

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Heinz Reichmann

---

Herzratenvariabilitätsgestütztes Biofeedback bei Patientinnen und  
Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall:  
eine randomisierte Sham-kontrollierte Studie

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Paulin Ohle

aus Erfurt, Deutschland

Dresden 2021



1. Gutachter: PD Dr. Timo Siepmann

2. Gutachter: Prof. Dr. Thomas Noll

Tag der mündlichen Prüfung: 02.11.2021

gez.: Prof. Dr. Andrea Pfennig  
Vorsitzende der Promotionskommission

## **Danksagung**

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Timo Siepmann für die hervorragende Betreuung vorliegender Dissertationsarbeit und die stete Förderung, die mir zuteilwurde. Zudem bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Heinz Reichmann als Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Uniklinikum Dresdens für die Möglichkeit der Durchführung meines Promotionsvorhabens.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Kristian Barlind für seine fachliche Beratung bei der statistischen Analyse meiner Daten bedanken, wie auch dem gesamten zerebrovaskulären Forschungsteam der Neurologie des Uniklinikum Dresdens für die fortwährende Unterstützung. An dieser Stelle auch ein besonderes Dankeschön an Herrn Prof. Dr. Volker Pütz für die Ermöglichung des Vorstellens meiner Dissertationsarbeit auf der Fortbildung zerebrovaskulärer Erkrankungen, sowie an Herrn Dr. Lars-Peder Pallesen, Frau Annahita Sedghi, Herrn Martin Arndt und Herrn Erik Simon für die Unterstützung in der Vorbereitung und während der Durchführung der Datenerhebung. Ich bedanke mich zudem bei dem gesamten Personal der Stroke Unit des Universitätsklinikums Dresden für die freundliche Zusammenarbeit während der Zeit meiner Datenerhebung. Den Patientinnen und Patienten vorliegender Studie möchte ich meine große Dankbarkeit für ihre Teilnahme aussprechen.

Bei meiner Familie und meinen Freunden bedanke ich mich für die fortwährende emotionale Unterstützung, insbesondere gilt mein Dank meinen Eltern Susann und Jens Ohle für ihren permanenten Rückhalt.

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>2. HINTERGRUND.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Schlaganfall: Pathophysiologie und klinische Bedeutung.....</b>	<b>4</b>
2.1.1 Definition und Klassifikation .....	4
2.1.2 Epidemiologie .....	7
2.1.3 Lokalisationsbezogene klinische Präsentation .....	9
2.1.4 Therapie .....	13
2.1.5 Risikofaktoren.....	16
<b>2.2 Autonomes Nervensystem (ANS): Grundlagen und Beeinträchtigungen bei     Schlaganfallpatienten .....</b>	<b>16</b>
2.2.1 Anatomische und physiologische Grundlagen .....	17
2.2.1.1 Sympathisches Nervensystem (SNS) .....	20
2.2.1.2 Parasympathisches Nervensystem (PaNS) .....	22
2.2.1.3 Enterisches Nervensystem (ENS).....	23
2.2.2 Autonome Dysfunktion beim Schlaganfall.....	24
<b>2.3 Herzratenvariabilität (HRV): Ein diagnostisches Target der kardialen autonomen     Funktion.....</b>	<b>25</b>
2.3.1 Definition .....	25
2.3.2 Relevanz .....	27
2.3.3 Anwendungsbereiche .....	28
<b>2.4 Biofeedback: Allgemeine Therapieprinzipien und HRV-spezifische Anwendung ..</b>	<b>29</b>
2.4.1 Definition .....	29
2.4.2 Anwendungsbereiche .....	29
2.4.3 Herzratenvariabilitäts-gestütztes Biofeedback .....	31
<b>3. FORSCHUNGSLÜCKE („RESEARCH GAP“) .....</b>	<b>32</b>
<b>4. ZIELSETZUNG UND HYPOTHESEN .....</b>	<b>32</b>
<b>5. METHODIK.....</b>	<b>33</b>
<b>5.1 Ethik .....</b>	<b>33</b>
<b>5.2 Studiendesign und Messprotokoll .....</b>	<b>34</b>

<b>5.3 Patienten</b> .....	<b>36</b>
5.3.1 <i>Patientenrekrutierung</i> .....	36
5.3.2 <i>Einschlusskriterien</i> .....	36
5.3.3 <i>Ausschlusskriterien</i> .....	36
5.3.4 <i>Patienteninformation und -einverständniserklärung</i> .....	37
5.3.5 <i>Randomisierung</i> .....	37
<b>5.4 Funktionsmessungen</b> .....	<b>37</b>
5.4.1 <i>Funktionen des autonomen Nervensystems</i> .....	37
5.4.1.1 <i>Kardiale autonome Funktion: Herzratenvariabilität (HRV)</i> .....	40
5.4.1.2 <i>Sudomotorische autonome Funktion: Sympathetic Skin Response (SSR)</i> .....	44
5.4.1.3 <i>Vasomotorische autonome Funktion: Photoplethysmographie (PPG)</i> .....	46
5.4.2 <i>Symptomschwere und funktionelle Beeinträchtigung</i> .....	48
5.4.2.1 <i>Autonomes Outcome: Survey of Autonomic Symptoms (SAS)</i> .....	48
5.4.2.2 <i>Funktionelles Outcome: modified Rankin Scale (mRS)</i> .....	49
5.4.2.3 <i>Neurologisches Outcome: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)</i> .....	49
<b>5.5 Studienintervention: Herzratenvariabilitätsgestütztes Biofeedback</b> .....	<b>50</b>
<b>5.6 Statistische Analyse</b> .....	<b>51</b>
<b>6. ERGEBNISSE</b> .....	<b>52</b>
<b>6.1 Demographische Daten und Baseline-Charakteristika</b> .....	<b>52</b>
<b>6.2 Rekrutierung und fehlende Daten</b> .....	<b>54</b>
<b>6.3 Autonome Funktionsmessungen</b> .....	<b>56</b>
6.3.1 <i>Kardiale autonome Funktion: Herzratenvariabilität (HRV)</i> .....	56
6.3.2 <i>Sudomotorische autonome Funktion: Sympathetic Skin Response (SSR)</i> .....	61
6.3.3 <i>Vasomotorische autonome Funktion: Photoplethysmographie (PPG)</i> .....	61
<b>6.4 Symptomschwere und funktionelle Beeinträchtigung</b> .....	<b>62</b>
6.4.1 <i>Autonomes Outcome: Survey of Autonomic Symptoms (SAS)</i> .....	62
6.4.2 <i>Funktionelle Beeinträchtigung: modified Rankin Scale (mRS)</i> .....	63
<b>7. DISKUSSION</b> .....	<b>63</b>
<b>7.1. Zentrale Erkenntnisse</b> .....	<b>63</b>

<b>7.2 Autonome Funktionen .....</b>	<b>64</b>
7.2.1 Kardiale autonome Funktion: Herzratenvariabilität (HRV) .....	64
7.2.2 Sudomotorische Funktionsmessung: Sympathetic Skin Response (SSR) .....	71
7.2.3 Vasomotorische Flussmessung .....	72
<b>7.3 Symptomschwere und funktionelle Beeinträchtigung.....</b>	<b>73</b>
7.3.1 Symptome des autonomen Nervensystems: Survey of Autonomic Symptoms (SAS) .....	73
7.3.2 Funktionelle Beeinträchtigung: modified Rankin Scale (mRS) .....	75
<b>7.4 Limitationen und Ausblick.....</b>	<b>76</b>
<b>8. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>78</b>
<b>8.1 Zusammenfassung.....</b>	<b>78</b>
<b>8.2. Summary.....</b>	<b>80</b>
<b>9. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>82</b>
<b>10. ANHANG .....</b>	<b>109</b>
<b>10.1 Anhang I Fragebögen Klinischer Outcomes .....</b>	<b>109</b>
<b>10.2 Anhang II Demographische Daten.....</b>	<b>112</b>
<b>10.3. Anhang III Autonome Funktionsmessungen .....</b>	<b>116</b>
<b>10.4 Anhang IV Symptomschwere und funktionelle Beeinträchtigung .....</b>	<b>119</b>
<b>10.5 Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens.....</b>	<b>122</b>
<b>10.6 Erklärung zur Einhaltung gesetzlicher Vorgaben .....</b>	<b>123</b>

## **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

### **Abbildungen**

<b>Abb. 1</b> Zentrale Steuerungszentren des autonomen Nervensystems	18
<b>Abb. 2</b> Aufbau peripheres autonomes Nervensystem	19
<b>Abb. 3</b> Signaltransduktion im autonomen Nervensystem	21
<b>Abb. 4</b> Beispieldarstellung der HRV im EKG	26
<b>Abb. 5</b> Studiendesign Messablauf	35
<b>Abb. 6</b> Autonome Funktionsmessung	39
<b>Abb. 7</b> Ablauf der Messphasen der autonomen Funktionen	40
<b>Abb. 8</b> Screenshot HRV-Analyse	41
<b>Abb. 9</b> Sympathetic Skin Response-Auswertung	45
<b>Abb. 10</b> Photoplethysmographie - Auswertung	47
<b>Abb. 11</b> Screenshot HRV-Biofeedbacktraining	51
<b>Abb. 12</b> Flussdiagramm Studienablauf	55
<b>Abb. 13</b> Anstieg der als SDNN quantifizierten HRV unter Taktatmung	56
<b>Abb. 14</b> Anstieg der als RMSSD quantifizierten HRV unter Taktatmung	58
<b>Abb. 15</b> Ergebnisse CVNN	59

### **Tabellen**

<b>Tab. 1</b> Übersicht zeitanalytische Parameter	42
<b>Tab. 2</b> Übersicht frequenzanalytische Parameter	43
<b>Tab. 3</b> Befunderhebung NIHSS	109
<b>Tab. 4</b> Befunderhebung mRS	110
<b>Tab. 5</b> Befunderhebung SAS	111
<b>Tab. 6</b> Übersicht demographische Daten und Baselinecharakteristika	112
<b>Tab. 7</b> Ergebnisse autonome Funktionsmessung	116
<b>Tab. 8</b> Ergebnisse Symptomschwere und funktionelle Beeinträchtigung	119



## Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ACh	Acetylcholin
AHR	Average Heart Rate
AIS	Akuter ischämischer Schlaganfall
ANS	Autonomes Nervensystem
ASPECTS	Alberta stroke programme early CT score
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
BMI	Body Mass Index
bpm	Beats per Minute
bzw.	beziehungsweise
CBF	Cerebral Blood Flow
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
CCT	Craniale Computertomographie
CRP	C-reaktives Protein
CVNN	Coefficient of Variation of NN Intervals
DALY	Disability-Adjusted Life Years
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
EVT	Endovaskuläre Therapie
FTBF	Fingertip Blood Flow
FTBF <sub>base</sub>	Baseline-Wert des Fingerspitzenblutflusses
FTBF <sub>min</sub>	niedrigster Wert des Fingerspitzenblutflusses nach tiefer Inspiration
°C	Grad Celsius
GSR	Galvanic Skin Response
HF	High Frequency Band
HRV	Herzratenvariabilität
IGR	Inspiratory Gasp Response
IL-6	Interleukin-6
KHK	Koronare Herzkrankheit
kg	Kilogramm
L	Links
LDF	Laser-Doppler-Fluxmetrie

LF	Low Frequency Band
LF/HF	Quotient aus Low Frequency Band und High Frequency Band
$\mu\text{S}$	Mikrosiemens
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
$\text{ms}^2$	Quadratmillisekunden
NA	Noradrenalin
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
nm	Nanometer
NN-Intervall	Normal-zu-Normal Intervall
ns	nicht signifikant
p	Signifikanzwert
PaNS	Parasympathisches Nervensystem
PNS	Peripheres Nervensystem
PPG	Photoplethysmographie
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
R	rechts
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
RMSSD	Root Mean Square of Successive Differences
RR	Blutdruck
rt-PA	Recombinant tissue-type plasminogen activator
SAS	Survey of Autonomic Symptoms
SC	Skin Conductance
SCL	Skin Conductance Level
$\text{SCL}_{\text{basis}}$	Baseline-Wert des Skin Conductance Level
$\text{SC}_{\text{max}}$	Maximale Skin Conductance
$\text{SC}_{\text{min}}$	Minimale Skin Conductance
SDNN	Standard Deviation of all NN Intervals
SD of $\Delta\text{NN}$	Standard Deviation of Differences between Adjacent NN Intervals
SDSD	Standard Deviation of Differences between Adjacent NN Intervals
sec	Sekunde
SNS	Sympathisches Nervensystem
SSR	Sympathetic Skin Response
$\Delta t_{50\% \text{down}}$	50% der Vasokonstriktionszeit

$\Delta t_{50\%up}$	50% der Redilatationszeit nach Vasokonstriktion
Tab	Tabelle
TIS	Total Impact Score
TOAST	Schlaganfallklassifikation ischämischer Schlaganfälle nach Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
u.a.	unter anderem
USB	Universal Serial Bus
V	Volt
VCR	Vasoconstrictory Response
VLf	Very Low Frequency Band
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Aus Gründen der Vereinheitlichung wurde in vorliegender Dissertation das generische Maskulin verwendet.

## 1. Einleitung

Ein Schlaganfall ist ein schwerwiegender neurologischer Notfall, welcher zu persistierenden Behinderungen und Einschränkungen des alltäglichen Lebens der Betroffenen führen kann. Es handelt sich um die zweithäufigste Todesursache weltweit und rangiert unter den häufigsten Ursachen für bleibende Behinderungen im Erwachsenenalter (Khoshnam et al., 2017; Johnson et al., 2019). Die Schlaganfallinzidenz steigt mit dem Lebensalter, so dass demographisch alternde Gesellschaften zunehmende medizinische und sozioökonomische Konsequenzen antizipieren (Foerch et al., 2008). In Deutschland ereignen sich jährlich bereits circa 260.000 Schlaganfälle (Deutsche Schlaganfallgesellschaft, 2019). Epidemiologische Hochrechnungen zur Abschätzung der zukünftigen Entwicklung weisen auf eine kontinuierliche Zunahme der Schlaganfallinzidenz hin. So wird beispielsweise die Zahl der jährlichen Schlaganfallpatienten im Bundesland Hessen, einer Hochrechnung der Arbeitsgruppe Schlaganfall Hessen (ASH) zufolge, bis zum Jahr 2050 kontinuierlich um circa 68% steigen (von 2008 ausgehenden 20.846 Fällen auf über 35.000 Fälle pro Jahr) (Foerch et al., 2008). Überdies sind die Langzeitauswirkungen der für die seit 2019 grassierende Pandemie verantwortlichen Viruserkrankung „Coronavirus disease 2019“ (COVID-19) auf die Schlaganfallinzidenz noch unklar, wobei erste Beobachtungen darauf hindeuten, dass das Schlaganfallrisiko bei Erkrankten zunimmt (Siepmann et al., 2020).

Neben den schwerwiegenden gesundheitlichen Auswirkungen führt der Schlaganfall zu weitreichenden sozioökonomischen Folgen (Kolominsky-Rabas et al., 2014). In der Europäischen Union beliefen sich die direkten Kosten, die durch Leistungen des Gesundheitssystems in der Versorgung von Schlaganfallpatienten entstanden, auf circa 45 Milliarden Euro im Jahr 2015 (Wilkins et al., 2017). Indirekte Kosten, wie beispielsweise die aus der Arbeitsunfähigkeit betroffener Schlaganfallpatienten entstehenden Produktionsverluste, betragen im gleichen Jahr weitere 9 Milliarden Euro (Wilkins et al., 2017). Es besteht Konsens darin, dass aufgrund der Schwere der gesundheitlichen Folgen und der hohen Kosten, welche durch die Versorgung von Schlaganfällen entstehen, flächendeckende effektive Versorgungsstrategien erforderlich sind, um die Patienten adäquat zu behandeln und die sozioökonomischen Auswirkungen zu begrenzen (von Bandemer et al., 2014).

Aufgrund der hohen Prävalenz bleibender Behinderung nach einem Schlaganfall, sind nach der Akutversorgung auf einer Stroke Unit oftmals lang andauernde Anschlusstherapien, wie stationäre und ambulante Rehabilitationen oder ambulante Physiotherapie erforderlich.

Eine Kennzahl zur Angabe von verursachten Behinderungen ist die Anzahl der Lebensjahre, welche ein Patient mit einer Behinderung durch eine Erkrankung lebt (DALY – disability-adjusted life years) (Deutsche Schlaganfallgesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2014). Der Schlaganfall verursachte im Jahr 2016 circa 116.4 Millionen DALYs und stellte somit die zweithäufigsten Ursache für DALYs weltweit und einer der häufigsten Gründe für bleibende Behinderungen dar (Johnson et al., 2019).

Die Erscheinungsform der funktionellen Beeinträchtigung nach einem Schlaganfall ist abhängig von der Lokalisation und Ausprägung der zerebralen Schädigung. Neben Beeinträchtigungen der motorischen, sensorischen und kognitiven Funktionen sind insbesondere Störungen des autonomen Nervensystems von prognostischer Relevanz. Prospektive Beobachtungen in der chinesischen Bevölkerung zeigten, dass circa 76% aller ischämischen Schlaganfallpatienten unter einer signifikanten Schädigung des autonomen Nervensystems, einer autonomen Dysfunktion, leiden (Xiong et al., 2012; Xiong et al., 2018). Sind autonome Steuerungscentren und/oder autonome Leitungsbahnen des Gehirns infarziert, können insbesondere Verschiebungen - zuungunsten des parasympathischen und zugunsten des sympathischen Nervensystems - zu einer Dysbalance der neuronalen Steuerung essentieller Organe, wie dem Herzen führen (Korpelainen et al., 1999). Dies kann zu kardialen Komplikationen, wie zum Beispiel (z.B.) Tachyarrhythmien und somit zu einer weiteren Erhöhung des bei Schlaganfallpatienten ohnehin elevierten kardiovaskulären Risikos führen (Barron et al., 1994). Darüber hinaus können durch autonome Dysbalancen nach Schlaganfall unter anderem (u.a.) Beeinträchtigungen der sympathisch regulierten arteriellen Zirkulation (vasomotorische Funktion) und der ebenfalls durch das sympathische System gesteuerten, u.a. für die Thermoregulation essentiellen, Schweißdrüsenfunktion (sudomotorische Funktion) resultieren (Korpelainen et al., 1999). Eine autonome Dysfunktion nach ischämischem Schlaganfall geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher (Strittmatter et al., 2003; Mäkikallio et al., 2004; McLaren et al., 2005). Die frühzeitige Detektion und gezielte therapeutische Behandlung einer schlaganfallassozierten Dysautonomie kann daher von prognostischer Relevanz sein (Xiong et al., 2018). Die diesbezügliche Datenlage ist insgesamt aber noch uneinheitlich.

Es stehen bislang keine standardisierten und auf externe Validität geprüften therapeutischen Verfahren zur gezielten Behandlung der kardiovaskulären Dysautonomie bei Schlaganfallpatienten zur Verfügung. Experimentelle Ansätze fokussieren auf die Erfassung und Beeinflussung der Herzratenvariabilität (HRV). Die HRV gibt die Variabilität der zeitlichen Abstände aufeinanderfolgender Herzaktionen an (Sammito et al., 2014). Sie unterliegt vorwiegend parasympathischer Beeinflussung und ist gleichsam ein Maß für die

Balance aus sympathischem und parasympathischem Tonus (Rajendra Acharya et al., 2006). Eine hohe HRV zeigt die Fähigkeit an, die Herzfrequenz kurzfristig an interne und externe Bedingungen zu adaptieren und deutet somit auf eine hohe funktionelle Integrität des neurokardialen Systems hin (Thayer und Lane, 2000). Eine bislang in kleineren prospektiven Studien untersuchte Methode zur gezielten Erhöhung der HRV stellt das HRV-Biofeedbacktraining dar (Sutarto et al., 2010). Bei dem Verfahren handelt es sich um eine nicht-invasive und nicht-medikamentöse Anwendung, welche eine kontinuierliche Aufzeichnung und Echtzeit-Visualisierung der Herzfrequenz beinhaltet. Eine vorgegebene metronomische Atmung dient als ein den Parasympathikus stimulierender Reiz, dessen steigernder Effekt auf die HRV auf einem Computerbildschirm visualisiert und dem Patient unmittelbar in Echtzeit rückgemeldet wird, im Sinne eines biologischen Feedbacks (Lahrmann et al., 2011).

HRV-Biofeedback kann in wiederholter Anwendung eine Steigerung der HRV bewirken, die den Zeitraum der Anwendung überdauern kann. Bislang existieren jedoch nur kleinere, teilweise nicht-randomisierte Studien bei Patienten mit Erkrankungen, die durch eine Verschiebung der autonomen Balance zugunsten des Sympathikus einhergehen, wie z.B. Depressionen, Alkoholabhängigkeit und posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) (Zucker et al., 2009; Penzlin, 2016; Caldwell und Steffen, 2018; Pinter et al., 2019). Eine rezente Untersuchung detektierte zudem einen möglichen positiven Effekt des Verfahrens auf die HRV bei Schlaganfallpatienten (Chang et al., 2020). Die Wirkung des Verfahrens auf die autonome kardiovaskuläre Integrität, die Rekonvaleszenz nach Schlaganfall und die Durchführbarkeit der Anwendung im technisch anspruchsvollen Setting einer Stroke Unit verbleiben jedoch weitestgehend ungeklärt. Dies erklärt, warum HRV-Biofeedback bislang keine klinische Anwendung in der Behandlung von Schlaganfallpatienten findet.

Die Hauptzielsetzungen der vorliegenden Dissertation sind die Untersuchung der Effekte von HRV-Biofeedbacktherapie bei akuten ischämischen Schlaganfallpatienten auf autonome und sympathische Funktionen, die praktische Realisierbarkeit des Therapieverfahrens im klinischen Setting einer überregionalen zertifizierten Stroke Unit und die Gewinnung von Pilotdaten zur Abschätzung der erforderlichen Studienpopulationsgrößen, um die Effektivität der Behandlung in Hinblick auf die Verbesserung der neurologischen und funktionellen Rekonvaleszenz nach Schlaganfall zu untersuchen.

Eine detaillierte Beschreibung der Fragestellung und Hypothesen der vorliegenden Arbeit findet sich in Kapitel 4.

## **2. Hintergrund**

### *2.1 Schlaganfall: Pathophysiologie und klinische Bedeutung*

#### *2.1.1 Definition und Klassifikation*

Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) definiert einen Schlaganfall als „(...) sich schnell entwickelnde Anzeichen für fokale oder globale Störungen der zerebralen Hirnfunktion, welche über 24 Stunden andauern (sofern nicht durch eine Operation oder Todeseintritt unterbrochen), ohne scheinbare nicht-vaskuläre Ursache (...)“ (Thorvaldsen et al., 1995).

Die Erkrankung wird nach ihrer zugrundeliegenden Ätiologie in die Kategorien ischämischer Schlaganfall, intrazerebrale Hämorrhagie (oder hämorrhagischer Schlaganfall), subarachnoidale Hämorrhagie und Hirnvenen- und Sinusthrombose eingeteilt, sodass entweder zerebrale Durchblutungsstörungen oder Blutungen ursächlich sein können (Eschenfelder et al., 2006; Hennerici und Kern, 2016). Von einem Schlaganfall abzugrenzen, ist eine transitorische ischämische Attacke (TIA), welche ein nur vorübergehendes fokales zerebrales Defizit darstellt, wobei die Dauer dieser Attacke eine willkürlich festgelegte Zeitdauer von 24 Stunden nicht überschreitet (Weimar et al., 2002).

Für die Klassifizierung der Schlaganfallkategorie ist neben der klinischen Präsentation die apparative Zusatzdiagnostik maßgeblich. Diese umfasst die bildgebende Darstellung des Hirnparenchyms, z.B. mittels Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), sowie der hirnversorgenden Arterien mittels computertomographischer Angiographie (CTA) und Magnetresonanztomographie (MRA). Zudem können Schlaganfälle entsprechend ihrer zeitlichen Betrachtung in früh-hyperakute (0 bis 6 Stunden ab Schlaganfall), spät-hyperakute (6 bis 24 Stunden), akute (24 Stunden bis 7 Tage), subakute (1 bis 3 Wochen) und chronische Schlaganfälle (mehr als 3 Wochen) eingeteilt werden (Allen et al., 2012). Die ischämische Schlaganfallentität ist Gegenstand der durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie und steht daher im Fokus der vorliegenden Dissertationsschrift. Circa 80-85% aller Schlaganfälle weisen einen primär ischämischen Pathomechanismus auf (Hennerici und Kern, 2016).

