sympathischen Aktivität bzw. dessen Signalkaskaden oder aber auf eine Erhöhung der parasympathischen Aktivität ab. Diese Therapieverfahren werden in den folgenden Kapiteln dargestellt und genauer betrachtet.

Therapieoptionen

Pharmakologische Therapie der HFrEF

Das Ziel der pharmakologischen Therapie ist die Lebensqualität zu verbessern und die Mortalität zu verringern. Hierbei fokussiert sich die pharmakologische Therapie insbesondere auf die Grundlagen der pathophysiologischen Störung des autonomen Nervensystems. Die medikamentöse Standardtherapie bei HFrEF-Patienten besteht aus einer Kombination mit einem Angiotensin-Rezeptor-Nepilysin-Inhibitor (ARNI), einem Beta-Blocker, einem Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) und einem Natrium-Glucose-Transporter-2-Inhibitor (SGLT2). All diese Medikamente haben gezeigt, dass sie die Mortalität und Hospitalisierungen reduzieren sowie die Symptomatik der Patienten verbessern (1, 58-66). Die Therapie mittels Angiotensin converting enzyme Inhibitor (ACEI) stellt eine Alternative der ARNI-Therapie dar. Die Gabe von Angiotensin-1-Rezeptorblocker (ARB) ist bei ACEI-Unverträglichkeit indiziert (67). Die Therapie mit einem ARNI bietet allerdings zusätzlich die Möglichkeit über einen Nepilysin-Inhibitor den Abbau von kardioprotektiven natriuretischen Peptiden und Bradykininen zu inhibieren (68-70).

Eine Diuretika Therapie ist ebenfalls, sobald Zeichen einer Stauung auftreten oder sich die Symptome der Patienten verstärken, in allen Stadien indiziert. Hierdurch sollte wieder ein euvoliämischer Ausgangspunkt erreicht werden. Als Diuretika werden insbesondere Schleifendiuretika oder auch Thiaziddiuretika verwendet (1, 71).

Bei, trotz maximaler Herzinsuffizienz Therapie, symptomatischen Patienten mit einem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute ist zusätzlich der Einsatz von Ivabradin möglich. Ivabradin ist ein I_f -Kanal Inhibitor und reduziert so die Herzfrequenz. Bei einer zusätzlichen Gabe von Ivabradin zur beschriebenen Kombinationstherapie ist eine Senkung der Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate möglich (1, 72).

Apparative Therapie der HFrEF

Um einen plötzlichen Herztod zu verhindern wird eine Implantation eines implantable cardioverter-defibrillator (ICD) bei bestimmten Patientengruppen empfohlen. Eine Implantation eines ICD soll zur Sekundärprophylaxe bei Patienten erfolgen, die bereits eine ventrikuläre Arrhythmie hatten und eine Lebenserwartung von über einem Jahr aufweisen (73-75).

Als Primärprophylaxe ist die Implantation eines ICDs bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie empfohlen, sofern diese eine Lebenserwartung von über einem Jahr aufweisen, eine LVEF nach mind. 3 Monaten optimaler pharmakologischer Therapie von unter 35 % gemessen wurde und mindestens eine Belastungsdyspnoe entsprechend NYHA II angeben. Zusätzlich sollte eine Implantation frühestens 40 Tage nach einem Myokardinfarkt stattfinden (76).

Ob auch Patienten mit einer nichtischämischen Kardiomyopathie als Primärprophylaxe eine ICD-Implantation erhalten sollten, ist Stand momentaner Forschung. Patienten > 75 Jahre mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie scheinen von einer primärprophylaktischen ICD-Therapie eher nicht zu profitieren (77). Falls dies dennoch bei Patienten erwogen wird, gelten auch hier die gleichen Bedingungen wie bei einer Implantation bei ischämischer Kardiomyopathie (78).

Ebenfalls ist es möglich einen Dreikammer-Schrittmacher zu implantieren. Ziel der Implantation ist eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT). Empfohlen wird die CRT u.a. bei Patienten mit einer LVEF ≤ 35 % trotz pharmakologischer Therapie, einem Sinusrhythmus und einem Linksschenkelblock mit einer QRS-Dauer von mindestens 130 ms, ein besseres Ansprechen besteht bei einer QRS-Dauer von > 150 ms. Diese Therapie kann bei den Patienten die Mortalität, die Morbidität als auch die Symptome verbessern (1, 79).

Eine weitere apparative Therapiemöglichkeit bietet die bereits beschriebene Baroreflex-Stimulation. Die Stimulationstherapie soll den dominierenden Sympathikus inhibieren und hingegen den Parasympathikus aktivieren (80, 81). Durch die Stimulation konnte die Sympathikusaktivität um bis zu 30 % reduziert werden (81). Nachgewiesen wurde sowohl eine Verbesserung der Lebensqualität, eine Steigerung der Leistungsfähigkeit als auch eine Senkung der Laborparameter wie die NT-proBNP Werte (81-83). Zwar zeigte sich eine andauernde Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität, eine Verbesserung der Mortalität ließ sich bisher allerdings nicht nachweisen (84).

Therapie der HFmrEF und HFpEF

Die Möglichkeiten einer evidenzbasierten Therapie der Herzinsuffizienz der Gruppen HFmrEF und HFpEF sind gering.

Die Studienlage zur pharmakologischen Therapie der HFmrEF-Gruppe ist nicht ausreichend, um evidenzbasierte Empfehlung zu äußern (1). Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass die HFmrEF-Gruppe von einer Therapie, wie sie bei der HFrEF-Gruppe empfohlen ist, profitieren kann (85).

Hingegen konnte eine Senkung des kombinierten Endpunkts aus Herzinsuffizienz bedingter Hospitalisierung und kardiovaskulären Tod bei der HFmrEF- und HFpEF-Gruppe ausschließlich für die Therapie mit einem SGLT-2-Inhibitor nachgewiesen werden (86). Dementsprechend besteht seit 2023 eine Klasse 1 A Empfehlung für den Einsatz von SGLT-2 Inhibitoren bei HFmrEF und HFpEF. Bei der weiteren Therapie steht insbesondere die Behandlung von Komorbiditäten und eine Symptomlinderung mittels diuretischer Therapie im Vordergrund (87, 88).

ambulante Überwachung der Herzinsuffizienz

Eine Überwachung der Herzinsuffizienz sollte regelmäßig anhand der Symptome und der klinischen Zeichen im Rahmen regelmäßiger ärztlicher Vorstellung, aber auch durch Selbstbeobachtung des Patienten (geschult für die Beobachtung von Blutdruck-, Herzfrequenz- und Gewichtsüberwachung z.B. im Rahmen eines Herzschwächetagebuchs) erfolgen (1). Eine innovative Ergänzung der ambulanten Überwachung bietet die Implantation eines Drucksensors in der Pulmonalarterie mittels des CardioMEMSTM-Systems. Dieses System ermöglicht eine tägliche Messung des pulmonalarteriellen Drucks (PAP), wobei ein Anstieg dessen als der früheste Indikator für eine beginnende Dekompensation dient. So kann ein telemedizinisches Monitoring mit regelmäßigen Messungen der PAP-Werte einen pulmonalen Rückstau frühzeitig registrieren und im Folgenden eine individuell angepasste Therapie bei den Patienten eingeleitet werden. Hinweise auf die Effektivität der ambulanten Überwachung lassen sich in der multizentrischen MEMS-HF Registerstudie finden. Ein Anstieg der PAP-Werte konnte Tage bis Wochen vor dem Auftreten klinischer Symptome detektiert werden (89). Die Ergebnisse zeigten eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Verringerung der Herzinsuffizienz bedingten Hospitalisierungen (90, 91). Die Ergebnisse der MEMS-HF Registerstudie stimmten mit den Ergebnissen der CHAMPION-Studie überein. Auch

in der CHAMPION-Studie konnte eine Verringerung der Herzinsuffizienz bedingten Hospitalisierung beobachtet werden (92, 93). Die neueste europäische Studie hierzu ist die MONITOR-HF Studie, welche ebenfalls die Endpunkte Lebensqualität und Herzinsuffizienz bedingte Hospitalisierung untersuchte. Durch die ambulante Überwachung des PAP-Werts wurde die pharmakologische Therapie individuell angepasst und es konnte so eine Verbesserung der Lebensqualität und eine geringere Rate an Herzinsuffizienz bedingter Hospitalisierung beobachtet werden (94).

Monitoring des autonomen Nervensystems

Das autonome Nervensystem setzt sich aus dem Sympathikus und dem Parasympathikus zusammen. Auf Grund der Dominanz des Sympathikus ist dessen Messung von besonderem Interesse (20, 49-51). Zur Messung der Sympathikusaktivität gibt es verschiedene invasive als auch nicht-invasive Möglichkeiten.

Eine Möglichkeit der invasiven Messung ist die Mikroneurografie. Hierbei wird durch eine intraneurale Messung die Sympathikusaktivität anhand von Muskelpotenzialen abgeleitet (95). Ein weiteres Verfahren stellt die intravenöse Gabe von Phenylephrin dar, welches als Alpha-Agonist zu einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks und einer darauffolgenden Reflexbradykardie führt. Bei diesem Verfahren erfolgt entweder eine invasive Blutdruckmessung oder eine periphere nicht-invasive Blutdruckmessung (96).

Eine Möglichkeit der nicht-invasiven Messung ist die Nutzung eines wearable devices wie der Empatica-E4 Smartwatch. Diese ist ein CE- und FDA- zertifiziertes Medizinprodukt und wird in dieser Studie verwendet. Die Empatica-E4 misst kontinuierlich die Parameter der elektrodermalen Hautaktivität (EDA), den Blutvolumenpuls (BVP), die periphere Körpertemperatur und über ein Accelerometer die Bewegung. Mittels dem BVP ist es anschließend möglich, die Herzfrequenzvariabilität (HRV) zu analysieren.

Die Hautleitfähigkeit ist abhängig von dem Schweißfilm, der auf der Haut liegt. Dementsprechend entspricht die EDA indirekt der Aktivität der ekkrinen Schweißdrüsen, welche ausschließlich cholinerg über den Sympathikus innerviert werden. Folglich ermöglicht die EDA-Messung eine nicht-invasive indirekte Messung der Sympathikusaktivität.

Diese Smartwatch ist vor allem Bestandteil neurologischer Epilepsieforschung. Insbesondere anhand der EDA soll sich ein anbahnender epileptischer Anfall frühzeitig

detektieren lassen und so Patienten gewarnt sowie frühzeitig interveniert werden können. Vieluf et al. konnten bereits mittels der Empatica E4 zeigen, dass eine Erhöhung der EDA bereits vor Anfallbeginn bei einigen Patienten zu detektieren ist (97).

Eine alternative Methode zur nicht-invasiven Messung des Sympathikus ist die Analyse der Katecholamin Abbauprodukte im Urin. Diese Methode unterliegt allerdings mehrerer Limitationen. Es besteht eine zeitliche Diskrepanz zwischen Ausschüttung, Ausscheidung und Messung der Abbauprodukte. Außerdem beeinflussen verschiedene Faktoren die Sekretion von Katecholaminen und deren Ausscheidung, wie beispielsweise körperliche Bewegung, Ernährung und Stress (98, 99).

In kardiologischen Kohorten wurde das System und der Parameter der EDA nach aktuellem Kenntnisstand noch nicht untersucht.

Hingegen ist bereits bekannt, dass anhand der HRV eine Ableitung der sympathovagalen Dysbalance bei Patienten mit Herzinsuffizienz möglich ist. Hierfür haben sich bereits die Parameter der standard deviation of normal to normal intervals (SDNN) und der Quotient aus low frequency und high frequency Signalen (LF/HF-Quotient) als geeignet erwiesen (50, 100).

Herzfrequenzvariabilität

Die HRV ist anhand der Messung des BVP analysierbar. Der BVP entspricht der Durchblutung der jeweiligen Gefäße und ist somit direkt abhängig von der Gefäßweite. Diese Steuerung unterliegt der alpha-adrenergen Sympathikusaktivität. Unter Belastung kommt es zu einer Vasokonstriktion der Hautgefäße und einer Vasodilatation der Gefäße in der Skelettmuskulatur. Bei der oberflächlichen Messung ist mit einer Abnahme des BVP unter Belastung zu rechnen (101-104).

Die HRV beruht auf einer sympathovagalen Steuerung und dient als Marker der autonomen Regulation der kardialen Leistung. Die HRV wird in zeitbezogene und frequenzbezogene Parameter unterteilt (50). Im Folgenden werden ausschließlich Parameter erwähnt, welche anschließend analysiert wurden.

Als Parameter der zeitbezogenen Domäne gilt die SDNN als Marker für die neuronale Regulation der Herzfrequenz (50). Der Parameter der SDNN ist bereits im Rahmen der Herzinsuffizienz bekannt. Studien wie die von Arora et al. zeigen, dass HF_rEF-Patienten eine signifikant geringere über 24 Stunden gemittelte SDNN aufweisen als HF_pEF-

Patienten (100). Die SDNN hat zusätzlich einen prognostischen Wert. So gingen niedrige SDNN-Werte mit einer schlechteren Prognose einher (105-107).

Die frequenzbezogene Domäne umfasst die niedrigfrequente- (LF), als auch die hochfrequente- (HF) Spektralanalyse der HRV. Die LF liegt in einem Bereich von 0,05-0,15 Hz, die HF in 0,15- 0,4 Hz. Zur Beurteilung der sympathovagalen Balance wurde die LF/HF-Ratio der verschiedenen Gruppen gebildet und verglichen (50). Die Studie von Arora et al. haben eine erhöhte LF/HF-Ratio bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden nachweisen können. Ein Unterschied zwischen den HF-Typen ist allerdings nicht bekannt (100).

Ob anhand der HRV eine belastungsinduzierte Sympathikusaktivierung nachgewiesen werden kann, ist bisher nicht untersucht.

Elektrodermale Hautaktivität

Die Leitfähigkeit der Haut ist abhängig von dem Schweißfilm, der auf der Haut liegt. Dementsprechend entspricht die EDA indirekt der Aktivität der ekkrinen Schweißdrüsen. Diese werden ausschließlich cholinerg über den Sympathikus innerviert. Eine sonstige sympathische Innervation nutzt ausschließlich präganglionär den Transmitter Acetylcholin und postganglionär Noradrenalin (108, 109). Posada-Quintero et al. konnten beispielsweise nachweisen, dass sich mittels der EDA die Sympathikusaktivität sehr sensitiv ableiten lässt (110).

Der Vorteil einer solchen Messung bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz besteht darin, dass diese unabhängig von einer medikamentösen Beta-Blocker Therapie ist, welche wiederum eine Grundsubstanz einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie darstellt. Da ein Beta-Blocker adrenerge Rezeptoren blockiert, besteht so ein direkter Einfluss auf die adrenerge Sympathikusaktivität. Durch die cholinerge Innervation der ekkrinen Schweißdrüsen ist es so möglich den Einfluss der Beta-Blocker Therapie zu minimieren. Diese Theorie bestätigten Grillon et al., welche keinen Einfluss von Propranolol auf die EDA beobachteten (111). Der Einfluss weiterer Beta-Blocker auf die EDA wurden nach aktuellem Kenntnisstand nicht untersucht.

Eine durch emotionale Belastungen und Kältereize ausgelöste Sympathikusaktivierung konnte anhand der EDA bereits nachgewiesen werden (112).

Wie sich die EDA bei Patienten mit Herzinsuffizienz verhält und ob bei diesen eine belastungsinduzierte Sympathikusaktivierung anhand des Parameters nachweisbar ist, ist zum aktuellen Kenntnisstand nicht bekannt.

Stand der Forschung

Eine Störung des autonomen Nervensystems bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist durch verschiedene Studien belegt. Ebenfalls bekannt ist, dass die sympathovagale Dysbalance bei HFrEF-Patienten stärker ausgeprägt ist als bei HFpEF-Patienten (49-51). Anhand der pathophysiologischen Veränderungen ist die Herzleistung insbesondere unter Belastung limitiert (54, 55). Die Störung des autonomen Nervensystems ist Ansatzpunkt der meisten Therapiemöglichkeiten. Die aktuell empfohlenen Therapiemöglichkeiten beziehen sich hauptsächlich auf die Gruppe der HFrEF-Patienten, was unter dem Ansatzpunkt der größeren Störung des autonomen Nervensystems sinnvoll erscheint (1).

Was zum aktuellen Zeitpunkt allerdings nicht bekannt ist, ob sich durch ein wearable device diese Störung des autonomen Nervensystems in Form einer dominierenden Sympathikusaktivität in standardisierten Belastungen, wie einer Barorezeptorstimulation und einem 6-Minuten Gehtest (6MWT), nicht-invasiv nachweisen lässt und ob Unterschiede zwischen den Typen der Herzinsuffizienz bei Belastung zu erkennen sind. Ebenfalls ist unbekannt, ob eine sekundäre pulmonale Hypertonie als Folge der Herzinsuffizienz einen Einfluss auf die autonome Dysfunktion hat.

Fragestellung und Zielsetzung der Studie

Die weitere Erforschung der Herzinsuffizienz ist von immenser Bedeutung, da sie 1-2% aller Erwachsenen weltweit betrifft. Die hiermit verbundene Belastung des Gesundheitssystems ist immens (11-16).

Insbesondere bei der HFrEF-Gruppe liegt pathophysiologisch ein dominierender Sympathikus vor. Bei der HFpEF-Gruppe ist diese Dysbalance weniger erforscht. Wie bedeutend die Dysbalance des autonomen Nervensystems ist, zeigt sich darin, dass nahezu alle Therapieverfahren einen Einfluss hierauf nehmen.

Dementsprechend ist es wichtig diese Dysbalance zu verstehen und sie im Gegensatz zu bereits erprobten Methoden nicht-invasiv messen zu können.

Die zu untersuchenden Fragestellungen der Studie lauten:

Ist es mit standardisierten Methoden möglich, bei verschiedenen Typen der Herzinsuffizienz die belastungsinduzierte Sympathikusaktivierung mit einem wearable device nicht-invasiv nachzuweisen?

Lassen sich Unterschiede im Ausmaß der Sympathikusaktivierung zwischen den verschiedenen Typen der Herzinsuffizienz (HFrEF und HFpEF) erkennen?

Lässt sich im Ausmaß der Aktivierung des autonomen Nervensystems ein Einfluss einer zusätzlichen pulmonalen Hypertonie erkennen?

Material und Methoden:

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine prospektive deskriptive Querschnittsstudie. Hierfür wurden Patienten im Zeitraum von April 2021 bis einschließlich Mai 2023 rekrutiert.

Es wurde weder in den Behandlungsplan eingegriffen noch wurde durch das Studienteam zu Änderungen der bisherigen Lebensgewohnheiten aufgerufen.

Patientenrekrutierung und -kollektiv

Insgesamt wurden 16 Patienten untersucht. Die Auswahl und Rekrutierung der Patienten erfolgte aus dem fortlaufenden CardioMEMS-Register der Kardiologie des Universitätsklinikums Gießen Marburg am Standort Gießen. Das Register beinhaltet Patienten, bei denen die Implantation eines CardioMEMSTM-Sensors zum Monitoring der Pulmonalarteriellen Drücke aus klinischer Indikation erfolgte.

Alle Studienteilnehmer wurden über die Zielsetzung und den Ablauf der geplanten Untersuchung aufgeklärt, erhielten eine Probandeninformation und willigten schriftlich in die Studienteilnahme ein (91).

Grundsätzlich gilt als Einschlusskriterium zur Implantation eines Pulmonalarteriellen-Drucksensors mindestens eine kardiale Dekompensation innerhalb der letzten 12 Monate vor Implantation, welche zu einer Hospitalisierung führte. Zusätzlich mussten die Patienten eine symptomatische Herzinsuffizienz entsprechend NYHA-Klasse III, trotz adäquater medikamentöser sowie apparativer Therapie, aufweisen und mindestens 18 Jahre alt sein.

Ausschlusskriterien waren eine Lebenserwartung von unter einem Jahr, eine mögliche Herztransplantation, sowie eine geplante LVAD-Implantation, sowie rezidivierende Lungenembolien. Ebenfalls als Ausschlusskriterium galten bekannte Blutgerinnungsstörungen oder Kontraindikationen für eine medikamentöse duale Thrombozytenaggregationshemmung für 4 Wochen nach Sensorimplantation bei Patienten, die keine anderweitige Indikation zur oralen Antikoagulation aufwiesen. Außerdem war eine zu erwartende geringe Compliance ein Ausschlusskriterium (90).

Die Implantation des CardioMEMSTM-Systems erfolgte per Rechtsherzkatheter-Untersuchung. Alle Patienten wurden im Anschluss an die Sensorimplantation

telemedizinische überwacht, sowie alle 3 Monate in der Heart Failure Unit-Sprechstunde gesehen.

Datenerfassung

Im Rahmen einer Routine-Vorstellung in der Herzinsuffizienz-Sprechstunde erfolgte neben der lower body negative pressure (LBNP)-Untersuchung und dem 6MWT eine standardisierte Echokardiographie, eine Blutwertkontrolle und eine EKG-Kontrolle.

Folgende Parameter wurden bei Einschluss erhoben:

- Epidemiologie (Alter und Geschlecht)
- Echokardiographische Daten
- EKG

Zur weiteren Datenerfassung wurde das CardioMEMS™-System und die Empatica E4 verwendet. Dadurch konnten folgende Parameter gemessen werden:

- Pulmonalarterieller Druck (PAP systolisch, diastolisch, Mitteldruck)
- Elektrodermale Aktivität (EDA)
 - absolute Hautspannung
 - tonische Aktivität
 - phasische Aktivität
- Herzfrequenzvariabilität (HRV)
 - standard deviation of normal-to-normal intervals (SDNN)
 - Niederfrequente/ Hochfrequente Spektralanalyse-Quotient (LF/HF)

Zur Messung der Parameter während der LBNP-Messung lagen die Patienten flach in der Druckkammer und wurden gebeten, während der Messung ruhig liegen zu bleiben und nicht zu reden, um mögliche Interferenzen bei der PAP-Ableitung bestmöglich zu vermeiden (vgl. Abbildung 1).

In der LBNP-Untersuchung wurde die Aktivierung des Barorezeptors mechanisch durch eine Volumenverschiebung ausgelöst. Mittels des erzeugten Unterdrucks in der unteren Körperhälfte kam es zu einer Abnahme des Blutdrucks in der oberen Körperhälfte und somit zu einer Aktivierung des Barorezeptors im Karotissinus. Die Aktivierung des

Sympathikus wurde nicht-invasiv durch die Messung der EDA und der HRV mittels der Empatica E4 indirekt erfasst. Alle Patienten trugen die Empatica E4 am linken Handgelenk und die Sensoren wurden locker an der Haut aufliegend im Bereich einer verlängerten Linie zwischen dem 3. & 4. Finger angelegt.

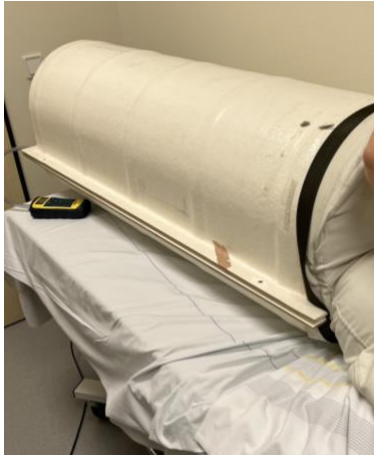


Abbildung 1: Darstellung der LBNP-Untersuchung. Zu erkennen ist die Unterdruckröhre. Die Röhre schließt am Oberkörper des Patienten ab (rechts am Bildrand).

Sobald ein konstanter Wert der EDA erreicht wurde (Baseline), startete die Aufzeichnung einer fünfminütigen Ruhephase. Am Ende dieser Ruhephase erfolgte die Ableitung des pulmonalarteriellen Drucks mit Hilfe des CardioMEMS™-Systems sowie eine Blutdruckmessung am rechten Oberarm. Die Blutdruckmessung erfolgte ausschließlich am rechten Oberarm, um mögliche Störungen der Empatica E4 am linken Handgelenk zu vermeiden. Anschließend wurde das Unterdrucksystem gestartet und ein Druck von -20 mmHg aufgebaut. Hierfür lagen die Patienten bis zum Thoraxunterrand in der Druckkammer, so dass der Unterdruck sich auf die untere Körperhälfte ausübte. Sobald der Zieldruckwert erreicht wurde, erfolgte die Blutdruckmessung in einem Intervall von 5 Minuten, die kontinuierlichen Messungen der EDA und des BVP (beide mittels der Empatica E4), sowie eine Ableitung des pulmonalarteriellen Drucks nach 5, 10 und 15 Minuten. Nach 15 Minuten wurde die LBNP-Untersuchung beendet.

Von den insgesamt 16 Patienten war die LBNP-Untersuchung auf Grund von körperlichen morphologischen Bedingungen bei lediglich 9 Patienten möglich. Die Unterdruckkammer konnte bei den anderen Patienten nicht vollständig geschlossen werden und dadurch bedingt der Unterdruck von -20 mmHg nicht konstant über die 15 Minuten beibehalten werden. Diese Daten der LBNP-Untersuchung wurden nicht in die Statistik aufgenommen.

Im Anschluss erfolgte die Messung der Ruhewerte für den 6MWT. Hierfür erfolgte eine Blutdruckmessung am rechten Oberarm im Sitzen und eine Ableitung des pulmonalarteriellen Drucks im Stehen, um mögliche Störfaktoren bei der Ableitung des CardioMEMSTM-Systems zu reduzieren. Die Empatica E4 wurde über die gesamte Zeit getragen. Nach 6 Minuten erfolgte dann erneut eine Messung der oben genannten Parameter.

Die definierten Zeitpunkte zur Auswertung der Daten sind: Ende der Ruhephase, fünfte, zehnte und fünfzehnte Minute der LBNP-Untersuchung sowie der Start des 6MWT und das Ende des 6MWT.

Den Ablauf der Untersuchungen und die Zeitpunkte der Messung sind in Abbildung 2 dargestellt.

Ruhephase	LBNP Start	5 min	10 min	15 min	LBNP Stop	Ruhephase	6MWT Start	6MWT Stop
PAP-Messung	x	x	x	x	x	x	x	x
EDA- und HRV-Messung	x	-----	-----	-----	x	-----	x	-----

Abbildung 2: Ablauf der Untersuchung. Messpunkte der PAP-Messung bei LBNP Start, nach 5, 10 und 15 Minuten, nach Ende der LBNP-Untersuchung und zum Start und Ende des 6MWT. EDA und HRV-Messung kontinuierlich über den gesamten Zeitraum der Untersuchung.

Messmethoden

Die Empatica E4 ist ein wearable device, welches mit verschiedenen Messmethoden zur Datenerhebung ausgestattet ist (vgl. Seite 9f.). Zum einen ist es möglich durch die Photoplethysmographie den BVP zu bestimmen. Diese Technik beruht auf die verschiedene Absorption und Streuung von Licht im Gewebe. Die Empatica E4 misst mit 2 grünen und 2 roten LED-Lichtern kontinuierlich den BVP mit einer Frequenz von 64 Hz. Die LED-Lichter werden abhängig von der Oxygenierung des Blutes in verschiedenem Ausmaß absorbiert und reflektiert. Die Differenz zwischen Maxima und Minima ergibt den BVP. Anhand des BVP war es möglich die HRV zu analysieren.

Außerdem besitzt die Empatica E4 2 Sensoren am Unterrand des Armbandes, mit denen die galvanische Hautaktivität abgeleitet wurde und somit die EDA in Mikrosievert mit einer Frequenz von 4 Hz in Echtzeit nachzuverfolgen war. Die Empatica E4 nutzt hierfür die Hautleitfähigkeit, die zwischen den beiden Sensoren herrscht.

Zusätzlich verfügt die Empatica E4 über ein Infrarotthermometer, um die periphere Körpertemperatur abzuleiten und ein 3 Achsen-Accelerometer um Bewegungen aufzuzeichnen. Darüber hinaus hat die Empatica E4 eine Event-Markierungsfunktion, wodurch es möglich war die verschiedenen Phasen der Messung zu kennzeichnen. In den Abbildung 3A und 3B ist eine Messung der EDA in den entsprechenden Untersuchungsabschnitten dargestellt.

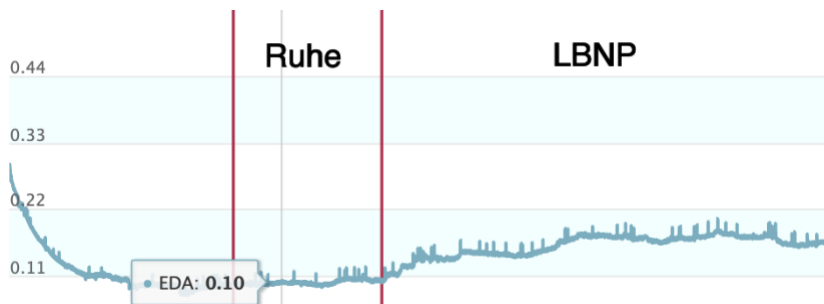


Abbildung 3A: Kontinuierliche Messung der EDA in Ruhe und der LBNP-Untersuchung

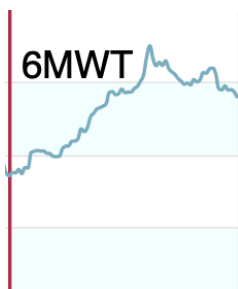


Abbildung 3B: Kontinuierliche Messung der EDA im 6MWT

Das CardioMEMSTM-System besteht aus einem Sensor, den die Patienten bei einer Rechtsherzkatheteruntersuchung in eine Pulmonalarterie implantiert bekommen und einer Antenne, um die Druckwerte abzuleiten. Der Drucksensor des CardioMemsTM-Systems besteht aus einer Induktionsspule, welche durch einen Kondensator, der in der Antenne verbaut ist, einen elektrischen Kreislauf bildet. Dieser Kreislauf ist druckabhängig und die jeweilige Frequenz kann somit in die Pulmonalarteriellen Drücke konvertiert werden. Anschließend werden die Ergebnisse per Funk an einen Server übermittelt (113).

Datenauswertung

Die Auswertung der EDA-Rohdaten erfolgte mit Ledalab der Version 3.4.9. Das Programm unterteilte, durch eine kontinuierliche optimierte Zersetzungsanalyse, die

Rohdaten in phasische und tonische Aktivität. Hierfür wurde eine Erfassungsfrequenz der Rohdaten von 4 Hz vorgegeben.

Das Programm registrierte sich wiederholende Impulse der phasischen Aktivität, welche zu einer Maskierung der tonischen Aktivität geführt hätten. Dadurch entstand eine geringe Überschneidung der phasischen und tonischen Aktivität, so dass Zeitintervalle zwischen den phasischen Aktivitäten entstanden und in diesen die tonische Aktivität bestimmt werden konnte (109). Hierfür wurde eine negative Entfaltung sowie eine Glättung mit einem Gauß-Fenster von $\sigma = 200\text{ms}$ angewendet, um ein Fehlerrauschen zu vermeiden (114). Diese Ergebnisse wurden daraufhin auf Spitzen untersucht, wobei ein Anstieg von $\delta \geq 0,2 \mu\text{S}$ als signifikanter Anstieg angesehen wurde. Anschließend wurden diese Ergebnisse mit den phasischen Impulsabschnitten verglichen und die Minima sowie Maxima vor und nach den Impulsabschnitten festgelegt. Die Daten außerhalb dieser Impulse wurden als tonische Aktivität definiert. Diese Abschnitte wurden anschließend mit einem 10 Sekunden Intervall gemittelt. Durch eine kubische spline Interpolation war es möglich, die tonische Aktivität auch in den Impulsabschnitten mit phasischer Aktivität zu berechnen (109). Die phasische Aktivität konnte durch eine Subtraktion der tonischen Aktivität von der gesamten Aktivität ermittelt werden. Negative phasische Werte wurden als Artefakte durch die Berechnungen angesehen. Optimiert wurde die Analyse durch eine Glättung der phasischen Werte. Hierfür wurde eine Veränderung der folgenden Werte von mehr als 5% des Höchstwerts als Schwellenwert definiert und eine Glättung durchgeführt (109).

Durch diese Auswertung erhielten wir die durchschnittliche phasische und tonische Aktivität zu den oben definierten Zeitpunkten. Hierfür wurde eine Dauer von -30 Sekunden bis +30 Sekunden um die Zeitpunkte analysiert.

Zusätzlich erfolgte die Auswertung der absoluten EDA in μS . Hierfür wurde ebenfalls aus den Rohwerten ein Durchschnittswert von -30 Sekunden bis +30 Sekunden zu den definierten Zeitpunkten ermittelt.

Die Auswertung der HRV erfolgte mit der Software Kubios Premium (Ver. 3.4.3). Die Auswertung der sowohl zeitlich basierten-, als auch der frequenz basierten Werte erfolgte über die gesamte Ruhephase, LBNP-Untersuchung und des gesamten 6MWT. Erwähnung finden hier nur die Parameter, die im Nachhinein auch zur statischen Analyse verwendet wurden.

Die Auswertung der HRV wurde sowohl auf einer zeitbezogenen Analyse der RR-Intervalle als auch auf eine frequenzbezogene Analyse der Daten untersucht.

Die zeitbezogene Domäne umfasst die SDNN. Hierbei handelt es sich um die Standardabweichung der RR-Intervalle im beobachteten Zeitraum (50).

Die frequenzbezogene Domäne umfasste die niedrigfrequente- (LF), als auch die hochfrequente- (HF) Spektralanalyse der HRV. Die LF liegt in einem Bereich von 0,05 - 0,15 Hz, die HF in 0,15 - 0,4 Hz (50). Hieraus wurde anschließend der LF/HF-Quotient gebildet.

Statische Datenanalyse

Die statistische Analyse sowie Graphiken wurden mit Hilfe von SPSS-Statistics der Firma IBM (Version 29.02) durchgeführt und erstellt. Verglichen wurden die Veränderungen des pulmonalarteriellen Drucks, der systolische- sowie der diastolische Blutdruck, die SDNN, die EDA, die phasische- sowie die tonische Aktivität und die LF/HF-Ratio. Da insbesondere die EDA sowie die phasische- und tonische Aktivität eine hohe interindividuelle Variabilität aufwies, wurde bei diesen Parametern ausschließlich die Differenz der Endpunkte verglichen. Bei den restlichen Parametern wurden jeweils die Absolutwerte sowie die Differenz verglichen.

Die Charakteristika der Kohorte wurde deskriptiv dargestellt. Dafür wurde der arithmetische Mittelwert sowie die daraus abgeleitete einfache Standardabweichung genutzt. Graphisch wurden die Daten in Form von Boxplots dargestellt.

Zur Überprüfung von Unterschieden innerhalb der Gruppen, wurde der ungepaarte t-Test und der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Hierfür wurden die Endpunkte: Ruhephase, Ende LBNP-Untersuchung, Start des 6MWT und Ende des 6MWT definiert. Zur Überprüfung einer Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk Test angewendet. Bei einem Ergebnis von $\alpha > 0,05$ wurde eine Normalverteilung angenommen und die Varianzhomogenität mit dem Levene-Test ermittelt. Bei diesen Parametern wurde dann der t-Test für unabhängige Stichproben angewendet.

Bei einem Ergebnis des Shapiro-Wilk Tests von $\alpha \leq 0,05$ konnte keine Normalverteilung angenommen werden, sodass der Mann-Whitney-U-Test für diese Stichprobe angewendet wurde. Für den Vergleich der Patientencharakteristika wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Die Ergebnisse wurden ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ als signifikant für alle statistischen Tests angenommen.

Ergebnisse

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 16 Patienten untersucht. Hiervon gehörten bei Implantation 6 Patienten zur Gruppe HF_rEF (37,5%), 1 Patient zur Gruppe HF_{mr}EF (6,3%) und 9 Patienten zur Gruppe HF_pEF (56,3%). Die Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Sensorimplantation sind in Tabelle 1A aufgelistet.

	Studienkohorte (n= 16)	HFpEF/ HFmrEF (n= 10)	HFrfEF (n= 6)	p-Wert
Alter	76 [68-80]	78 [76-81]	64 [54-72]	p=0.002
Geschlecht				
- männlich	10 (62,5)	4 (40)	6 (100)	p=0.20
- weiblich	6 (37,5)	6 (60)	0 (0)	
BMI (kg/m2)	28 [24-32]	28 [23-32]	27 [24-31]	p=0.914
NYHA				
- I	0 (0)	0 (0)	0 (0)	p=0.705
- II	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- II-III	3 (18,8)	2 (20)	1 (16.7)	
- III	12 (75)	7 (70)	5 (83.3)	
- III-IV	1 (6,3)	1 (10)	0 (0)	
- IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Anamnese und Vorerkrankungen				
- Myokardinfarkt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
- vorangegangene Herzkatheteruntersuchung	4 (25)	1 (10)	3 (50)	p=0.083
- vorangegangen Bypass-Operation	2 (12,5)	1 (10)	1 (16.7)	p=0.705
- Diabetes mellitus Typ 2	5 (31,3)	2 (20)	3 (50)	p=0.225
- Zerebrovaskuläres Ereignis oder transitorisch ischämische Attacke	2 (12,5)	1 (10)	1 (16.7)	p=0.705
- Bluthochdruck	13 (81,3)	9 (90)	4 (66.7)	p=0.262
Jahre seit Herzinsuffizienz Diagnose	2 [1-5]	2 [0.5-5]	3 [1-26.5]	p=0.354
Herzfrequenz (Schläge/min)	68 [65-80]	71 [62-79]	68 [62-89]	p=0.913
Vorhofflimmern	9 (56,3)	6 (60)	3 (50)	p=0.705
systolischer Blutdruck (mmHg)	123 [118-139]	123 [118-140]	126 [108-136]	p=0.870
diastolischer Blutdruck (mmHg)	72 [65-80]	73 [68-88]	72 [55-76]	p=0.325
Herzinsuffizienz Typ				
- HFpEF	9 (56,3)	9 (90)	0 (0)	-
- HFmrEF	1 (6,3)	1 (10)	0 (0)	
- HFrfEF	6 (37,5)	0 (0)	6 (100)	
Serumkreatinin (mg/dl)	1,35 [1,1-1,8]	1.3 [1.0-1.9]	1.5 [1.2-2.1]	p=0.703
eGFR (ml/min)	50 [33-63]	48 [32-60]	53 [37-68]	p=0.588
chronische Niereninsuffizienz				
- KDIGO Grad 2	2 (12,5)	1 (10)	1 (16.7)	p=0.693
- KDIGO Grad 3	7 (43,8)	5 (50)	2 (33.3)	
- KDIGO Grad 4	1 (6,3)	0 (0)	1 (16.7)	
- KDIGO Grad 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
NT-proBNP (pg/ml)	1643 [378-3979]	1376 [324-2398]	3371 [693-4524]	p=0.361
Hämatokrit (%)	0,42 [0,37-0,44]	0,38 [0,55-0,43]	0,43 [0,42-0,47]	p=0.055
Hämoglobin (g/dl)	13,8 [12,2-14,4]	12,6 [11,2-14,3]	14,0 [13,7-15,7]	p=0.115

Implantierter Defibrillator	4 (25)	0 (0)	4 (66.7)	-
kardiale Resynchronisationstherapie	4 (25)	1 (10)	3 (50)	p=0.495
Medikation				
- Beta-Blocker	14 (87,5)	8 (80)	6 (100)	p=0.257
- Renin Angiotensin Aldosteron System Inhibitor	11 (68,8)	5 (50)	0 (0)	p=0.043
- Angiotensin converting enzyme Inhibitor	3 (18,8)	3 (30)	0 (0)	p=0.150
- Angiotensin Rezeptor Blocker	2 (12,5)	2 (20)	0 (0)	p=0.257
- Angiotensin Rezeptor Neprilysin Inhibitor	9 (56,3)	3 (30)	6 (100)	p=0.008
- Mineralkortikoid Rezeptor Antagonist	13 (81,3)	7 (70)	6 (100)	p=0.150
- SGLT-2 Inhibitor	4 (25)	1 (10)	3 (50)	p=0,083
- Schleifendiuretika	14 (87,5)	10 (100)	4 (66.7)	p=0.059
- Schleifendiuretikum Torasemid-Äquivalenzdosis (mg)	20 [10-30]	20 [10-30]	20 [13-28]	p=0.825
- Thiazid Diuretikum	4 (25)	2 (20)	2 (33.3)	p=0.564
- Kombinierte Schleifen- und Thiaziddiuretika	4 (25)	2 (20)	2 (33.3)	p=0.564
- Ivabradin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
- Digitalis	1 (6,3)	0 (0)	1 (16.7)	p=0.197

Tabelle 1A: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Implantation (klinische Charakteristika, Laborwerte und Medikation zum Zeitpunkt der Implantation)

Daten sind als n (%) oder als Median (IQR) präsentiert. HFpEF, Heart Failure with preserved ejection fraction. HfmrEF, Heart Failure with mildly reduced ejection fraction. HfrEF, Heart Failure with reduced ejection fraction. eGFR, estimated glomerular filtration rate. KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes. NT-proBNP, N-terminal fragment des pro-brain natriuretischem Peptid. SGLT-2 inhibitor, sodium glucose linked transporter-2 inhibitor.

Alle p-Werte sind zweiseitig angegeben. Für den Vergleich zwischen den Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Das Durchschnittsalter betrug 76 Jahre, die Spannweite des Alters reichte von 68-80 Jahren. 10 Patienten waren männlich (62,5 %) und 6 weiblich (37,5 %). Der BMI betrug im Durchschnitt 28 kg/m² [24-32 kg/m²]. 3 Patienten wurden zum Zeitpunkt der Implantation zur Klasse NYHA II (18,8 %) zugeordnet, 12 Patienten zur NYHA-Klasse III (75 %) und ein Patient zur NYHA-Klasse III-IV (6,3 %). 5 Patienten litten unter einem Diabetes mellitus Typ 2 (31,3 %). 9 Patienten hatten Vorhofflimmern (56,3 %) und 13 eine arterielle Hypertonie (81,3 %). Die Diagnose einer Herzinsuffizienz bestand bei den Patienten im Mittel bereits seit 2 Jahren. Die Spannweite beträgt 1 bis 5 Jahre vor Implantation.

Wie in der Tabelle 1A zu sehen, weisen die Patienten überwiegend Normalbefunde der Vitalparameter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und diastolischer Blutdruck auf. Auch die Laborwerte liegen überwiegend im Bereich der Normwerte. 10 der Patienten hatten eine eingeschränkte Nierenfunktion (62,5 %). Der NT-proBNP Wert war im Mittel bei den Patienten mit 1643 pg/ml [378-3979 pg/ml] erhöht.