#### *Die Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls*

Dem ischämischen Schlaganfall liegt ein zerebrale Minderversorgung zugrunde, welche

durch einen vorausgehenden „(...) plötzlichen Verschluss eines zuleitenden Blutgefäßes (...)“ entsteht und zu einer Minderversorgung an Sauerstoff und Nährstoffen des betroffenen Gebietes führt (Sitzer et al., 2003). Eine solche Minderperfusion resultiert in dem betroffenen Gebiet in einer Einstellung der normalen Gehirnfunktion, da das Gehirn über keine ergiebigen Sauerstoff- oder Glukosevorräte verfügt, um eine adäquate Substratversorgung aufrecht erhalten zu können (Kirkness, 2005; Ringleb et al., 2016). Unterschieden wird hierbei der Ischämiekern, in welchem es durch die plötzliche Funktionsaufgabe binnen Minuten zu einer irreversiblen Schädigung des Hirnparenchyms kommt, von dem daran angrenzenden Hirnareal, welches in geringerem Ausmaß zwar ebenfalls funktionsgestört, jedoch in seiner Struktur noch intakt ist (Sitzer et al., 2003). Dieses partiell geschädigte Hirngewebe wird als Penumbra (aus dem Lateinischen: Halbschatten) bezeichnet und kann sich bei rascher Reperfusion potenziell wieder erholen (Astrup J et al., 1981). Für die Versorgung des Gehirns ist der zerebrale Blutfluss entscheidend (cerebral blood flow, CBF), welcher bei einem gesunden Erwachsenen circa 60-80ml pro 100g Hirngewebe und Minute beträgt (Ringleb et al., 2016). Falls der CBF den Wert von 15ml pro 100g Hirngewebe und Minute unterschreitet, so stellt sich die neuronale Gehirnfunktion, bei noch erhaltener Struktur, ein (Penumbra). Beträgt der CBF weniger als 8ml pro 100g Hirngewebe und Minute, resultiert eine nekrotische Gewebsumbildung. (Winter und Hacke, 1998)

Die Kontrolle des CBF durch das autonome Nervensystem (ANS), insbesondere durch das sympathische System, wird aktiviert, wenn das Gehirn einer stressinduzierenden Noxe, wie z.B. einer Ischämie, ausgesetzt ist (Laan et al., 2013). Dies verdeutlicht die Relevanz der funktionellen Integrität des ANS bei Schlaganfallpatienten, bei denen der CBF für die Versorgung des gefährdeten Hirngewebes von maßgeblicher Bedeutung ist.

### *Ätiologische Klassifikation des ischämischen Schlaganfalls*

Der ischämische Schlaganfall wird anhand der TOAST-Klassifikation (nach dem „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“) in Hinblick auf die zugrundeliegende Ätiologie in fünf Subtypen kategorisiert (Adams et al., 1993). Diese umfassen in ursprünglicher Fassung „Atherosklerose der großen Arterien (Embolus/ Thrombose)“, „Kardioembolie“, „kleiner Gefäßverschluss (lakunär)“, „andere Ätiologie“ und „unbestimmte Ätiologie“ (Adams et al., 1993). In Anlehnung an die englische Originalterminologie wird heutzutage die Kategorie „Atherosklerose der großen Arterien (Embolus/ Thrombose)“ gemeinhin als „Makroangiopathie“ und die Kategorie „kleiner Gefäßverschluss (lakunär)“ als „Mikroangiopathie“ bezeichnet.



Die TOAST-Kategorien sind wie folgt definiert (Diener, 2004; Wolff und Nedeltchev, 2010; Schöberl et al., 2017):

*Makroangiopathie:* Es liegt eine Atherosklerose bedingte Stenose von mindestens 50% oder ein Gefäßverschluss einer hirnversorgenden Arterie oder Abgänge dieser vor. Ein Gefäßverschluss kann aus einer rupturierten atherosklerotischen Plaque resultieren, welche zu Thrombusbildung führen kann. Eine kardiale Emboliequelle muss für diese Ätiologie nachweislich ausgeschlossen sein. (Diener, 2004; Wolff und Nedeltchev, 2010)

*Kardioembolie:* Es liegt mindestens eine mögliche kardiale Emboliequelle vor. Potenzielle kardiale Embolieursachen können beispielsweise Vorhofflimmern bei gleichzeitigem Auftreten anderer kardiovaskulärer Erkrankungen, künstliche Herzklappen, ein Vorhofmyxom oder ein Sick-Sinus-Syndrom sein. Das Auftreten multipler Ischämien in diversen zerebralen Stromgebieten stärkt die Zuordnung zu dieser Klassifikation. (Diener, 2004)

*Mikroangiopathie:* Es liegt ein Gefäßverschluss kleiner Arterien und Arteriolen vor, welcher entweder angiographisch nicht mehr nachweisbar ist oder sich als „(...) subkortikale [Infarkte] bzw. Hirnstamminfarkte mit einem Durchmesser von unter 15mm (...)“ zeigt (Diener, 2004). Einer Mikroangiopathie liegt eine Lipohyalinose zugrunde, eine Gefäßwandverdickung, welche vor allem durch einen chronischen arteriellen Hypertonus, oder in selteneren Fällen durch einen Diabetes mellitus, hervorgerufen werden kann (Winter und Hacke, 1998; Ringleb et al., 2016). Eine kardiale Emboliequelle oder eine ipsilaterale Makroangiopathie von mindestens 50% müssen nachweislich ausgeschlossen sein (Diener, 2004).

*Andere Ätiologie:* Es liegt eine andere definierte Ursache vor. Dazu gehören beispielsweise hämatologische Grunderkrankungen, Gerinnungsstörungen, Vaskulitiden und Dissektionen (Diener, 2004). Eine kardiale oder atherosklerotische Ursache müssen für diese Zuordnung nachweislich ausgeschlossen sein (Wolff und Nedeltchev, 2010).

*Unbestimmte Ätiologie:* Es lässt sich entweder keine bestimmte Ursache definieren, oder es liegen mehr als eine der zuvor genannten verschiedenen Ätiologien vor (Diener, 2004). Da die Mehrzahl der Schlaganfälle dieser Ätiologie eine embolische Ursache haben, wurde innerhalb der TOAST Kategorie „Unbestimmte Ätiologie“ die untergeordnete Kategorie des embolischen Schlaganfalls unbestimmter Ursache (embolic stroke of undetermined source, ESUS) definiert (Hart et al., 2014). Eine alternative Ätiologie als Erklärung für den Infarkt

muss für die Diagnose ESUS ausgeschlossen sein (Hennerici und Kern, 2016).

Mit steigendem Lebensalter nimmt die Häufigkeit kardioembolischer, wie auch mikroangiopathischer und makroangiopathischer Ätiologien zu, wohingegen die ätiologischen Zuordnungen „Andere Ätiologie“ und „Unbestimmte Ätiologie“ abnehmen. (Schöberl et al., 2017).

### *2.1.2 Epidemiologie*

Im Jahr 2017 betrug die Schlaganfallprävalenz weltweit circa 104 Millionen (Avan et al., 2019). Dies entspricht nahezu einer Verdopplung seit dem Jahr 1990. Die weltweite Inzidenz für Schlaganfälle erhöhte sich von 1990 von 6.8 Millionen auf 11.9 Millionen im Jahr 2017, was einer Steigerung von circa 76% entspricht. Insbesondere das Neuauftreten ischämischer Schlaganfälle hat sich im Jahr 2017 mit einer Inzidenz von circa 7.7 Millionen im Vergleich zu 1990 mehr als verdoppelt. (Avan et al., 2019)

Trotz des u.a. durch den Fortschritt in der systemischen und interventionellen Behandlung bedingten insgesamt rückläufigen Trends der Mortalität des Schlaganfalls, gilt die Erkrankung weiterhin als weltweit zweithäufigste Todesursache und zudem als eine global führende Ursache für Behinderungen bei Erwachsenen (Khoshnam et al., 2017; Johnson et al., 2019). Eine Kennzahl zur Angabe von verursachten Behinderungen und der dadurch entstehenden Belastung durch Schlaganfälle, ist der Verlust an Lebensjahren in Gesundheit, beziehungsweise (bzw.) die Lebensjahre, welche ein Patient mit einer durch eine Erkrankung bedingte Behinderung lebt (disability-adjusted life years, DALY) (Deutsche Schlaganfallgesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2014). Im Jahr 2016 wurde die Höhe der durch Schlaganfälle verursachten DALYs weltweit auf circa 116.4 Millionen geschätzt (Johnson et al., 2019).

Hinsichtlich Schlaganfall-bezogener epidemiologischer Kennzahlen bestehen divergierende Trends zwischen Ländern mit hohen, mittleren und niedrigen Bruttonationaleinkommen. Für das Fiskaljahr 2021 werden Länder als High-Income (hohes Einkommen) definiert, wenn das Bruttonationaleinkommen pro Kopf und Jahr mindestens 12.536 US-Dollar beträgt (The World Bank, 2020). In Ländern mit hohem Bruttonationaleinkommen (High-Income Country) wurde zwischen 1990 und 2010 ein Rückgang der Inzidenz ischämischer Schlaganfälle um 13%, der Mortalität um 37% und der DALYs um 34% beobachtet (Krishnamurthi et al., 2013). Diese Entwicklung lässt sich durch rezente Weiterentwicklungen der Therapie und des Monitorings des akuten ischämischen Schlaganfalles erklären (Ovbiagele et al., 2013; Avan

et al., 2019). Die flächendeckende Einführung der intravenösen Lysetherapie und der endovaskulären Therapie, sowie die standardisierte Behandlung und Überwachung von Akutpatienten auf Schlaganfallstationen (Stroke Units) stellen Meilensteine in der Behandlung akuter Schlaganfälle in den medizinisch entwickelten Ländern dar. Zudem verbesserten sich die Präventionsstrategien zur Vermeidung rezidivierender Schlaganfälle, beispielsweise durch blutdrucksenkende Medikation (Furie et al., 2011; Ovbiagele et al., 2013).

Im Folgenden soll Deutschland als Beispielland für eine Nation mit hohem pro-Kopf-Bruttonationaleinkommen dienen, anhand dessen die Epidemiologie des Schlaganfalles stellvertretend für High-Income Länder veranschaulicht werden soll. In Deutschland ereignen sich jährlich circa 260.000 Schlaganfälle (Deutsche Schlaganfallgesellschaft, 2019). Davon sind bis zu 85% ischämischer Genese, wobei die diesbezüglichen empirischen Daten in der Literatur zwischen 59 und 85% variieren (Schubert und Lalouschek, 2006; von Bandemer et al., 2015; Ringleb et al., 2016; Hennerici und Kern, 2016). In Deutschland konnte zwischen 1990 und 2010 ein Rückgang der Schlaganfallinzidenz von 176 auf 141 pro 100.000 Einwohner verzeichnet werden (Deutsche Schlaganfallgesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2014). Angesichts des demographischen Wandels und der mit dem Lebensalter zunehmenden Wahrscheinlichkeit, einen Schlaganfall zu erleiden, wird jedoch von einigen Autoren trotz der fortschreitenden Verbesserung der Prävention ein Anstieg der Schlaganfallhäufigkeit prognostiziert (Foerch et al., 2008).

Anders stellt sich die Epidemiologie des Schlaganfalles jedoch in Ländern mit mittleren oder niedrigeren Einkommen dar. In diesen Ländern wurde zwischen 1990 und 2010 eine Zunahme der Inzidenz ischämischer Schlaganfälle um 6%, eine Abnahme der Mortalität um 14% und eine Reduktion der DALYs um 17% beobachtet (Krishnamurthi et al., 2013). Bei Zunahme der Inzidenz sanken die Zahlen für Mortalität und DALYs weniger stark als in Ländern mit hohem mittleren Einkommen. Der Anteil an Ländern mit niedrigen und mittleren Bruttonationaleinkommen an allen weltweiten Schlaganfalltodesfällen wurde von der WHO im Jahr 2001 auf circa 86% geschätzt (Feigin et al., 2009). Überraschenderweise wurden die höchsten Schlaganfall bedingten Sterblichkeitsraten und DALYs im Jahr 2013 vornehmlich jedoch nicht per se in Entwicklungsländern, sondern in dem Transformationsland Russland, osteuropäischen Transformationsländern wie Bulgarien und Mazedonien und ostasiatischen Entwicklungsländern wie Nordkorea festgestellt (Feigin et al., 2017). Es ist unklar, ob mangelnder medizinischer Fortschritt oder die altersspezifische Bevölkerungszusammensetzung dieser Länder für dieses Phänomen ausschlaggebend sind.

Es lassen sich weiterhin nicht nur geographische Unterschiede in der Epidemiologie des Schlaganfalles feststellen, sondern auch in der Geschlechter-, und Altersverteilung. Die Inzidenz ist bei Menschen bis circa 55 Jahren fast geschlechtsunabhängig, wohingegen sie im Alter zwischen 55 bis 75 Jahren deutlich häufiger dem männlichen Geschlecht zuzuordnen ist (Johnson et al., 2019).

Schlaganfälle weisen zwar eine stark altersabhängige Inzidenz auf, jedoch sind sie keine ausschließliche Erkrankung des hohen Lebensalters. Der prozentuale Anteil von Schlaganfällen in den jüngeren Altersklassen stieg über die letzten Jahrzehnte an, sodass mittlerweile jeder 20. Schlaganfall weltweit bei einem Kind oder Jugendlichen auftritt (Deutsche Schlaganfallgesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2014). Dies begründet sich in der Verbesserung bildgebender Diagnoseverfahren des Schlaganfalles, sowie dem verstärkten Auftreten von zerebrovaskulären Risikofaktoren und der Konsumanstieg illegaler Drogen in dieser Altersgruppe (Ekker et al., 2018).

Ebenso ist das Schlaganfallrisiko bei Patienten erhöht, welche bereits einen Schlaganfall erlitten haben (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, 2012). In einer prospektiven Studie mit 339 Patienten wurde ermittelt, dass die kumulative Wahrscheinlichkeit für ein Schlaganfallrezidiv nach einem Jahr 13,5% nach 5 Jahren 38,7% und nach 10 Jahren 53,9% beträgt (Eriksson und Olsson, 2001). Das hohe Risiko für ein Schlaganfallrezidiv bedarf daher einer intensivierten Risikofaktor-Reduzierung bei diesen Patienten, beispielsweise durch eine verlässliche medikamentöse Blutdruckeinstellung und eine gezielte Senkung der Blutfette, u.a. durch Ernährungsumstellung.

### *2.1.3 Lokalisationsbezogene klinische Präsentation*

Ein Schlaganfall kann sich klinisch unterschiedlich präsentieren, abhängig von Lokalisation und Ausmaß des betroffenen Hirnareals. Die klinischen Symptome eines ischämischen Schlaganfalls ergeben sich aus dem betroffenen arteriellen hirnversorgenden Gefäß und den in der Folge minderperfundierte Hirnarealen.

#### Grundlagen der arteriellen Versorgung des Gehirns

Das Gehirn wird über die zwei Vertebralarterien (Arteriae vertebrales) und die beiden internen Karotiden (Arteriae carotides internae) mit sauerstoffreichem Blut versorgt. Die beiden Vertebralarterien vereinigen sich zur Basilarisarterie (Arteria basilaris) und bilden als solche zusammen mit der rechten und linken internen Karotis an der Schädelbasis den Circulus arteriosus Willisii (Karatas et al., 2016). Aus diesen Gefäßanastomosen gehen

verschiedene Gefäße zur zerebralen Versorgung ab, welche eine Unterteilung in ein vorderes und hinteres Versorgungsgebiet des Gehirns zulassen.

Das vordere Versorgungsgebiet wird beidseits von der Arteria carotis interna und deren Endästen Arteria cerebri media und der Arteria cerebri anterior versorgt. Die Arteria cerebri media versorgt den Hauptanteil der konvexen Hemisphären mitsamt Insula, Teile des Frontal-, und Parietallappens, sowie die Basalganglien und hauptanteilig auch die Capsula interna. Die Arteria cerebri anterior versorgt mit ihren Ästen die Bereiche der Mantelkante, die Medialfläche des Kortex, anteilig den Frontal- und Parietallappen, das Chiasma opticum und den Hypothalamus. Weiterhin wird u.a. der Plexus choroideus arteriell vom vorderen Stromgebiet durch den Arteria carotis interna Ast Arteria choroidea anterior versorgt. (Ringleb et al., 2016; Mense, 2017a)

Die Gefäße Arteria cerebri posterior, Arteria vertebralis und Arteria basilaris bilden beidseits mit ihren abgehenden Gefäßästen die hintere Strombahn (Ringleb et al., 2016). Die Vertebralarterien und die Basilarisarterie geben paarige Arterien zur Versorgung des Kleinhirnes ab. Die Arteria cerebri posterior versorgt beidseits mit ihren Ästen den Parietal-, und Okzipitallappen, zudem die Unterseite der Temporallappen, die Corpora mamillaria, die Corpora geniculata, anteilig den Thalamus und den Hypothalamus, die primäre Sehrinde (Area striata), Teile des Hirnstammes und des Zwischenhirns. Außerdem wird u.a. das Innenohr durch Arterien des hinteren Stromgebietes versorgt. (Ringleb et al., 2016; Giraldo, 2017; Mense, 2017a)

#### Lokalisationsbezogene Schädigungs-Syndrome

Die Topographie der zerebralen Gefäßversorgung ist klinisch relevant, da die ischämische Schädigung bereits kleiner Gewebsanteile, angesichts der hohen Neuronendichte und der umschriebenen Lokalisation vieler eloquenter Hirnareale, zu schwerwiegenden funktionellen Beeinträchtigungen führen kann (Mense, 2017a). Hierbei können spezifische Symptomkonstellationen Rückschlüsse auf die geschädigten Gefäßgebiete geben. Beispielsweise kann ein Infarkt einer der kleinlumigen - aus der Arteria cerebri media entspringenden - Arteriae lenticulostriatae, durch eine bereits geringe Volumenschädigung der Capsula interna, in einer hochgradigen kontralateralen Hemiparese oder einer Hemiplegie resultieren (Wenzelburger et al., 2005).

Es kommen mit circa 75% mehrheitlich ischämische Schlaganfälle des vorderen zerebralen Versorgungsgebietes vor, wobei die Arteria cerebri media das am häufigsten betroffene Gefäß darstellt (Pfefferkorn und Yaldizli, 2004). Das resultierende klinische Syndrom wird als

Mediasyndrom bezeichnet, welches u.a. eine kontralaterale Hemiparese und/oder Hemihypästhesie sowie einen Hemineglekt oder eine autonome Funktionsstörung, wie z.B. eine Blasenentleerungsstörung beinhalten kann (Pfefferkorn und Yaldizli, 2004).

Ischämische Schädigungen im hinteren Versorgungsgebiet können ebenfalls zu typischen Ausfallerscheinungen führen, wie beispielsweise einer Ataxie als Bewegungskordinationsstörung infolge einer cerebellären Funktionsstörung. Weitere mögliche Störungen ergeben sich ebenfalls durch die versorgten Hirnareale des hinteren arteriellen Stromgebietes, wie Störungen des optischen Sichtfeldes durch eine Läsion der Sehrinde, Schwindel durch eine vestibulocerebelläre Läsion, oder schmerzhaftes Parästhesien durch eine thalamische Läsion. (Ringelstein und Nabavi, 2007)

Sämtliche Symptome können dabei in unterschiedlichen Kombinationen auftreten und in ihrer Dauer nur vorübergehend oder konstant sein und so gegebenenfalls zu fortbestehenden Behinderungen nach dem Schlaganfall führen.

### Symptomklassen

Die akuten Symptome und Langzeitkomplikationen des Schlaganfalles lassen sich im Einzelnen in somatisch-neurologische und funktionelle, autonome und psychische Symptome untergliedern.

*Somatisch-neurologische und funktionelle Beeinträchtigungen:* Ein Schlaganfall kann zu transienten oder bleibenden somatisch-neurologischen und sich daraus ergebenden funktionellen Beeinträchtigungen führen. Besonders häufige Manifestationen sind Hemiparesen und Sprachstörungen, die bei bis zu 88% (bzw. 34%) der Patienten mit ischämischen Schlaganfall auftreten (Stiftung Deutsche Schlaganfallhilfe, o. J.; Kauhanen et al., 2000; Bruno-Petrina, 2020). Letztere treten nach einer Schädigung zerebraler Sprachzentren auf und können Störungen des Sprechens als auch des Sprachverständnisses beinhalten. Eine Aphasie bezeichnet eine solche erworbene Sprachstörung, welcher eine Schädigung im Bereich der sprachdominanten Gehirnhälfte zugrunde liegt. Bei den meisten Menschen entspricht diese der linken Gehirnhälfte (Stiftung Deutsche Schlaganfallhilfe, o. J.). In einer Teilanalyse der Helsinki-Studie zum Schlaganfall-Alterungsgedächtnis wurde 2002 in einer Kohorte aus 486 Schlaganfallpatienten drei Monate nach zerebralem Infarkt festgestellt, dass 18,1% der untersuchten Patienten infolge eines ischämischen Schlaganfalls an Schlaflosigkeit (Insomnie) litten (Leppävuori et al., 2002). Weiterhin berichtet die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe, dass circa ein Viertel aller Schlaganfallpatienten unter einer zentralen Schluckstörung (Dysphagie) leiden (Stiftung

Deutsche Schlaganfallhilfe, o. J.). Nach einem occipitalen Schlaganfall können überdies hemi- oder quadrantenanoptische Sehstörungen auftreten, welche die Patienten in ihrer Alltagskompetenz einschränken können (Tharaldsen et al., 2020).

*Autonome Störungen:* Ein Schlaganfall im Bereich autonomer Steuerungszentren kann eine Vielzahl an Fehlfunktionen sympathisch und parasympathisch innervierter Organe und daraus resultierenden Symptomen verursachen. Im Bereich des kardialen Steuerungssystems kann eine ischämische Läsion eine Reduktion der parasympathischen kardialen Innervation und eine konsekutiv verstärkte sympathische Wirkung beispielsweise zu Tachykardien und zum Teil bedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen (Barron et al., 1994). Die Ergebnisse einer prospektiven, kontrollierten Langzeit-EKG-basierten Untersuchung des Herzrhythmus bei 103 Schlaganfallpatienten demonstrieren, dass insbesondere rechtsseitige Schädigungen des insulären Cortex zu einer Erniedrigung der Herzratenvariabilität (HRV) und zu kardialen Arrhythmien führen können (Colivicchi et al., 2004). Die HRV gibt die Variabilität der zeitlichen Abstände aufeinanderfolgender Herzaktionen an und ist zugleich ein Maß für die Balance aus sympathischem und parasympathischem Tonus (Rajendra Acharya et al., 2006; Sammito et al., 2014).

Des Weiteren kann eine durch einen Schlaganfall verursachte autonome Dysfunktion in Veränderungen der sympathischen Regulationssysteme Sudomotorik (autonom-nervale Steuerung der Schweißdrüsenfunktion) und Vasomotorik (autonom-nervale Steuerung der arteriellen Durchblutung) resultieren, sodass beispielsweise ein asymmetrisches Schwitzen an den Extremitäten nach einem Schlaganfall auftreten kann (Korpelainen et al., 1999). Schädigungen des autonomen Nervensystems können ebenfalls zu Beeinträchtigungen des Magen-Darm-Traktes führen, wodurch es in Folge zu gastrointestinalen Symptomen wie beispielweise Stuhlinkontinenz, Obstipationen und unvollständigen Stuhlgang kommen kann (Otegbayo et al., 2006). Weitere mögliche Symptome infolge ischämischer Läsionen autonomer Steuerungszentren umfassen Blasenentleerungsstörungen und sexuelle Dysfunktion, die eine erhebliche Reduktion der Lebensqualität bewirken können (Korpelainen et al., 1999). Die klinische Relevanz autonomer Störungen nach einem Schlaganfall sowohl in der Umfelddiagnostik als auch in der postakut- und Langzeittherapie nach einem Schlaganfall, die weitestgehend auf eine Verbesserung der somatisch-funktionellen Rekonvaleszenz fokussiert, ist in der klinischen Praxis nur marginal berücksichtigt.

*Psychische und kognitive Beeinträchtigungen:* Weiterhin können Schlaganfallpatienten infolge des Infarktes unter zurückbleibenden psychischen wie auch kognitiven

Einschränkungen leiden. Eine alters- und geschlechtsgematchte, kontrollierte Studie mit 157.243 Schlaganfallpatienten und 160.236 gesunden Kontrollprobanden stellte fest, dass Schlaganfallpatienten für das Erkranken an einer Depression anfälliger als Gesunde seien. Risikofaktoren hierfür sind u.a. das weibliche Geschlecht, ein erhöhtes Alter und die Schwere des Schlaganfalles. (Jørgensen et al., 2016)

Weitere psychische Folgemanifestationen eines Schlaganfalles können Konzentrationsstörungen, Stimmungsschwankungen, erhöhte Aggressivität und eine innere Unruhe sein, welche erhebliche Einschränkungen im Alltag der Patienten zur Folge haben können (Stiftung Deutsche Schlaganfallhilfe, o. J.). Die Symptome müssen bei den betroffenen Patienten nicht persistieren, sondern können auch phasenweise auftreten.

In einer systemischen Übersichtsarbeit wurde zudem aufgezeigt, dass es infolge mikrovaskulärer Schädigungen und resultierender zerebraler Ischämien bei Schlaganfallpatienten im Extremfall zu einer vaskulären Demenz kommen kann (Mijajlović et al., 2017).

Diese vielfältigen funktionellen, autonomen und psychischen Beeinträchtigungen nach einem Schlaganfall können die Alltagskompetenz und die Lebensqualität betroffener Patienten in unterschiedlichem Maß kompromittieren und bedürfen einer individualisierten und nachhaltigen Behandlungsstrategie.

#### 2.1.4 Therapie

Ein Schlaganfall ist ein medizinischer Notfall. Er bedarf als solcher eines schnellen Therapiebeginnes, da so das Ausmaß der zerebralen Gewebeschädigung protektiv beeinflusst werden kann („*Time is brain*“) (Saver, 2005). Die Therapie lässt sich entsprechend zeitlicher und örtlicher Abfolge in vier Teilbereiche untergliedern.

Prähospitale Therapie: In dieser Phase wird durch den alarmierten Rettungsdienst eine gezielte Anamnese und/oder Fremdanamnese erhoben, um den Zeitpunkt des Symptomeinsatzes als Grundlage für weiterführende Therapieschritte einschätzen zu können. Weiterhin wird eine zügige, fokussierte körperliche Untersuchung durchgeführt und klinische Basismesswerte erhoben, wie beispielsweise Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung. Eine Weitergabe der hier erhobenen Befunde erfolgt unmittelbar mit Eintreffen in die Notaufnahme an den zuständigen Krankenhausarzt (Hennerici und Kern, 2016). Der Transport des Patienten sollte mit Voranmeldung vorzugsweise in ein Krankenhaus erfolgen, welches für die strukturierte Versorgung von Schlaganfällen geeignet



ist (Ringleb et al., 2016). Dieses schließt Kliniken telemedizinischer Schlaganfallnetzwerke mit ein.

Hospitale Therapie: Der Patient wird zunächst bei Eintreffen in der Notaufnahme versorgt. Hier erfolgen weitere Diagnostika wie Laborwert-Bestimmungen, ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) und eine gezielte Bildgebung, wie eine CT bzw. eine MRT. Die Bildgebung dient dem Nachweis und der Unterscheidung in eine für die Symptomatik ursächliche Hirnblutung oder Durchblutungsstörung.

In den ersten Stunden nach einem Schlaganfall erforderliche Basismaßnahmen beinhalten eine suffiziente Oxygenierung, die Blutdruckbehandlung und Blutzuckerkontrolle (Ringleb et al., 2016). Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach dem Zeitpunkt des Symptombeginnes. Liegt der Symptombeginn nicht länger als 4,5 Stunden zurück und sind die Symptome eindeutig auf einen akuten ischämischen Schlaganfall hinweisend, so wird eine systemische Thrombolyse angestrebt (Hacke et al., 2008; Hennerici und Kern, 2016). Die Bildgebung der Wahl ist hier eine native craniale CT (CCT), um eine Hirnblutung als Kontraindikation für eine intravenöse Thrombolyse auszuschließen (Ringleb et al., 2016). Ist die Indikation für eine systemische Thrombolyse gestellt, wird zur Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalles das Fibrinolytikum Alteplase (rt-PA, recombinant tissue-type plasminogen activator) zur medikamentösen Auflösung des Thrombus injiziert (Hill und Buchan, 2005). Rezente Studien zeigten, dass auch nach Überschreiten des 4,5-Stunden Zeitfensters oder bei unsicherem zeitlichen Symptombeginn, abhängig von der bildgebend erfassbaren individuellen Durchblutungssituation eine systemische Thrombolysetherapie bei bestimmten Patienten bis zu 9 Stunden nach Schlaganfall indiziert sein kann (Thomalla et al., 2018; Leira und Muir, 2019).

Zusätzlich zur systemischen Behandlung kann eine endovaskuläre Therapie (EVT) bei Schlaganfallpatienten durchgeführt werden, um eine mechanische Entfernung des schlaganfallursächlichen Thrombus zu erzielen. Die Indikation hierfür wird durch klinische und bildgebende Kriterien gestellt, wobei die schnell durchführbare CTA die zu präferierende Methode darstellt (Deutsche Schlaganfallgesellschaft, 2015; Hennerici und Kern, 2016). Die zuvor allgemeinhin auf die ersten sechs Stunden nach Symptombeginn beschränkte Durchführbarkeit der EVT konnte durch rezente randomisierte kontrollierte Studien für Patienten, die eine in der Perfusionsbildgebung darstellbares günstiges Verhältnis von Penumbra zu Infarktkern aufweisen und bei denen die anhand des Alberta stroke programme early CT score (ASPECTS) im nativ-CT erfasste Demarkation der Ischämie noch

nicht zu weit fortgeschritten ist, auf bis zu 24 Stunden erweitert werden (Goyal et al., 2016; Nogueira et al., 2018).

Eine weitere wirksame Schlaganfalltherapie bei Patienten mit malignem Mediainfarkt, also ausgedehnten Infarkten im Versorgungsgebiet der A. cerebri media mit raumforderndem Hirnödem, ist die dekompressive Hemikraniektomie, bei welcher Teile der Schädelkalotte entfernt werden, um der ödematösen Hirnschwellung Raum zu geben und so eine weitere Schädigung und Einklemmung von Hirngewebe zu vermeiden (Kretschmer, 2018).

Die Überwachung von nicht primär neurointensivmedizinisch zu versorgender Schlaganfallpatienten sollte im Setting einer interdisziplinären Stroke Unit erfolgen, da dies mit einer Verbesserung des klinischen Outcomes assoziiert ist; die interdisziplinäre Stroke Unit Behandlung zählt zu den effektivsten Therapien des Schlaganfalls (Rudd et al., 2005; Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, 2012). Das Setting ermöglicht u.a. eine umfassende Überwachung der Vitalparameter und der neurologischen Defizite, eine frühzeitige Detektion neurologischer Symptomverschlechterung und den frühzeitigen Beginn einer gezielten Sekundärprävention, einer kardiovaskulären Risikofaktorminimierung und neurophysiologisch orientierte Ergo- und Physiotherapien sowie Logopädie. Die therapeutischen Maßnahmen richten sich hierbei individuell nach den spezifischen Folgeschäden des Schlaganfalles. Die Behandlung auf einer Stroke Unit führt zu einer Mortalitätssenkung und einer Verkürzung der Therapiedauer nach Schlaganfall (Ringleb et al., 2016). Dies bestätigte eine prospektive Studie mit 1241 akuten Schlaganfallpatienten, welche bei Patienten der Stroke Unit, verglichen mit Patienten einer allgemeinen neurologischen Station, eine um 21% niedrigere Krankenhaussterblichkeit sowie eine um 20% reduzierte 6-Monats-Sterblichkeit feststellte (Jørgensen et al., 1995). Daher ist die Integrierbarkeit in Gegebenheiten und Abläufe einer multidisziplinären Stroke Unit für neue Therapieformen, die in der Akutphase nach Schlaganfall angewendet werden, essentiell.

Anschluss therapie: Im Anschluss an eine stationäre Behandlung im Krankenhaus wird eine frühe neurologische Rehabilitation angestrebt. Ziel ist es, die verloren gegangenen oder eingeschränkten Körperfunktionen wiederherzustellen bzw. wieder neu zu erlernen. Die Rehabilitation nach Schlaganfall schließt u.a. gezielte Mobilisierungstherapien und später auch Maßnahmen der beruflichen Wiedereingliederung ein (Knecht et al., 2011).

Sekundärprävention: Nach einem erstmaligen Schlaganfall erleiden circa 10% der Patienten innerhalb des gleichen Jahres einen erneuten Schlaganfall (Deutsche Gesellschaft für

Neurologie, 2015). Daher nimmt eine individualisierte Sekundärprävention einen hohen Stellenwert in der Nachbehandlung von Schlaganfallpatienten ein. Hierzu zählen die Reduktion von Risikofaktoren für weitere zerebrovaskuläre Ereignisse (siehe Kapitel 2.1.5), die gezielte medikamentöse Langzeitbehandlung zur Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und nachhaltigen Senkung des Low-density Lipoprotein durch Statine wie Atorvastatin (Ringleb et al., 2016).

Eine gezielte Behandlung autonomer Dysfunktionen, wie sie nach Schlaganfall vorliegen kann (siehe Kapitel 2.2.2), ist derzeit nicht Bestandteil der zur Verfügung stehenden standardisierten Behandlungskonzepte und –empfehlungen. Dies begründet sich in erster Linie in einem Mangel an entsprechenden Interventionsstudien. Die gezielte Behandlung autonomer Funktionsstörung nach Schlaganfall ist daher Gegenstand der dieser Dissertationsschrift zugrundeliegenden randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie.

### *2.1.5 Risikofaktoren*

Risikofaktoren für das Erleiden eines ischämischen Schlaganfalles lassen sich in nicht-beeinflussbare und beeinflussbare Faktoren differenzieren (Ringleb et al., 2016). Nicht-beeinflussbare Risikofaktoren entstehen ohne die Einflussnahme des Patienten. Hierzu zählen beispielsweise ein erhöhtes Lebensalter, eine genetische Disposition für zerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen oder das männliche Geschlecht (Ringleb et al., 2016). Beeinflussbare Risikofaktoren lassen sich z.B. durch Medikamente oder Änderungen im Lebensstil modifizieren und bieten daher einen Angriffspunkt für Präventivmaßnahmen. Zu ihnen zählen arterieller Hypertonus, idiopathisches Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Adipositas, Gerinnungsstörungen, Nikotin- und Alkoholabusus, Migräne mit Aura sowie die Einnahme oraler Kontrazeptiva. (Kulshreshtha et al., 2013; Gerischer et al., 2015; Ringleb et al., 2016)

Nicht-ischämische Schlaganfälle weichen in ihrem Risikoprofil von dem eines ischämischen Schlaganfalles ab und sind nicht Schwerpunkt der vorliegenden Dissertation.

## *2.2 Autonomes Nervensystem (ANS): Grundlagen und Beeinträchtigungen bei Schlaganfallpatienten*

Das autonome Nervensystem (ANS), auch als vegetatives oder viszerales Nervensystem bezeichnet, ist für die Regulation jener Körperprozesse und Organsysteme verantwortlich, die sich einer willentlichen und bewussten Kontrolle entziehen. Es dient der

Aufrechterhaltung der Homöostase, des physiologischen inneren Gleichgewichtes der Vitalfunktionen, und der Anpassung der Körperfunktionen an externe Stimuli. Das ANS steuert damit vegetative Prozesse wie Verdauung, Thermoregulation, Atmung, Herzfrequenz, Drüsensekretionen, Sexualfunktion, Blutdruck und Stoffwechsel.

### *2.2.1 Anatomische und physiologische Grundlagen*

Das zentrale (ZNS) und periphere Nervensystem (PNS) des Menschen setzen sich sowohl aus Teilen des autonomen als auch des somatischen, also willentlich beeinflussbaren, Nervensystems zusammen.

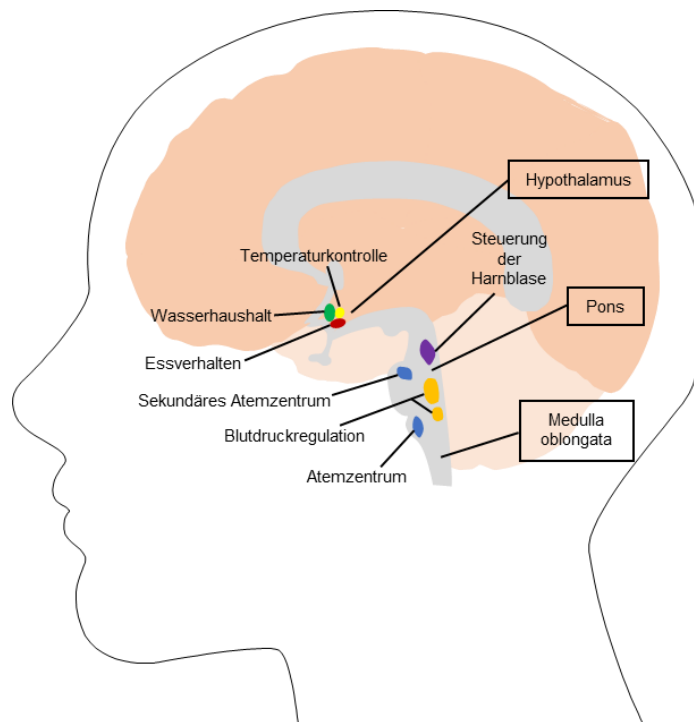
Das ANS lässt sich anatomisch und funktionell in drei verschiedene Regelsysteme unterteilen: Das sympathische (Pars sympathica), das parasympathische (Pars parasympathica) und das enterische Nervensystem (Plexus entericus) (Mense, 2017b). Sympathikus und Parasympathikus haben zwar partiell primär antagonistische Wirkungen auf die Funktion verschiedener Erfolgsorgane, wie z.B. die Steigerung der Herzfrequenz durch eine Sympathikusaktivierung versus Absenkung der Herzfrequenz durch eine Parasympathikusaktivierung. In durch komplexe autonome Regelkreise gesteuerten Systemen wie dem kardiovaskulären und dem urogenitalen System sind die Wirkungen dieser beiden Abschnitte des ANS aber auch zum Teil komplementär. So ist beispielsweise für die Sexualfunktion eine gleichzeitige sympathische und parasympathische Aktivität notwendig (Goldstein, 2003).

Sowohl antagonistische als auch komplementäre Wirkung unterliegen insgesamt einer komplexen neuronalen Verschaltung, die auf anatomischer Ebene beschreibbar ist, insbesondere aber auf funktioneller und neuronaler Netzwerkebene nur im Ansatz und auf Modellebene verstanden ist (Sattin et al., 2020).

Auf struktureller Ebene lässt sich das zentrale Netzwerk des autonomen Nervensystems in hypothalamische und extra-hypothalamische Strukturen untergliedern, wobei der Hypothalamus eine tragende Rolle in der Steuerung autonomer und neuroendokriner Funktionen einnimmt. Aus dem hypothalamischen Nucleus paraventricularis ziehen magna- und paravazelluläre Neuronen zur Hypophyse und induzieren dort die Freisetzung von Hormonen in den Blutstrom. (Dougherty, 2010)

Eine Übersicht über die Steuerungszentren des ANS findet sich in Abbildung 1.

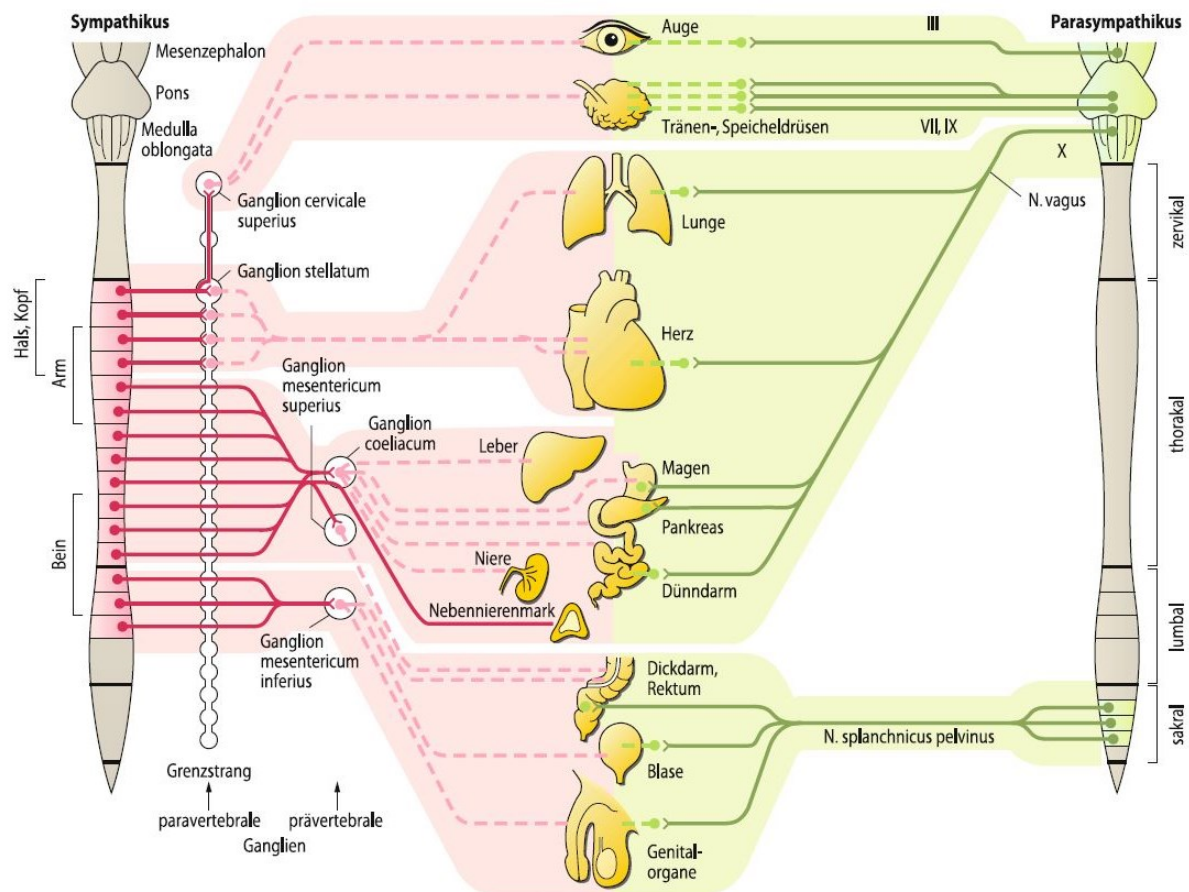
**Abb. 1** Zentrale Steuerungszentren des autonomen Nervensystems



*Überblick über hypothalamische und extra-hypothalamische zentrale Steuerungszentren des autonomen Nervensystems. (Abbildung: Paulin Ohle)*

Weitere Kerne des Hypothalamus, welche als Bestandteil des zentralen autonomen Netzwerkes gelten, sind der Nucleus dorsomedialis des Hypothalamus und der Corpus mamillare (Mammilarkörper) (Dougherty, 2010). Extra-hypothalamische Strukturen des autonomen Regelkreises sind der insuläre Kortex, der anteriore cinguläre Kortex, die Amygdala, der ventrolaterale Teil der Medulla oblongata, die periaqueduktale Graue Substanz, der Nucleus tractus solitarius (NTS) und der parabrachiale Nucleus (Benarroch, 1993; Benarroch, 2007). Die autonomen sensorischen Fasern des peripheren ANS, welche Informationen von den autonomen Zielorganen (Effektor) zurück an das ZNS leiten, werden als viszerale Afferenzen bezeichnet (Jänig, 2006). Die nervale efferente Versorgung durch das sympathische und parasympathische Nervensystem wird jeweils durch eine Kette von zwei Neuronen gebildet, zwischen welchen eine Synapse in einem autonomen Ganglion geschaltet ist (Mense, 2017b). Der Zellkörper des ersten, präganglionären Neuron liegt im ZNS, wohingegen der Zellkörper des zweiten, postganglionären Neurons in der Peripherie liegt, um dort das Zielgewebe zu innervieren (Abb.2) (Waxenbaum und Varacallo, 2019). Nähere Erklärungen zu den nervalen Strukturen des ANS finden sich in den Kapiteln 2.2.1.1 bis 2.2.1.3. Eine Übersicht über den Aufbau des ANS findet sich in Abbildung 2.

**Abb. 2** Aufbau peripheres autonomes Nervensystem



Vereinfachte Darstellung der unterschiedlichen nervalen Verschaltung des sympathischen (rot) und parasympathischen (grün) Nervensystems. Als durchgezogene Linien sind die präganglionären Axone dargestellt, als gestrichelte Linien die postganglionären Axone, welche zu den Zielorganen ziehen. (Abbildung aus: Jänig, 2011). Mit freundlicher Genehmigung vom Springer Nature Verlag (Genehmigung in Schriftform vorliegend).

Die Funktionsweise des ANS ist durch psychophysiologische Kopplung funktionell eng mit Emotionen verbunden. Emotionen können spezifische Reaktionen im ANS auslösen, so führt beispielsweise emotionaler Stress durch Überstimulation des Sympathikus zu einer Verschiebung der autonomen Balance (Owens et al., 2017).

Überdies weist das ANS auch eine physiologische Verknüpfung mit dem Immunsystem auf. Die bei einer Immunantwort ausgeschütteten Zytokine und Immunfaktoren induzieren eine Veränderung des Aktivitätsniveaus und der Entladung efferenter sympathischer und parasympathischer Neurone. Dies wiederum führt zu einer Modifikation der peripheren Immunantwort. (Kenney und Ganta, 2014)

### 2.2.1.1 Sympathisches Nervensystem (SNS)

Das SNS wird in Situationen körperlicher oder psychischer Anstrengungen aktiviert. Dies wird als „fight or flight“ (Angriff oder Flucht) Reaktion bezeichnet (Jansen et al., 1995). Das SNS versetzt den Körper im Rahmen einer solchen Reaktion in einen Zustand der Erregung, sodass durch ihn u.a. die Herzarbeit gesteigert, der Atemwegswiderstand über das Dilatieren der Bronchiolen gesenkt und die glatte Eingeweidemuskulatur entspannt wird (Mense, 2017b). Das SNS ermöglicht so ein schnelles Reagieren in Gefahren- und Stresssituationen und hemmt die dabei potenziell störenden Körperfunktionen wie Miktion oder Verdauungsprozesse.

Die nervale Grundstruktur des SNS besteht aus zwei hintereinander geschalteten Neuronen, welche ihre Signale von übergeordneten Zentren wie dem Hypothalamus empfangen (siehe Kapitel 2.2.1). Die Zellkörper der sympathischen präganglionären Neuronen sind in der intermediären Zone des thorakolumbalen Rückenmarkes (Th1-L3) lokalisiert, weswegen sie auch als thorakolumbales System bezeichnet wird (Jänig, 2011). Ihre Neuronen ziehen über die Vorderwurzeln und Rami communicantes albi entweder zu den sympathischen Halsganglien, den bilateralen paravertebralen Grenzstrangganglien oder zu den unpaaren prävertebralen Ganglien des Bauch- und Beckenraumes (Jänig, 2011). Die postganglionären, sympathischen Nervenfasern ziehen dann zu dem entsprechenden Zielorgan. Bei einer vorherigen Verschaltung in einem der Grenzstrangganglien erfolgt dies auf dem Weg über die Rami communicans griseus zurück zum Spinalnerven und dann mit diesem zusammen zu dem Effektororgan (Mense, 2017b). Eine Ausnahme bildet die sympathische Innervation des Nebennierenmarkes, welche ausschließlich durch präganglionäre Nerven ohne Verschaltung auf postganglionäre Fasern erfolgt (Aniset et al., 2006).