Die Medikation der Patienten (siehe Tabelle 1A) entsprach überwiegend der maximalen Herzinsuffizienz Therapie.

In der Tabelle 1B sind die echokardiographischen Daten und Daten einer invasiven Hämodynamik aufgelistet, welche zum Zeitpunkt der Sensor Implantation ermittelt wurden.

	Studienkohorte (n= 16)	HFpEF/ HFmrEF (n= 10)	HFrEF (n= 6)	p-Wert
Echokardiographie bei Sensor Implantation				
Quantitative Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) (%)	53 [26-60]	58 [54-60]	23 [19-32]	P<0.001
TAPSE (mm)	19 [16-25]	22 [17-26]	17 [13-20]	p=0.051
Right ventricular fractional area change (%)	44 [36-45]	43 [35-45]	45 [32-52]	p=0.738
TAPSE/PASP ratio, (echo, mm/mm Hg)	0,52 [0,36-0,86]	0.52 [0.35-0.75]	0.62 [0.35-1.54]	p=0.556
TAPSE/PASP ratio, (CardioMEMS™, mm/mmHg)	0,60 [0,37-0,74]	0.60 [0.37-0.74]	0.50 [0.40-1.05]	p=0.641
E/E' mean	13 [9-17]	13 [10-16]	13 [7-19]	p=1.00
LV-CO (l/min)	5,0 [4,3-6,7]	5.3 [4.8-7.5]	3.6 [2.6-4.8]	p=0.027
RV-CO (l/min)	6,1 [4,3-7,0]	6.5 [6.1-7.8]	4.1 [3.9-4.6]	p=0.025
LV-SV (ml)	73 [60-93]	84 [72-94]	50 [38-66]	p=0.011
RV-SV (ml)	82 [64-104]	102 [82-113]	62 [59-66]	p=0.025
PVR (WU)	1,87 [1,39-2,61]	1.68 [1.25-2.62]	2.1 [1.8-2.4]	p=0.655
Invasive Hämodynamik bei Sensor Implantation				
kardialer Index (l/min/m ²)	1,83 [1,63-2,1]	1.95 [1.77-2.19]	1.72 [1.60-1.97]	p=0.232
systolischer pulmonalarterieller Druck (mmHg)	36 [29-43]	38 [36-45]	22 [19-37]	p=0.031
diastolischer pulmonalarterieller Druck (mmHg)	12 [7-16]	24 [18-27]	9 [7-16]	p=0.499
mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg)	24 [16-25]	24 [18-27]	16 [15-23]	p=0.018
Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) (mmHg)	19 [12-22]	20 [14-23]	16 [10-24]	p=0.585
Puls Druck (Systolisch-diastolisch PAP, mmHg)	21 [18-30]	27 [21-32]	15 [9-23]	p=0.020
Pulmonalvaskulärer Widerstand (Wood units)	0,63 [0,53-0,72]	2.02 [1.36-2.22]	1.30 [0.84-1.98]	p=0.111
Pulmonale Hypertonie	9 (56,3)	7 (70)	2 (33,3)	p=0.166
- keine	7 (43,8)	3 (30)	4 (66,7)	p=0.166
- isolierte postkapilläre pulmonale Hypertonie	7 (43,8)	5 (50)	2 (33,3)	p=0.529
- kombinierte prä- und postkapilläre Hypertonie	2 (12,5)	2 (20)	0 (0)	p=0.257

Tabelle 1B: Echokardiographie und invasive Hämodynamik bei CardioMems™ Implantation. Alle p-Werte sind zweiseitig angegeben. Für den Vergleich zwischen den Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Wie in der Tabelle 1B zu sehen, lag die durchschnittliche LVEF bei 53 % [26-60 %].

Die Patienten zeigten mit einer tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) von im Mittel 19 mm [16-25 mm] eine regelrechte longitudinale Funktion des rechten Ventrikels. Jedoch zeigte sich in diesem Kollektiv eine diastolische Compliancestörung bei einem durchschnittlichen Wert des Quotienten E/E' von 13 [9-17].

Bei der invasiven hämodynamischen Messung mittels einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung wiesen die Patienten im Durchschnitt einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck auf (siehe Tabelle 1B).

Die Untersuchung ergab, dass 7 Patienten zum Zeitpunkt der Sensorimplantation keine pulmonale Hypertonie hatten (43,8 %) und 9 Patienten unter einer pulmonalen Hypertonie litten (56,3 %). Von diesen Patienten hatten 7 eine isolierte postkapilläre pulmonale Hypertonie (43,8 %) und 2 eine kombinierte prä- sowie postkapilläre pulmonale Hypertonie (12,5 %). Auffällig war, dass 7 (70%) der HFpEF-Patienten bei Sensorimplantation eine PH aufwiesen während nur 2 (33,3%) der HFrEF-Patienten unter einer PH litten ($p= 0,166$).

Zum Zeitpunkt der Messung hatten 8 Patienten (50 %) eine pulmonale Hypertonie und 8 (50 %) keine pulmonale Hypertonie.

6 Minute-Walk-Test und LBNP-Untersuchung

Mittlere pulmonalarterielle Druckveränderung

Um eine Aktivierung des autonomen Nervensystems nachzuweisen, betrachteten wir den 6MWT als Positiv Kontrolle. Der 6MWT entspricht einer alltäglichen Belastung und eine resultierende Sympathikusaktivierung soll indirekt mit den bereits erläuterten Parametern abgeleitet werden.

In den Abbildung 4A und 4B sind die mittleren PAP-Werte nach HF-Typ für den 6MWT und die LBNP-Untersuchung dargestellt.

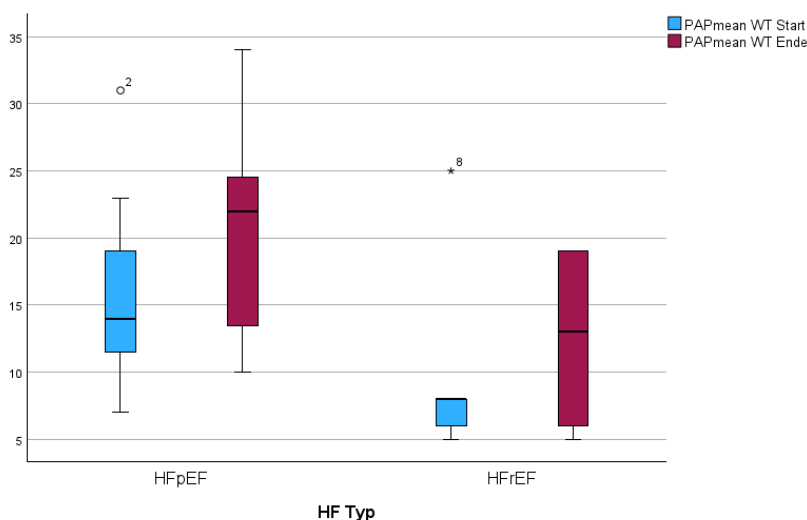


Abbildung 4A: mittlerer PAP im 6MWT nach HF-Typ

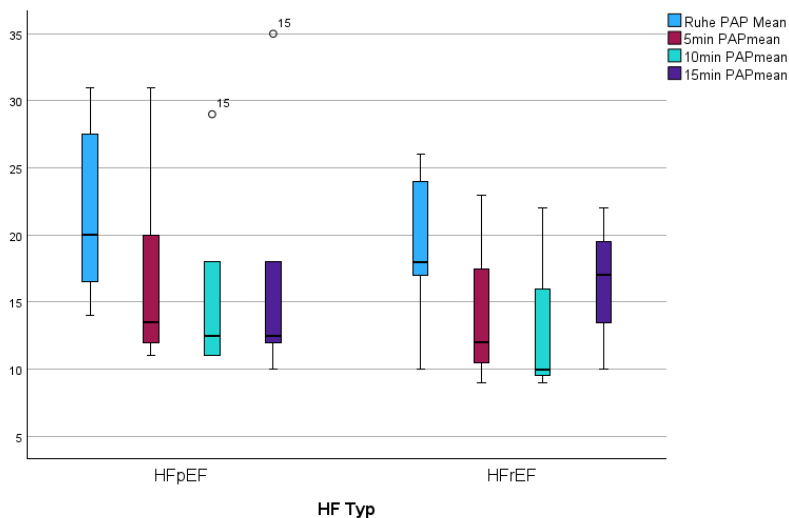


Abbildung 4B: mittlerer PAP in der LBNP-Untersuchung nach HF-Typ

In der Abbildung 4A ist zu sehen, dass beide Gruppen im 6MWT einen Anstieg des mittleren PAP aufweisen. Die HFrEF-Gruppe hat im Vergleich zur HFpEF-Gruppe im Median einen geringeren Ausgangswert und einen geringeren Endpunkt.

In der LBNP-Untersuchung zeigen beide Gruppen im Vergleich zum Ruhewert eine Abnahme des mittleren PAP. Dies war bei angelegtem Unterdruck und resultierender Volumenverschiebung zu erwarten. Außerdem ist zu beobachten, dass sowohl die HFrEF-Gruppe als auch die HFpEF-Gruppe eine ähnliche Dynamik aufweisen. Allerdings steigt der mittlere PAP der HFrEF-Gruppe bei der Messung nach 15 Minuten erneut an. Dies reicht aber nicht auf das Niveau der Ruhemessung (siehe Abbildung 4B).

In den Tabellen 2A und 2B sind die Größen der jeweiligen Studienpopulation, die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen der Messpunkte dargestellt.

HF-Typ		Mittlerer PAP 6MWT Start	Mittlerer PAP 6MWT Ende	Differenz mittlerer PAP 6MWT Ende- 6MWT Start
HFrEF	N	5	5	5
	Mittelwert (mmHg)	10,4	12,4	2
	Standardabweichung (mmHg)	8,26	6,77	6,36
HFpEF	N	11	11	11
	Mittelwert (mmHg)	15,73	20	4,27
	Standardabweichung (mmHg)	7,16	7,51	3,23

Tabelle 2A: Deskriptive Statistik mittlerer PAP 6MWT nach HF-Typen

HF-Typ		Differenz mittlerer PAP 5min LBNP-Ruhe	Differenz mittlerer PAP 10min LBNP-Ruhe	Differenz mittlerer PAP 15min LBNP-Ruhe
HF _r EF	N	3	3	3
	Mittelwert (mmHg)	-5,33	-6,33	-3,67
	Standardabweichung (mmHg)	5,86	7,77	3,51
HF _p EF	N	6	6	6
	Mittelwert (mmHg)	-2,17	-3,33	-2,33
	Standardabweichung (mmHg)	3,31	2,73	4,84

Tabelle 2B: Deskriptive Statistik mittlerer PAP LBNP-Untersuchung nach HF-Typen

Die HF_rEF-Gruppe (n= 5) zeigt im 6MWT im Durchschnitt einen Anstieg des mittleren PAP um 2 mmHg ($\sigma= 6,36$ mmHg). Die HF_pEF-Gruppe (n= 11) weist mit 4,27 mmHg ($\sigma= 3,23$ mmHg) eine im Mittel größere Zunahme des mittleren PAP auf (siehe Tabelle 2A).

In der LBNP-Untersuchung lässt sich in der HF_rEF-Gruppe (n= 3) mit einer durchschnittlichen Abnahme von -3,67 mmHg ($\sigma= 3,51$ mmHg) ein größerer Abfall als in der HF_pEF-Gruppe (n= 6) mit -2,33 mmHg ($\sigma= 4,84$ mmHg) erkennen (siehe Tabelle 2B).

Hieraus kann interpretiert werden, dass anhand der Parameter sich eine Belastung der Gruppen HF_rEF- und HF_pEF-Patienten objektivieren lässt. Diese Belastung führte zur Aktivierung des autonomen Nervensystems mit resultierender Anpassung der Hämodynamik. Der Abfall des mittleren PAP während der LBNP-Untersuchung lässt sich auf eine Volumenverschiebung durch den erzeugten Unterdruck zurückführen. Dementsprechend lässt sich schlussfolgern, dass die erwartete Volumenverschiebung in der LBNP-Untersuchung tatsächlich nachzuvollziehen war.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den HF-Typen, kann weder für die Differenz mittlerer PAP 6MWT Ende- 6MWT Start ($p= 0,349$) noch für die Differenz mittlerer PAP LBNP 15min- Ruhephase ($p= 0,905$) nachgewiesen werden.

In den Abbildung 5A und 5B sind die Veränderungen des mittleren PAP im 6MWT und in der LBNP-Untersuchung in Abhängigkeit einer vorliegenden PH dargestellt.

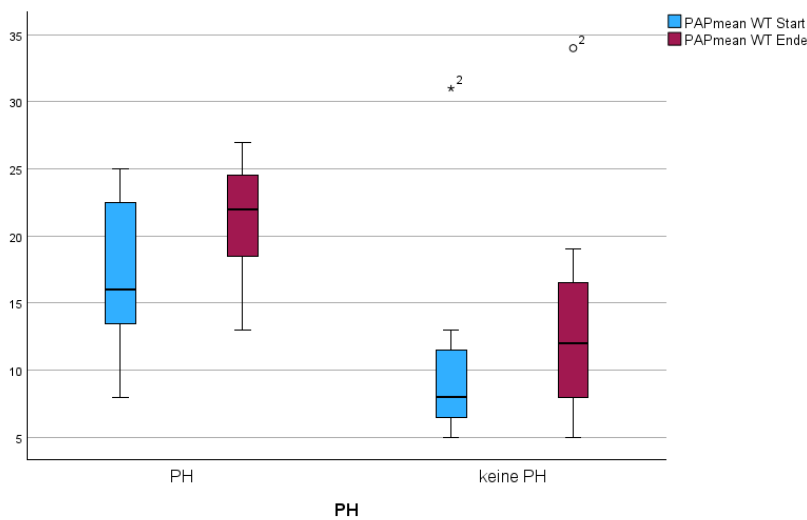


Abbildung 5A: mittlerer PAP im 6MWT nach PH- und keine PH-Patienten

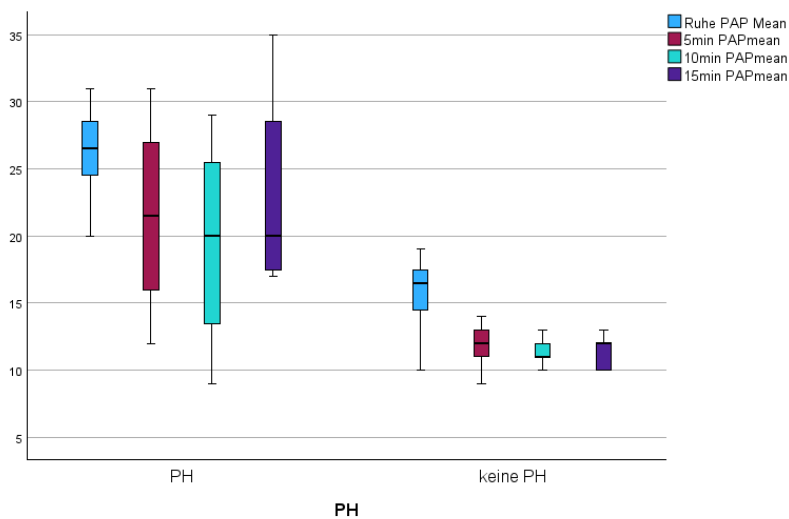


Abbildung 5B: mittlerer PAP in der LBNP-Untersuchung nach PH- und keine PH-Patienten

Ein zu erwartender höherer Ausgangspunkt bei vorliegender pulmonaler Hypertonie lässt sich in den Abbildung 5A und B, sowohl im 6MWT als auch in der LBNP-Untersuchung, nachvollziehen.

Wie in Abbildung 5A zu erkennen, weist sowohl die Gruppe mit PH als auch ohne PH einen Anstieg des mittleren PAP im 6MWT auf.

Bei beiden Gruppen fällt in der LBNP-Untersuchung der mittlere PAP ab. Hier zeigen die Patienten mit einer PH eine größere Streuung der Messwerte (siehe Abbildung 5B).

In den Tabellen 3A und 3B sind die Größen der jeweiligen Studienpopulation, die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen der Messpunkte dargestellt.

PH		Mittlerer PAP 6MWT Start	Mittlerer PAP 6MWT Ende	Differenz mittlerer PAP 6MWT Ende- 6MWT Start
PH	N	8	8	8
	Mittelwert (mmHg)	17,13	21,25	4,13
	Standardabweichung (mmHg)	5,77	4,46	4,88
Keine PH	N	8	8	8
	Mittelwert (mmHg)	11	14	3
	Standardabweichung (mmHg)	8,45	9,23	4

Tabelle 3A: Deskriptive Statistik mittlerer PAP 6MWT nach PH- und keine PH-Patienten

PH		Differenz mittlerer PAP 5min LBNP-Ruhe	Differenz mittlerer PAP 10min LBNP-Ruhe	Differenz mittlerer PAP 15min LBNP-Ruhe
PH	n	4	4	4
	Mittelwert (mmHg)	-3	-5	-1,5
	Standardabweichung (mmHg)	6,48	6,98	6,03
Keine PH	N	5	5	5
	Mittelwert (mmHg)	-3,4	-3,8	-3,8
	Standardabweichung (mmHg)	2,07	2,59	2,49

Tabelle 3B: Deskriptive Statistik mittlerer PAP LBNP-Untersuchung nach PH- und keine PH-Patienten

Wie der Tabelle 3A zu entnehmen, steigt der mittlere PAP im 6MWT bei Patienten mit PH (n= 8) im Mittel um 4,13 mmHg (σ = 4,88 mmHg) und bei Patienten ohne PH (n= 8) um 3 mmHg (σ = 4 mmHg). In der LBNP-Untersuchung sinkt der mittlere PAP der Patienten mit PH (n= 4) um durchschnittlich -1,5 mmHg (σ = 6,03 mmHg) und die der Patienten ohne PH (n= 5) um -3,8 mmHg (σ = 2,49 mmHg) (siehe Tabelle 3B).

Hieraus kann ebenfalls die Vermutung geäußert werden, dass sowohl für die Patienten mit PH als auch für die Patienten ohne PH der 6MWT zu einer Belastung führt.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den PH-Gruppen, kann weder für die Differenz mittlerer PAP 6MWT Ende- 6MWT Start (p= 0,336) noch für die Differenz mittlerer PAP LBNP 15min- Ruhephase (p= 0,459) nachgewiesen werden.

Pulmonalarterielle Druckveränderungen systolisch

In den Tabellen 4A und 4B sind die Messwerte des systolischen PAP, die Größen der jeweiligen Studienpopulation, die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen der Messpunkte in Abhängigkeit der HF-Typen dargestellt.

HF-Typ		PAP systolisch 6MWT Start	PAP systolisch 6MWT Ende	Differenz PAP systolisch 6MWT Ende- 6MWT Start
HF _r EF	N	5	5	5
	Mittelwert (mmHg)	19,4	23	3,6
	Standardabweichung (mmHg)	15,73	11,66	8,88
HF _p EF	N	11	11	11
	Mittelwert (mmHg)	24	31,73	7,73
	Standardabweichung (mmHg)	9,93	11,4	6,48

Tabelle 4A: Deskriptive Statistik PAP systolisch 6MWT nach HF-Typ

HF-Typ		Differenz PAP systolisch 5min LBNP-Ruhe	Differenz PAP systolisch 10min LBNP-Ruhe	Differenz PAP systolisch 15min LBNP-Ruhe
HF _r EF	N	3	3	3
	Mittelwert (mmHg)	-7	-8,33	-5
	Standardabweichung (mmHg)	6,93	9,45	4
HF _p EF	N	6	6	6
	Mittelwert (mmHg)	-4,17	-3,83	-4
	Standardabweichung (mmHg)	3	4,96	5,18

Tabelle 4B: Deskriptive Statistik PAP systolisch LBNP-Untersuchung nach HF-Typ

Wie aus der Tabelle 4A hervorgeht, zeigen die Gruppen nach HF-Typ im 6MWT einen Anstieg des systolischen PAP. Der Tabelle 4B ist, wie bereits beim Parameter des mittleren PAP, ein Abfall der Werte in der LBNP-Untersuchung zu entnehmen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den HF-Typen, kann weder für die Differenz PAP systolisch 6MWT Ende- 6MWT Start ($p= 0,309$) noch für die Differenz PAP systolisch LBNP 15min- Ruhephase ($p= 0,78$) nachgewiesen werden.

In den Tabellen 5A und 5B sind die Messwerte des systolischen PAP, die Größen der jeweiligen Studienpopulation, die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen der Messpunkte in Abhängigkeit einer vorliegenden PH dargestellt.

PH		PAP systolisch 6MWT Start	PAP systolisch 6MWT Ende	Differenz PAP systolisch 6MWT Ende- 6MWT Start
PH	N	8	8	8
	Mittelwert (mmHg)	27,75	35,5	7,75
	Standardabweichung (mmHg)	9,71	7,05	9,1
Keine PH	N	8	8	8
	Mittelwert (mmHg)	17,38	22,5	5,13
	Standardabweichung (mmHg)	11,7	12,43	5,17

Tabelle 5A: Deskriptive Statistik PAP systolisch 6MWT nach PH- und keine PH-Patienten

PH		Differenz PAP systolisch 5min LBNP-Ruhe	Differenz PAP systolisch 10min LBNP-Ruhe	Differenz PAP systolisch 15min LBNP-Ruhe
PH	N	4	4	4
	Mittelwert (mmHg)	-5,25	-5,5	-2,75
	Standardabweichung (mmHg)	6,65	9,75	5,91
Keine PH	N	5	5	5
	Mittelwert (mmHg)	-5	-5,2	-5,6
	Standardabweichung (mmHg)	2,45	3,77	3,36

Tabelle 5B: Deskriptive Statistik PAP systolisch LBNP-Untersuchung nach PH und keine PH-Patienten

Bei der Analyse des systolischen PAP in Abhängigkeit einer vorliegenden PH zeigt sich, ähnlich wie bei der Betrachtung des mittleren PAP, ein Anstieg der Werte im 6MWT und ein Abfall in der LBNP-Untersuchung (siehe Tabelle 5A und B).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen PH und keine PH, kann weder für die Differenz PAP systolisch 6MWT Ende- 6MWT Start ($p=0,49$) noch für die Differenz PAP systolisch LBNP 15min- Ruhephase ($p=0,389$) nachgewiesen werden.

Pulmonalarterielle Druckveränderungen diastolisch

In den Tabellen 6A und 6B sind die Messwerte des diastolischen PAP, die Größen der jeweiligen Studienpopulation, die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen der Messpunkte in Abhängigkeit der HF-Typen dargestellt.

HF-Typ		PAP diastolisch 6MWT Start	PAP diastolisch 6MWT Ende	Differenz PAP diastolisch 6MWT Ende- 6MWT Start
HF _r EF	N	5	5	5
	Mittelwert (mmHg)	5	5	0
	Standardabweichung (mmHg)	5,15	4,3	4,64
HF _p EF	N	11	11	11
	Mittelwert (mmHg)	9,82	12,73	2,91
	Standardabweichung (mmHg)	4,6	5,37	1,76

Tabelle 6A: Deskriptive Statistik PAP diastolisch 6MWT nach HF-Typ

HF-Typ		Differenz PAP diastolisch 5min LBNP-Ruhe	Differenz PAP diastolisch 10min LBNP-Ruhe	Differenz PAP diastolisch 15min LBNP-Ruhe
HF _r EF	N	3	3	3
	Mittelwert (mmHg)	-4,33	-5	-3
	Standardabweichung (mmHg)	5,86	7,21	3
HF _p EF	N	6	6	6
	Mittelwert (mmHg)	-2,83	-3,17	-2,5
	Standardabweichung (mmHg)	1,72	1,72	3,08

Tabelle 6B: Deskriptive Statistik PAP diastolisch LBNP-Untersuchung nach HF-Typ

In den Tabellen 6A und 6B sind vergleichbare Veränderungen des diastolischen PAP zu beobachten, wie sie bereits bei dem mittleren und systolischen PAP beschrieben wurden. Im 6MWT ist ein Anstieg der Werte auf Grund der Belastung nachzuvollziehen, während in der LBNP-Untersuchung auf Grund des Unterdrucks ein Abfall der Werte zu beobachten ist.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den HF-Typen, kann weder für die Differenz PAP diastolisch 6MWT Ende- 6MWT Start ($p= 0,283$) noch für die Differenz PAP diastolisch LBNP 15min- Ruhephase ($p= 0,824$) nachgewiesen werden.

In den Tabellen 7A und 7B sind die Messwerte des diastolischen PAP, die Größen der jeweiligen Studienpopulation, die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen der Messpunkte in Abhängigkeit einer vorliegenden PH dargestellt.

PH		PAP diastolisch 6MWT Start	PAP diastolisch 6MWT Ende	Differenz PAP diastolisch 6MWT Ende- 6MWT Start
PH	N	8	8	8
	Mittelwert (mmHg)	11	13,13	2,13
	Standardabweichung (mmHg)	4,87	4,94	3,36
Keine PH	N	8	8	8
	Mittelwert (mmHg)	5,63	7,5	1,88
	Standardabweichung (mmHg)	4,07	6,21	3,09

Tabelle 7A: Deskriptive Statistik PAP diastolisch 6MWT nach PH- und keine PH-Patienten

PH		Differenz PAP diastolisch 5min LBNP-Ruhe	Differenz PAP diastolisch 10min LBNP-Ruhe	Differenz PAP diastolisch 15min LBNP-Ruhe
PH	n	4	4	4
	Mittelwert (mmHg)	-4	-5,5	-1,75
	Standardabweichung (mmHg)	4,69	5,26	3,78
Keine PH	N	5	5	5
	Mittelwert (mmHg)	-2,8	-2,4	-3,4
	Standardabweichung (mmHg)	2,17	2,3	2,07

Tabelle 7B: Deskriptive Statistik PAP diastolisch LBNP-Untersuchung nach PH- und keine PH-Patienten

Die Veränderungen des diastolischen PAP in Abhängigkeit einer vorliegenden PH ist mit den Veränderungen des mittleren und systolischen PAP vergleichbar (siehe Tabelle 7A und 7B). Dementsprechend bestätigen die Veränderungen des diastolischen PAP die bereits getätigten Rückschlüsse.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den PH-Gruppen, kann weder für die Differenz PAP diastolisch WT Ende- WT Start ($p= 0,397$) noch für die Differenz PAP diastolisch LBNP 15min- Ruhephase ($p= 0,428$) nachgewiesen werden.

Veränderungen des systolischen Blutdrucks

In den Abbildung 6A und 6B sind die Veränderungen des systolischen Blutdrucks im 6MWT und der LBNP-Untersuchung nach HF-Typen dargestellt.

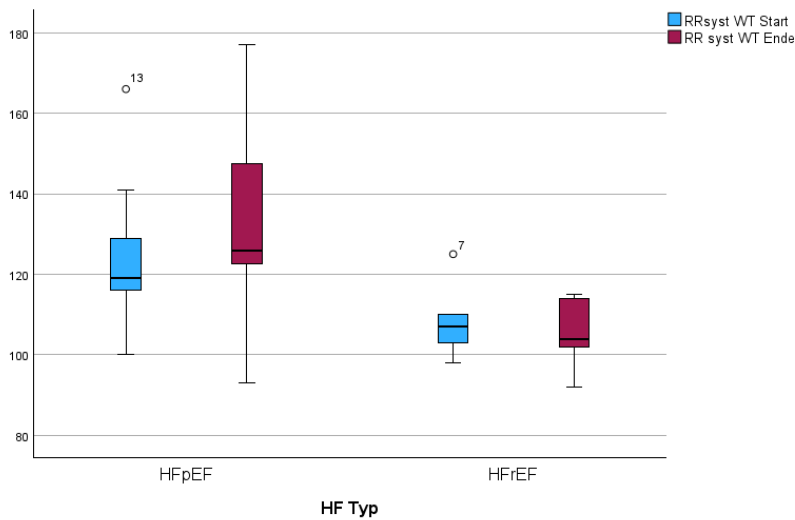


Abbildung 6A: Systolischer Blutdruck im 6MWT nach HF-Typ

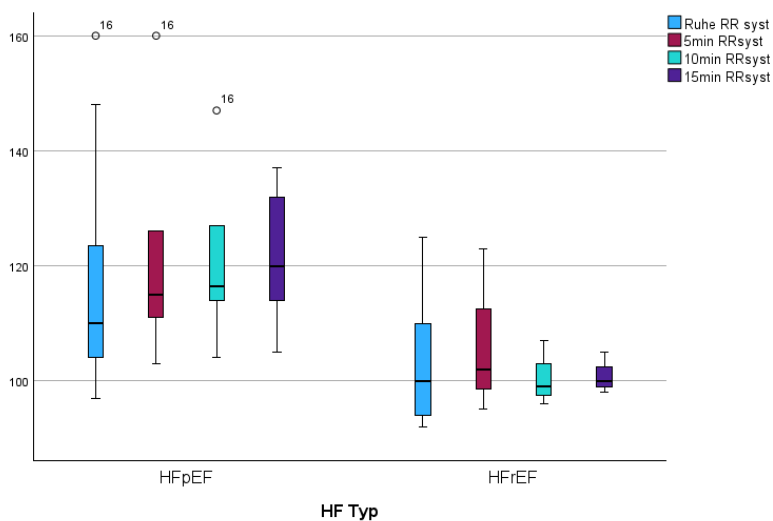


Abbildung 6B: Systolischer Blutdruck in der LBNP-Untersuchung nach HF-Typ

Wie in der Abbildung 6A zu sehen, zeigt die HFrEF-Gruppe im 6MWT kaum Veränderungen des systolischen Blutdrucks. Im Gegensatz dazu verzeichnet die HFpEF-Gruppe im Median einen Anstieg des systolischen Blutdrucks, wobei die Werte jedoch eine hohe Variabilität aufweisen.

In Abbildung 6B sind die Veränderungen in der LBNP-Untersuchung dargestellt. Zu beobachten ist ein konstanter Verlauf des systolischen Blutdrucks der HFrEF-Gruppe. Die

HFpEF-Gruppe weist hingegen einen Anstieg des systolischen Blutdrucks in der gesamten LBNP-Untersuchung auf.

In der Tabelle 8A und 8B sind die Größen der jeweiligen Studienpopulation, die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen der Messpunkte dargestellt.

HF-Typ		RR systolisch 6MWT Start	RR systolisch 6MWT Ende	Differenz RR systolisch 6MWT Ende- 6MWT Start
HF _r EF	N	5	5	5
	Mittelwert (mmHg)	108,6	105,4	-3,2
	Standardabweichung (mmHg)	10,21	9,48	14,96
HF _p EF	N	11	11	11
	Mittelwert (mmHg)	124,82	133,09	8,27
	Standardabweichung (mmHg)	17,26	22,67	10,68

Tabelle 8A: Deskriptive Statistik systolischer Blutdruck 6MWT nach HF-Typ

HF-Typ		Differenz RR systolisch 5min LBNP-Ruhe	Differenz RR systolisch 10min LBNP-Ruhe	Differenz RR systolisch 15min LBNP-Ruhe
HF _r EF	N	3	3	3
	Mittelwert (mmHg)	1,33	-5,67	-5,33
	Standardabweichung (mmHg)	5,77	11,6	13,32
HF _p EF	N	6	6	6
	Mittelwert (mmHg)	1,33	0,5	1
	Standardabweichung (mmHg)	2,88	7,74	13,36

Tabelle 8B: Deskriptive Statistik systolischer Blutdruck LBNP-Untersuchung nach HF-Typ

Der Tabelle 8A ist zu entnehmen, dass die HF_rEF-Gruppe (n= 5) im 6MWT einen geringen Abfall des systolischen Blutdrucks von -3,2 mmHg (σ = 14,96 mmHg) aufweist. Die HF_pEF-Gruppe (n= 11) zeigt hingegen einen Anstieg um durchschnittlich 8,27 mmHg (σ = 10,68 mmHg).

In der LBNP-Untersuchung ist ein Abfall des systolischen Blutdrucks der HF_rEF-Gruppe (n= 3) von -5,33 mmHg (σ = 13,32 mmHg) im Mittel zu beobachten. Bei der HF_pEF-Gruppe (n= 6) konnte hingegen ein geringer Anstieg des systolischen Blutdrucks um 1 mmHg (σ = 13,36 mmHg) gemessen werden (siehe Tabelle 8B). Ein Abfall, während der LBNP-Messung, kann durch die Volumenverschiebung während der Untersuchung erklärt werden.

Da beide Gruppen keinen relevanten Blutdruckabfall in der LBNP-Untersuchung zeigen, kann man davon ausgehen, dass auch die LBNP-Untersuchung zu einer

Sympathikusaktivierung geführt haben muss, da als Konsequenz der Volumenverschiebung ein verstärkter Blutdruckabfall zu erwarten wäre.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den HF-Typen kann weder für die Differenz systolischer Blutdruck 6MWT Ende- 6MWT Start ($p= 0,099$) noch für die Differenz systolischer Blutdruck 15min- Ruhephase ($p= 0,524$) nachgewiesen werden.

In den Abbildung 7A und 7B sind die Veränderungen des systolischen Blutdrucks im 6MWT und der LBNP-Untersuchung in Abhängigkeit einer vorliegenden pulmonal arteriellen Hypertonie dargestellt.

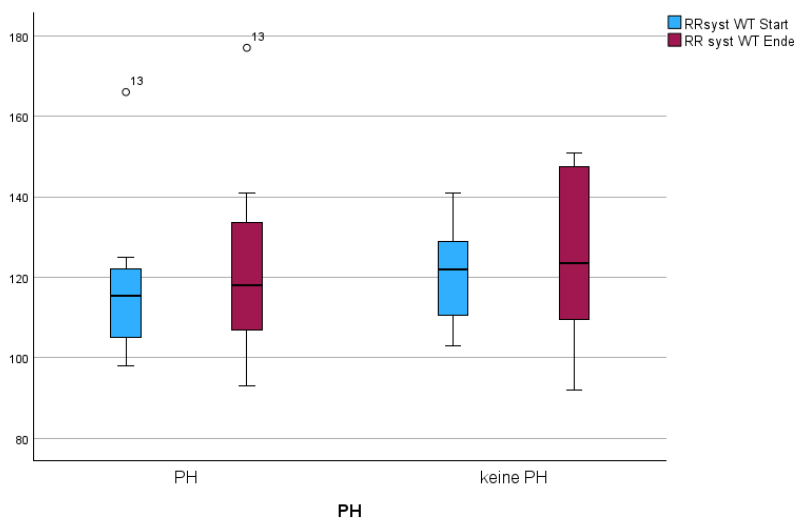


Abbildung 7A: Systolischer Blutdruck im 6MWT nach Patienten mit PH und ohne PH

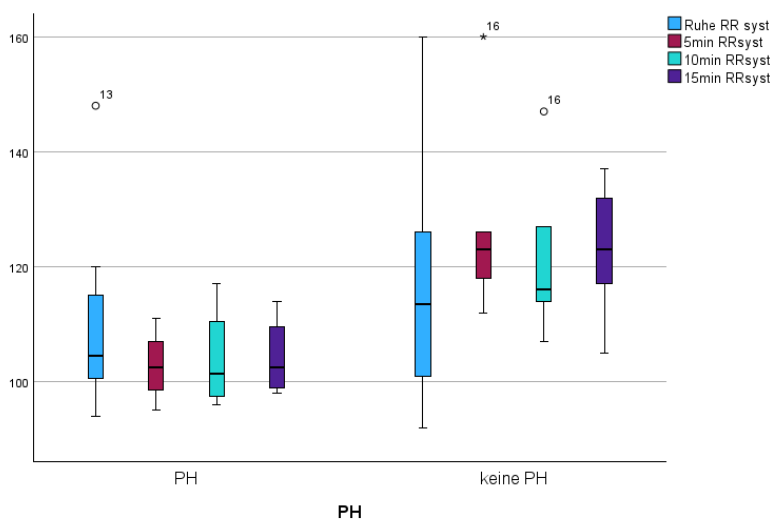


Abbildung 7B: Systolischer Blutdruck in der LBNP-Untersuchung nach Patienten mit PH und ohne PH

Wie der Abbildung 7A zu entnehmen, zeigt sowohl die PH-Gruppe als auch die ohne eine PH im 6MWT einen konstanten Verlauf des systolischen Blutdrucks. Während der Median konstant bleibt, nimmt die Streuung der Daten bei beiden Gruppen zu.

In Abbildung 7B ist die systolische Blutdruckveränderung der LBNP-Messung dargestellt. Die PH-Gruppe weist im Median einen geringen Abfall auf. In der keine PH-Gruppe ist hingegen ein geringer Anstieg während der Untersuchung zu beobachten. Auffällig ist die sehr große Streuung der keine PH-Patientengruppe in der Ruhemessung. In den Tabellen 9A und 9B sind die Größen der jeweiligen Studienpopulation, die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen der Messpunkte dargestellt.

PH		RR systolisch 6MWT Start	RR systolisch 6MWT Ende	Differenz RR systolisch 6MWT Ende- 6MWT Start
PH	N	8	8	8
	Mittelwert (mmHg)	118,63	123,38	4,75
	Standardabweichung (mmHg)	21,26	26,16	12,75
Keine PH	N	8	8	8
	Mittelwert (mmHg)	120,88	125,5	4,63
	Standardabweichung (mmHg)	12,63	21,8	13,89

Tabelle 9A: Deskriptive Statistik systolischer Blutdruck 6MWT nach PH- und keine PH-Patienten

PH		Differenz RR systolisch 5min LBNP-Ruhe	Differenz RR systolisch 10min LBNP-Ruhe	Differenz RR systolisch 15min LBNP-Ruhe
PH	n	4	4	4
	Mittelwert (mmHg)	1,75	2,25	2,5
	Standardabweichung (mmHg)	4,35	4,86	3,42
Keine PH	N	5	5	5
	Mittelwert (mmHg)	1	-4,6	-4
	Standardabweichung (mmHg)	3,54	10,83	17,31

Tabelle 9B: Deskriptive Statistik systolischer Blutdruck LBNP-Untersuchung nach PH- und keine PH-Patienten

Wie in der Tabelle 9A zu sehen, zeigt die PH-Gruppe (n= 8) einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks von 4,75 mmHg ($\sigma= 12,75$ mmHg) im 6MWT und die keine PH-Gruppe (n= 8) von 4,63 mmHg ($\sigma= 13,89$ mmHg).

In der LBNP-Untersuchung weist die PH-Gruppe (n= 4) einen Anstieg von 2,5 mmHg ($\sigma= 3,42$ mmHg) auf. In der keine PH-Gruppe (n= 5) ist ein Abfall von durchschnittlich 4 mmHg ($\sigma= 17,31$ mmHg) des systolischen Blutdrucks zu beobachten (siehe Tabelle 9B).

Wie bereits bei den fehlenden Veränderungen des systolischen Blutdrucks in Abhängigkeit der verschiedenen Herzinsuffizienz Typen gezeigt werden konnte, zeigt sich auch keine Veränderungen des systolischen Blutdrucks durch das zusätzliche Vorliegen einer PH. Daraus könnte geschlussfolgert werden, dass das Vorliegen einer zusätzlichen PH keinen Einfluss auf die Aktivierung des autonomen Nervensystems zeigt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit einer PH und ohne eine PH, kann weder für die Differenz systolischer Blutdruck 6MWT Ende- 6MWT Start ($p=0,985$) noch für die Differenz systolischer Blutdruck 15min- Ruhephase ($p=0,454$) nachgewiesen werden.

Veränderung des diastolischen Blutdrucks

In den Tabellen 10A und 10B sind die Größen der jeweiligen Studienpopulation, die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen der Messpunkte für den diastolischen Blutdruck nach HF-Typen dargestellt.

HF-Typ		RR diastolisch 6MWT Start	RR diastolisch 6MWT Ende	Differenz RR diastolisch 6MWT Ende- 6MWT Start
HF _r EF	N	5	5	5
	Mittelwert (mmHg)	68,4	67,4	-1
	Standardabweichung (mmHg)	5,86	6,07	6,52
HF _p EF	N	11	11	11
	Mittelwert (mmHg)	73,09	76,27	3,18
	Standardabweichung (mmHg)	10,41	12,13	5,9

Tabelle 10A: Deskriptive Statistik diastolischer Blutdruck 6MWT nach HF-Typ

HF-Typ		Differenz RR diastolisch 5min LBNP-Ruhe	Differenz RR diastolisch 10min LBNP-Ruhe	Differenz RR diastolisch 15min LBNP-Ruhe
HF _r EF	N	3	3	3
	Mittelwert (mmHg)	-12,33	-11,67	-12,33
	Standardabweichung (mmHg)	16,26	16,86	17,9
HF _p EF	N	6	6	6
	Mittelwert (mmHg)	1,83	-1,3	5,83
	Standardabweichung (mmHg)	5,08	7,58	13,11

Tabelle 10B: Deskriptive Statistik diastolischer Blutdruck LBNP-Untersuchung nach HF-Typ

Wie der Tabelle 10A zu entnehmen, fällt der diastolische Blutdruck der HF_rEF-Gruppe ($n=5$) im 6MWT um -1 mmHg ($\sigma=6,52$ mmHg) im Durchschnitt ab. Die HF_pEF-Gruppe

(n= 11) hingegen zeigt einen Zuwachs des diastolischen Blutdrucks von im Mittel 3,18 mmHg ($\sigma= 5,9$ mmHg).

In der Tabelle 10B sind die Veränderungen in der LBNP-Untersuchung dargestellt. Der diastolische Blutdruck der HFrEF-Gruppe (n= 3) fällt durchschnittlich um 12,33 mmHg ($\sigma= 17,9$ mmHg). Im Gegensatz dazu zeigt die HFpEF-Gruppe (n= 6) eine Zunahme des diastolischen Blutdrucks um 5,83 mmHg ($\sigma= 13,11$ mmHg).

Es lässt sich zusammenfassen, dass die HFrEF-Gruppe eine ausgeprägtere Reaktion auf die Volumenverschiebung zeigt, während die HFpEF-Gruppe offenbar in der Lage ist, diese Verschiebung zu kompensieren.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den HF-Typen kann weder für die Differenz diastolischer Blutdruck 6MWT Ende- 6MWT Start ($p= 0,223$) noch für die Differenz diastolischer Blutdruck 15min- Ruhephase ($p= 0,123$) nachgewiesen werden.

Veränderungen des SDNN

In den Abbildung 8A und 8B sind die Veränderungen des SDNN im 6MWT und in der LBNP-Untersuchung nach HF-Typ dargestellt.