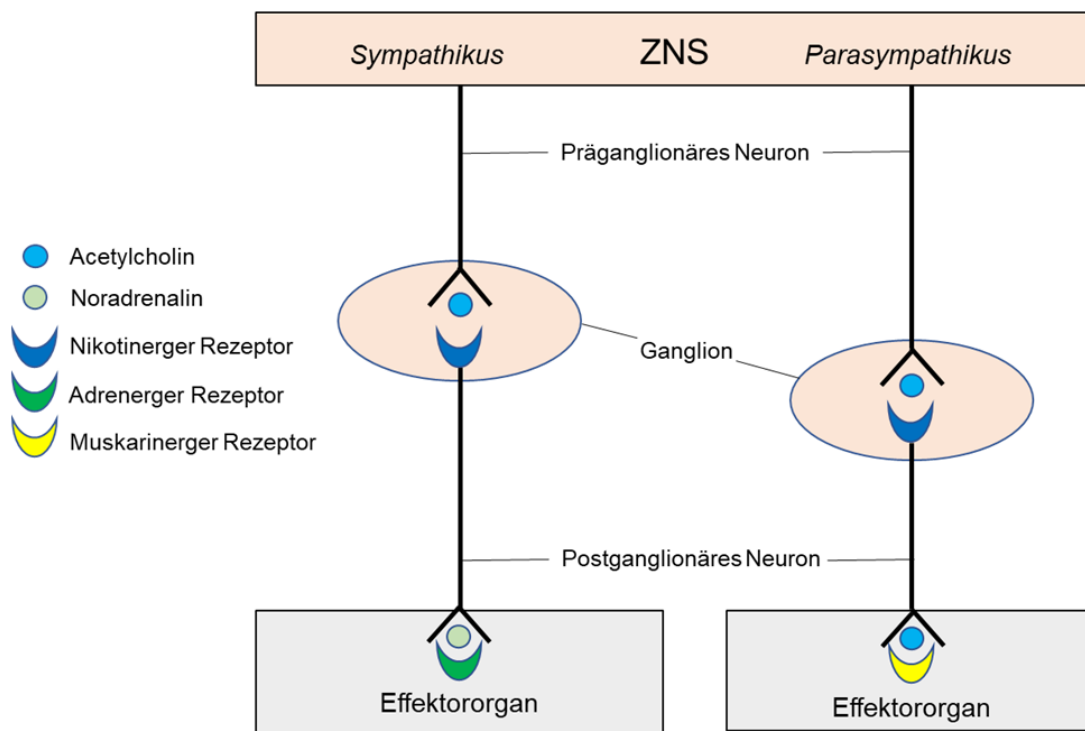
Die Ganglien des SNS sind endorganfern lokalisiert und lassen sich je nach anatomischer Höhe unterteilen. Man unterscheidet die Ganglia cervicalia (Ganglion cerviale superius, Ganglion cerviale medius und Ganglion cerviale inferius; letzteres durch Verschmelzung mit dem ersten thorakalen Ganglion als Ganglion stellatum bezeichnet), sowie die Ganglia thoracica, Ganglia lumbalia, Ganglia sacralia und das Ganglion impar (Mense, 2017b). Zusammen bilden die paravertebral lokalisierten Ganglien des Sympathikus den Grenzstrang (Truncus sympathicus) (Jesel, 2004).

Bei der ganglionären Umschaltung von dem präganglionären auf das postganglionäre Neuron ist der Neurotransmitter Acetylcholin (ACh) beteiligt, welcher an nikotinerge

Rezeptoren bindet, wohingegen Nordadrenalin (NA) als Neurotransmitter für die Übertragung von der postganglionären Nervenfasern auf die adrenergen Rezeptoren des sympathisch innervierten Effektororgan dient (Mense, 2017b; Seifert, 2018).

Eine Ausnahme hierbei stellen die Schweißdrüsen dar, bei welchen die Reizübertragung postganglionär ebenfalls durch ACh erfolgt (Hu et al., 2018). Der Sympathikus innerviert auf diese Weise die glatte Organmuskulatur (u.a. Blutgefäße, bronchopulmonales System, Urogenitalsystem, Gastrointestinaltrakt, Pupillen, Haare), die Herzmuskulatur, anteilig exokrine Drüsen (u.a. Schweiß-, Speichel-, Tränen-, Verdauungsdrüsen), lymphatisches Gewebe (u.a. Lymphknoten und Thymus) sowie außerdem Fettzellen, Nierentubuli und die Epiphyse (Jänig, 2011). Eine Übersicht über die transmittervermittelte Signaltransduktion des ANS ist in Abbildung 3 dargestellt.

**Abb. 3** Signaltransduktion im autonomen Nervensystem



*Schematische Darstellung der Verschaltung sympathischer und parasympathischer Nervenfasern und der beteiligten Neurotransmitter. Die sympathischen Ganglien sind organfern lokalisiert, während sich die parasympathischen Ganglien intramural oder organnah finden. (Abbildung: Paulin Ohle in Anlehnung an Jänig, 2011) Mit freundlicher Genehmigung vom Springer Nature Verlag (Genehmigung in Schriftform vorliegend).*



### Sudomotorik und Vasomotorik

In der vorliegenden Dissertation wurden die sympathische Steuerung der exokrinen Schweißdrüsen (Sudomotorik) und der Hautdurchblutung (Vasomotorik) als experimentelle Zielparameter als weitere klinisch-explorative Outcomes erfasst. Sie dienen in den Untersuchungen der vorliegenden Studie als Marker der funktionellen Integrität des SNS und zudem zur mechanistischen Exploration der Wirkung der Studienintervention HRV-Biofeedback auf das ANS. Die Vasomotorik wird vor allem sympathisch-adrenerg über die Ausschüttung von Nordadrenalin (NA) reguliert, welches in einer Aktivierung von  $\alpha$ 1-Rezeptoren und somit in einer Konstriktion der glatten Gefäßwandmuskulatur und einer damit einhergehenden Abnahme der Hautdurchblutung resultiert (Rehberg, 2018). Eine Aktivitätsabnahme der sympathischen Nervenfasern führt hingegen zu einer Vasodilatation und damit zu einer Zunahme der Hautdurchblutung (Brixius und Bloch, 2016).

Die Funktion der exokrinen Schweißdrüsen wird peripher sympathisch-cholinerg reguliert und dient u.a. der Thermoregulation des Körpers (Hu et al., 2018). Die Schweißdrüsensekretion kann durch einen polysynaptischen Reflexbogen (Sympathetic Skin Response, SSR) stimuliert werden, der durch mechanische, elektrische, akustische oder emotionale Stimuli wie Stress ausgelöst wird und dessen efferente Endstrecke durch sympathische kleinkalibrige C-Fasern gebildet wird (Shahani et al., 1984; Glatte et al., 2019). Die präganglionären Zellkörper der sudomotorischen Efferenzen sind im thorakalen und lumbalen Rückenmark (Th1-L3) lokalisiert (Elie und Guiheneuc, 1990). Durch die postganglionäre Ausschüttung von ACh aus sympathischen C-Fasern, werden muskarinerge (M-)Cholinrezeptoren stimuliert und es kommt zur Schweißsekretion auf der Hautoberfläche (Phillips und Donofrio, 2009).

#### *2.2.1.2 Parasympathisches Nervensystem (PaNS)*

Das PaNS versetzt den Körper in einen Zustand der Erholung und des metabolischen Reservenbaus. Es wirkt in der Mehrheit seiner funktionellen Komponenten antagonistisch zum SNS, wobei in komplexen autonomen Steuerungskreisen, wie der Sexualfunktion, auch komplementäre Wirkungen der beiden ANS-Abschnitte zur Endorganfunktion beitragen. (Jänig, 2011). Das PaNS vermindert die Herzarbeit, regt die Darmperistaltik durch Kontraktion der glatten Eingeweidemuskulatur an und verengt die Bronchiolen (Mense, 2017b). Durch diese Wirkungen wird die Funktionsweise des Parasympathikus auch als „rest and digest“ (Ausruhen und Verdauen) Reaktion beschrieben (Bruinstroop et al., 2019).

Die nervalen Strukturen des PaNS unterscheiden sich in ihrer Lokalisation und Verschaltung von denen des SNS. Die Somata der parasympathischen, präganglionären Neurone befinden sich in den Hirnnervenkernen im Hirnstamm (Kerne des Nervus oculomotorius, Nervus facialis, Nervus glossopharyngeus und Nervus vagus), sowie in der lateralen Substantia intermedia und dem ventralen Hinterhorn der sakralen Rückenmarksegmente (S2-S4) (Jänig, 2011). Durch diese anatomische Zweiteilung wird das PaNS in der Fachliteratur auch als kraniosakrales System bezeichnet (Schmidt, 2001). Die parasympathischen, präganglionären Neurone sind vergleichsweise lang, da eine Verschaltung erst in organnahen Ganglien oder intramural, in der Organwand des Zielorganes, erfolgt. Man unterscheidet im kranialen Bereich vier parasympathische Ganglien (Ganglion ciliare, Ganglion pterygopalatinum, Ganglion submandibulare und Ganglion oticum), in welchen die Fasern aus den Hirnnervenkernen verschaltet werden. Die parasympathischen, präganglionären Fasern aus dem sakralen Bereich verlaufen als Nervi splanchnici pelvici in den Plexus hypogastricus inferior. (Mense, 2017b)

Im Gegensatz zum SNS, ist im PaNS der Neurotransmitter ACh nicht nur bei der ganglionären Umschaltung vom parasympathischen ersten über nikotinerge Rezeptoren auf das zweite Neuron, sondern auch bei der Übertragung auf die parasympathisch innervierte Zielstruktur über muskarinerge Rezeptoren beteiligt (Abb. 3) (Mense, 2017b). Auf diese Weise innerviert das PaNS u.a. verschiedene Drüsen (u.a. Tränen-, Speichel-, und gastrointestinale Drüsen), die Herzvorhöfe, die glatte Organmuskulatur (u.a. Lunge, Gastrointestinalsystem, Urogenitaltrakt, innere Augenmuskulatur) und die glatte Gefäßmuskulatur bestimmter Gefäßsysteme (Arterien der Darmmukosa, anteilig im Gehirn und in Teilen der Haut im Gesichtsbereich und der Geschlechtsorgane wie Penis und Klitoris) (Jänig, 2011).

Die Vielzahl der durch das PaNS und das SNS gesteuerten verschiedenen Effektororganfunktionen verdeutlicht die Bedeutung des ANS für die physiologische Homöostase und die potenzielle Folgeschwere und Komplexität autonomer Dysfunktionen.

### *2.2.1.3 Enterisches Nervensystem (ENS)*

Das ENS umfasst ein umfangreiches intrinsisches Netzwerk in den Organwänden des Gastrointestinaltraktes. Daher wird es auch als intramurales Nervensystem bezeichnet. Es steuert die Prozesse der Verdauung, indem es die Peristaltik, Sekretion und den gastrointestinalen Schleimhauttransport kontrolliert, den lokalen Blutfluss reguliert und

Immun- und endokrine Funktionen des Gastrointestinaltraktes moduliert (Costa et al., 2000). Das ENS umfasst ein Netzwerk von über 500 Millionen Neuronen und ist damit um fast das Fünffache umfangreicher als die Gesamtneuronenanzahl des Rückenmarks (Kuhlman, 2017). Sein neuronales Netzwerk lässt sich in den Plexus myentericus (Auerbach-Plexus), welcher die motorische Darmperistaltik steuert, und in den Plexus submucosus (Meissner-Plexus), welcher die gastrointestinale Drüsenfunktion reguliert, unterteilen (Mense, 2017b). Während sowohl Sympathikus als auch Parasympathikus durch eine zentrale Steuerung in ihrer Aktivität gelenkt werden, unterliegt das ENS weitestgehend einer nervalen Eigenkontrolle und unterliegt einer nur minimalen zentralen Regulation (Furness, 2006). Es wird zudem durch das PaNS und SNS in seiner Aktivität moduliert (Waxenbaum und Varacallo, 2019).

### *2.2.2 Autonome Dysfunktion beim Schlaganfall*

Zerebrovaskulären Erkrankungen wie der Schlaganfall können zu einem Ungleichgewicht zwischen sympathischer und parasympathischer Aktivität und somit zu autonomen Störungen führen. Schwerwiegende autonome Dysfunktionen treten insbesondere dann auf, wenn Abschnitte des zentralen autonomen Netzwerkes, beispielsweise im frontoparietalen Cortex, im Hirnstamm oder in den autonomen Bahnen, welche vom Hypothalamus abwärts zum Rückenmark führen, von der Infarzierung betroffen sind (Korpelainen et al., 1999). Die genauen pathophysiologischen Mechanismen der schlaganfallassoziierten Dysautonomie sind jedoch nach jetzigem Forschungskenntnisstand unvollständig verstanden.

Die häufigsten Symptome, Herzfrequenz- und Blutdruckanomalien, sind Zeichen einer kardiovaskulären Fehlregulation durch eine zumeist zugrundeliegende erhöhte Sympathikusaktivität. Eine solche kardiovaskuläre Dysfunktion ist ein Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität bei Schlaganfallpatienten (McLaren et al., 2005). Eine autonome Dysfunktion nach Schlaganfall kann sich, abgeleitet von den physiologischen Wirkungsbereichen des ANS, zudem anderweitig äußern. Mögliche weitere Symptome sind beispielsweise Störungen der Blasen- und Darmfunktion, Impotenz und asymmetrisches Schwitzen an plegischen oder paretischen Gliedmaßen (Korpelainen et al., 1999). Die autonome Innervation des zerebralen Gefäßsystems kann ebenfalls in ihrer Funktion gestört sein (Goadsby, 2013).

Eine klinisch prospektive Studie, die bei 101 Schlaganfallpatienten innerhalb von zwei bis vier Wochen nach Schlaganfall eine 24-Stunden HRV-Analyse durchführte, stellte fest, dass das Risiko für eine autonome Dysfunktion nach Schlaganfall weiter erhöht ist, wenn eine

insuläre Beteiligung des Schlaganfalles und eine bereits bestehende höhergradige Behinderung vor dem zerebralen Infarkt vorliegen im Vergleich zu extrainsulären Infarkten und zuvor funktionell nicht eingeschränkten Patienten (Nayani et al., 2016). Da der insuläre Cortex für die autonome Kontrolle der Herzaktivität bedeutsam ist, ist nach einem Schlaganfall in diesem Hirnareal mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Herzfunktionsstörungen, wie komplexen Arrhythmien, zu rechnen. Dies konnte vor allem für insuläre Infarkte der rechten Gehirnhälfte nachgewiesen werden. (Colivicchi et al., 2004)

Kenntnisse über das potenzielle Vorliegen einer autonomen Dysfunktion nach Schlaganfall und die hohe klinische Varianz der daraus möglichen resultierenden Symptome, machen die Notwendigkeit neuer Therapieansätze für eine möglichst umfassende Behandlung von Schlaganfallpatienten deutlich. Vor allem sind das Erkennen und Behandeln einer autonomen Funktionsstörung, insbesondere einer kardiovaskulären Dysfunktion, für die Patienten von potenzieller prognostischer Relevanz (Korpelainen et al., 1999). Die gezielte Behandlung zur Verbesserung der autonomen Herzfunktion ist derzeit nicht Teil einer standardisierten akuten oder rehabilitativen Schlaganfalltherapie. Dies lässt sich weitestgehend durch einen Mangel an auf Interventionsstudien bestehender Evidenz zur Wirksamkeit gezielter therapeutischer Ansätze erklären. Die Anwendung einer Behandlungsmethode kardiovaskulärer autonomer Dysfunktion, des HRV-Biofeedbacks, ist Gegenstand der dieser Dissertation zugrundeliegenden randomisierten kontrollierten Interventionsstudie und soll in den folgenden Kapiteln näher beleuchtet werden.

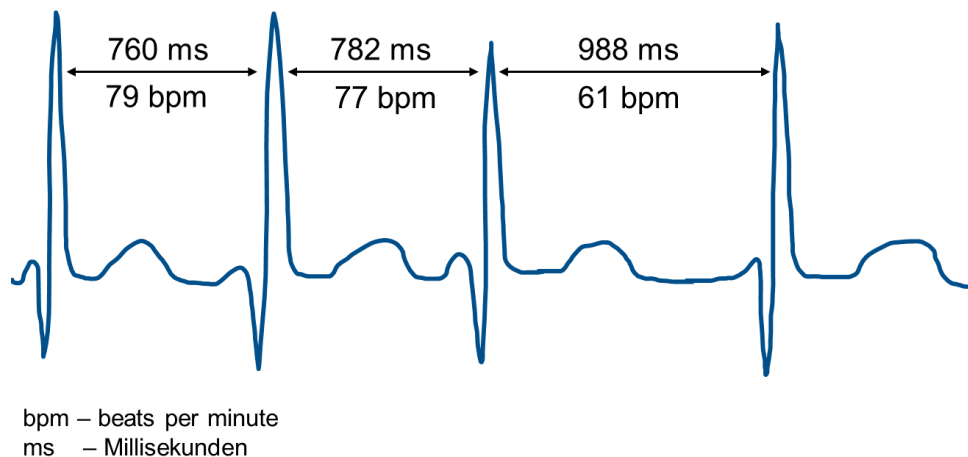
## *2.3 Herzratenvariabilität (HRV): Ein diagnostisches Target der kardialen autonomen Funktion*

### *2.3.1 Definition*

Die HRV charakterisiert das Zusammenspiel aus Sympathikus und Parasympathikus sowie deren anteilige Einflussnahme auf die Regulation der Herzfrequenz, und dient damit als Parameter für die autonome neuronale Herztätigkeit (Rajendra Acharya et al., 2006). Um die HRV zu beurteilen, werden die zeitlichen Abstände aufeinanderfolgender R-Zacken im EKG und deren Variabilität vermessen und ausgewertet. Dafür werden im EKG die aufeinanderfolgenden Herzaktionen, auch als NN-Intervalle (Normal-to-normal-Intervals) oder RR-Intervalle (zwischen den R-Zacken befindliche Intervalle) bezeichnet, analysiert (Sammito et al., 2014).

Die exemplarische Erfassung der HRV im EKG ist schematisch in Abbildung 4 illustriert.

**Abb. 4** Beispieldarstellung der HRV im EKG



*Graphische Darstellung der HRV im EKG. Die exemplarischen zeitlichen Abstände zwischen den RR-Zacken unterscheiden sich in ihrer in Millisekunden angegebenen Dauer. Diese Variabilität ist Ausdruck der kardialen autonomen Funktion. (Abbildung: Paulin Ohle)*

Die Herzfrequenz wird in Ruhe von dem Sinusknoten, als primärer Schrittmacher, vorgegeben. Sie beträgt in Ruhe bei einem gesunden Erwachsenen circa 60 bis 80 Schläge pro Minute (Füeßl und Middeke, 2010). Das Herz wird durch das ANS über sympathische und parasympathische Fasern in seiner Funktion beeinflusst. Die parasympathischen Fasern verlaufen im Nervus vagus und innervieren hauptsächlich den Sinusknoten und Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) sowie die Vorhofmuskulatur (Piper, 2007). Die sympathische Innervation erfolgt durch die Nervi cardiaci, deren Zellkörper zum überwiegenden Anteil in den zervikalen und thorakalen Grenzstrangganglien lokalisiert sind (Huang et al., 2017). Die sympathischen Fasern innervieren im Herzen vor allem den Sinus- und AV-Knoten, das Vorhof- und Ventrikelmyokard, das koronare Gefäßsystem und das Erregungsleitungssystem im Ventrikel (Piper, 2007).

Die parasympathischen Fasern des Nervus vagus und des Nervus laryngeus recurrens, sowie die sympathischen Nervi cardiaci vereinigen sich zum Plexus cardiacus, welcher mit seinem tiefen Nervengeflechtanteil (Plexus cardiacus profundus) die autonome Regulation der Herzaktivität vermittelt (Hausmann, 1956). Der Sympathikus bewirkt u.a. eine Zunahme der Herzfrequenz und der Kontraktilität des Herzmuskels, wohingegen eine parasympathische Aktivierung eine frequenzsenkende Wirkung auf das Herz hat (Piper, 2007). Mit steigendem Lebensalter nimmt die Anzahl und Sensitivität druckempfindlicher kardialer Barorezeptoren in den Gefäßwänden ab. In der Folge steigt die kardiovaskuläre Aktivität des Sympathikus kompensatorisch an. (Alshak und Das, 2020).

Die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) beschreibt den physiologischen Synchronisationsprozess der Herzfrequenz zur Atmung, wobei es durch die gesteigerte Aktivität der kardialen Vagusfasern in der Expirationsphase zu einer Herzfrequenzabnahme kommt (Pape et al., 2014). Eine Inspiration hingegen führt zu einer sympathisch vermittelten Erhöhung der Herzfrequenz (Grossman und Taylor, 2007). Neben dem ANS nehmen auch andere innere und externe Faktoren Einfluss auf die Regulation der Herzfrequenz. Dazu gehören u.a. zirkadiane und humorale Regelkreise, wie z.B. die Regulation der Schilddrüsenhormonausschüttung. (Galetta et al., 2008; Cavallari et al., 2010)

### 2.3.2 Relevanz

Die Modulierung der Herzfunktion durch parasymphatische und sympathische Innervation, ermöglicht eine variable Herzfunktionsregulierung in Anpassung an innere und äußere Bedingungen (Thayer und Lane, 2000). Eine hohe HRV ist Korrelat eines gesunden Organismus und dessen Fähigkeit, sich an wechselnde Bedingungen flexibel anpassen zu können (Böckelmann, 2012; Jarczok et al., 2015). Ist die HRV erniedrigt und das Herz nicht in der Lage, seine Funktionsleistung an unterschiedliche Anforderungen zu adaptieren, geht dies mit einer gesteigerten kardiovaskulären Mortalität einher (Vaschillo et al., 2002).

Eine erniedrigte HRV ist mit einer ungünstigen Prognose bei Patienten mit kardialen Erkrankungen wie einem Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris oder chronischer Herzinsuffizienz assoziiert und hat überdies negative prognostische Relevanz bei Patienten mit Diabetes mellitus (Routledge et al., 2010). Die HRV ist bei Personen mit schlechter Schlafqualität als Ausdruck einer reduzierten parasymphatischen Modulation erniedrigt (Hall et al., 2004).

In einer prospektiven Zwillingsstudie mit 264 männlichen Probanden mittleren Alters zeigte die Analyse der HRV im Holter-EKG über 24 Stunden, dass eine verminderte HRV mit erhöhten Entzündungsparametern, wie C-reaktives Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) verbunden ist. Dies erklärt sich möglicherweise durch eine pathophysiologische Schnittstelle des ANS und des inflammatorischen zellulären Systems. (Lampert et al., 2008)

Eine erniedrigte HRV findet sich zudem bei einer Reihe psychiatrischer Erkrankungen und psychologischer Konditionen, wie z.B. Depression, Angst, soziale Isolation und mentale Anspannung. In der klinischen Neurologie findet sich eine reduzierte HRV neben den zerebrovaskulären Erkrankungen, wie insbesondere dem rechtshemisphäriellen akuten ischämischen Schlaganfall u.a. auch bei neurodegenerativen Erkrankungen, wie dem idiopathischen Parkinsonsyndrom und der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) sowie bei

einer Reihe von Neuropathien, wie z.B. der diabetischen Neuropathie. (Pisano et al., 1995; Naver et al., 1996; Mück-Weymann, 2007; Arnao et al., 2020)

Überdies lässt sich eine Abnahme der HRV mit steigendem Lebensalter beobachten (Umetani et al., 1998). Diese Zusammenhänge sowie die prognostische Relevanz der HRV in Bezug auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität begründen, warum die HRV-Analyse nicht nur als Mittel der allgemeinen Erhebung der autonomen kardialen Funktion, sondern auch als Instrument der prognostischen Einschätzung gilt, welches das Spektrum der Evaluation traditioneller Herz-Kreislauf-Risikofaktoren erweitert (Tsuji et al., 1994).

### *2.3.3 Anwendungsbereiche*

Aufgrund seiner nicht-invasiven Anwendung mit verhältnismäßig geringem technischem Aufwand, wird die HRV-Messung als klinische Diagnostik und zur Risikostratifizierung in der Medizin und klinischen Forschung angewendet. Die HRV-Analyse wird in der Kardiologie genutzt, um einen Überblick über die kardiale autonome Aktivität des Patienten und dessen Anfälligkeit für eventuelle kardiale Arrhythmien zu erhalten (Kautzner und Camm, 1997). Zudem kann eine HRV-Analyse als Risikoprädiktor genutzt werden, um eine Aussage über das mögliche Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) zu treffen, unabhängig von ansonsten vorliegenden Risikofaktoren (Kotecha et al., 2012). Durch eine fetale HRV-Messung mittels Kardiotokogramm lassen sich in der Pränataldiagnostik ergänzende Informationen über den aktuellen fetalen Zustand erfassen (Mück-Weymann, 2007).