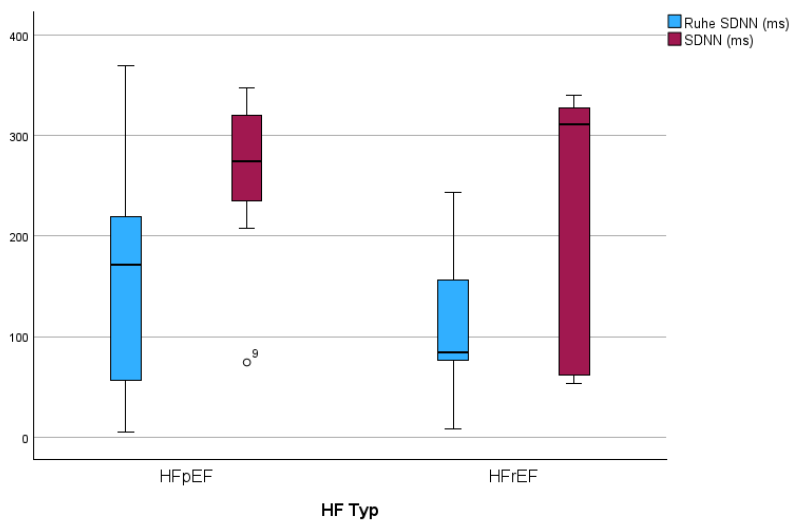


Abbildung 8A: SDNN im 6MWT nach HF-Typ

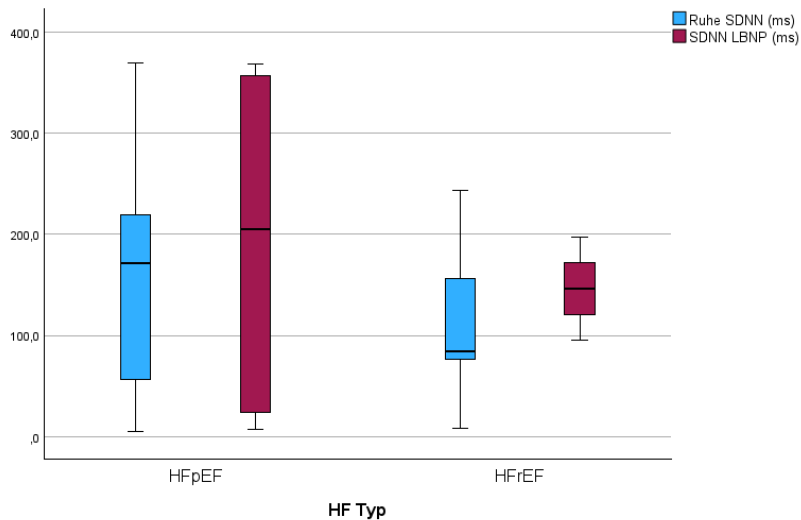


Abbildung 8B: SDNN in der LBNP-Untersuchung nach HF-Typ

Wie der Abbildung 8A zu entnehmen, weisen sowohl die HFrEF-Gruppe als auch die HFpEF-Gruppe einen Anstieg des SDNN im 6MWT auf. Die HFrEF-Gruppe zeigt im Vergleich zur HFpEF-Gruppe einen geringeren Ausgangswert und eine größere Streuung bei Belastung.

In Abbildung 8B ist eine Zunahme des SDNN in beiden Gruppen zu beobachten. Die Streuung der HFpEF-Gruppe ist während der Belastung in der LBNP-Untersuchung größer.

Die Differenzen der jeweiligen Messpunkte sind in den Abbildung 9A und 9B dargestellt.

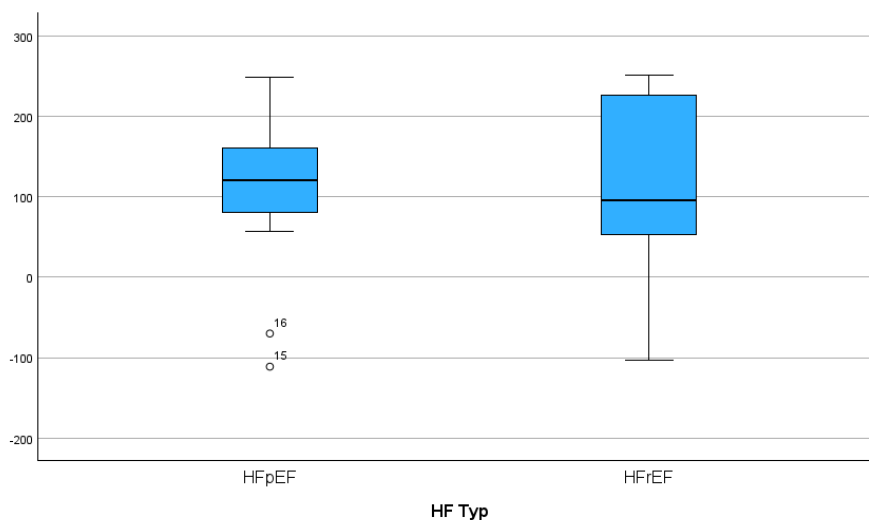


Abbildung 9A: Differenz SDNN im 6MWT- Ruhe nach HF-Typ

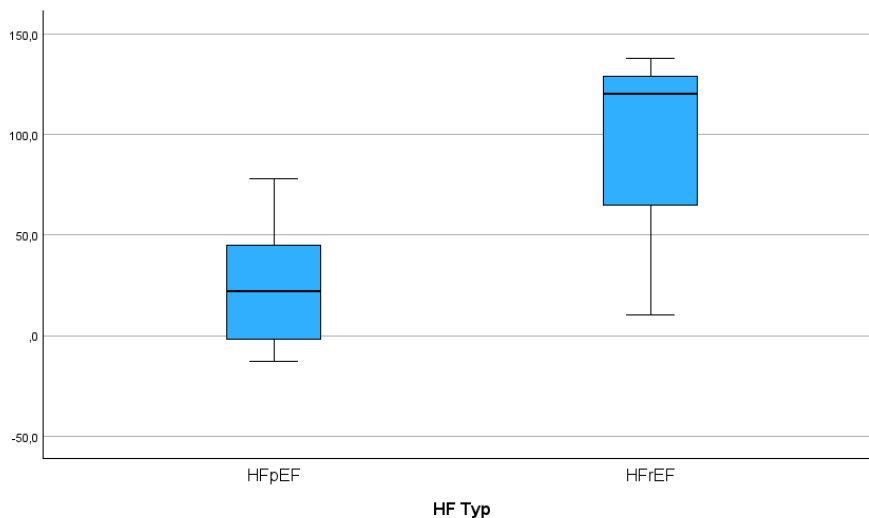


Abbildung 9B: Differenz SDNN in der LBNP-Untersuchung Ruhe nach HF-Typ

Die in Abbildung 9A dargestellte Veränderung der SDNN im 6MWT ist in den beiden Gruppen HFrEF und HFpEF ähnlich. Die HFrEF-Gruppe weist auch hier eine höhere Streuung auf.

Hingegen ist die Veränderung der SDNN in der LBNP-Untersuchung der HFrEF-Gruppe ausgeprägter als die Veränderungen der HFpEF-Gruppe (siehe Abbildung 9B).

In den Tabellen 11A und 11B sind die Größen der jeweiligen Studienpopulation, die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen der Messpunkte dargestellt.

HF-Typ		SDNN-Ruhe	SDNN-6MWT	Differenz SDNN 6MWT-Ruhe
HFrEF	N	5	5	5
	Mittelwert (ms)	114,1	218,48	104,38
	Standardabweichung (ms)	89,4	147,39	143,12
HFpEF	N	11	11	11
	Mittelwert (ms)	160,6	263,89	103,29
	Standardabweichung (ms)	120,97	78,42	109,2

Tabelle 11A: Deskriptive Statistik SDNN 6MWT nach HF-Typ

HF-Typ		SDNN-Ruhe	SDNN LBNP-Untersuchung	Differenz SDNN 15min LBNP- Ruhe
HFrEF	N	5	3	3
	Mittelwert (ms)	114,1	146,11	89,33
	Standardabweichung (ms)	89,4	51	69,25
HFpEF	N	11	6	6
	Mittelwert (ms)	160,6	194,38	25,3
	Standardabweichung (ms)	120,97	162,63	34,97

Tabelle 11B: Deskriptive Statistik SDNN LBNP-Untersuchung nach HF-Typ

Wie den Tabellen 11A und 11B zu entnehmen, hat die HFrEF-Gruppe (n= 5) in Ruhe eine SDNN von durchschnittlich 114,1 ms ($\sigma= 89,4$ ms) und die HFpEF-Gruppe (n= 11) von 160,6 ms ($\sigma= 120,97$ ms). Im 6MWT steigt die SDNN der HFrEF-Gruppe (n= 5) im Mittel auf 218,48 ms ($\sigma= 147,39$ ms) und die der HFpEF-Gruppe (n= 11) auf 263,89 ms ($\sigma= 78,42$ ms) (siehe Tabelle 11A). In der LBNP-Untersuchung lässt sich eine Zunahme der SDNN der HFrEF-Gruppe (n= 3) auf im Mittel 146,11 ms ($\sigma= 51$ ms) und der HFpEF-Gruppe (n= 6) auf durchschnittlich 194,38 ms ($\sigma= 162,63$ ms) beobachten (siehe Tabelle 11B).

Es lässt sich zusammenfassen, dass bei beiden Gruppen die SDNN sowohl während des 6MWT als auch in der LBNP-Untersuchung ansteigt. Die Zunahme im 6MWT ist höher als die in der LBNP-Messung. Dementsprechend kann auch anhand dieses Parameters die Hypothese aufgestellt werden, dass die LBNP-Untersuchung ebenfalls eine Belastung induzierte, welche allerdings eine geringere Reaktion des autonomen Nervensystems hervorrief als die des 6MWT. Weiterhin wird die These unterstützt, dass der 6MWT als Positivkontrolle für eine Belastung angenommen werden kann.

Auffällig ist, dass die HFrEF-Gruppe sowohl in Ruhe, im 6MWT als auch in der LBNP-Untersuchung eine niedrigere SDNN aufweist als die HFpEF-Gruppe. Hieraus lässt sich vermuten, dass die HFrEF-Gruppe eine größere Beeinträchtigung der sympathovagalen Balance aufweist mit resultierender geringeren Herzfrequenzvariabilität.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den HF-Typen, kann weder für die SDNN in Ruhe ($p= 0,458$), im 6MWT ($p= 0,913$) noch in der LBNP-Untersuchung ($p= 0,529$) nachgewiesen werden.

In den Abbildung 10A und 10B sind die SDNN-Veränderungen im 6MWT und in der LBNP-Untersuchung in Abhängigkeit einer vorliegenden pulmonal arteriellen Hypertonie dargestellt.

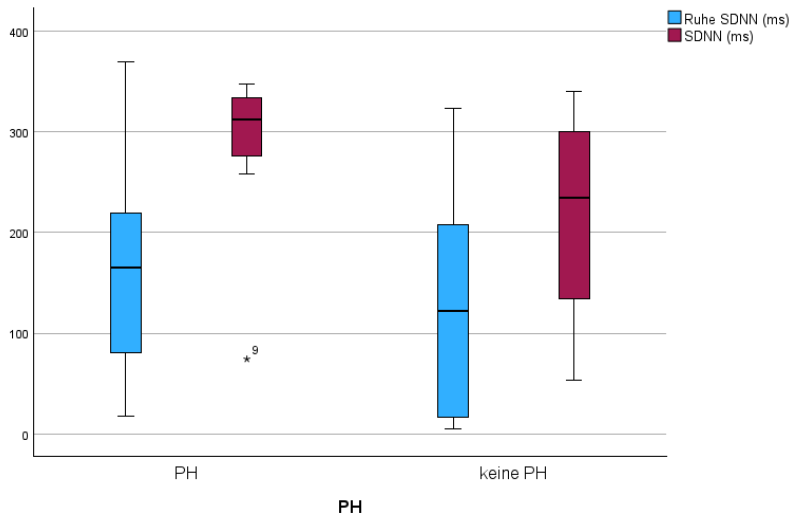


Abbildung 10A: SDNN 6MWT nach PH- und keine PH-Patienten

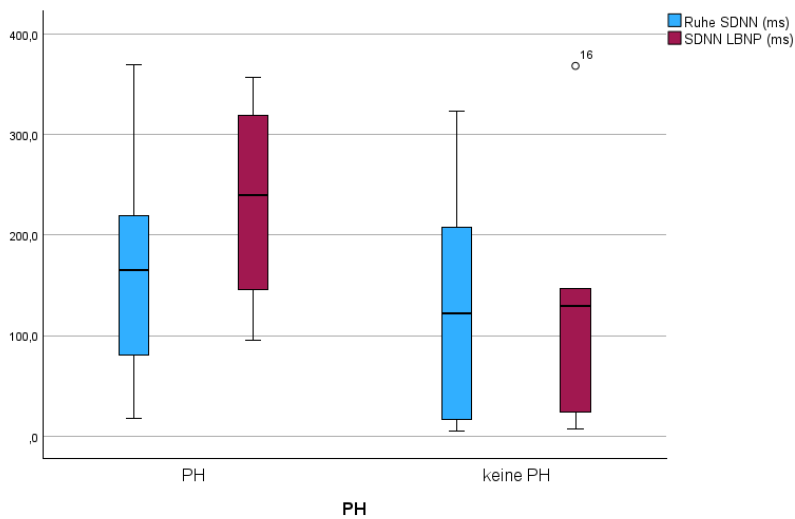


Abbildung 10B: SDNN LBNP-Untersuchung nach PH- und keine PH-Patienten

In Abbildung 10A ist zu sehen, dass beide Gruppen, sowohl die PH-Patienten als auch die nicht PH-Patienten im 6MWT einen Anstieg des SDNN zeigen. Die PH-Gruppe zeigt im 6MWT einen höheren Anstieg als die Patienten ohne PH.

In der LBNP-Untersuchung zeigt die PH-Gruppe einen Anstieg des SDNN, während die Patienten ohne PH kaum eine Veränderung aufweisen (siehe Abbildung 10B).

Die Ausgangswerte der beiden Gruppen sind ähnlich (siehe Abbildung 10A und 10B).

PH		SDNN-Ruhe	SDNN-6MWT
PH	N	8	8
	Mittelwert (ms)	164,45	282,94
	Standardabweichung (ms)	109,9	88,74
Keine PH	N	8	8
	Mittelwert (ms)	127,69	216,46
	Standardabweichung (ms)	116,98	108,68

Tabelle 12A: Deskriptive Statistik SDNN 6MWT nach PH- und keine PH-Patienten

PH		SDNN-Ruhe	SDNN LBNP- Untersuchung
PH	N	8	4
	Mittelwert (ms)	164,45	232,35
	Standardabweichung (ms)	109,9	112,44
Keine PH	N	8	5
	Mittelwert (ms)	127,69	135,04
	Standardabweichung (ms)	116,98	144,16

Tabelle 12B: Deskriptive Statistik SDNN LBNP-Untersuchung nach PH- und keine PH-Patienten

Wie der Tabelle 12A und 12B zu entnehmen, weist die PH-Gruppe (n= 8) in Ruhe eine SDNN von durchschnittlich 164,45 ms ($\sigma= 109,9$ ms) auf. Die Patienten ohne PH (n= 8) haben eine in Ruhe geringere SDNN von im Mittel 127,69 ms ($\sigma= 116,98$ ms). Im 6MWT steigt die SDNN der PH-Gruppe (n= 8) auf durchschnittlich 282,94 ms ($\sigma= 88,74$ ms) und die der nicht PH-Gruppe (n= 8) auf 216,46 ms ($\sigma= 108,68$ ms) im Mittel an (siehe Tabelle 12A). Auch in der LBNP-Untersuchung weisen beide Gruppen im Vergleich zur Ruhe eine Zunahme der SDNN auf. Die PH-Gruppe (n= 4) steigt auf 232,35 ms ($\sigma= 112,44$ ms) und die nicht PH-Gruppe (n= 5) auf nur 135,04 ms ($\sigma= 144,16$ ms) (siehe Tabelle 12B).

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass der Einfluss der pulmonalen Hypertonie auf die sympathische Aktivität gering ist. Auffällig ist, dass die Patienten ohne PH in allen 3 Messungen eine niedrigere SDNN aufzeigen als die PH-Gruppe.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den PH- und nicht PH-Patienten, kann weder für die SDNN in Ruhe ($p= 0,528$), im 6MWT ($p= 0,13$) noch in der LBNP-Untersuchung ($p= 0,306$) nachgewiesen werden.

Veränderung der EDA

Da die EDA eine sehr hohe interindividuelle Variabilität aufweist, wurden nur die Differenzen der Messpunkte betrachtet. In den Abbildung 11A und 11B sind die Veränderung der EDA im 6MWT und in der LBNP-Messung nach HF-Typen dargestellt.

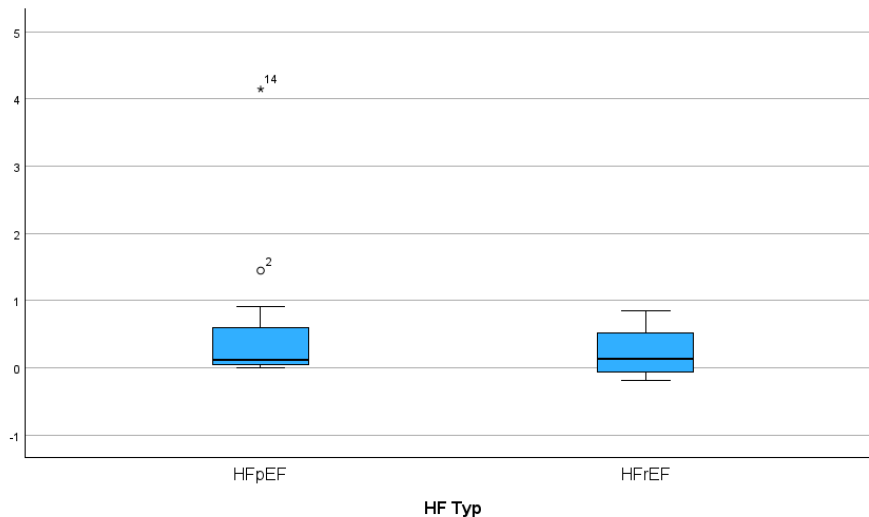


Abbildung 11A: Differenz EDA 6MWT Ende- 6MWT Start nach HF-Typ

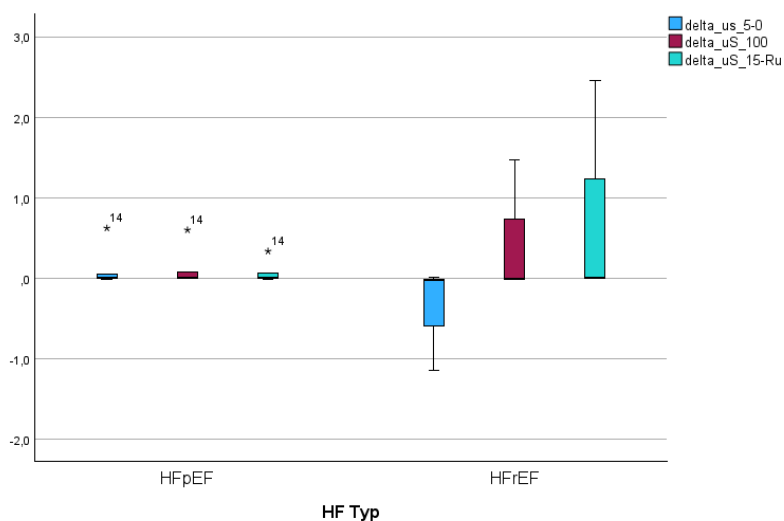


Abbildung 11B: Differenz EDA LBNP-Ruhe nach HF-Typ

In Abbildung 11A ist die Veränderung der EDA im 6MWT der HFrEF- und der HFpEF-Gruppe zu sehen. Es zeigt sich, dass beide Gruppen zwar einen geringen Anstieg der EDA aufweisen, wobei zwischen den Gruppen kein Unterschied auszumachen ist. Dies spiegelt sich in der LBNP-Untersuchung wider (siehe Abbildung 11B). Hier zeigen beide Gruppen

im Median kaum eine Veränderung, ausschließlich bei der HFrEF-Gruppe ist eine zunehmende Streuung der Messwerte zu beobachten.

In den Tabellen 13A und 13B sind die Größen der jeweiligen Studienpopulation, die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen der Messpunkte dargestellt.

HF-Typ		EDA 6MWT-Start	EDA 6MWT-Ende	Differenz EDA 6MWT Ende-6MWT Start
HFrEF	N	5	5	5
	Mittelwert (μS)	0,66	0,91	0,25
	Standardabweichung (μS)	0,42	0,43	0,43
HFpEF	N	11	11	11
	Mittelwert (μS)	0,9	1,56	0,66
	Standardabweichung (μS)	1,21	1,92	1,25

Tabelle 13A: Deskriptive Statistik absolute EDA 6MWT nach HF-Typ

HF-Typ		Differenz EDA LBNP 5min-Ruhe	Differenz EDA LBNP 10min-Ruhe	Differenz EDA LBNP 15min-Ruhe
HFrEF	N	3	3	3
	Mittelwert (μS)	-0,39	0,48	0,82
	Standardabweichung (μS)	0,66	0,86	1,42
HFpEF	N	6	6	6
	Mittelwert (μS)	0,11	0,11	0,07
	Standardabweichung (μS)	0,25	0,24	0,13

Tabelle 13B: Deskriptive Statistik absolute EDA LBNP-Untersuchung nach HF-Typ

Wie in der Tabelle 13A aufgelistet, steigt im 6MWT die EDA der HFrEF-Gruppe ($n= 5$) um durchschnittlich $0,25 \mu\text{S}$ ($\sigma= 1,42 \mu\text{S}$) an. Hingegen nimmt die EDA der HFpEF-Gruppe ($n= 11$) um $0,66 \mu\text{S}$ ($\sigma= 1,25 \mu\text{S}$) im Mittel zu. In der LBNP-Untersuchung zeigt die HFrEF-Gruppe ($n= 3$) eine Zunahme von $0,82 \mu\text{S}$ ($\sigma= 1,42 \mu\text{S}$) und die HFpEF-Gruppe ($n= 6$) um nur $0,07 \mu\text{S}$ ($\sigma= 0,13 \mu\text{S}$) (siehe Tabelle 13B).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den HF-Typen, kann weder für die Differenz EDA (μS) 6MWT Ende- 6MWT Start ($p= 0,661$) noch für die Differenz EDA (μS) LBNP 15min- Ruhephase ($p= 0,905$) nachgewiesen werden.

In den Tabellen 14A und 14B ist die Veränderung der EDA sowie die deskriptive Statistik während des 6MWT und der LBNP-Untersuchung in Abhängigkeit einer vorliegenden pulmonal arteriellen Hypertonie dargestellt.

PH		EDA 6MWT-Start	EDA 6MWT-Ende	Differenz EDA 6MWT Ende-6MWT Start
PH	N	8	8	8
	Mittelwert (μS)	0,78	1,04	0,26
	Standardabweichung (μS)	1,22	1,28	0,31
Keine PH	N	8	8	8
	Mittelwert (μS)	0,87	1,67	0,8
	Standardabweichung (μS)	0,86	1,92	1,46

Tabelle 14A: Deskriptive Statistik EDA 6MWT nach PH- und keine PH-Patienten

PH		Differenz EDA LBNP 5min-Ruhe	Differenz EDA LBNP 10min-Ruhe	Differenz EDA LBNP 15min-Ruhe
PH	N	4	4	4
	Mittelwert (μS)	-0,007	-0,006	-0,001
	Standardabweichung (μS)	0,015	0,009	0,01
Keine PH	N	5	5	5
	Mittelwert (μS)	-0,098	0,427	0,571
	Standardabweichung (μS)	0,645	0,637	1,062

Tabelle 14B: Deskriptive Statistik EDA LBNP-Untersuchung nach PH- und keine PH-Patienten

Wie in Tabelle 14A zu sehen, steigt im 6MWT die EDA der PH-Patienten ($n=8$) im Mittel um $0,26 \mu\text{S}$ ($\sigma=0,31 \mu\text{S}$) und die der Patienten, welche keine pulmonale Hypertonie aufweisen, ($n=8$) um $0,8 \mu\text{S}$ ($\sigma=1,46 \mu\text{S}$) an. In Tabelle 14B sind die Veränderung der beiden Gruppen während der LBNP-Untersuchung aufgelistet. Die PH-Patienten ($n=4$) zeigen in der LBNP-Untersuchung keine Veränderung der EDA mit durchschnittlich $-0,001 \mu\text{S}$ ($\sigma=0,01 \mu\text{S}$). Die keine PH-Patienten ($n=5$) weisen mit $0,571 \mu\text{S}$ ($\sigma=1,062 \mu\text{S}$) einen Anstieg der EDA auf.

Es zeigt sich ein diskreter Anstieg der Messwerte in der EDA, welcher als Aktivierung des Sympathikus auf Grund der Belastung interpretiert werden kann. Jedoch scheint das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie in dieser Messung keinen Einfluss darauf zu nehmen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Patienten mit einer PH und ohne einer PH, kann weder für die Differenz EDA (μS) 6MWT Ende- 6MWT Start ($p=0,878$) noch für die Differenz EDA (μS) LBNP 15min- Ruhephase ($p=0,19$) nachgewiesen werden.

In den Tabellen 15A und 15B sind die Größen der jeweiligen Studienpopulation, die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen der Messpunkte dargestellt.

HF-Typ		Tonische Aktivität 6MWT-Start	Tonische Aktivität 6MWT-Ende	Differenz tonische Aktivität 6MWT Ende-6MWT Start
HF _r EF	N	5	5	5
	Mittelwert (µS)	0,37	0,18	-0,19
	Standardabweichung (µS)	0,22	0,33	0,44
HF _p EF	N	11	11	11
	Mittelwert (µS)	0,17	0,14	-0,03
	Standardabweichung (µS)	0,26	0,26	0,17

Tabelle 15A: Deskriptive Statistik tonische Aktivität 6MWT nach HF-Typ

HF-Typ		Differenz tonische Aktivität LBNP 5min-Ruhe	Differenz tonische Aktivität LBNP 10min-Ruhe	Differenz tonische Aktivität LBNP 15min-Ruhe
HF _r EF	N	3	3	3
	Mittelwert (µS)	0,03	0,04	0,07
	Standardabweichung (µS)	0,03	0,05	0,08
HF _p EF	N	6	6	6
	Mittelwert (µS)	0,01	0,02	-0,01
	Standardabweichung (µS)	0,2	0,03	0,06

Tabelle 15B: Deskriptive Statistik tonische Aktivität LBNP-Untersuchung nach HF-Typ

Auffällig ist ein Abfall der tonischen Aktivität der HF_rEF-Gruppe im 6MWT. Im Gegensatz dazu steigen die Messwerte der HF_rEF-Gruppe in der LBNP-Untersuchung sogar an. Veränderungen der HF_pEF-Gruppe sind während beider Untersuchungen kaum nachzuvollziehen (siehe Tabelle 15A und 15B).

Es lässt sich schlussfolgern, dass die Veränderungen der tonischen Aktivität nicht die Hypothese stützen, dass die Belastung des 6MWT größer ist als die in der LBNP-Untersuchung. Ein Abfall der tonischen Aktivität steht im Widerspruch zur Annahme einer belastungsinduzierten Sympathikusaktivierung. Dennoch ist basierend auf den bereits analysierten Parametern anzunehmen, dass eine Belastung mit folgender Sympathikusaktivierung stattgefunden hat.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den HF-Typen, kann weder für die Differenz tonische Aktivität 6MWT Ende- 6MWT Start ($p= 0,661$) noch für die Differenz tonische Aktivität LBNP 15min- Ruhephase ($p= 0,159$) nachgewiesen werden.

In den Tabellen 16A und 16B ist die Veränderung der tonischen Aktivität sowie die deskriptive Statistik während des 6MWT und der LBNP-Untersuchung in Abhängigkeit einer vorliegenden pulmonal arteriellen Hypertonie dargestellt.

PH		Tonische Aktivität 6MWT-Start	Tonische Aktivität 6MWT-Ende	Differenz tonische Aktivität 6MWT Ende-6MWT Start
PH	N	8	8	8
	Mittelwert (μ S)	0,28	0,27	-0,01
	Standardabweichung (μ S)	0,23	0,28	0,24
Keine PH	N	8	8	8
	Mittelwert (μ S)	0,19	0,03	-0,16
	Standardabweichung (μ S)	0,3	0,21	0,31

Tabelle 16A: Deskriptive Statistik tonische Aktivität 6MWT nach PH- und keine PH-Patienten

PH		Differenz tonische Aktivität LBNP 5min-Ruhe	Differenz tonische Aktivität LBNP 10min-Ruhe	Differenz tonische Aktivität LBNP 15min-Ruhe
PH	N	4	4	4
	Mittelwert (μ S)	0,006	0,005	0,014
	Standardabweichung (μ S)	0,011	0,027	0,023
Keine PH	N	5	5	5
	Mittelwert (μ S)	0,018	0,035	0,02
	Standardabweichung (μ S)	0,028	0,038	0,102

Tabelle 16B: Deskriptive Statistik tonische Aktivität LBNP-Untersuchung nach PH- und keine PH-Patienten

Anhand der Tabellen 15 und 16 lässt sich zeigen, dass die vermehrte sympathische Aktivität während einer Belastung (6MWT oder der LBNP-Untersuchung) sowohl für die Subgruppen nach HF-Typ als auch nach Patienten mit und ohne PH nicht mit dem Parameter der tonischen Aktivität gemessen werden kann.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit PH und ohne PH kann weder für die Differenz tonische Aktivität 6MWT Ende- 6MWT Start ($p= 0,328$) noch für die Differenz tonische Aktivität LBNP 15min- Ruhephase ($p= 0,921$) nachgewiesen werden.

In den Tabellen 17A und 17B ist die Veränderung der phasischen Aktivität sowie die deskriptive Statistik während des 6MWT und der LBNP-Untersuchung in Abhängigkeit der HF-Typen dargestellt.

HF-Typ		Phasische Aktivität 6MWT-Start	Phasische Aktivität 6MWT-Ende	Differenz phasische Aktivität 6MWT Ende- 6MWT Start
HF _r EF	N	5	5	5
	Mittelwert (µS)	0,21	0,29	0,08
	Standardabweichung (µS)	0,41	0,4	0,09
HF _p EF	N	11	11	11
	Mittelwert (µS)	0,16	0,17	0,01
	Standardabweichung (µS)	0,27	0,26	0,07

Tabelle 17A: Deskriptive Statistik phasische Aktivität 6MWT nach HF-Typ

HF-Typ		Differenz phasische Aktivität LBNP 5min-Ruhe	Differenz phasische Aktivität LBNP 10min- Ruhe	Differenz phasische Aktivität LBNP 15min- Ruhe
HF _r EF	N	3	3	3
	Mittelwert (µS)	0,04	0,04	0,06
	Standardabweichung (µS)	0,07	0,07	0,1
HF _p EF	N	6	6	6
	Mittelwert (µS)	0,03	0,01	0,02
	Standardabweichung (µS)	0,06	0,02	0,06

Tabelle 17B: Deskriptive Statistik phasische Aktivität LBNP-Untersuchung nach HF-Typ

In der Tabelle 17A zeigen beide Gruppen im 6MWT kaum eine Veränderung der phasischen Aktivität. Ebenfalls in der LBNP-Untersuchung ist in beiden Gruppen nur ein sehr geringer Anstieg auszumachen (siehe Tabelle 17B).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den HF-Typen kann weder für die Differenz phasische Aktivität 6MWT Ende- 6MWT Start ($p=0,09$) noch für die Differenz phasische Aktivität LBNP 15min- Ruhephase ($p=0,905$) nachgewiesen werden.

Es lässt sich hieraus zusammenfassen, dass anhand der absoluten, der tonischen sowie der phasischen EDA-Werte keine Aktivierung des autonomen Nervensystems im 6MWT und der LBNP-Untersuchung in der Differenzierung nach HF-Typen aufgezeichnet werden konnte.

In den Tabellen 18A und 18B ist die Veränderung der phasischen Aktivität sowie die deskriptive Statistik während des 6MWT und der LBNP-Untersuchung in Abhängigkeit einer vorliegenden pulmonal arteriellen Hypertonie dargestellt.

PH		Phasische Aktivität 6MWT-Start	Phasische Aktivität 6MWT-Ende	Differenz phasische Aktivität 6MWT Ende-6MWT Start
PH	N	8	8	8
	Mittelwert (μ S)	0,09	0,11	0,02
	Standardabweichung (μ S)	0,23	0,21	0,08
Keine PH	N	8	8	8
	Mittelwert (μ S)	0,26	0,31	0,05
	Standardabweichung (μ S)	0,37	0,35	0,08

Tabelle 18A: Deskriptive Statistik phasische Aktivität 6MWT nach PH- und keine PH-Patienten

PH		Differenz phasische Aktivität LBNP 5min-Ruhe	Differenz phasische Aktivität LBNP 10min-Ruhe	Differenz phasische Aktivität LBNP 15min-Ruhe
PH	N	4	4	4
	Mittelwert (μ S)	0,000	0,000	0,000
	Standardabweichung (μ S)	0,000	0,000	0,001
Keine PH	N	5	5	5
	Mittelwert (μ S)	0,054	0,033	0,062
	Standardabweichung (μ S)	0,076	0,054	0,085

Tabelle 18B: Deskriptive Statistik phasische Aktivität LBNP-Untersuchung nach PH- und keine PH-Patienten

Wie in der Tabelle 18A beschrieben, steigt die phasische Aktivität der PH-Gruppe und der Gruppe ohne PH im 6MWT kaum an. Dies bestätigt sich in der LBNP-Untersuchung, wie der Tabelle 18B zu entnehmen. Auffällig ist, dass die Veränderungen der Gruppe ohne eine PH in der LBNP-Untersuchung über der des 6MWT liegen. Diese Messergebnisse stützen, wie bereits bei der Betrachtung der tonischen Aktivität, nicht die Hypothese, dass die Belastung des 6MWT größer ist als die der LBNP-Untersuchung.

Da der 6MWT als Positivkontrolle und als stärkere Belastung in den obigen Parametern definiert und beobachtet wurde, kann man hier davon ausgehen, dass sowohl die geringe Veränderung im 6MWT als auch die in der LBNP-Untersuchung nicht durch Belastung ausgelöst wurden.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppe mit und ohne PH kann weder für die Differenz phasische Aktivität 6MWT Ende- 6MWT Start ($p= 0,505$) noch für die Differenz phasische Aktivität LBNP 15min- Ruhephase ($p= 0,73$) nachgewiesen werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass weder bei den tonischen noch bei den phasischen EDA-Werten eine Aktivierung des autonomen Nervensystems im 6MWT und der LBNP-Untersuchung in Abhängigkeit einer vorliegenden PH erkennen lässt. Im Gegensatz dazu könnte die Analyse der absoluten EDA-Werte bei der Differenzierung nach Patienten mit und ohne einer PH auf eine Aktivierung des Sympathikus hindeuten.

Veränderung des LF/HF-Quotienten

In den Tabellen 19A und 19B ist die Veränderung des LF/HF-Quotienten sowie die deskriptive Statistik während des 6MWT und der LBNP-Untersuchung in Abhängigkeit der HF-Typen dargestellt.

HF-Typ		LF/HF-Quotient Ruhe	LF/HF-Quotient 6MWT	Differenz LF/HF-Quotient 6MWT-Ruhe
HF _r EF	N	5	5	5
	Mittelwert (μS)	1,11	2,17	1,06
	Standardabweichung (μS)	0,51	1,36	1,68
HF _p EF	N	11	11	11
	Mittelwert (μS)	0,93	1,54	0,61
	Standardabweichung (μS)	0,59	0,9	1,24

Tabelle 19A: Deskriptive Statistik LF/HF-Quotient 6MWT nach HF-Typ

HF-Typ		LF/HF-Quotient Ruhe	LF/HF-Quotient LBNP-Untersuchung	Differenz LF/HF-Quotient LBNP 15min-Ruhe
HF _r EF	N	5	3	3
	Mittelwert (μS)	1,11	1,17	0,06
	Standardabweichung (μS)	0,51	0,33	1,02
HF _p EF	N	11	6	6
	Mittelwert (μS)	0,93	0,88	-0,05
	Standardabweichung (μS)	0,59	0,28	0,55

Tabelle 19B: Deskriptive Statistik LF/HF-Quotient LBNP-Untersuchung nach HF-Typ

Den Tabellen 19A und 19B ist zu entnehmen, dass die HF_rEF-Gruppe (n= 5) einen LF/HF-Quotienten von 1,11 ($\sigma = 0,51$) in Ruhe aufweist, während der LF/HF-Quotient der HF_pEF-Gruppe (n= 1) bei 0,93 ($\sigma = 0,59$) in Ruhe liegt. Dieser Trend, dass die HF_rEF-Gruppe einen höheren LF/HF-Quotienten aufweist als die HF_pEF-Gruppe, spiegelt sich auch im 6MWT wider. In dieser Messung weist die HF_rEF-Gruppe (n= 5) einen Quotienten von 2,17 ($\sigma = 1,36$) auf, während bei der HF_pEF-Gruppe (n= 11) ein LF/HF-Quotient von nur 1,54 ($\sigma = 0,9$) gemessen wurde (siehe Tabelle 19A).

In der Tabelle 19B sind die Veränderungen der LBNP-Messung dargestellt. Es zeigt sich auch hier ein höherer Endwert der HF_rEF-Gruppe (n= 3) mit 1,17 ($\sigma= 0,33$) im Vergleich zur HF_pEF-Gruppe (n= 6). Diese fällt im Vergleich zur Ruhemessung in der LBNP-Untersuchung sogar auf durchschnittlich 0,88 ($\sigma= 0,28$) ab. Allerdings sind auch die Veränderungen der HF_rEF-Gruppe in der LBNP-Messung sehr gering.

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass sich anhand des LF/HF-Quotienten im 6MWT eine Belastung objektivieren lässt. In der LBNP-Untersuchung sind derartige Veränderungen für beide Gruppen nicht zu finden.

Auffällig ist ein höherer LF/HF-Quotient der HF_rEF-Gruppe in den Endpunkten Ruhe, 6MWT als auch in der LBNP-Messung. Diese Beobachtungen sind mit den Veränderungen des Parameters SDNN vereinbar. Die SDNN der HF_rEF-Gruppe ist in allen Endpunkten niedriger als die der HF_pEF-Gruppe. Dies lässt darauf schließen, dass die HF_rEF-Gruppe eine größere Dysbalance des autonomen Nervensystems aufweist.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den HF-Typen, kann weder für den LF/HF-Quotienten in Ruhe ($p= 0,377$), im 6MWT ($p= 0,441$) noch in der LBNP-Untersuchung ($p= 0,213$) nachgewiesen werden.

In den Tabellen 20A und 20B ist die Veränderung des LF/HF-Quotienten sowie die deskriptive Statistik während des 6MWT und der LBNP-Untersuchung in Abhängigkeit einer vorliegenden pulmonal arteriellen Hypertonie dargestellt.

PH		LF/HF-Quotient Ruhe	LF/HF-Quotient 6MWT	Differenz LF/HF-Quotient 6MWT-Ruhe
PH	N	8	8	8
	Mittelwert (μ S)	1,06	1,61	0,55
	Standardabweichung (μ S)	0,63	0,96	1,34
Keine PH	N	8	8	8
	Mittelwert (μ S)	0,91	1,86	0,95
	Standardabweichung (μ S)	0,5	1,2	1,42

Tabelle 20A: Deskriptive Statistik LF/HF-Quotient 6MWT nach PH- und keine PH-Patienten

PH		LF/HF-Quotient Ruhe	LF/HF-Quotient LBNP-Untersuchung	Differenz LF/HF-Quotient LBNP 15min-Ruhe
PH	N	8	4	4
	Mittelwert (μ S)	1,06	1	-0,43
	Standardabweichung (μ S)	0,63	0,17	0,69
Keine PH	N	8	5	5
	Mittelwert (μ S)	0,91	0,96	0,32
	Standardabweichung (μ S)	0,5	0,42	0,48

Tabelle 20B: Deskriptive Statistik LF/HF-Quotient LBNP-Untersuchung nach PH- und keine PH-Patienten

Wie der Tabelle 20A und 20B zu entnehmen, ist bei den PH-Patienten ($n= 8$) in Ruhe ein im Durchschnitt höherer Ausgangswert des LF/HF-Quotienten mit 1,06 ($\sigma= 0,63$) zu 0,91 ($\sigma= 0,5$) bei der Gruppe ohne PH ($n= 8$) zu beobachten. Im 6MWT zeigen beide Gruppen einen Anstieg. In der Gruppe der PH-Patienten ($n= 8$) ist einen Zuwachs des Quotienten auf 1,61 ($\sigma= 0,96$) nachzuvollziehen, während der Quotient der Gruppe keine PH ($n= 8$) auf 1,86 ($\sigma= 1,2$) ansteigt (siehe Tabelle 20A).

In der Tabelle 20B sind die Veränderungen in der LBNP-Untersuchung zu sehen. Es zeigt sich, dass bei beiden Gruppen kaum eine Veränderung des LF/HF-Quotienten registriert werden konnte. Die PH-Gruppe ($n= 4$) fällt auf einen Quotienten von im Mittel 1 ($\sigma= 0,17$) ab und die Gruppe ohne PH ($n= 5$) weist einen LF/HF-Quotienten von durchschnittlich 0,96 ($\sigma= 0,42$) auf.

Es lässt sich hieraus zusammenfassen, dass bei beiden Gruppen der 6MWT zu einer Aktivierung des Sympathikus führte. Die Beobachtung, dass die keine PH-Gruppe einen höheren Endpunkt aufweist, ist mit den Veränderungen der absoluten EDA und den

niedrigeren Werten der SDNN vereinbar. Die Parameter lassen vermuten, dass die Patienten ohne PH eine höhere Aktivität des autonomen Nervensystems aufweisen.

Die LBNP-Untersuchung zeigt, wie schon bei der Betrachtung nach HF-Typen, keine Veränderung des Parameters LF/HF-Quotient.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Patienten mit PH und ohne PH, kann weder für den LF/HF-Quotienten in Ruhe ($p= 0,607$), im 6MWT ($p= 0,646$) noch in der LBNP-Untersuchung ($p= 0,873$) nachgewiesen werden.

Diskussion

Belastungsnachweis 6MWT und LBNP-Untersuchung

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine Analyse, ob eine belastungsinduzierte Sympathikusaktivierung mittels eines wearable devices bei verschiedenen Typen der Herzinsuffizienz messbar ist. Hierfür wurden die Patienten einer alltäglichen Belastung in Form des 6MWT und zusätzlich einer Aktivierung des Barorezeptors mittels der LBNP-Untersuchung ausgesetzt.