In der Neurologie findet die HRV-Messung u.a. Anwendung in der diagnostischen Frühdiagnostik der diabetischen Neuropathie und in der Schätzung des Risikos maligner Arrhythmien bei Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom (Kautzner und Camm, 1997; Flachenecker, 2007; Mück-Weymann, 2007; Orlov et al., 2012).

Bei Diabetikern und Alkoholikern hat die HRV-Messung eine höhere Sensitivität zur Aufdeckung autonomer Dysfunktion als herkömmlichen Tests zur Messung kardialer autonomer Funktion, wie das Valsalva-Manöver (Weise et al., 1986; Malpas und Maling, 1990; Kleiger et al., 2005). Weiterhin dienen HRV-Messungen in der Psychologie zur Bewertung der psychischen Gesundheit und des aktuellen Stressniveaus eines Patienten (Kim et al., 2018). In der Monitorierung und Behandlung von Schlaganfallpatienten findet die HRV-Analyse derzeit keine Anwendung im nennenswerten Umfang, obgleich bei ihnen eine niedrige HRV mit einer ungünstigen neurologischen Prognose einhergeht (Xiong et al., 2018; Zhao et al., 2020).

## *2.4 Biofeedback: Allgemeine Therapieprinzipien und HRV-spezifische Anwendung*

### *2.4.1 Definition*

Biofeedback ist eine Selbstregulierungs-Methode, durch welche die Teilnehmer erlernen können, jene Körperprozesse gezielt zu steuern, welche sich einer bewussten Steuerung entziehen. Hierfür werden durch technisches Equipment ein oder mehrere Messparameter bestimmter Körperfunktionen, wie beispielsweise der Herzfrequenz, in Echtzeit aufgezeichnet und in für den Teilnehmer sichtbare visuelle Signale umgewandelt. Der Teilnehmer wird sich der sonst nicht zugänglichen Messparameter so bewusst. (Ratanasiripong et al., 2015)

Im Rahmen von Biofeedbacktraining wird der Teilnehmer über visuelle oder auditive Anweisungen zu bestimmten Übungen wie beispielsweise Atemmanövern angeleitet, welche eine direkte Beeinflussung des aufgezeichneten Messparameters ermöglichen. Die erzielten Änderungen der visualisierten Körpersignale werden dem Teilnehmer als direktes Feedback ebenfalls über die Biofeedback-Software visualisiert und ihm so seine willentliche Einflussnahme auf die eigenen Körperfunktionen erfahrbar gemacht. Für die klinische Wirksamkeit ist bedeutsam, dass der Teilnehmer die neu erlernte Beeinflussung als Therapieerfolg wahrnimmt (Moore, 2000).

Biofeedback gilt als schonendes Verfahren, da die Mehrzahl der Anwendungsformen nicht-invasive und non-pharmakologische Anwendungen darstellen (Jackson et al., 1996; Sattar und Valdiya, 1999). Eine Ausnahme bildet das nadelmyographische Biofeedback, welches zum Beispiel bei Sphinkterdysfunktion angewendet wird (Rao et al., 2015). Um über Biofeedback einen langfristigen Effekt zu erzielen, müssen wiederholte Trainingseinheiten absolviert werden, sodass der Teilnehmer verinnerlicht, den gewünschten positiven Effekt auf seine Körperfunktionen auch ohne technische Visualisierung zu erzielen (Frank et al., 2010).

### *2.4.2 Anwendungsbereiche*

Biofeedbacktherapien werden in der Medizin zur Behandlung diverser körperlicher und psychischer Erkrankungen eingesetzt. Somatische Anwendungsgebiete von Biofeedbackverfahren finden sich beispielsweise in den Fachgebieten der Neurologie, Angiologie, Orthopädie, der Gastroenterologie und Urologie.



In der Neurologie konnten mittels Biofeedbackbehandlungen beispielsweise positive Langzeiteffekte in der Behandlung von Patienten mit Migräne gezeigt werden, welche insbesondere in der Therapie von Kindern als non-pharmakologischer Ansatz empfohlen wird (Niederberger und Kropp, 2004). Mit thermalen Biofeedbackanwendungen, bei denen die Temperatur der peripheren Hautareale willentlich beeinflusst wird, können die bei Patienten mit Raynaud Syndrom auftretenden Vasospastik-Attacken in ihrer Häufigkeit und Intensität reduziert werden (Sedlacek und Taub, 1996). In der Orthopädie kann Biofeedbacktherapie bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine Verminderung der Muskelspannung erzielen und damit über mehrere Monate stabil die Schmerzintensität senken (Sielski et al., 2017).

Bei Patienten nach einer radikalen Prostataektomie kann eine postoperative auftretende Harninkontinenz ebenfalls erfolgreich mit Biofeedbackbehandlungen therapiert werden, in welcher die willentliche Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur erlernt wird (Jackson et al., 1996). Im Fachbereich der Gastroenterologie profitieren von einer Biofeedbacktherapie vor allem Patienten mit funktionellen anorektalen Störungen, wie fäkaler Inkontinenz. Mittels Elektromyographie (EMG)-Biofeedbacktrainings erlernen die Patienten die willentliche Beeinflussung des Defäkationsvorganges und können langfristige Trainingsergebnisse von über zwölf Monaten erzielen (Chiarioni und Whitehead, 2008).

Biofeedbacktraining lässt sich auch bei psychischen Leiden anwenden und kann dort in vielseitigen Anwendungsgebieten Linderung verschaffen. Hier können u.a. die Hautleitfähigkeit, die Herzfrequenz, der Puls, bestimmte Gehirnströme oder die Muskelspannung gemessen und für den Patienten in visualisierter Form bewusst gemacht werden (Herda et al., 2002). Das Biofeedbacktraining kann beispielsweise bei Patienten mit Depression zur Symptomlinderung beitragen und bei betroffenen Kindern und Jugendlichen in Verbindung mit Entspannungstrainings positive Effekte erzielen (Knox et al., 2011; Sielski et al., 2017).

Auch Patienten mit Angstzuständen profitieren von der Anwendung von Biofeedbacktraining (Banerjee und Argáez, 2017). Bei diesen Patienten führt beispielsweise regelmäßig angewendetes EMG-Biofeedbacktraining durch die Messung und Beeinflussung der Muskelanspannung zur Feststellung von Angstausslösern und dem gezielten Erlernen von Entspannungsfertigkeiten zum Abbau entstandener Anspannungen (Herda et al., 2002). Des Weiteren deuten die Ergebnisse einer Metaanalyse von 21 Studien darauf hin, dass chronische Rückenschmerzpatienten von Biofeedbackbehandlungen profitieren können,

indem sie dadurch ihre kognitive Bewältigung der Schmerzen verbessern (Sielski et al., 2017).

Sowohl in seinen somatischen als auch psychischen Anwendungsgebieten verbessern Biofeedbackverfahren die eigene Körperwahrnehmung und steigern die Überzeugung, die eigenen krankheitsbezogenen Symptome bewusst kontrollieren zu können (Herda et al., 2002).

#### *2.4.3 Herzratenvariabilitäts-gestütztes Biofeedback*

Eine Anwendungsmöglichkeit des Biofeedback ist die Beeinflussung der HRV, mit dem Ziel, diese zu erhöhen und somit eine vorliegende autonome Dysfunktion zu verbessern (Lin et al., 2019). Im HRV-Biofeedbacktraining wird die Herzfrequenz gemessen und dem Patienten visualisiert. Durch die Biofeedback-Software erhält der Patient auditive oder visuelle Anweisungen, seine Atemfrequenz zu verlangsamen und so den Parasympathikus zu stimulieren (Lahrmann et al., 2011). Als Resultat dieser Atemmanöver (und der damit einhergehenden Stimulation kardialer parasympathischer Vagusfasern) kann der Patient die direkte Änderung seiner Herzfrequenz und den daraus resultierenden Anstieg der HRV beobachten.

Die Effekte von HRV-Biofeedback wurden bei einer Reihe von Erkrankungen untersucht. HRV-Biofeedbacktherapie konnte beispielsweise bei älteren Patienten mit Asthma bronchiale eine Bedarfsreduktion an Asthma-spezifischer Dauermedikation erzielen (Lehrer et al., 2006). Des Weiteren deuten die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 48 alkoholabhängigen, in rehabilitativer Behandlung befindlichen Patienten darauf hin, dass HRV-Biofeedbacktraining sowohl eine Reduktion von Angst, als auch eine Verbesserung der kardialen autonomen Funktion erzielen kann (Penzlin, 2016). Mit den Patienten der Fallgruppe wurden hierfür, zusätzlich zu der regulären stationären Rehabilitationstherapie, sechs HRV-Biofeedbackbehandlungen von je 20 Minuten innerhalb von zwei Wochen durchgeführt, wohingegen die Patienten der Kontrollgruppe lediglich die reguläre stationäre Rehabilitationstherapie erhielten. (Penzlin, 2016)

Der Einsatz von HRV-Biofeedbacktraining wurde zudem bei Patienten mit Depression im Rahmen einer prospektiven, kontrollierten Studie untersucht. Beobachtet wurde eine Reduktion der Schlaflosigkeit und eine Verbesserung der Depression (Lin et al., 2019). Bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) nach Kriegserfahrungen konnte in einer randomisierten Studie ebenfalls eine Symptomlinderung festgestellt werden (Tan et

al., 2011). Allerdings konnten bei dieser Patientengruppe bisher nur kurzfristige und keine nachhaltigen Therapieeffekte nachgewiesen werden (Sammito et al., 2014).

### **3. Forschungslücke („Research Gap“)**

Eine autonome Dysfunktion infolge eines ischämischen Schlaganfalls geht mit einer ungünstigen klinisch-neurologischen Prognose einher und ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert (Colivicchi et al., 2004; McLaren et al., 2005; Nayani et al., 2016; Xiong et al., 2018). Eine erniedrigte HRV, als Ausdruck einer solchen autonomen Dysfunktion, stellt daher ein ernsthaftes Problem dar, dessen standardisierte und gezielte Behandlung bisher keine Integration im klinischen Alltag gefunden hat. Bei anderen Erkrankungen wie beispielsweise Depressionen, welche sich ebenfalls mit einer reduzierten HRV assoziiert zeigen, kann eine Verbesserung der kardialen Funktion und eine Erhöhung der HRV durch HRV-Biofeedbacktraining erzielt werden (Karavidas et al., 2007; Li et al., 2015; Pinter et al., 2019). Ob das Verfahren bei Schlaganfallpatienten eine postischämische autonome Dysfunktion effektiv zu behandeln vermag und sich überdies in das technisch und logistisch anspruchsvolle Setting einer interdisziplinären Stroke Unit integrieren lässt, ist unbekannt.

### **4. Zielsetzung und Hypothesen**

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Effekte von HRV-Biofeedbacktraining bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, um erste Hinweise auf eine etwaige Wirksamkeit der Therapie in Bezug auf die kardiale autonome Funktion und die Integrierbarkeit des Verfahrens in das Setting einer multidisziplinären standardisierten stationären Schlaganfallversorgung zu erhalten. Dabei sollten auch Rückschlüsse auf die Wirkmechanismen des Verfahrens bei der kardiovaskulär vulnerablen Patientengruppe der Schlaganfallpatienten abgeleitet werden. Zudem sollten Pilotdaten erhoben werden als Grundlage für eine Fallzahlplanung einer confirmatorischen multizentrischen Untersuchung. Die vorliegende Dissertation setzt sich im Einzelnen mit den im Folgenden aufgeführten Hypothesen auseinander:

1. Die Anwendung von HRV-Biofeedbacktraining bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall resultiert in einer Verbesserung der kardialen autonomen Funktion, die sich in einer quantitativ erfassbaren Erhöhung der HRV

ausdrückt, und so einer potenziellen postischämischen kardiovaskulären Dysautonomie entgegenwirkt.

2. Die durch HRV-Biofeedbacktraining antizipierte Verbesserung der kardialen autonomen Funktion geht mit einer nachhaltigen Linderung Dysautonomie-assoziiierter Symptome einher.
3. Durch die Untersuchung der Effekte von HRV-Biofeedbacktraining auf die sympathisch regulierte vasomotorische und sudomotorische Funktion lassen sich in Zusammenschau mit den Veränderungen der HRV-Analyse Rückschlüsse auf die durch die Studienintervention bedingte Verschiebung des Gleichgewichts zwischen sympathischer und parasympathischer Aktivität im Sinne einer mechanistischen Betrachtung ziehen, wobei eine Verschiebung der autonomen Balance zugunsten der Parasympathikusaktivität antizipiert wird.
4. HRV-Biofeedbacktraining lässt sich in das interdisziplinäre, technisch anspruchsvolle Setting einer Stroke Unit integrieren und wird von den in diesem Rahmen versorgten akuten Schlaganfallpatienten gut toleriert.
5. Obgleich angesichts des explorativen Charakters der vorliegenden Studie ein additiver Einfluss des HRV-Biofeedbackverfahrens auf die durch die standardisierten stationären und rehabilitativen Behandlungsverfahren nach Schlaganfall erzielte und erwartbare funktionelle Rekonvaleszenz nicht angenommen werden kann, eignet sich das gewählte Design um Pilotdaten zu generieren, die eine Fallzahlberechnung ermöglicht, um einen solchen möglichen Therapieeffekt in größerer Patientenpopulation im Rahmen einer Folgestudie zu untersuchen.

## **5. Methodik**

### *5.1 Ethik*

Vor Studienbeginn wurde der Ethikkommission der Technischen Universität Dresden der Prüfplan der Studie vorgelegt und von dieser für die Studiendurchführung bewilligt. Das Aktenzeichen des zustimmenden Ethikvotums lautet EK 389102018.

## *5.2 Studiendesign und Messprotokoll*

Diese prospektive Interventionsstudie erfolgte unter randomisierten, Sham-kontrollierten Bedingungen. Sie hat explorativen Charakter und dient als Pilotstudie. Es wurden 48 weibliche und männliche Patienten der Stroke Unit Station der Klinik und Poliklinik für Neurologie eingeschlossen. Die Patienten im Alter von 18 bis 90 Jahren wurden mittels eines Randomisierungsplanes entweder der Fallgruppe (n=24) oder der Kontrollgruppe (n=24) zugeteilt. Bei Patienten beider Gruppen wurden nach Studieneinschluss am ersten Trainingstag (Baseline) die Angaben zur Anamnese (Eigenanamnese, vegetative Anamnese) und der körperlichen Untersuchung (inklusive tagesaktueller Werte für Blutdruck, Herzfrequenz und EKG-Daten) den ärztlichen Dokumentationsberichten entnommen.

Bei allen Patienten wurde zu Baseline vor Beginn der Trainingsphase eine autonome Funktionsmessung durchgeführt, welche nach Beendigung der Trainingsphase am dritten Tag wiederholt wurde. Diese umfasste neben der Messung der HRV auch die polygraphische Erfassung der sudomotorischen und vasomotorischen Funktion.

Die Ausprägung der autonomen Symptome sowie der funktionellen Beeinträchtigung wurde bei allen Patienten zu Baseline und drei Monate nach Studieneinschluss bei einem telefonischen Follow-Up Interview mit Hilfe standardisierter Fragebögen (siehe Kapitel 5.4.2) ermittelt. Zur Erhebung der autonomen Symptome wurde der Survey of Autonomic Symptoms (SAS) Fragebogen verwendet (Zilliox et al., 2011; Jost et al., 2012). Zur Erhebung der funktionellen Beeinträchtigung wurde die modified Rankin Scale (mRS) angewendet (UK-TIA Study Group, 1988).

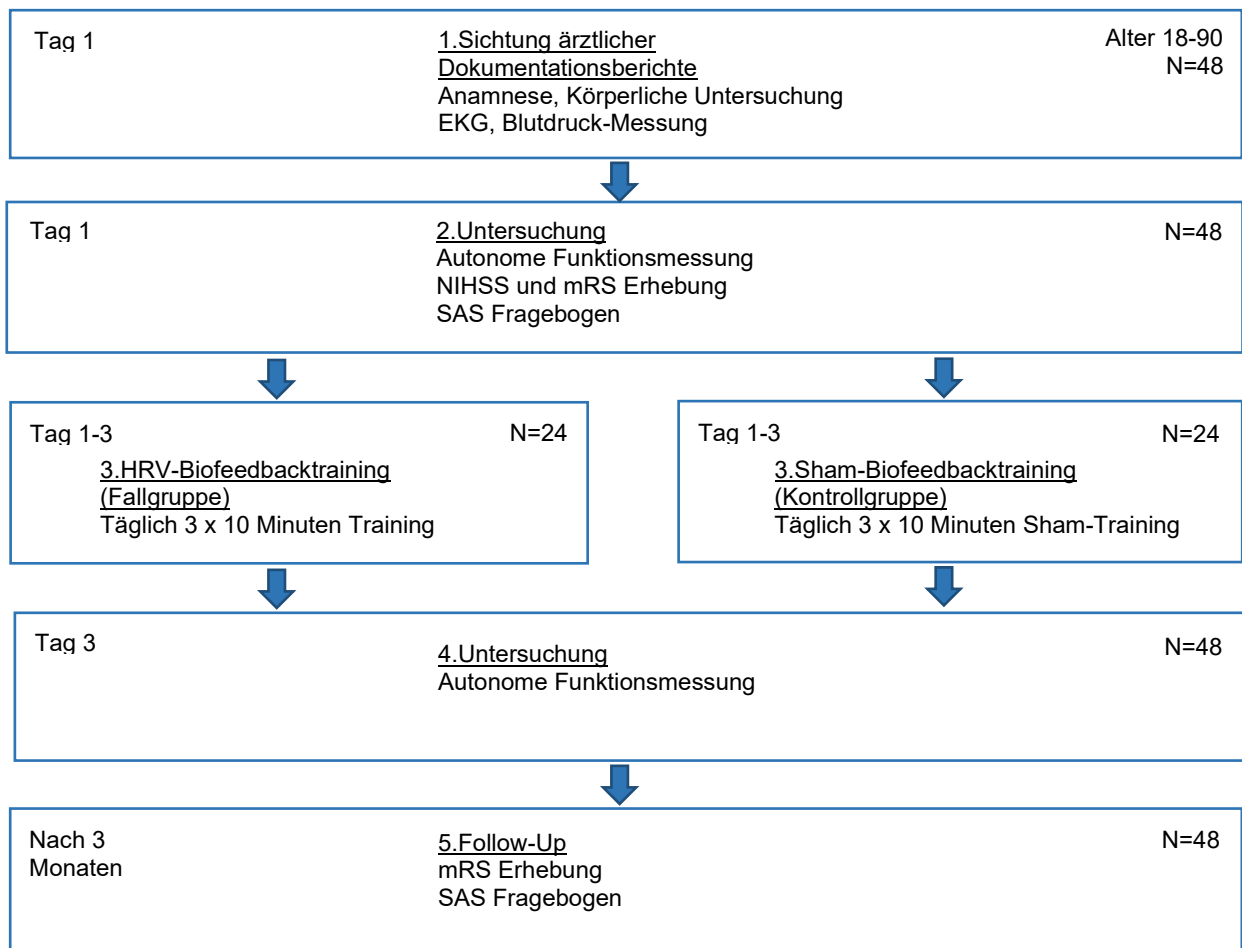
Zur Charakterisierung der Prüfpopulation wurde zu Baseline die Ausprägung neurologischer Defizite anhand der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) erfasst (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2003).

Die Patienten in der Fallgruppe erhielten drei Mal täglich an drei aufeinander folgenden Tagen für je zehn Minuten HRV-Biofeedbacktraining. Die Patienten der Kontrollgruppe hingegen erhielten zwar die gleichen Untersuchungen wie die Patienten der Behandlungsgruppe, es erfolgte jedoch eine Kontrollsituation, die sie in identischen Bedingungen wie in der Behandlungsgruppe verbrachten, ohne dass jedoch ein Biofeedbacktraining erfolgte (Sham-Biofeedback). Dabei schauten die Patienten der Sham-Biofeedbackgruppe ebenfalls auf das gestartete Programm am Laptopbildschirm, erhielten jedoch keine Ateminstruktionen und es erfolgte keine HRV-Visualisierung in Echtzeit.

Nähere Erläuterungen zu den angewendeten Messinstrumenten finden sich in den Kapiteln 5.4 und 5.5.

Der zeitliche Studienablauf in den einzelnen Phasen der Rekrutierung und der studienbezogenen Untersuchungen ist in Abbildung 5 dargestellt.

**Abb. 5** Studiendesign Messablauf



Übersicht über die einzelnen Messphasen, sowohl während des stationären Aufenthaltes in der Klinik wie auch zum telefonischen Follow-Up nach drei Monaten. Es erfolgten Aufzeichnungen autonomer Messparameter (Vasomotorik, Sudomotorik, HRV), die Abfragung autonomer Symptome (SAS), die Erhebung des neurologischen (NIHSS) und funktionellen Outcomes (mRS) und als Intervention das HRV-Biofeedbacktraining bzw. Sham-Biofeedbacktraining. (Abbildung: Paulin Ohle)

## 5.3 Patienten

### 5.3.1 Patientenrekrutierung

Die Patientenrekrutierung erfolgte vom 25.11.2018 bis 01.08.2019 auf der Stroke Unit Station der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus. Es wurden stationär aufgenommene Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall innerhalb von 72 Stunden nach Schlaganfall in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden vor Studienaufnahme vollumfänglich über das Ziel, den Aufbau, den Umgang mit den erhobenen Studiendaten, den Hintergrund und möglichen Risiken der Studie schriftlich und mündlich aufgeklärt. Die Patienten wurden weiterhin über die Freiwilligkeit der Teilnahme an dieser Studie, und der Möglichkeit des jederzeitigen Rücktrittes von der Studie ohne etwaige Nachteile für den Patienten informiert. Mit ihrer Unterzeichnung der Einverständniserklärung gaben die Patienten ihre Einwilligung in die Teilnahme an dieser Studie und wurden damit in die Studie aufgenommen. Eine Vergütung jeglicher Art erfolgte nicht.

### 5.3.2 Einschlusskriterien

In diese Studie wurden männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 90 Jahren eingeschlossen, welche zuvor eine schriftliche Einwilligungserklärung über die freiwillige Teilnahme an dieser Studie unterzeichnet haben und bei denen der bildgebende Nachweis einer ischämischen zerebralen Läsion im CT oder MRT vorlag.

### 5.3.3 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss eines Patienten für die Studienteilnahme:

- Einnahme von trizyklischen Antidepressiva innerhalb von 14 Tagen vor Studienbeginn
- Arrhythmia absoluta
- Ateminsuffizienz
- Vorbekannte autonome Neuropathie
- Maligner Hirninfarkt oder intensivmedizinisch-überwachungspflichtiger Zustand
- Aphasie oder kognitives Defizit mit daraus resultierender Unfähigkeit, das Biofeedbacktraining durchzuführen

- Blindheit, Taubheit oder sonstige körperliche Einschränkung mit resultierender Unfähigkeit, das Biofeedbacktraining durchzuführen

#### *5.3.4 Patienteninformation und -einverständniserklärung*

Die Patienten wurden vor Studienbeginn ausführlich mündlich und schriftlich über den Studienablauf, das Ziel der Studie und die möglichen Risiken der angewendeten Techniken aufgeklärt. Zudem wurde ihnen kommuniziert, dass der Austritt aus der Studie den Patienten jederzeit ohne Angaben von Gründen möglich sei. Die Patienten gaben ihre mündliche und schriftliche Einwilligung.

#### *5.3.5 Randomisierung*

Mit Hilfe einer Randomisierungssoftware (Randomizer.org) wurde ein Randomisierungsplan erstellt, mit welchem die Patienten nach dem Prinzip des Zufalls in die Fall- oder Kontrollgruppe eingeteilt wurden.