Eine wichtige Grundvoraussetzung dieser Studie ist, dass sowohl der 6MWT als auch die LBNP-Untersuchung tatsächlich eine Belastung ausgelöst haben.

Eine Aktivierung des autonomen Nervensystems im 6MWT konnte anhand der Betrachtung des Blutdrucks und der PAP-Werte nachgewiesen werden. Zusätzlich wurde dies durch die Analyse der HRV, anhand der SDNN und des LF/HF-Quotienten, bestätigt. Dementsprechend konnte dieser als Positivkontrolle definiert werden.

Die durch die LBNP-Untersuchung induzierte Volumenverschiebung wird durch den Abfall der PAP-Werte deutlich (vgl. Seite 26ff.). Die Aktivierung des autonomen Nervensystems während der LBNP-Untersuchung lässt sich im Anstieg der SDNN nachvollziehen.

Dies belegt, dass der Versuchsaufbau funktioniert hat.

PAP-Veränderungen

Die untersuchten PAP-Werte stellen eine hämodynamische Messung dar. Die telemedizinische Abfrage der PAP-Werte bietet die Möglichkeit eine hämodynamisch orientierte Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz durchzuführen. Angermann et al., Abraham et al. und Brugts et al. konnten bereits zeigen, dass durch eine derartige ambulante Überwachung sowohl die Hospitalisierungen reduziert werden konnten als auch die Lebensqualität verbessert wurde (90, 91, 93, 94).

Ob und in welchem Ausmaß eine Aktivierung des autonomen Nervensystems anhand der PAP-Parameter nachgewiesen werden kann und ob eine PH einen Einfluss auf die Überaktivität des Sympathikus hat, ist nach bisherigem Wissenstand unklar.

In unseren Untersuchungen weisen die PAP-Parameter sowohl im Vergleich der verschiedenen HF-Typen als auch im Vergleich Patienten mit und ohne PH ähnliche Veränderungen auf.

Im 6MWT zeigen alle Gruppen einen Anstieg des systolischen-, diastolischen- und mittleren PAP. In der LBNP-Untersuchung hingegen ist ein Abfall dieser Parameter zu beobachten, welches sich auf die bereits beschriebene Volumenverschiebung zurückführen lässt.

Auffällig in den Untersuchungen war, dass die HFpEF-Gruppe in allen PAP-Parametern tendenziell (nicht signifikant) höhere Ruhewerte aufwies als die HFrEF-Gruppe. Dies lässt sich allerdings mit einem Bezug auf die Studienkohorte erklären. Von den 11 HFpEF-Patienten haben 6 zusätzlich eine PH (54,5 %). In der HFrEF-Gruppe hingegen haben von den 5 Patienten nur 2 eine PH (40 %). Diese Verteilung erklärt, warum die HFpEF-Gruppe insbesondere in Ruhe durchschnittlich höhere PAP-Werte aufweist als die HFrEF-Gruppe. Es lässt sich dennoch festhalten, dass eine belastungsinduzierte Veränderung der PAP-Werte insbesondere im 6MWT nachgewiesen werden konnte.

In der Betrachtung der PH-Patienten und nicht PH-Patienten, fällt auf, dass die PH-Patienten ein wie zu erwartenden höheren PAP in Ruhe haben. Auffällig ist, dass die Gruppe der PH-Patienten durchschnittlich im 6MWT einen stärkeren Anstieg der PAP-Parameter aufweist und in der LBNP-Untersuchung einen geringeren Abfall. Statistisch signifikante Unterschiede konnten zwischen den Gruppen nicht ausgemacht werden.

Da insbesondere die isolierte postkapilläre PH bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz auftritt und diese bei 7 der 8 PH-Patienten (87,5 %) vorliegt (siehe Tabelle 1B), lässt sich hieraus ableiten, dass die PH-Patienten in der Regel unter einer fortgeschritteneren Herzinsuffizienz Erkrankung leiden, wie es auch in der Literatur etabliert ist (19). Eine größere Störung des autonomen Nervensystems bei Patienten mit PH ließ sich anhand der in dieser Arbeit untersuchten Belastungen und der PAP-Parameter nicht erkennen.

Es ergibt sich weiterer Forschungsbedarf daraus, dass der im 6MWT angedeutete stärkere Anstieg der PAP-Werte womöglich bei intensiveren Belastungen ausgeprägter sein könnte. Es lässt sich jedoch festhalten, dass dies in einer alltäglichen Belastung, wie dem 6MWT nicht nachzuvollziehen war. Hingegen konnte in der LBNP-Untersuchung die fortgeschrittene Herzinsuffizienz der Patienten mit einer postkapillären PH nachvollzogen werden. Durch das stärker gestaute System bei den Patienten war der Einfluss der Volumenverschiebung von geringerem Ausmaß.

HRV-Veränderungen

Im Rahmen der Belastung wurde der zeitbezogene Parameter der SDNN und der frequenzbezogene LF/HF-Quotient gemessen und analysiert.

Die Veränderungen der HRV ermöglichen eine Beurteilung der sympathovagalen Balance. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die SDNN ein adäquater Marker ist, um die neuronale Regulation der Herzfrequenz zu beurteilen (50). Sowohl nach einem Myokardinfarkt als auch im Rahmen einer Herzinsuffizienz sind niedrigere SDNN-Werte zu beobachten. Dies hängt damit zusammen, dass die SDNN eng mit der linksventrikulären Funktion korreliert (50, 100, 115). In verschiedenen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass niedrige SDNN-Werte mit einer schlechteren Prognose einhergehen (105-107). Auch im Vergleich der HF-Typen konnten Unterschiede der SDNN-Werte bereits nachgewiesen werden. Arora et al. haben gezeigt, dass die HF_rEF-Gruppe signifikant niedrigere Werte aufwies als die HF_pEF-Gruppe (100). Ebenfalls wurde ein Unterschied zwischen Patienten mit einer PH und gesunden Probanden beschrieben. Die PH-Patienten wiesen eine signifikant geringere SDNN auf als gesunde Probanden. Diese Daten beziehen sich allerdings auf Patienten mit einer präkapillären PH und nicht, wie in der hier beobachteten Patientengruppe, mit einer am ehesten isolierten postkapillären PH (116).

In unserer SDNN-Analyse lässt sich festhalten, dass die SDNN während der Belastung angestiegen ist. Der Anstieg ist beim 6MWT größer als in der LBNP-Untersuchung.

In der Analyse nach HF-Typen fällt auf, dass in unserem Kollektiv die HF_rEF-Gruppe sowohl in der Ruhe Messung, im 6MWT als auch in der LBNP-Untersuchung durchschnittlich geringere SDNN-Werte aufweist als die HF_pEF-Gruppe. Dies lässt sich mit den Erkenntnissen von Arora et al. vereinbaren, welche signifikant niedrigere SDNN-Werte bei systolischer Dysfunktion beschrieben (100). Ein direkter Vergleich der Messwerte sowie eine prognostische Aussage ist nur eingeschränkt möglich, da die Messungen der SDNN sehr kurz waren und nur der Zeitraum der Messungen aufgezeichnet und ausgewertet wurde. In Studien zur prognostischen Bedeutung wird die SDNN über 24 Stunden gemessen (105-107). Dennoch lässt sich hieraus schlussfolgern, dass die HF_rEF-Gruppe eine größere Störung des autonomen Nervensystems aufweist als die HF_pEF-Gruppe.

In unserer Studienpopulation zeigte sich zu allen Messpunkten eine geringere SDNN bei Patienten, welche keine pulmonale Hypertonie aufwiesen. Dies lässt sich nicht mit den

bereits beschriebenen Ergebnissen von Witte et al. vereinbaren (116). Ein Vergleich hiermit ist allerdings nur eingeschränkt möglich, da in der hier durchgeführten Studie die PH-Patienten vor allem an einer isolierten postkapillären PH litten und nicht mit einer gesunden Probandengruppe verglichen wurden. Dennoch lässt sich festhalten, dass anhand des Parameters in dieser Studie kein Einfluss einer PH auf das autonome Nervensystem nachweisbar ist.

Der frequenzbezogene LF/HF-Quotient dient als Parameter zur Beurteilung der sympathovagalen Balance (50). Lombardi et al. konnten auf Grund zunehmender Sympathikusaktivität einen Anstieg des LF/HF-Quotienten nach Myokardinfarkten beobachten (117). Patienten mit einer Herzinsuffizienz haben im Vergleich zu gesunden Probanden einen höheren LF/HF-Quotienten. Ein Unterschied zwischen den HF-Typen konnte allerdings nicht beobachtet werden (100). Hingegen haben Patienten mit einer präkapillären PH einen geringeren LF/HF-Quotienten als gesunde Probanden (116).

Inwiefern sich der LF/HF-Quotient allerdings in standardisierten Belastungen verändert und zwischen den Gruppen unterscheidet, ist nach bisherigem Wissensstand nicht bekannt.

Die Analyse des LF/HF-Quotienten zeigt in unserem Kollektiv einen Anstieg des Parameters, wodurch indirekt eine Belastung im 6MWT detektiert werden konnte. Hingegen sind in der LBNP-Untersuchung keine Veränderungen feststellbar.

Die HFrEF-Gruppe hat in allen Messungen höhere Werte als die HFpEF-Gruppe, woraus sich schlussfolgern lässt, dass die HFrEF-Gruppe eine größere Störung des autonomen Nervensystems hat. Diese Beobachtung ist mit den Erkenntnissen aus der SDNN-Analyse vereinbar. Die Studie von Arora et al. steht hingegen in Widerspruch mit diesem Ergebnis. Arora et al. führten eine 24-stündige Messung des LF/HF-Quotienten durch und konnten nur einen gering höheren LF/HF-Quotienten bei der Gruppe der diastolischen Dysfunktion mit einem Unterscheid von $\delta = 0,2$ messen (100). Allerdings wurden in dieser Studie keine gezielten Belastungen durchgeführt. Erst hierdurch wurde in unserer Messung ein Unterschied beider Gruppen deutlich.

Wie bereits bei der SDNN-Analyse ist in unserem Kollektiv kein Einfluss einer PH auf das autonome Nervensystem nachzuvollziehen. Bei Betrachtung der Parameter lässt sich im Gegenteil eine erhöhte sympathische Aktivität bei Patienten ohne eine PH vermuten. Limitiert ist die Interpretation der HRV allerdings durch eine Beta-Blocker Einnahme, die bei 87,5% der Patienten vorliegt (siehe Tabelle 1A). Diese hat einen direkten Einfluss auf

die adrenerge Sympathikusaktivität und somit auf die Herzfrequenz. Dementsprechend ist mit einem Einfluss der pharmakologischen Therapie bei diesen Messwerten zu rechnen.

Dennoch lässt sich festhalten, dass es mittels einem wearable device möglich ist anhand der untersuchten HRV-Parameter eine belastungsinduzierte Sympathikusaktivität nachzuweisen. Dies wirft die Frage auf, ob sich hieraus therapeutische sowie prognostische Unterschiede im Hinblick auf Belastungssituationen herleiten lassen. Eine beispielsweise individuell an das Ausmaß der autonomen Dysfunktion angepasste Therapie könnte so die Prognose und Lebensqualität verbessern. Hierfür ist ein exaktes Verständnis und die Messung der Störungen des autonomen Nervensystems wichtig. Dass die nicht-invasive Messung des autonomen Nervensystems mittels einem wearable device bei kardial erkrankten Patienten möglich ist konnten wir in dieser Studie zeigen.

EDA-Veränderungen

Die EDA entspricht der Aktivität der cholinerg innervierten ekkrinen Schweißdrüsen. Der Vorteil in der Analyse dieses Parameters besteht darin, dass die sonstige sympathische Aktivität abhängig vom adrenergen System ist (110, 112, 118). Da 87,5 % unserer Patienten einen Beta-Blocker einnehmen, ist eine direkte Beeinflussung des adrenergen Systems naheliegend (siehe Tabelle 1A). Die Analyse der EDA bietet die Möglichkeit eine potenzielle Beeinflussung des adrenergen Systems zu reduzieren. Dass der Beta-Blocker Propranolol keinen Einfluss auf die EDA hat, konnten Grillon et al. nachweisen (111). Der Einfluss anderer Beta-Blocker auf die EDA ist nach aktuellem Kenntnisstand nicht untersucht.

Dementsprechend ist eine Auswertung der EDA ideal, um die Sympathikusaktivität eines kardial vorerkrankten Patientenkollektivs zu messen.

Ghiasi et al. haben gezeigt, dass Kältereize als auch emotionale Stimuli bei gesunden Probanden einen Anstieg der EDA auslösen können (112). Bhoja et al. konnten ebenfalls einen Anstieg der EDA bei Belastungssituationen detektieren. Hierfür untersuchten sie 16 Anästhesisten, bei denen eine Notfallsituation simuliert wurde (119).

Ebenfalls die Empatica E4 zur Aufzeichnung der EDA benutzten Vieluf et al. in ihrer Studie zur Frühdetektion von epileptischen Anfällen. Vieluf et al. konnten zeigen, dass ein Monitoring der EDA ein potenzieller Marker ist, um bei einigen Patienten einen epileptischen Anfall vor dem Anfallbeginn zu detektieren (97).

Mittels allen 3 Parametern war eine belastungsinduzierte Sympathikusaktivierung in unserem Kollektiv nicht nachweisbar. Diese Messergebnisse widersprechen daher der festgelegten Annahme, dass der 6MWT als Positivkontrolle gilt, und sind mit den bisher analysierten Parametern, welche alle diese Annahme untermauerten, nicht vereinbar. So weist die HFrEF-Gruppe beispielsweise in der LBNP-Untersuchung durchschnittlich höhere absolute EDA-Werte auf als im 6MWT. Die Veränderungen der tonischen Aktivität sind in der Gruppierung nach HF-Typ im Mittel negativ und die der phasischen Aktivität sind erneut nicht schlüssig mit unserer bereits beschriebenen Annahme.

Eine mögliche Ursache hierfür besteht darin, dass die Patienten die Empatica E4 auch zwischen den Messungen kontinuierlich am Handgelenk trugen. Um eine kontinuierliche und reliable Messung bei allen Patienten zu ermöglichen, muss hierfür die Empatica E4 eng am Handgelenk sitzen. Ein mögliches Schwitzen am Handgelenk auf Grund des Tragens des Armbandes für längere Zeit und nicht durch die Belastung induziertes Schwitzen könnte die Messwerte der EDA verfälscht haben und erklären, warum diese nicht der Hypothese entsprachen.

Insbesondere angesichts der Tatsache, dass mithilfe der EDA der Einfluss der pharmakologischen Therapie auf die Messung des autonomen Nervensystems minimiert werden kann, ist es von Interesse, weitere Möglichkeiten der EDA-Messung zu untersuchen und zu vergleichen.

Rückschlüsse auf die autonome Dysfunktion

Eine gestörte sympathovagale Balance, welche durch einen dominierenden Sympathikotonus gekennzeichnet ist, gehört zu den Grundlagen der pathophysiologischen autonomen Dysfunktion der HFrEF-Gruppe (49-51). Auch bei der HFpEF-Gruppe konnte ein höherer Sympathikotonus als bei gesunden Probanden beobachtet werden. Das Ausmaß hiervon ist dennoch geringer als das der HFrEF-Gruppe (51).

Die permanente Aktivierung des autonomen Nervensystems hat schwerwiegende Folgen auf die Herzdynamik. Es kommt zu einer Störung des Frank-Starling-Mechanismus und des Bowditch-Effekts, was eine Störung der Herzdynamik unter Belastung verursacht (54, 55). Außerdem konnte gezeigt werden, dass die sympathische Überregulation ein prognostischer Faktor für die Herzinsuffizienz ist (56, 57). Die Modifikation jedes einzelnen dieser genannten Mechanismen könnte ein mögliches therapeutisches Ziel sein.

Inbesondere erste Studien zur Barorezeptorstimulation zeigten bei HFrEF-Patienten eine mögliche Verbesserung der Lebensqualität, der Leistungsfähigkeit sowie der Laborwerte wie die NT-pro-BNP Werte (81-83).

Es ist bisher jedoch nicht klar, ob sich die autonome Dysbalance während einer alltäglichen Belastung und einer Barorezeptorstimulation, abhängig vom Typ der Herzinsuffizienz oder abhängig vom Vorliegen einer PH, mittels nicht-invasiver Messmethoden nachweisen lässt und wie sich diese in Belastungssituationen unterscheidet. Diese Messungen könnten für die Evaluation innovativer zukünftiger Therapiestrategien einen einfachen nicht-invasiven ersten Anhalt liefern.

In der Analyse der PAP-Parameter sowie des Blutdrucks lassen sich in unserem Kollektiv Druckveränderungen im 6MWT auf Grund der Aktivierung des autonomen Nervensystems nachweisen. Durch die Volumenverschiebung ist dies in der LBNP-Untersuchung nicht möglich. Ein Unterschied zwischen den HF-Typen ist auf Grund des Patientenkollektivs nicht festzumachen.

In unserem Kollektiv lassen sich im Rahmen der HRV-Analyse Veränderungen sowie auch ein Unterschied zwischen den HF-Typen beobachten. Sowohl die SDNN und der LF/HF-Quotient bestärken die Annahme, dass die HFrEF-Gruppe eine größere Störung des autonomen Nervensystems aufweist. Dies ist vereinbar mit den Ergebnissen von Seravalle et al., welche eine invasive Messung der Sympathikusaktivität mittels Mikroneurografie durchführten und eine größere Störung der HFrEF-Gruppe detektierten (51).

Ein Einfluss einer Linksherz bedingten PH auf die autonome Dysfunktion ist nach aktuellem Kenntnisstand nicht bekannt.

Bekannt ist hingegen, dass die präkapilläre PH mit einer erhöhten Sympathikusaktivität einhergeht. Dies konnten Velez et al. mittels einer invasiven Mikroneurografie nachweisen (120). Das ebenfalls nicht-invasive Parameter bei einer präkapillären PH verändert sind zeigten Witte et al. durch die Messung einer reduzierten SDNN im Vergleich zu gesunden Probanden (116).

In der Auswertung der EDA sind in unserem Kollektiv keine belastungsinduzierten Veränderungen mit Sicherheit nachzuweisen.

Aktuell war es somit in unserer Kohorte mit dem verwendeten Protokoll und wearable device nur mittels der HRV-Analyse möglich, bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Sympathikusaktivierung unter verschiedenen Stimulationsbedingungen valide nicht-invasiv zu erfassen. Es ergibt sich daher die Mutmaßung, dass durch die Nutzung eines

derartigen wearable devices es derzeit nicht möglich ist, eine Patientenkohorte zu identifizieren, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von einer therapeutischen Barorezeptorstimulation profitieren würde.

Limitationen

Eine Limitation der Studie ist die niedrige Fallzahl der untersuchten Patienten. Die dadurch resultierende geringe statische Teststärke lässt die Möglichkeit einer fälschlichen Annahme der Nullhypothese offen. Außerdem ist die Studienpopulation, mit einer geringeren Anzahl an HFref-Patienten, in Bezug auf die HF-Typen inhomogen. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass auf Grund der schweren Form der Herzinsuffizienz es nicht möglich war, größere Studienkohorten zu realisieren.

Eine weitere methodische Limitation stellte die Durchführung der LBNP-Untersuchung dar. Es war aus anatomischen Gründen, bei vor allem adipösen Patienten, nicht möglich, die notwendige Abdeckung der Untersuchungseinheit luftdicht zu verschließen. Dementsprechend konnte eine spezielle Patientengruppe in die Analyse der LBNP-Untersuchung nicht inkludiert werden.

Ausblick

In der modernen medikamentösen, interventionellen und Device-Therapie der Herzinsuffizienz beeinflussen nahezu alle Therapieoptionen direkt oder indirekt das autonome Nervensystem. Dies macht die Rolle von Sympathikus und Parasympathikus in der Pathophysiologie bei Herzinsuffizienz deutlich. Um zukünftig weitere Therapiemöglichkeiten zu evaluieren, ist es von immenser Bedeutung, das autonome Nervensystem zu verstehen und mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen der Herzinsuffizienz zu finden. Möglich wäre eine Therapieadaption an das Ausmaß der autonomen Dysfunktion. Hierfür ist es essenziell, diese autonome Dysfunktion möglichst in Echtzeit nachzuverfolgen und auch nicht-invasiv bei Patienten ableiten zu können. Grundsätzlich konnte die vorliegende Arbeit zeigen, dass eine nicht-invasive Messung der autonomen Dysfunktion mit einem bestimmten Testaufbau (hier körperliche Belastung) möglich ist.

Des Weiteren ist es denkbar, zukünftig mittels der Messung des autonomen Nervensystems Patientengruppen zu charakterisieren, die besonders von einer therapeutischen Barorezeptorstimulation profitieren könnten.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es durchaus möglich ist, mittels eines wearable devices eine standardisierte belastungsinduzierte Sympathikusaktivierung bei verschiedenen Typen der Herzinsuffizienz abzuleiten. Hierfür eignen sich vor allem die Parameter der HRV, die SDNN und der LF/HF-Quotient. Es hat sich innerhalb dieser Studie gezeigt, dass sich die EDA, trotz ihrer guten theoretischen Grundlage zur Messung der zentralen Sympathikusaktivität, in der klinischen Praxis bei unserer Patientenkohorte als nicht aussagekräftiger Parameter darstellt.