### *5.4 Funktionsmessungen*

#### *5.4.1 Funktionen des autonomen Nervensystems*

Bei jedem Patienten wurde vor Beginn und nach Beendigung der dreitägigen Therapiephase eine polygraphische Messaufzeichnung der autonomen Funktionen vorgenommen. Diese nicht-invasive Messung beinhaltete neben einem 3-Kanal-EKG zur Ermittlung der HRV auch eine Thoraxexkursionskurve mittels Atemgurt, die Hautleitfähigkeit (Sudomotorik) mittels Ableitelektroden und die Hautdurchblutung (Vasomotorik) mittels Photosensor. Die beiden letztgenannten Messungen wurden jeweils an den Fingerkuppen der nicht-dominanten Hand registriert, da eine dort zu erwartende geringer ausgeprägte Hornhautdicke die Messpräzision verbessert. Für die Messung des Hautleitwertes wurde zwischen den beiden Ableitelektroden eine geringe Spannung von unter einem Volt angelegt.

Zur Minimierung der Belastung für die akuten Schlaganfallpatienten wurden die Messungen direkt am Patientenbett mit leicht aufgerichtetem Oberkörper durchgeführt. Um gleiche Messbedingungen in allen Patientenzimmern zu ermöglichen, wurde die Zimmertemperatur mittels zentraler Temperaturregulation der Stroke Unit zwischen 21 und 25°C reguliert und visuelle und auditive Reize im Zimmer minimiert. Die Messung der autonomen Funktionen



wurde liegend nach zehn-minütiger Ruhe mit computerisierten Messsystemen durchgeführt. Bei allen Patienten wurden die Messungen in der Zeit zwischen 7:45 und 12:50 Uhr durchgeführt, um mögliche Beeinflussungen durch die zirkadiane Rhythmik zu minimieren. Um eine möglichst hohe Messgenauigkeit zu erzielen und Bewegungsartefakte zu vermeiden, wurden die Patienten dazu angehalten, während der Messung nicht zu sprechen und ruhig zu liegen, sowie insbesondere die mit den Messelektroden verbundenen Finger nicht zu bewegen. Atmungsabhängige Bewegungen waren hiervon ausgenommen. Die Patienten wurden überdies instruiert, ihre Arme in Supinationsstellung parallel zum Oberkörper abzulegen und die Beine ungekreuzt auszustrecken. Den Patienten wurde vor jedem Messschritt das genaue Vorgehen erklärt und demonstriert.

Standardisierte und kontrollierte Messbedingungen wurden etabliert, da die Erfassung autonomer Funktionen einerseits durch Umgebungsfaktoren und andererseits durch eine Vielzahl das Individuum betreffender Variablen beeinflusst werden kann. Dies umfasst demografische Faktoren (wie Alter, Geschlecht und Körpergröße der Patienten), Medikamente (wie beispielsweise trizyklische Antidepressiva) und konstitutionelle Faktoren (Drory und Korczyn, 1993; Mück-Weymann, 2000; Kucera et al., 2004). Um die resultierende inter-individuelle Variabilität in der vorliegenden Untersuchung zu minimieren, wurde mittels der Umgebungsfaktorregulation, einem randomisierten Design, sowie der Wahl der Ausschlusskriterien diesem Umstand Rechnung getragen.

#### Technischer Apparat zur Messung autonomer Funktionen

Für die autonomen Messungen wurden verschiedene Gerätschaften verwendet. Die HRV wurde mit einem Drei-Kanal-EKG gemessen (MLA2503®, ADInstruments, Castle Hill, Australien), welches mittels selbstklebenden Elektrodenpads an die rechte Schulter, sowie an den rechten und linken Oberbauch in der Medioklavikularlinie des Patienten angebracht wurde. Die EKG-Elektroden wurden mit einem Signalverstärker und Artefaktfilter (Bio Amp® ML132, ADInstruments, Castle Hill, Australien) verbunden. Zur Aufzeichnung der respiratorischen Thoraxexkursionen wurde ein Atemgurt (MLT1132®, ADInstruments, Castle Hill, Australien) verwendet, welcher über dem Oberbauch angelegt wurde.

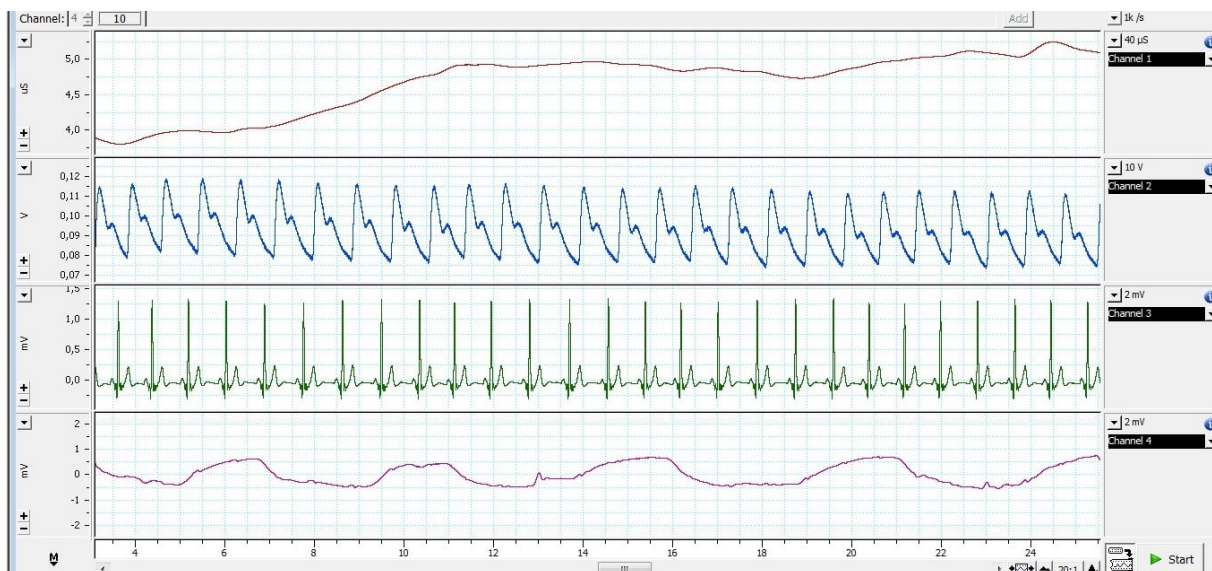
Zur Ermittlung der Vasomotorik und Sudomotorik wurden insgesamt drei Messelektroden an den Fingern der nicht-dominanten Hand angelegt. An die palmare distale Phalange des Zeigefingers wurde mittels Klettband eine plethysmographische Elektrode (MLT1020PPG®, ADInstruments, Castle Hill, Australien) zur Ermittlung der vasomotorischen Funktion angelegt. An die palmaren distalen Phalangen von Mittel- und Ringfinger derselben Hand wurden ebenfalls mittels Klettband zwei Galvanic Skin Response (GSR)-Elektroden

(MLT116F®, ADInstruments, Castle Hill, Australien) angebracht, um die sudomotorische Funktion zu messen. Zwischen diesen beiden Elektroden wurde eine geringe elektrische Spannung angelegt (circa 0,5 V), welche mittels eines elektrischen Verstärkers (GSR Amp® FE116, ADInstruments, Castle Hill, Australien) generiert wurde.

Um die Signalqualität zu maximieren, wurden alle Fingerelektroden an einen Signalverstärker und Artefaktfilter (GSR Amp® FE116, ADInstruments, Castle Hill, Australien) angeschlossen. Durch eine 4-Kanal-Digitalisierungshardware (ML845 Power-Lab®, ADInstruments, Castle Hill, Australien) konnten die gemessenen respiratorischen Thoraxexkursionen, wie auch die verstärkten und von Artefakten bereinigten kardialen, sudomotorischen und vasomotorischen Signale in digitale Daten umgewandelt werden.

Die erhobenen Messsignale wurden auf dem Studienlaptop (Lenovo E50-70®, Lenovo, Hongkong, China) mittels der Analysesoftware (Chart® 5 für Windows, ADInstruments, Castle Hill, Australien) in Kurvenform überführt und nach abgeschlossener Messung auf der Festplatte des Studienlaptops, sowie auf einer externen Festplatte gespeichert. Eine exemplarische Messung autonomer Funktionen ist in Abbildung 6 aufgeführt.

**Abb. 6** Autonome Funktionsmessung

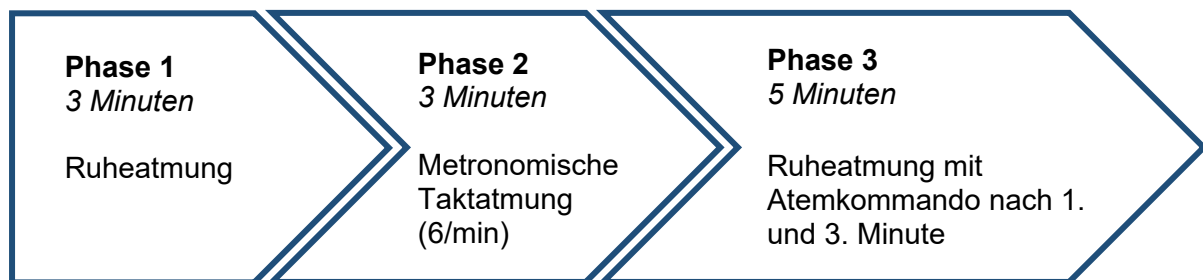


Die vier Graphen autonomer Funktionsparameter sind über die Zeit dargestellt und umfassen von oben beginnend den elektrischen Hautleitwert (Channel 1), die Hautdurchblutung (Channel 2), die HRV (Channel 3) und die atemabhängigen Thoraxbewegungen (Channel 4). (Abbildung: Beispielmessung, Screenshot generiert mit Chart® 5 für Windows [ADInstruments, Castle Hill, Australien] durch Paulin Ohle)

### Ablauf der autonomen Funktionsmessung

Jede Messung autonomer Funktionen erstreckte sich über ein Zeitintervall von elf Minuten und untergliederte sich in drei Messphasen. Die einzelnen Messphasen sind in Abbildung 7 illustriert.

**Abb. 7** Ablauf der Messphasen der autonomen Funktionen



*Die Messung autonomer Funktionen umfasst die Aufzeichnung der Ruheatmung, der Taktatmung und zwei durchgeführten tiefen Inspirationen. (Abbildung: Paulin Ohle)*

In der ersten Messphase wurden die Patienten dazu angeleitet, über einen Zeitraum von drei Minuten ruhig (im eigenen Takt) zu atmen (Ruheatmung). In der darauffolgenden zweiten Messphase ertönte über drei Minuten eine auditive Atemtaktvorgabe mittels Tonspur, welche eine Atemfrequenz von sechs Atemzügen pro Minute vorgab (metronomische Taktatmung). Die Tonspur ist eine sich wiederholende Schleife bestehend aus einem hohen Ton, bei welchem die Patienten für die Dauer des Tons langsam inspirieren sollten, und einem tiefen Ton, bei welchem die Patienten für die Dauer des Tons langsam expirieren sollten. Durch diese metronomisch verlangsamte Atmung wird die Parasympathikusaktivität stimuliert (Lahrman et al., 2011). In der letzten fünfminütigen Messphase folgte ein Wechsel aus Ruheatmung und zwei angewiesenen schnellen, tiefen Inspirationsmanövern nach der ersten und dritten Minute, welche sympathische Stimuli darstellten (Humm, 2010). Die mittels Atemgurt aufgezeichneten respiratorischen Thoraxexkursionen dienten der Kontrolle korrekt ausgeführter Atemanweisungen.

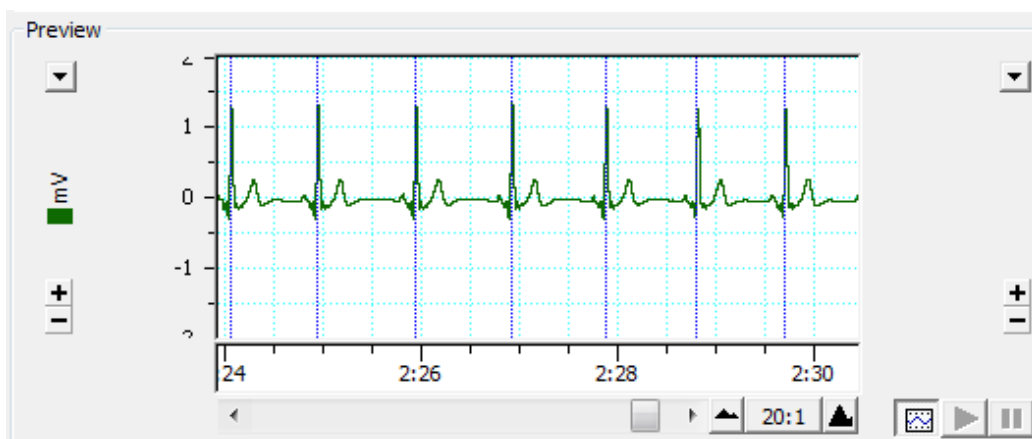
#### *5.4.1.1 Kardiale autonome Funktion: Herzratenvariabilität (HRV)*

Die HRV wurde in der vorliegenden Studie als Parameter für die kardiale autonome Funktion gemessen, als welcher sie das Zusammenwirken aus Sympathikus und Parasympathikus charakterisiert (Rajendra Acharya et al., 2006). Eine Beschreibung der zugrundeliegenden physiologischen Prinzipien finden sich im Kapitel 2.3.

### Messung und Auswertung

Die HRV-Messung erfolgte während der ersten beiden Messphasen der autonomen Funktionsmessung „Ruheatmung“ und „metronomische Taktatmung“ (Abb. 7). Die Auswertung der EKG-Aufzeichnung zur Ermittlung der statistischen Angaben zur HRV erfolgte mittels einer Analyse der zeit- (time-domain-analysis) und frequenzanalytischen (frequency-domain-analysis) Parameter. Die Zeitbereichsanalyse quantifiziert die Variabilitätshöhe der Zeitperioden zwischen zwei benachbarten Herzschlägen und umfasst hierfür statistische und geometrische Methoden, wobei in der vorliegenden Arbeit die statistische Zeitreihenanalyse angewendet wurde. (Malik et al., 1996; Kuss et al., 2008; Shaffer und Ginsberg, 2017) Diese Analyse bezieht sich somit auf die NN-Intervalle (synonym zu RR-Intervalle), welche als Abstandsmaß von zwei R-Zacken der QRS-Komplexe von aufeinanderfolgenden Herzaktionen beschrieben sind (Sammito et al., 2014). Eine beispielhafte Markierung mittels Analysesoftware zur Messung der NN-Intervalle ist in Abbildung 8 dargestellt.

**Abb. 8** Screenshot HRV-Analyse



*Die Markierung der R-Zacken als Abstandsmaß benachbarter QRS-Komplexe zur Analyse der NN-Intervalle. (Abbildung: Beispielmessung, Screenshot generiert mit Chart® 5 für Windows [ADInstruments, Castle Hill, Australien] durch Paulin Ohle)*

Die statistische Zeitreihenanalyse ermöglicht Zeitbereichsanalysen in Reihen von momentanen Herzfrequenzen, wobei die Komplexität der statistischen Analysen mit Zunahme der Aufzeichnungslänge steigt. Die statistische Methode lässt sich so zum einen auf direkte Messungen der NN-Intervalle anwenden, und zum anderen auf die Unterschiede zwischen den NN-Intervallen. (Malik et al., 1996)

Primärer Endpunkt der HRV-Analyse in vorliegender Studie ist die Standardabweichung aller NN-Intervalle (Standard deviation of all NN intervals, SDNN), welche als ein primäres zeitanalytisches Maß zur Einschätzung der parasymphatisch vermittelten kardialen Modulation gilt (Shaffer et al., 2014). Sämtliche in der vorliegenden Studie analysierten Parameter der Zeitanalyse sind in Tabelle (Tab.) 1 aufgeführt.

**Tab. 1** Übersicht zeitanalytische Parameter

Parameter	Einheit	Beschreibung
<b>SDNN (Standard deviation of all NN intervals)</b>	ms	Standardabweichung aller NN-Intervalle
<b>SD of <math>\Delta</math>NN (Standard deviation of differences between adjacent NN intervals), auch SDDSD</b>	ms	Standardabweichung der Differenzen benachbarter NN-Intervalle
<b>RMSSD (Square root of the mean of squared differences between adjacent NN intervals)</b>	ms	Quadratwurzel des Mittelwerts aus der Summe der Quadrate der Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen
<b>CVNN (Coefficient of variation of NN intervals)</b>	%	Variationskoeffizient, Quotient aus Standardabweichung aller NN-Intervalle und durchschnittlicher Länge des NN-Intervalls multipliziert mit 100
<b>AHR (Average heart rate)</b>	bpm	Durchschnittliche Herzfrequenz

*Auflistung und Definition angewandeter zeitanalytischer Parameter und deren Einheit (Rechlin, 1995; Malik et al., 1996; Naguib et al., 2014).*

Die Frequenzbereichs-Analyse wurde angewendet, um die Verteilung der absoluten oder relativen Leistung in den drei Frequenzbändern Hochfrequenz (HF) 0,15-0,4 Hz, Niederfrequenz (LF) 0,04-0,15 Hz und sehr niedrige Frequenz (VLF)  $\leq$  0,04 Hz zu erfassen. Hierfür wurde eine Fast Fourier Transformation durchgeführt (Billman, 2011; Shaffer und Ginsberg, 2017).

Das niederfrequente Band gibt eine beiderseitige Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus an, wohingegen ein starker Ausschlag des Hochfrequenzbandes für eine verstärkte parasymphatische Aktivität spricht (Pomeranz et al., 1985). Die Frequenzbereichs-Analyse ermöglicht somit die annähernde Untersuchung des Einflusses der sympathovagalen Balance auf die Herzfunktion (Spiers et al., 1993).

Eine Auflistung, Definition und Beeinflussung der frequenzanalytischen Parameter, welche in der vorliegenden Studie zur Analyse der HRV herangezogen wurden, ist in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tab. 2** Übersicht frequenzanalytische Parameter

<b>Parameter</b>	<b>Einheit</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Frequenzbereich</b>	<b>Einflussfaktoren</b>
<b>VLF (Very low frequency)</b>	ms <sup>2</sup>	Leistung im sehr niedrigen Frequenzband	≤ 0,04 Hz	Parasympathikus und Sympathikus
<b>LF (Low frequency)</b>	ms <sup>2</sup>	Leistungen im niedrigen Frequenzbereich	0,04 – 0,15 Hz	Parasympathikus und Sympathikus, Baroreflex, Geschlecht, Alter
<b>HF (High frequency)</b>	ms <sup>2</sup>	Leistung im hohen Frequenzbereich	0,15 – 0,4 Hz	Respiratorische Sinusarrhythmie, Parasympathikus, Geschlecht, Alter
<b>LF/HF (Ratio between Low frequency and High frequency)</b>	-	Verhältnis des Niedrigfrequenzbandes zum Hochfrequenzband	-	Sympathiko-vagales Gleichgewicht, Geschlecht, Alter
<b>Total Power</b>	ms <sup>2</sup>	Varianz über alle NN-Intervalle	≈≤ 0,04 Hz	Parasympathikus und Sympathikus, Geschlecht, Alter

*Auflistung und Definition analysierter frequenzanalytischer Parameter, deren Einheit und möglicher Einflussfaktoren auf die verschiedenen Frequenzbereiche (Malik et al., 1996; Zhang et al., 2002; Ullrich, 2004; Li et al., 2019).*

Für die Datenanalyse wurde ein artefaktarmer Bereich der Aufzeichnung der NN-Intervalle ausgewählt (Sammito et al., 2016). Da es zudem für die Vergleichbarkeit der Analyseparameter von Bedeutung ist, Messaufzeichnungen gleicher Länge auszuwerten,

wurde die Analyse auf 50 aufeinander folgende Herzschläge begrenzt (Malik et al., 1996). Um überdies eine korrekte Berechnung der HRV-Parameter zu gewährleisten, wurden Extrasystolen und grobe Artefakte manuell gesichtet und für die Datenauswertung ausgeschlossen.

#### *5.4.1.2 Sudomotorische autonome Funktion: Sympathetic Skin Response (SSR)*

##### Physiologische Prinzipien der Funktionsmessung

Als SSR wird die Änderung des elektrischen Hautleitwertes infolge einer Sympathikusaktivierung bezeichnet, dessen Messung eine Bewertung der sudomotorischen, sympathisch-cholinergen Funktion ermöglicht (Vetrugno et al., 2003). In dieser elektrophysiologischen Untersuchung wird das von den ekkrinen Schweißdrüsen der Haut erzeugte elektrische Potential gemessen (Ke et al., 2017). Der Potentialänderung liegt ein polysynaptischer Reflexbogen zugrunde, welcher die Aktivierung sudomotorischer sympathischer Efferenzfasern beinhaltet (Elie und Guiheneuc, 1990).

In vorliegender Studie wurden zwei Elektroden an dem Mittel- und Ringfinger der nicht-dominanten Hand des Patienten befestigt. Zwischen den Elektroden wurde eine niedrige elektrische Spannung (ca. 0.5 V) angelegt, um den elektrischen Hautleitwert abzuleiten (Mück-Weymann, 2000). Durch den aus der Schweißdrüsenproduktion resultierenden Anstieg der Hautfeuchtigkeit, erhöht sich auch die elektrische Hautleitfähigkeit. Es liegt ein linearer Zusammenhang zwischen elektrischem Hautleitwert und Schweißdrüsenaktivität vor (Darrow, 1964). Der SSR lässt sich unter anderen durch mechanische, elektrische oder akustische Stimuli induzieren. Ein effektiver und in der klinischen SSR-Messung verbreiteter Stimulus ist die tiefe Inspiration, wie sie auch in der vorliegenden Studie Anwendung fand (Shahani et al., 1984).

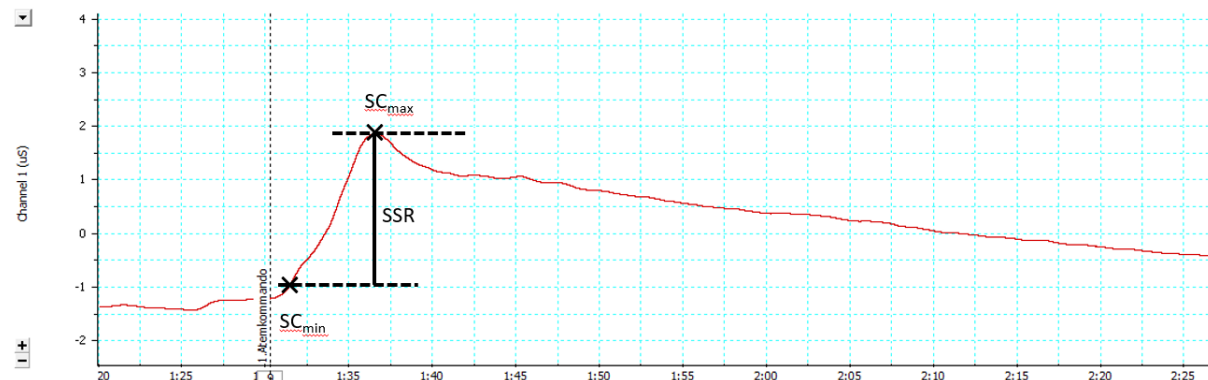
##### Messung und Auswertung

Zur Messung der elektrischen Hautleitfähigkeit wurde der dritte Messteil der autonomen Funktionsmessung „Ruheatmung mit Atemkommando nach 1. und 3. Minute“ ausgewertet (Abb. 7), in welchem der Patient dazu angewiesen wurde, zweimalig (nach der ersten und dritten Minute des dritten Messteiles) aus einer Ruheatmung heraus tief zu inspirieren. Im Rahmen der SSR Messung kehrt unter physiologischen Bedingungen die durch die jeweilige Inspiration ausgelöste Änderung des Hautleitwertes (SSR) auf den anfänglichen Basalwert bis zum Erreichen des nächsten Atemkommandos zurück. Vor der eigentlichen Messung fanden eine Messsystem-Kalibrierung und ein Nullabgleich statt.

Der Nullabgleich wurde erneut durchgeführt, sobald die beiden Messelektroden an den Fingern befestigt wurden. Es wurden als Verlaufswerte die absoluten Hautleitwerte [ $\mu\text{S}$ ] zu Beginn der Messung, zwischen den einzelnen Messteilen und am Ende der gesamten Messung notiert.