Ein Konsens zwischen den Parametern der HRV konnte ebenfalls mit den systolischen, diastolischen und mittlerem PAP sowie den systolischen und diastolischen Blutdrücken beobachtet werden.

Ein Einfluss einer PH auf die sympathische Überaktivität des autonomen Nervensystems konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Erkenntnisse könnten dazu beitragen, anhand einer vertieften Charakterisierung der Parameter bei einer standardisierten belastungsinduzierten Sympathikusaktivierung therapeutische sowie prognostische Unterschiede zwischen den verschiedenen Typen der Herzinsuffizienz zu identifizieren.

Zusammenfassung

Einleitung: Bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (HFrEF) ist die Sympathikusaktivität pathophysiologisch erhöht. Die HFrEF-Therapie soll diese senken oder die Parasympathikusaktivität, beispielsweise durch Barorezeptorstimulation, erhöhen. Bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) ist die autonome Dysfunktion weniger erforscht. Aufgrund der Bedeutung des autonomen Nervensystems ist ein Verständnis und eine, im Gegensatz zu erprobten Methoden, nicht-invasive Messung essenziell. Eine typische Komplikation der Herzinsuffizienz ist die Entwicklung einer sekundären pulmonalen Hypertonie (PH).

Ziel: Diese Arbeit evaluierte ein nicht-invasives Verfahren zur Messung der sympathischen Aktivität bei kardial erkrankten Patienten und verglich die sympathische Antwort auf Stimulationsreize in Abhängigkeit der pulmonalarteriellen Drücke (PAP) bei HFrEF- und HFpEF-Patienten.

Methodik: 16 Patienten mit implantierten pulmonal-arteriellen Drucksensor (CardioMEMS™-System) wurden untersucht. Es wurde ein 6-Minuten Gehstest (6MWT) und eine Barorezeptorstimulation (mittels Unterdruck an den unteren Extremität; „lower-body negative pressure“, LBNP) durchgeführt. Mit der Smartwatch Empatica E4 wurde die Herzfrequenzvariabilität (HRV) und die elektrodermale Hautaktivität (EDA) gemessen. Die PAP-Werte wurden mit dem CardioMEMS™-System erfasst.

Ergebnisse: Von 16 Patienten hatten 5 eine HFrEF, und 11 eine HFpEF. Zusätzlich litten 8 Patienten an einer sekundären pulmonalen Hypertonie (Typ 2).

Im 6MWT stieg der mittlere PA-Druck ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (HFrEF: 2mmHg, $\sigma=6,36\text{mmHg}$; HFpEF: 4,27mmHg, $\sigma=3,23\text{mmHg}$, $p=0,35$) und sank in der LBNP-Untersuchung (HFrEF: -3,67mmHg, $\sigma=3,51\text{mmHg}$; HFpEF -2,3mmHg, $\sigma=4,84\text{mmHg}$, $p=0,9$), unabhängig einer PH. Die Sympathikusaktivierung war anhand der HRV, jedoch nicht mittels der EDA, nachvollziehbar. Signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen gab es nicht. (alle $p > 0,05$).

Schlussfolgerung: Die Sympathikusaktivierung konnte in unserem Kollektiv nicht-invasiv anhand der Herzfrequenzvariabilität, jedoch nicht mittels der elektrodermalen Hautaktivität, nachgewiesen werden. Weitere Untersuchungen und ein Vergleich mit invasiven Verfahren können weiteren Aufschluss geben.

Summary

Introduction: Heart failure (HF) with reduced ejection fraction (HFrEF) is characterized by increased sympathetic activity, which represents a classical treatment target of neurohormonal antagonists including betablockers. More recently, newer device-based interventions for HFrEF aim to increase parasympathetic activity, for example, through baroreceptor stimulation. In patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), the potential effects of autonomic dysfunction and their potential treatment are less well established. Moreover, a common complication of all types of heart failure (HF) is the development of secondary pulmonary hypertension (PH). The influence of PH on the autonomic dysbalance in HFpEF so far is unknown.

Aim: The objective of this study was to evaluate a non-invasive method for measuring sympathetic activity in heart failure patients who already have a PAP sensor implanted, and to compare the sympathetic response to stress depending on heart failure type and pulmonary hypertension.

Methods: 16 patients with an implanted pulmonary arterial pressure sensor (CardioMEMS system) were examined. A 6-minute walk test (6MWT) and a baroreceptor stimulation (using negative pressure on the lower extremity; lower-body negative pressure, LBNP) were performed. Heart rate variability (HRV) and electrodermal skin activity (EDA) were measured using the Empatica E4 Smartwatch. The standard deviation of normal-to-normal intervals (SDNN) was analyzed to determine HRV. The pulmonary arterial pressure were recorded by the CardioMEMS™ system.

Results: Of 16 patients, 5 had HFrEF, and 11 had HFpEF. In addition, 8 patients suffered from secondary pulmonary hypertension (type 2).

In the 6MWT the mean PA pressure increased without significant differences between the groups (HFrEF: 2mmHg, $\sigma= 6.36\text{mmHg}$; HFpEF: 4.27mmHg, $\sigma= 3.23\text{mmHg}$, $p= 0.35$) and decreased in the LBNP examination (HFrEF: -3.67mmHg, $\sigma= 3.51\text{mmHg}$; HFpEF - 2.3mmHg, $\sigma= 4.84\text{mmHg}$, $p= 0.9$), independent of PH. Sympathetic activation was detectable by HRV, but not by EDA. There were no significant differences between the subgroups. (all $p > 0.05$).

Conclusion: In our patient cohort, sympathetic activation could be detected non-invasively through heart rate variability analysis, but not via electrodermal activity measurements. Further investigations and comparison with invasive procedures may provide further informations.

Abkürzungsverzeichnis

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HFmrEF	Heart failure with mildly reduced ejection fraction
NYHA	New York Heart Association
PH	Pulmonale Hypertonie
ATP	Adenosin Triphosphat
RAAS	Renin-Angiotensin-System
AT1R	Angiotensin 1 Rezeptor
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor
MRA	Mineralkortikoid Rezeptor Antagonisten
SGLT2	Sodium-Glucose Transporter 2
ACEI	Angiotensin converting enzyme Inhibitor
ARB	Angiotensin-1-Rezeptorblocker
ICD	Implantable cardioverter-defibrillator
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
PAP	Pulmonalarterieller Druck
EDA	Elektrodermalen Hautaktivität
BVP	Blutvolumenpuls
HRV	Herzfrequenzvariabilität
SDNN	Standard deviation of normal-to-normal intervals
LF/HF-Quotient	Quotient aus low frequency und high frequency Signalen
LF	Niedrigfrequente Spektralanalyse
HF	Hochfrequente Spektralanalyse
6MWT	6-Minuten Gehstest
LBNP	Lower body negative pressure
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion

Literaturverzeichnis

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
2. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011;124(25):2865-73.
3. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev*. 2006;11(2):95-107.
4. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*. 2009;13(32):1-207, iii.
5. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(5):518-27.
6. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):97-112.
7. Bredy C, Ministeri M, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018;4(1):51-8.
8. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(18):1695-702.
9. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2010;362(3):228-38.
10. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA*. 2011;306(15):1669-78.

11. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194-202.
12. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25(18):1614-9.
13. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):531-9.
14. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
15. Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebel H, Kluttig A, et al. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population-the CARLA study. *PLoS One*. 2013;8(3):e59225.
16. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85.
17. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):996-1004.
18. Ziaecian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368-78.
19. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, et al. Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Card Fail Rev*. 2019;5(3):140-6.
20. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(1):263-76.
21. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001;161(7):996-1002.
22. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, Jones EAV. Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding. *Cells*. 2020;9(1).

23. Dorn GW, 2nd. Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodelling. *Cardiovasc Res.* 2009;81(3):465-73.
24. Umansky SR, Cuenco GM, Khutzian SS, Barr PJ, Tomei LD. Post-ischemic apoptotic death of rat neonatal cardiomyocytes. *Cell Death Differ.* 1995;2(4):235-41.
25. Leslie KO, Taatjes DJ, Schwarz J, vonTurkovich M, Low RB. Cardiac myofibroblasts express alpha smooth muscle actin during right ventricular pressure overload in the rabbit. *Am J Pathol.* 1991;139(1):207-16.
26. Niessner A, Hohensinner PJ, Rychli K, Neuhold S, Zorn G, Richter B, et al. Prognostic value of apoptosis markers in advanced heart failure patients. *Eur Heart J.* 2009;30(7):789-96.
27. Jiang L, Huang Y, Hunyor S, dos Remedios CG. Cardiomyocyte apoptosis is associated with increased wall stress in chronic failing left ventricle. *Eur Heart J.* 2003;24(8):742-51.
28. Zile MR, Bennett TD, El Hajj S, Kueffer FJ, Baicu CF, Abraham WT, et al. Intracardiac Pressures Measured Using an Implantable Hemodynamic Monitor: Relationship to Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2017;10(1).
29. van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, Bronzwaer JG, van der Velden J, Stienen GJ, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation.* 2006;113(16):1966-73.
30. Pinto AR, Ilinykh A, Ivey MJ, Kuwabara JT, D'Antoni ML, Debuque R, et al. Revisiting Cardiac Cellular Composition. *Circ Res.* 2016;118(3):400-9.
31. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Hornig B, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J.* 2005;26(1):65-9.
32. Alem MM. Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13).
33. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation.* 2002;105(12):1503-8.
34. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med.* 2004;55:373-94.

35. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002;288(17):2144-50.
36. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1953-9.
37. Mulieri LA, Hasenfuss G, Leavitt B, Allen PD, Alpert NR. Altered myocardial force-frequency relation in human heart failure. *Circulation*. 1992;85(5):1743-50.
38. Frank KF, Bolck B, Brixius K, Kranias EG, Schwinger RH. Modulation of SERCA: implications for the failing human heart. *Basic Res Cardiol*. 2002;97 Suppl 1:I72-8.
39. Movsesian MA, Schwinger RH. Calcium sequestration by the sarcoplasmic reticulum in heart failure. *Cardiovasc Res*. 1998;37(2):352-9.
40. Schwinger RH, Bohm M, Schmidt U, Karczewski P, Bavendiek U, Flesch M, et al. Unchanged protein levels of SERCA II and phospholamban but reduced Ca²⁺ uptake and Ca(2+)-ATPase activity of cardiac sarcoplasmic reticulum from dilated cardiomyopathy patients compared with patients with nonfailing hearts. *Circulation*. 1995;92(11):3220-8.
41. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Energy metabolism in heart failure. *J Physiol*. 2004;555(Pt 1):1-13.
42. Nojiri H, Shimizu T, Funakoshi M, Yamaguchi O, Zhou H, Kawakami S, et al. Oxidative stress causes heart failure with impaired mitochondrial respiration. *J Biol Chem*. 2006;281(44):33789-801.
43. Oka T, Hikoso S, Yamaguchi O, Taneike M, Takeda T, Tamai T, et al. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure. *Nature*. 2012;485(7397):251-5.
44. Kasner M, Westermann D, Lopez B, Gaub R, Escher F, Kuhl U, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(8):977-85.
45. Echegaray K, Andreu I, Lazkano A, Villanueva I, Saenz A, Elizalde MR, et al. Role of Myocardial Collagen in Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction and Symptoms of Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(10):832-40.

46. Paulus WJ, Tschope 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):263-71.
47. Tromp J, Lim SL, Tay WT, Teng TK, Chandramouli C, Ouwerkerk W, et al. Microvascular Disease in Patients With Diabetes With Heart Failure and Reduced Ejection Versus Preserved Ejection Fraction. *Diabetes Care.* 2019;42(9):1792-9.
48. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschope C, et al. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4(4):312-24.
49. Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(5):1257-63.
50. 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. *Eur Heart J.* 1996;17(3):354-81.
51. Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Gronda E, Spaziani D, Facchetti R, et al. Sympathetic and baroreflex alterations in congestive heart failure with preserved, midrange and reduced ejection fraction. *J Hypertens.* 2019;37(2):443-8.
52. Chidsey CA, Braunwald E, Morrow AG. Catecholamine Excretion and Cardiac Stores of Norepinephrine in Congestive Heart Failure. *Am J Med.* 1965;39:442-51.
53. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol.* 2015;6(1):187-214.
54. Schwinger RH, Bohm M, Koch A, Schmidt U, Morano I, Eissner HJ, et al. The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism. *Circ Res.* 1994;74(5):959-69.
55. Brixius K, Reuter H, Bloch W, Schwinger RH. Altered hetero- and homeometric autoregulation in the terminally failing human heart. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(1):29-35.
56. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, Hoes AW. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart.* 2003;89(6):605-9.
57. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984;311(13):819-23.
58. Fowler MB. Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. *Am J Cardiol.* 1997;80(11A):55L-8L.

59. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
60. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995;273(18):1450-6.
61. Group CTS. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-35.
62. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651-8.
63. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.
64. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21.
65. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
66. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2020;141(2):90-9.
67. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-6.
68. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Clinical Review. *Pharmacotherapy*. 2015;35(9):823-37.

69. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC, Jr. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J*. 2013;34(12):886-93c.
70. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
71. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002;82(2):149-58.
72. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85.
73. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000;21(24):2071-8.
74. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators I. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997;337(22):1576-83.
75. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000;102(7):748-54.
76. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-83.
77. Yafasova A, Butt JH, Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, et al. Long-Term Follow-Up of DANISH (The Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure on Mortality). *Circulation*. 2022;145(6):427-36.
78. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1221-30.

79. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-49.
80. Cai G, Guo K, Zhang D, Qin S. The efficacy of baroreflex activation therapy for heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(45):e22951.
81. Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, Costantino G, Casini A, Alsheraei A, et al. Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(9):977-83.
82. Zile MR, Abraham WT, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, et al. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction: safety and efficacy in patients with and without cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(10):1066-74.
83. Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Galle E, Rogers T, et al. Baroreflex Activation Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(1):1-13.
84. Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Galle E, Rogers T, et al. Baroreflex activation therapy in patients with heart failure and a reduced ejection fraction: Long-term outcomes. *Eur J Heart Fail*. 2024.
85. Bohm M, Bewarder Y, Kindermann I. Ejection fraction in heart failure revisited-where does the evidence start? *Eur Heart J*. 2020;41(25):2363-5.
86. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61.
87. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(1):78-85.
88. Authors/Task Force M, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(1):5-17.

89. Stevenson LW, Zile M, Bennett TD, Kueffer FJ, Jessup ML, Adamson P, et al. Chronic ambulatory intracardiac pressures and future heart failure events. *Circ Heart Fail.* 2010;3(5):580-7.
90. Angermann CE, Assmus B, Anker SD, Brachmann J, Ertl G, Kohler F, et al. Safety and feasibility of pulmonary artery pressure-guided heart failure therapy: rationale and design of the prospective CardioMEMS Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF). *Clin Res Cardiol.* 2018;107(11):991-1002.
91. Angermann CE, Assmus B, Anker SD, Asselbergs FW, Brachmann J, Brett ME, et al. Pulmonary artery pressure-guided therapy in ambulatory patients with symptomatic heart failure: the CardioMEMS European Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(10):1891-901.
92. Adamson PB, Abraham WT, Aaron M, Aranda JM, Jr., Bourge RC, Smith A, et al. CHAMPION trial rationale and design: the long-term safety and clinical efficacy of a wireless pulmonary artery pressure monitoring system. *J Card Fail.* 2011;17(1):3-10.
93. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB, et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet.* 2016;387(10017):453-61.
94. Brugts JJ, Radhoe SP, Clephas PRD, Aydin D, van Gent MWF, Szymanski MK, et al. Remote haemodynamic monitoring of pulmonary artery pressures in patients with chronic heart failure (MONITOR-HF): a randomised clinical trial. *Lancet.* 2023;401(10394):2113-23.
95. Leimbach WN, Jr., Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlof G, Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation.* 1986;73(5):913-9.
96. Hartikainen JE, Tahvanainen KU, Mantysaari MJ, Tikkanen PE, Lansimies EA, Airaksinen KE. Simultaneous invasive and noninvasive evaluations of baroreflex sensitivity with bolus phenylephrine technique. *Am Heart J.* 1995;130(2):296-301.
97. Vieluf S, Reinsberger C, El Atrache R, Jackson M, Schubach S, Ufongene C, et al. Autonomic nervous system changes detected with peripheral sensors in the setting of epileptic seizures. *Scientific Reports.* 2020;10(1).
98. Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension.* 1988;11(1):3-20.

99. Patel HC, Rosen SD, Lindsay A, Hayward C, Lyon AR, di Mario C. Targeting the autonomic nervous system: measuring autonomic function and novel devices for heart failure management. *Int J Cardiol.* 2013;170(2):107-17.
100. Arora R, Krummerman A, Vijayaraman P, Rosengarten M, Suryadevara V, Lejemtel T, et al. Heart rate variability and diastolic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27(3):299-303.
101. Tanaka G, Sawada Y. Examination of normalized pulse volume–blood volume relationship: toward a more valid estimation of the finger sympathetic tone. *International Journal of Psychophysiology.* 2003;48(3):293-306.
102. Bloom LJ, Trautt GM. Finger pulse volume as a measure of anxiety: further evaluation. *Psychophysiology.* 1977;14(6):541-4.
103. Miller SB, Ditto B. Individual differences in heart rate and peripheral vascular responses to an extended aversive task. *Psychophysiology.* 1989;26(5):506-13.
104. Allen MT, Obrist PA, Sherwood A, Crowell MD. Evaluation of myocardial and peripheral vascular responses during reaction time, mental arithmetic, and cold pressor tasks. *Psychophysiology.* 1987;24(6):648-56.
105. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation.* 1998;98(15):1510-6.
106. Boveda S, Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Dongay B, Benchendikh D, et al. Prognostic value of heart rate variability in time domain analysis in congestive heart failure. *J Interv Card Electrophysiol.* 2001;5(2):181-7.
107. Bilchick KC, Fetics B, Djoukeng R, Fisher SG, Fletcher RD, Singh SN, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol.* 2002;90(1):24-8.
108. Boucsein W. *Electrodermal activity*: Springer Science & Business Media; 2012.
109. Benedek M, Kaernbach C. A continuous measure of phasic electrodermal activity. *J Neurosci Methods.* 2010;190(1):80-91.
110. Posada-Quintero HF, Florian JP, Orjuela-Canon AD, Chon KH. Highly sensitive index of sympathetic activity based on time-frequency spectral analysis of electrodermal activity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;311(3):R582-91.

111. Grillon C, Cordova J, Morgan CA, Charney DS, Davis M. Effects of the beta-blocker propranolol on cued and contextual fear conditioning in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;175(3):342-52.
112. Ghiasi S, Greco A, Barbieri R, Scilingo EP, Valenza G. Assessing Autonomic Function from Electrodermal Activity and Heart Rate Variability During Cold-Pressor Test and Emotional Challenge. *Sci Rep*. 2020;10(1):5406.
113. Abraham WT, Perl L. Implantable Hemodynamic Monitoring for Heart Failure Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(3):389-98.
114. Benedek M, Kaernbach C. Decomposition of skin conductance data by means of nonnegative deconvolution. *Psychophysiology*. 2010;47(4):647-58.
115. De Jong MJ, Randall DC. Heart rate variability analysis in the assessment of autonomic function in heart failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2005;20(3):186-95; quiz 96-7.
116. Witte C, Meyer Zur Heide Genannt Meyer-Arend JU, Andrie R, Schrickel JW, Hammerstingl C, Schwab JO, et al. Heart Rate Variability and Arrhythmic Burden in Pulmonary Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2016;934:9-22.
117. Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, La Rovere MT, Colombo E, Guzzetti S, et al. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *Am Heart J*. 1992;123(6):1521-9.
118. Anusha AS, Joy J, Preejith SP, Joseph J, Sivaprakasam M. Differential effects of physical and psychological stressors on electrodermal activity. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2017;2017:4549-52.
119. Bhoja R, Guttman OT, Fox AA, Melikman E, Kosemund M, Gingrich KJ. Psychophysiological Stress Indicators of Heart Rate Variability and Electrodermal Activity With Application in Healthcare Simulation Research. *Simul Healthc*. 2020;15(1):39-45.
120. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, Vachiery JL, Naeije R, van de Borne P. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation*. 2004;110(10):1308-12.

Publikationsverzeichnis

Kränzlein JR, Huisl JP, Krämer-Best H, Herrmann E, Keller T, Aßmus B. Non-invasive measurement of autonomic dysfunction in patients with heart failure. Posterbeitrag Science Day am Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität. Gießen. 22.11.2024

Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt zunächst Frau Prof. Dr. Aßmus, die diese Dissertation betreut und geleitet hat. Vielen Dank für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Die zahlreichen Gespräche und die konstruktiven Vorschläge haben mich stets weitergebracht und motiviert.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. Huisl für die ausgezeichnete Betreuung danken. Vielen Dank für jegliche Hilfe, sei es durch die Begleitung der Untersuchungen gewesen, dem lösen von Problemen bezüglich des Versuchsaufbaus oder die konstruktive Kritik, die zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen hat.

Weiterhin möchte ich dem Team des klinischen Studienzentrum für Kardiologie am UKGM Standort Gießen, insbesondere Frau Drewenka, danken, deren organisatorisches Engagement es ermöglicht hat, die Patientenuntersuchungen erfolgreich zu realisieren.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie, meiner Partnerin und meinen Freunden danken. Ihre motivierende Unterstützung und Zuspruch haben außerordentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.