Als Skin Conductance Level (SCL) wird die tonische Komponente des elektrischen Hautleitwertes bezeichnet, wohingegen der SSR die für die Interpretation der Messung relevante schnelle phasische Komponente darstellt, welche als durch einen Stimulus ausgelöste sympathische neuronale Aktivität verstanden werden kann (Braithwaite et al., 2013). Um diese schnelle phasische Änderung (SSR) zu berechnen, wurden die Werte für den elektrischen Hautleitwert (Skin Conductance, SC) nach tiefem Inspirations-Stimulus im dritten Messteil der autonomen Funktionsmessung „Ruheatmung mit Atemkommando nach 1. und 3. Minute“ analysiert. Hierfür wurden der Minimal- ( $\text{SC}_{\min}$ ) und Maximalwert ( $\text{SC}_{\max}$ ) des elektrischen Hautleitwertes herangezogen (Abb. 9).

**Abb. 9** Sympathetic Skin Response-Auswertung



*Zur Auswertung des SSR wurden Minimum und Maximum des Hautleitwertes nach tiefer Inspiration (Atemkommando im dritten Messteil) verrechnet. (Abbildung: Beispielmessung, Screenshot generiert mit Chart® 5 für Windows [ADInstruments, Castle Hill, Australien] und schwarze Beschriftungen durch Paulin Ohle)*

Die Kalkulation des SSR erfolgte wie in der im Folgenden aufgeführten Formel dargestellt, wobei das SCL dem Wert für  $\text{SC}_{\min}$  entspricht (Mück-Weymann, 2000; Penzlin, 2016):



<b>SSR [<math>\mu</math>S] = <math>SC_{\max}' - SC_{\min}'</math></b>	
$SC_{\max}' = SC_{\max} + SCL_{\text{Basis}}$	$SC_{\min}' = SC_{\min} + SCL_{\text{Basis}}$

Der basale Hautleitwert ( $SCL_{\text{Basis}}$  in  $\mu$ S) entspricht hierbei dem Mittelwert der vier notierten elektrischen Basishautleitwerte [ $\mu$ S] („Nullwerte“) zu Beginn jeder Messphase und am Ende der letzten Messphase der autonomen Funktionsmessung.

#### 5.4.1.3 Vasomotorische autonome Funktion: Photoplethysmographie (PPG)

##### Physiologische Prinzipien der Funktionsmessung

Die in der vorliegenden Studie angewendete Photoplethysmographie (PPG) ermöglicht die nicht-invasive Beurteilung der vasomotorischen autonomen Funktion (Hertzman und Roth, 1942). Der Plethysmograph nutzt einen Infrarot-photoelektrischen Sensor, um Veränderungen im Blutfluss der Haut quantitativ zu erfassen (Elgendi, 2012; ADInstruments, o. J.). Er besteht aus einer Fotodiode, welche Licht mit einer Wellenlänge von 950nm emittiert, und einem Photodetektor (Avolio, 2002; ADInstruments, o. J.). Licht wird in das Gewebe eingestrahlt und zu unterschiedlichen Anteilen reflektiert, absorbiert oder gestreut, wobei die reflektierten Anteile von der im Sensor enthaltenen Photozelle erfasst werden (Mück-Weymann, 2000). Auf die Lichtintensität einflussnehmende Faktoren stellen hierbei der Hämoglobingehalt des Blutes, Temperaturschwankungen und die Erweiterung des Gefäß- und Gewebevolument zwischen Lichtquelle und Photosensor dar (Jespersen und Pedersen, 1986). Der Photodetektor verarbeitet indirekt die Dichte des Hämoglobins der im Weg des Lichts befindlichen Erythrozyten (Jespersen und Pedersen, 1986). Zudem unterliegt der periphere Blutfluss, durch die Fülle an alpha-adrenergen Rezeptoren in der Vaskulatur der Finger, der Regulation durch die Sympathikus-Aktivität (Jespersen und Pedersen, 1986). Die tiefe Inspiration im Rahmen der Funktionsmessung dient als ein Stimulus für den Sympathikus und führt somit zur messbaren Veränderung des Blutflusses in den Fingern (Humm, 2010). Unter physiologischen Bedingungen lässt sich eine durch die tiefe Inspiration induzierte schnelle Vasokonstriktion mit anschließender Redilatation erfassen (Mück-Weymann, 2000). Die Sensoranbringung am Finger ermöglicht ein qualitativ hochwertiges Signal, da an dieser Stelle das Licht vom neben dem Gewebe befindlichen Knochen reflektiert werden kann (Hertzman und Roth, 1942; ADInstruments, o. J.).

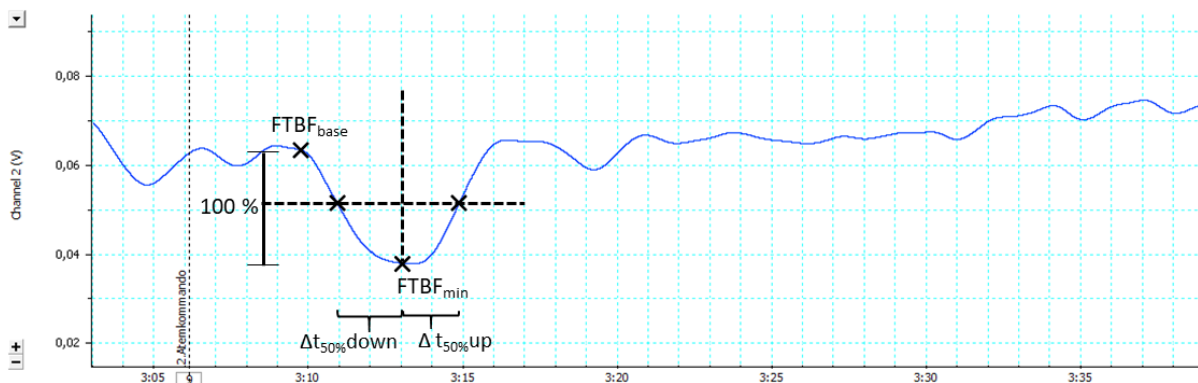
##### Messung und Auswertung

Zur Messung der Blutflussveränderungen als Maß der vasomotorischen autonomen Funktion

wurde der dritte Messteil der autonomen Funktionsmessung ausgewertet (Abb. 7), in welchem der Patient zu einer zweimaligen tiefen Inspiration (nach der ersten und dritten Minute der Messphase) aus der Ruheatmung heraus angeleitet wurde.

Als quantitative Parameter zur Beschreibung der Gefäßantwort auf tiefe Inspiration (Inspiratory Gasp Response, IGR) dient die erfasste Dauer [sec] bis zum Erreichen von 50% der vasokonstriktorischen Gefäßantwort ( $\Delta t_{50\%down}$ ). Zudem wurde die Dauer [sec] bis zum Erreichen von 50% der Redilatation ausgewertet ( $\Delta t_{50\%up}$ ) (Abb. 10). (Mück-Weymann, 2000)

**Abb. 10** Photoplethysmographie - Auswertung



Zur Auswertung der PPG wurden der Blutfluss in der Fingerspitze zu Baseline ( $FTBF_{base}$ ) und zum Minimum nach tiefer Inspiration ( $FTBF_{min}$ ) markiert. Das Absinken der Kurve nach tiefer Inspiration stellt die Vasokonstriktion dar, der darauffolgende Anstieg die Vasodilatation. (Abbildung: Beispielmessung, Screenshot generiert mit Chart® 5 für Windows [ADInstruments, Castle Hill, Australien] und schwarze Beschriftungen durch Paulin Ohle)

Der daraus abgeleitete Zeitquotient berechnet sich als Quotient der beiden Messgrößen  $\Delta t_{50\%down}$  und  $\Delta t_{50\%up}$ . Er gibt damit das Verhältnis zwischen Vasokonstriktions- und Redilatationsphase an und wird wie folgt berechnet (Mück-Weymann, 2000):

$$\text{Zeitquotient} = \frac{\Delta t_{50\%up}}{\Delta t_{50\%down}}$$

Die durch den Sympathikus vermittelte Vasokonstriktion als Reaktion auf den Inspirations-Stimulus wird auch als vasokonstriktorische Antwort (vasoconstrictory response, VCR) [%] bezeichnet. (Baron und Maier, 1996) Sie berechnet sich aus den Blutflüssen in der

Fingerspitze (Fingertip Blood Flow, FTBF) zu Beginn ( $FTBF_{base}$  [V]) und am Ende ( $FTBF_{min}$  [V]) der vasokonstriktorisches Phase nach tiefer Inspiration, welche als Indikator für sympathische neuronale Funktion betrachtet wird (Tanaka et al., 2008). Die VCR [%] wird wie folgt berechnet (Penzlin, 2016):

$$VCR [\%] = (FTBF_{Base} - FTBF_{min}) / FTBF_{Base} \times 100$$

#### 5.4.2 Symptomschwere und funktionelle Beeinträchtigung

In der vorliegenden Studie wurden klinische Symptome und Defizite mithilfe validierter Skalen erfasst. Die Ausprägung der autonomen Symptome wurde mittels des Survey of Autonomic Symptoms (SAS) erfasst (Tab. 5, Anhang I). Die modified Rankin Scale (mRS) wurde zur Erfassung der funktionellen Beeinträchtigung und die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) zur Erfassung schlaganfallbezogener neurologischer Defizite eingesetzt (Tab. 3 und 4, Anhang I). Beide Beurteilungsskalen finden breite Anwendung in der standardmäßigen Überwachung von Schlaganfallpatienten (Jeyaseelan et al., 2015; Ringleb und Veltkamp, 2015).

##### 5.4.2.1 Autonomes Outcome: Survey of Autonomic Symptoms (SAS)

Der SAS ist ein 2011 von Zilliox et al. entwickelter Fragebogen, welcher ursprünglich zur Früherkennung autonomer Neuropathien bei Patienten mit Diabetes mellitus erstellt wurde (Zilliox et al., 2011; Jost et al., 2012). Jost et al. übersetzten ihn in die deutsche Sprache (Jost et al., 2012). Diese Version wurde in der vorliegenden Studie angewendet.

Der Fragebogen erfasst zugleich das Vorhandensein wie auch den Schweregrad von Symptomen, die aus einer Störung des autonomen Nervensystems resultieren, wie sie z.B. bei autonomen Neuropathien auftreten können (Zilliox et al., 2011). Der SAS besteht aus elf Symptomabfragen für Frauen und einer zwölften für Männer (hier erfolgt die zusätzliche Frage nach einer erektilen Dysfunktion). Die Fragen beziehen sich auf die folgenden autonomen Symptombereiche, geordnet nach der abgefragten Reihenfolge im Fragebogen: orthostatisch, sudomotorisch, vasomotorisch, gastrointestinal, urologisch und (zusätzlich bei Männern) sexuell (Zilliox et al., 2011).

Gibt ein Patient eines der abgefragten Symptome als in den letzten sechs Monaten vorliegend an, so wird im Anschluss der Schweregrad mittels einer Skala von eins bis fünf erfragt, wobei Stufe eins für „überhaupt nicht störend“ und Stufe fünf für „stark störend“ steht

(Jost et al., 2012). Zur Auswertung des SAS wird der Gesamtwert der Symptomauswirkungen (Total Impact Score, TIS) herangezogen (Zilliox et al., 2011). Die Ergebnisinterpretation des SAS ist dabei von Alter, Geschlecht und Body Mass Index (BMI) unabhängig (Zilliox et al., 2011). In der vorliegenden Studie wurde der SAS zu Baseline und ein zweites Mal telefonisch zum Follow-Up nach drei Monaten erhoben, wobei sich die letztere Befragung auf den Zeitraum seit dem Tag ab der letzten HRV-Biofeedbackanwendung bezog.

#### *5.4.2.2 Funktionelles Outcome: modified Rankin Scale (mRS)*

Die mRS dient dem Einschätzen der funktionellen Beeinträchtigung nach einem Schlaganfall und wurde erstmals 1957 von Dr. John Rankin eingeführt (Rankin, 1957). Diese Skala wurde von der UK-TIA Study Group zu einer sechsstufigen Skala modifiziert, indem der Grad Null ergänzt und die Definitionen für andere Grade umformuliert und erweitert wurden (UK-TIA Study Group, 1988; van Swieten et al., 1988). Sie wurde 1999 von Berger et al. in eine deutschsprachige Version übersetzt (Berger et al., 1999).

Die mRS misst die Gesamtunabhängigkeit im Alltag der Schlaganfallpatienten auch in Bezugnahme auf mögliche bereits vor dem Schlaganfall bestehende Lebensstil-Einschränkungen, und ermöglicht so einen Vergleich der Patienten und ihrer unterschiedlichen neurologischen Defizite (van Swieten et al., 1988). Es wird beispielsweise die Fähigkeit erfragt, ob der Patient noch selbstständig gehen könne, ob er auf Hilfe im Alltag angewiesen sei oder eine Bettlägerigkeit bestehe. In der vorliegenden Dissertation wurde die siebenstufige Version der mRS angewendet, wie sie auch in der Klinik genutzt wird (sie enthält einen Grad Sechs, sodass eine Einteilung der Betroffenheit von vollständiger Symptomfreiheit (Grad 0) bis hin zum Tod (Grad 6) möglich ist) (Schroth, 2013). Die mRS wurde zu Baseline, sowie zum telefonischen Follow-Up nach drei Monaten erhoben, um Pilotdaten für eine Folgeuntersuchung zu generieren, in der ein möglicher zusätzlicher Effekt der Studienintervention auf die durch standardisierte rehabilitative Maßnahmen unterstützte funktionelle und somit erwartbare Rekonvaleszenz nach Schlaganfall untersucht werden soll.

#### *5.4.2.3 Neurologisches Outcome: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)*

Die Erhebung der NIHSS dient der Messung schlaganfallbezogener neurologischer Defizite und wurde erstmals in ihrer Originalversion 1989 von Brott et al. als neurologische Schlaganfall-Skala eingeführt. (Brott et al., 1989) Sie wurde durch das National Institute of Neurologic Disorders and Stroke modifiziert, in welcher Form sie auch in vorliegender Studie

Anwendung fand (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2003). Eine Übersetzung in die deutsche Sprache erfolgte 1999 durch Berger et al. (Berger et al., 1999).

Die NIHSS beurteilt die Schwere neurologischer Defizite durch eine standardisierte körperliche Untersuchung. Diese beinhaltet Items, die jeweils eine neurologische Funktion beurteilen, wie z.B. Motorik der Arme und Beine, Okulomotorik oder Sprache. Jedes Item wird dabei auf einer Skala von null bis zwei, null bis drei oder null bis vier bewertet, wobei der Wert Null jeweils die uneingeschränkte Funktionstüchtigkeit anzeigt. Je höher der NIHSS Gesamtscore, desto schwerer sind die neurologischen Defizite. Der maximal erreichbare Gesamtwert von 42 Punkten entspricht einer schwersten neurologischen Beeinträchtigung nach Schlaganfall. (Kwah und Diong, 2014) Die NIHSS wurde im Rahmen der Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline erhoben.

### *5.5 Studienintervention: Herzratenvariabilitätsgestütztes Biofeedback*

Die Patienten der Fallgruppe erhielten an drei aufeinanderfolgenden Tagen beginnend zu Baseline drei Mal täglich ein HRV-Biofeedbacktraining. Jede Trainingseinheit dauerte zehn Minuten. Hierfür wurde das Stress Pilot Biofeedback System verwendet, das sich aus einer Software (Stress Pilot Manager®, BITsoft Health Systems GmbH, Bitburg, Germany) und einer Hardware (Biocomfort Diagnostics GmbH & Co. KG, Neuhausen) zusammensetzt.

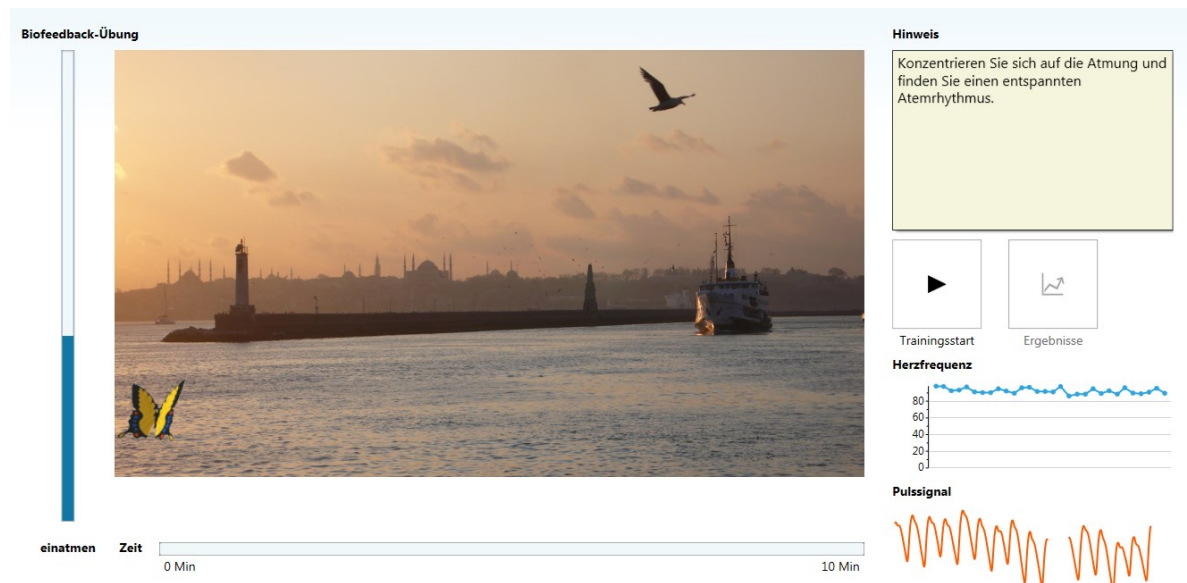
Die Hardware besteht aus einem Ohrclip, welcher mittels Pulswellenanalyse durch einen integrierten Infrarotsensor die Herzfrequenz misst, und einem daran angeschlossenen Test- und Trainingsgerät (Stress Pilot®, BITsoft Health Systems GmbH, Bitburg, Germany) (Biocomfort Diagnostics GmbH & Co. KG, 2009). Der Ohrclip wurde bei allen Patienten am linken Ohr befestigt. Die Hardware ist mittels eines USB-Anschlusses mit dem Studienlaptop (Lenovo E50-70®, Lenovo, Hongkong, China) verbunden, auf welchem das beschriebene Stress Pilot Software-Paket installiert ist.

Die verwendete Software wurde zur Durchführung des HRV-Biofeedbacktrainings bei allen Patienten gleichsam eingestellt: Die Trainingsdauer betrug zehn Minuten und die Atemanweisungen erfolgten mittels des dargestellten auf- und absteigenden Atembalkens, welcher zu einer Atemfrequenz von sechs Atemzügen pro Minute anleitete. Das Trainingslevel/ bzw. der vorgegebene Ziel-Rhythmisierungsgrad wurde auf „Mittel“ eingestellt. Als Ansicht wurde die vorgegebene Einstellung („Landschaft sechs“) verwendet. Zur Echtzeitvisualisierung der HRV wurde einer mit den HRV-Fluktuationen auf- und absteigender Schmetterling ausgewählt. Die Hintergrundmusik war aktiviert (Morning.mp3).

Auf dem Studienlaptop wurden dem Patienten die gemessene Herzfrequenz, das Pulssignal, sowie die zu befolgenden Atemanweisungen visualisiert.

Die Visualisierung der HRV im Rahmen des Biofeedbacktherapieverfahren ist in Abbildung 11 illustriert.

**Abb. 11** Screenshot HRV-Biofeedbacktraining



*Der Patient erhält durch den Schmetterling ein direktes Feedback über den erreichten Rhythmisierungsgrad. Rechts: Visualisierung der eigenen Herzfrequenz und des Pulssignales, links: Atembalken mit vorgegebener Atemfrequenz von 6/min. (Abbildung: Beispielmessung, Screenshot generiert mit Stress Pilot Manager® [BITsoft Health Systems GmbH, Bitburg, Germany] durch Paulin Ohle)*

Der Ohrclip misst die Herzfrequenz des Patienten, aus welcher die Stress Pilot Software die HRV kalkuliert. Indem der Patient der metronomischen Atemanweisung folgt, steigert er seine HRV und der abgebildete Schmetterling visualisiert durch den Anstieg seiner Flugkurve die Zunahme der HRV; das Biofeedback gilt als erfolgreich (Biocomfort Diagnostics GmbH & Co. KG, 2011). Etwaige auftretende Nebenwirkungen des HRV-Biofeedbacks wurden unmittelbar nach jeder Trainingseinheit erfragt und bei Auftreten notiert (siehe Kapitel 6.5).

## 5.6 Statistische Analyse

Sämtliche statistische Kalkulationen wurden mithilfe der Software STATA (Version 12.1,

StataCorp., College Station, TX) durchgeführt. Der parasympathisch determinierte HRV-Parameter SDNN unter Taktatmung war der primäre Endpunkt dieser Studie. Weitere Outcomes umfassten die HRV-Parameter RMSSD, CVNN, AHR, VLF, LF, HF, LF/HF, Total Power, sowie vasomotorische Funktionsparameter (Zeitquotient,  $\Delta t50\%down$ ,  $\Delta t50\%up$ , VCR), den sudomotorischen Funktionsparameter (SSR), den die autonome Symptomatik abbildenden Parameter (TIS), sowie den das funktionelle Outcome abbildenden Score (mRS). Auf eine Fallzahlplanung wurde angesichts des explorativen Pilotcharakters der Studie verzichtet. Baseline- und Outcomeparameter wurden bei Normalverteilung und Intervall- bzw. Rationalskalenniveau als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, bei Ordinalskalenniveau bzw. schiefer Verteilung als Median und Interquartilsabstand aufgeführt. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels dem Shapiro-Wilk-Test. Gruppenunterschiede demographischer sowie klinischer Daten wurden mithilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben, des Chi-Quadrat-Tests, des exakten Tests nach Fisher und des Wilcoxon-Rangsummentests untersucht. Die Werte der klinischen Skalen SAS und mRS wurden innerhalb einer Gruppe zwischen den Zeitpunkten „Baseline“ und „Follow-Up“ mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests untersucht. Die einzelnen Symptomitems des SAS-Fragebogens wurden zwischen den Zeitpunkten „Baseline“ und „Follow-Up“ innerhalb einer Gruppe mittels McNemar's Chi-Quadrat-Tests untersucht. Die erfassten Parameter der HRV, sowie der sudomotorischen und vasomotorischen Funktion, wurden innerhalb einer Gruppe hinsichtlich Unterschieden zwischen den Zeitpunkten „Baseline“ und „post-Intervention“ mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests untersucht. Die graphische Darstellung der zentralen Tendenzen des primären Endpunktes der Studie, sowie der beiden HRV-Parameter CVNN und RMSSD erfolgte anhand von Box-Whisker-Plots. Das geforderte Signifikanzniveau betrug  $p < 0,05$ .

Für die Baselinecharakteristika und die autonomen Funktionsmessungen lag ein vollständiger Datensatz vor, so dass eine Imputation fehlender Daten hier nicht erforderlich war. Für das 3-Monats Follow-Up hinsichtlich der mRS und des SAS wurden ausschließlich vorliegende Daten im Sinne eines paarweisen Ausschlusses berücksichtigt.

## **6. Ergebnisse**

### *6.1 Demographische Daten und Baseline-Charakteristika*

In die vorliegende Studie wurden 48 auf der Stroke Unit des Universitätsklinikum Carl Gustav Carus stationär behandelte eurokaukasische Patienten mit akutem ischämischen

Schlaganfall innerhalb eines Zeitrahmens von 72 Stunden nach Symptomeinsatz eingeschlossen (29 männlich, Alter 69 [18.0] Median [Interquartilsabstand]).

Die HRV-Biofeedbackgruppe und die Kontrollgruppe waren hinsichtlich der demographischen Charakteristika balanciert und zeigten keine Unterschiede in Hinblick auf kardiovaskuläre Basisdaten, kardiovaskuläres Risikoprofil, Schlaganfallätiologie und Vormedikation. Hinsichtlich der klinischen Schlaganfallschwere (neurologische Defizite und funktionelle Beeinträchtigung) sowie der Schwere bestehender autonomer Symptome fanden sich ebenfalls keine Baselineunterschiede. Die Baselinecharakteristika sind im Detail im Folgenden aufgeführt und in Übersicht in Tabelle 6, Anhang II dargestellt.

### Demographie

Die demographischen Daten unterschieden sich nicht zwischen den beiden Prüfgruppen. Sämtliche Studienteilnehmer waren eurokaukasisch. Der Anteil weiblicher Teilnehmerinnen lag in der Biofeedbackgruppe bei 9 Patientinnen (37.5%) und in der Sham-Biofeedbackgruppe bei 10 Patientinnen (41.7%) ( $p=0.768$ ). Der Altersmedian der Patienten lag in der HRV-Biofeedbackgruppe bei 66 [19.5] Jahren (Median [Interquartilsabstand]) und in der Sham-Biofeedbackgruppe bei 69.5 [17.5] Jahren ( $p=0.364$ ). Die Körpergröße betrug in der HRV-Biofeedbackgruppe  $173.3 \pm 9.6$  cm (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) und in der Sham-Biofeedbackgruppe  $171.4 \pm 9.6$  cm ( $p=0.492$ ). Das Körpergewicht lag in der HRV-Biofeedbackgruppe bei  $82 \pm 14$  kg und in der Sham-Biofeedbackgruppe bei  $78 \pm 14$ kg ( $p=0.367$ ). Der errechnete BMI betrug in der HRV-Biofeedbackgruppe  $26.5 [6.4]$  kg/m<sup>2</sup> und in der Sham-Biofeedbackgruppe  $27.4 [4.3]$  kg/m<sup>2</sup> ( $p=0.959$ ).

### Kardiovaskuläre Basisdaten

Die kardiovaskulären Basisdaten unterschieden sich nicht zwischen den beiden Prüfgruppen. Die Herzfrequenz lag in der HRV-Biofeedbackgruppe bei  $79.2 \pm 15.0$  1/min und in der Sham-Biofeedbackgruppe bei  $73.3 \pm 10.2$  1/min ( $p=0.119$ ). Der systolische Blutdruck betrug in der HRV-Biofeedbackgruppe  $132.3 \pm 15.8$  mmHg und in der Sham-Biofeedbackgruppe  $139.0 \pm 17.0$  mmHg ( $p=0.157$ ). Der diastolische Blutdruck lag in der Biofeedbackgruppe bei  $71.1 \pm 10.7$  mmHg, in der Sham-Biofeedbackgruppe bei  $72.7 \pm 10.4$  mmHg ( $p=0.615$ ).

### Schlaganfallätiologie

Die Gesamtaufteilung auf die einzelnen Ätiologien der ischämischen Schlaganfälle unterschied sich in beiden Gruppen nicht voneinander ( $p=0.205$ ). In beiden Gruppen hatten 7 Patienten (29%) einen Schlaganfall im vorderen rechten Stromgebiet ( $p=1.0$ ), sowie 7



Patienten (29%) einen Schlaganfall im vorderen linken Stromgebiet ( $p=1.0$ ) und jeweils 10 Patienten (42%) einen Schlaganfall im hinteren Stromgebiet ( $p=1.0$ ). In der HRV-Biofeedbackgruppe erlitten 4 Patienten (17%) einen juvenilen Schlaganfall, in der Sham-Biofeedbackgruppe waren es 2 Patienten (8%) ( $p=0.666$ ).

#### Kardiovaskuläres Risikoprofil

Das kardiovaskuläre Risikoprofil zeigte eine balancierte Verteilung zwischen den beiden Prüfgruppen. Sowohl in der HRV-Biofeedbackgruppe als auch in der Sham-Biofeedbackgruppe lag die Anzahl der aktiven Raucher bei 6 Patienten (25%) ( $p=1.0$ ). In der HRV-Biofeedbackgruppe gaben 7 Patienten (29%) einen täglichen Alkoholkonsum an, in der Sham-Biofeedbackgruppe gaben dies 3 Patienten (13%) an ( $p=0.286$ ). Die häufigsten Grunderkrankungen waren arterieller Hypertonus (16 Patienten in der HRV-Biofeedbackgruppe versus (vs.) 17 Patienten in der Sham-Biofeedbackgruppe,  $p=0.755$ ), Fettstoffwechselstörungen (6 Patienten in der HRV-Biofeedbackgruppe vs. 7 Patienten in der Sham-Biofeedbackgruppe,  $p=0.745$ ) und Diabetes mellitus Typ 2 (3 Patienten in der HRV-Biofeedbackgruppe vs. 8 Patienten in der Sham-Biofeedbackgruppe,  $p=0.168$ ).

#### Vormedikation

Die beiden Prüfgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer Vormedikation. In der HRV-Biofeedbackgruppe nahmen 4 Patienten (17%) und in der Sham-Biofeedbackgruppe 7 Patienten (29%) Antidiabetika ein ( $p=0.494$ ). Weiterhin nahmen 15 Patienten (63%) in der HRV-Biofeedbackgruppe Antihypertensiva ein, in der Sham-Biofeedbackgruppe 14 Patienten (58%) ( $p=0.768$ ). In der HRV-Biofeedbackgruppe nahmen 5 Patienten (21%) einen Beta-Blocker ein, in der Sham-Biofeedbackgruppe waren es 7 Patienten (29%) ( $p=0.740$ ). Einen Lipidsenker nahmen 6 Patienten (25%) in der HRV-Biofeedbackgruppe und 5 Patienten (21%) in der Sham-Biofeedbackgruppe ein ( $p=1.000$ ).

#### Schlaganfallbezogene Defizite und Symptome

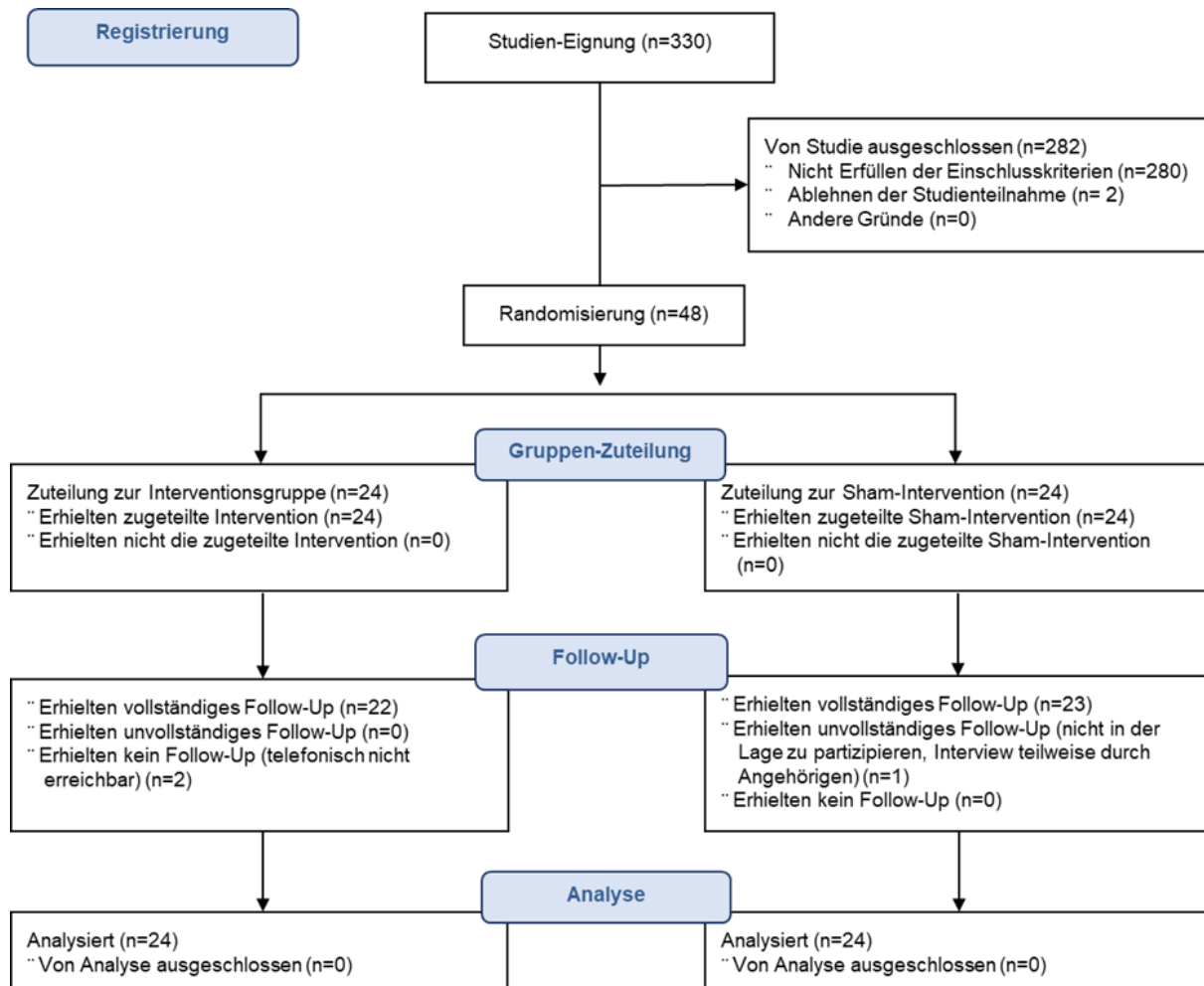
Die beiden Prüfgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer schlaganfallbezogenen Defizite (NIHSS: 1.5 [2.0] HRV-Biofeedbackgruppe vs. 2.0 [4.0] Sham-Biofeedbackgruppe,  $p=0.967$ ), funktionellen Beeinträchtigung (mRS: 2.0 [1.0] HRV-Biofeedbackgruppe vs. 2.0 [2.0] Sham-Biofeedbackgruppe,  $p=0.692$ ), und Schwere autonomer Symptome (TIS: 7.5 [7.0] HRV-Biofeedbackgruppe vs. 5.5 [7.5] Sham-Biofeedbackgruppe,  $p=0.426$ ).

#### *6.2 Rekrutierung und fehlende Daten*

Die gesamte Prüfpopulation wurde in die statistische Analyse einbezogen, wovon 24 (14

männlich, 10 weiblich) in der Sham-Biofeedbackgruppe (Kontrollgruppe) und 24 (15 männlich, 9 weiblich) in der HRV-Biofeedbackgruppe (Fallgruppe) eingeteilt waren. Die Prozessergebnisse der einzelnen Studienphasen der vorliegenden randomisierten kontrollierten Studie ist entsprechend der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Richtlinien als Flussdiagramm in Abbildung 12 dargestellt.

**Abb. 12** Flussdiagramm Studienablauf



Das Flussdiagramm zeigt den Fortschritt durch die Studienphasen der parallel durchgeführten, randomisierten und kontrollierten Pilotstudie, entsprechend der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT), aus dem Englischen adaptiert von Moher et al. (Moher et al., 2001).

Insgesamt liegen weniger als 0.1 % fehlende Daten vor, die dadurch entstanden, dass drei Patienten nicht zum telefonischen Follow-Up erreicht wurden („Lost to follow-up“). Die fehlenden Daten belaufen sich auf zwei nicht erfolgte Follow-Ups (fehlend: 2x SAS und 2x

mRS) in der HRV-Biofeedbackgruppe, sowie einen nicht ausgefüllten SAS-Fragebogen eines Follow-Ups in der Sham-Biofeedbackgruppe (fehlend: 1x SAS). Für die Baselinecharakteristika und die autonomen Funktionsmessungen lag jeweils ein vollständiger Datensatz vor.

### 6.3 Autonome Funktionsmessungen

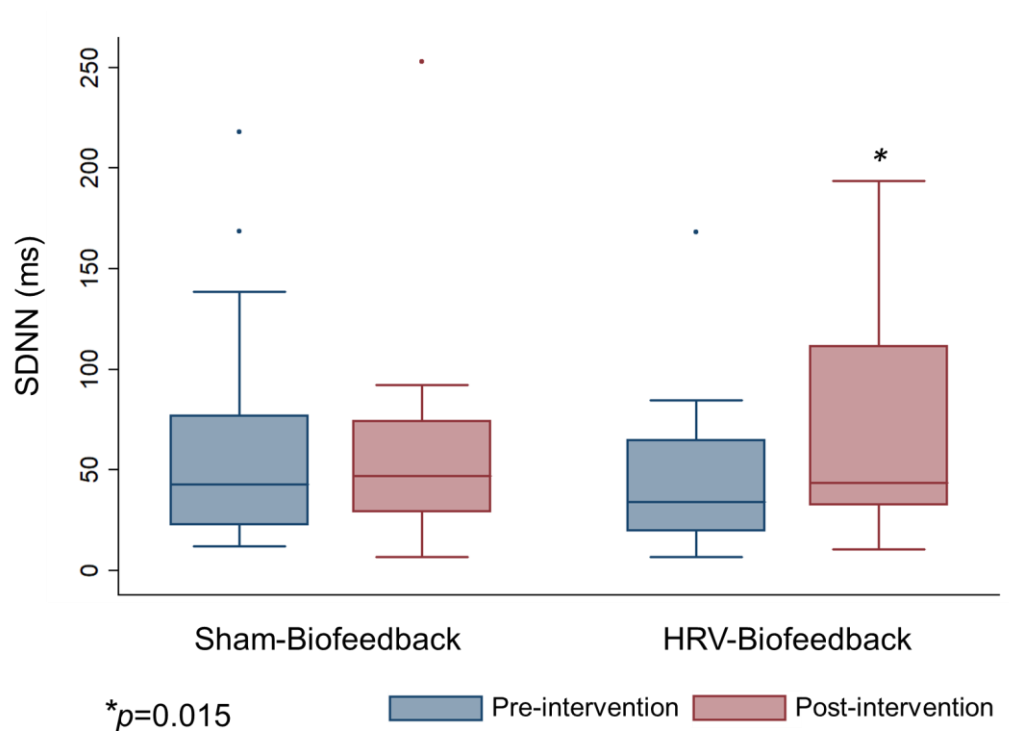
HRV-Biofeedback führte zu einer Verbesserung der kardialen autonomen Funktion, nicht aber der sympathischen vasomotorischen und sudomotorischen Funktion. Die Ergebnisse sind im Detail in den folgenden Kapiteln dargestellt.

#### 6.3.1 Kardiale autonome Funktion: Herzratenvariabilität (HRV)

##### Zeitanalytische Parameter

HRV-Biofeedback führte zu einer Erhöhung der SDNN unter Taktatmung nach Interventionsende (34.1 [45.0] ms Baseline vs. 43.5 [79.0] ms post-Intervention,  $p=0.015$ ), welche sich in der Sham-Biofeedbackgruppe nicht abzeichnete (42.7 [54.5] ms Baseline vs. 47.2 [45.3] ms post-Intervention,  $p=0.317$ ). Das Ergebnis ist in Abbildung 13 illustriert.

**Abb. 13** Anstieg der als SDNN quantifizierten HRV unter Taktatmung



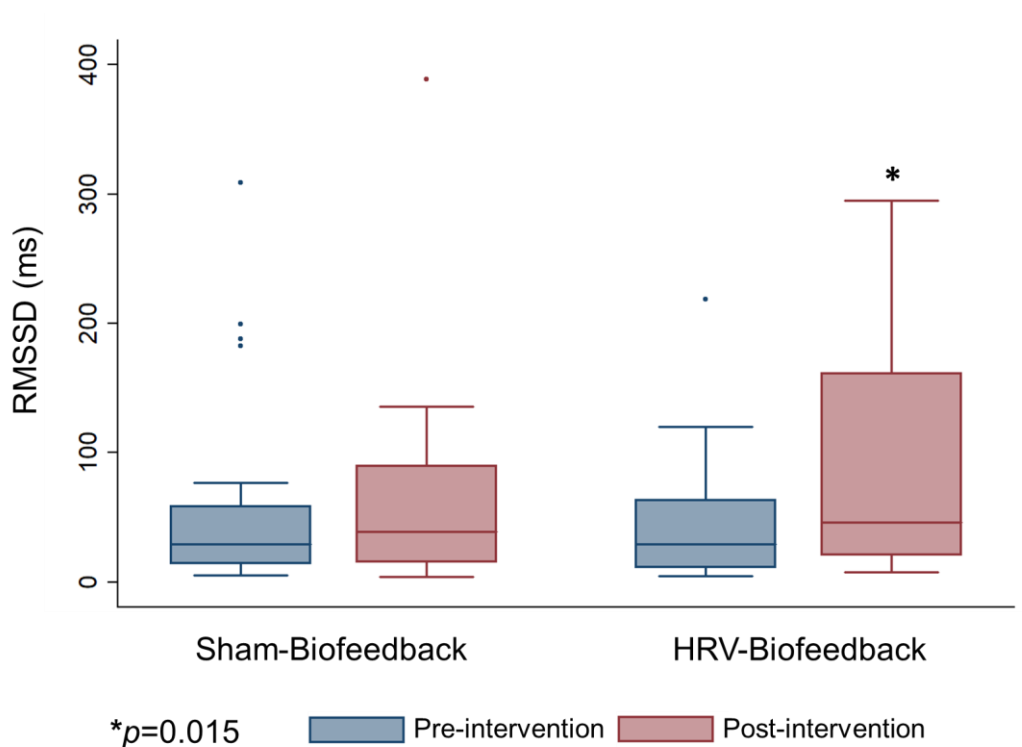
*Darstellung der SDNN unter Taktatmung in der Kontrollgruppe (Sham-Biofeedback) und in der Fallgruppe (HRV-Biofeedback) zu den Zeitpunkten pre-Intervention (Studienbeginn) und post-Intervention (unmittelbar nach Beendigung des HRV-Biofeedbacktrainings). Der dargestellte p-Wert bezieht sich auf den Vergleich des postinterventionellen Messergebnisses im Vergleich zu Baseline. Die Box stellt dem Bereich zwischen 25. und 75. Perzentile dar. Die horizontale Linie entspricht der 50. Perzentile (Median). Die Whisker („Antennen“) entsprechen dem 1.5-Fachen des Interquartilsabstands. Outlier sind als Einzeldatenpunkte dargestellt.*

In der Erfassung unter Ruheatmungsbedingungen blieb die SDNN jedoch unverändert, sowohl in der HRV-Biofeedbackgruppe als auch in der Sham-Biofeedbackgruppe (HRV-Biofeedback: 27.1 [43.5] ms Baseline vs. 40.2 [30.8] ms post-Intervention,  $p = 0.627$ ; Sham-Biofeedback: 25.4 [28.2] ms Baseline vs. 29.5 [33.5] ms post-Intervention,  $p = 0.458$ ).

Die SD of  $\Delta NN$  zeigte sich in der HRV-Biofeedbackgruppe nach Interventionsende im Vergleich zu Baseline unter Taktatmung erhöht (29.3 [52.7] ms Baseline vs. 46.4 [142.1] ms post-Intervention,  $p = 0.013$ ), wohingegen sie unter Ruheatmung unverändert blieb (18.7 [58.3] ms Baseline vs. 34.4 [52.8] ms post-Intervention,  $p = 0.648$ ). In der Sham-Biofeedbackgruppe gab die SD of  $\Delta NN$  direkt nach Interventionsende im Vergleich zu Baseline sowohl unter Ruheatmung (18.0 [35.3] ms Baseline vs. 18.5 [43.7] ms post-Intervention,  $p = 0.648$ ), als auch unter Taktatmung Ruheatmung (29.3 [44.8] ms Baseline vs. 39.0 [75.2] ms post-Intervention,  $p = 0.424$ ) keine Veränderung an. Die Ergebnisse der SD of  $\Delta NN$  Messung sind im Überblick in Tabelle 7, Anhang III dargestellt.

Eine Verbesserung der kardialen autonomen Funktion durch HRV-Biofeedback zeigte sich auch in der Analyse der weiteren zeitanalytischen HRV Parameter. In der HRV-Biofeedbackgruppe zeigte sich die RMSSD unter Taktatmung unmittelbar nach der Intervention erhöht im Vergleich zu Baseline (29.1 [52.2] ms Baseline vs. 46.0 [140.6] ms post-Intervention,  $p = 0.015$ ). In der Sham-Biofeedbackgruppe blieb die RMSSD hingegen unter Taktatmung direkt nach der Intervention im Vergleich zu Baseline unverändert (29.0 [44.3] ms Baseline vs. 38.6 [74.2] ms post-Intervention,  $p = 0.424$ ). Die Zunahme des RMSSD infolge der Studienintervention ist in Abbildung 14 illustriert.

**Abb. 14** Anstieg der als RMSSD quantifizierten HRV unter Taktatmung



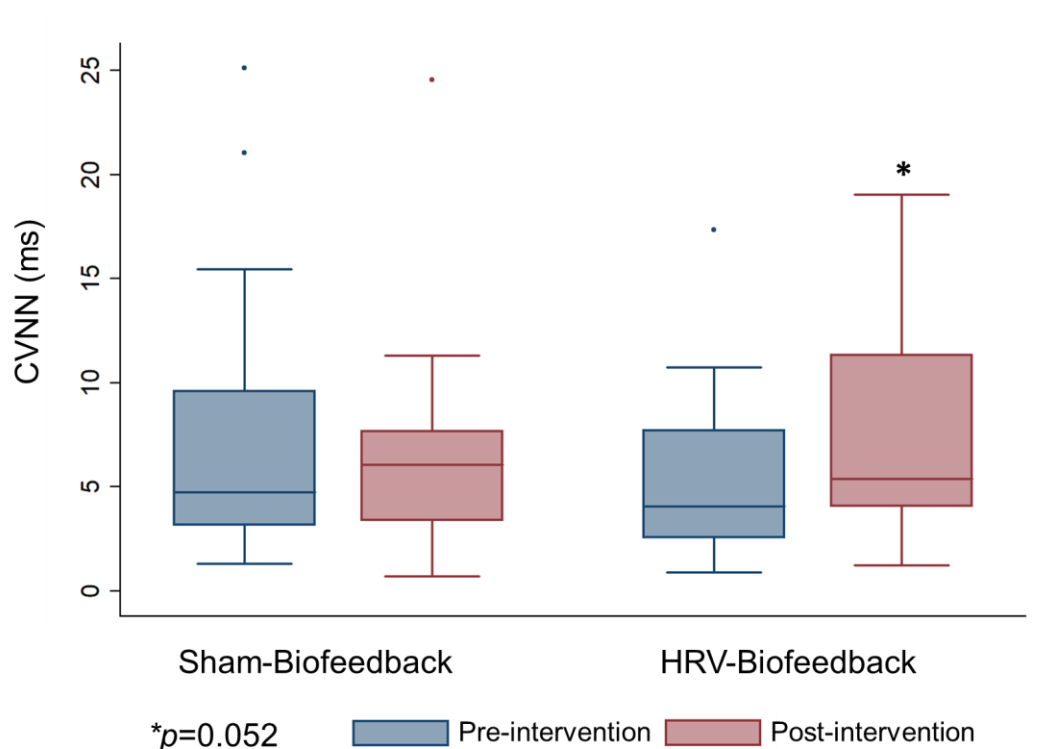
*Darstellung der RMSSD unter Taktatmung zu Studienbeginn (pre-intervention) und nach Abschluss des HRV-Biofeedbacks oder Sham-Biofeedbacks (post-intervention). Der dargestellte p-Wert bezieht sich auf den Vergleich des postinterventionellen Messergebnisses im Vergleich zu Baseline. Die Box stellt dem Bereich zwischen 25. und 75. Perzentile dar. Die horizontale Linie entspricht der 50. Perzentile (Median). Die Whisker („Antennen“) entsprechen dem 1.5-Fachen des Interquartilsabstands. Outlier sind als Einzeldatenpunkte dargestellt.*

Die Erfassung der RMSSD in Ruheatmung erbrachte weder in der HRV-Biofeedbackgruppe (18.6 [57.8] ms Baseline vs. 34.0 [52.2] ms post-Intervention,  $p= 0.648$ ), noch in der Sham-Biofeedbackgruppe eine Veränderung (17.9 [34.9] ms Baseline vs. 24.5 [45.0] ms post-Intervention,  $p= 0.549$ ) Die Ergebnisse der RMSSD Messung sind im Überblick in Tabelle 7, Anhang III dargestellt.

Unter Taktatmung war der CVNN unmittelbar post-Intervention im Vergleich zu Baseline in der HRV-Biofeedbackgruppe tendenziell gestiegen (4.1 [5.1] ms Baseline vs. 5.4 [7.2] ms post-Intervention,  $p= 0.052$ ). Unter Ruheatmung blieb der CVNN in der HRV-Biofeedbackgruppe post-Intervention im Vergleich zu Baseline unverändert (3.7 [4.2] ms Baseline vs. 4.2 [3.5] ms post-Intervention,  $p= 0.648$ ). In der Sham-Biofeedbackgruppe

zeigte sich der CVNN unmittelbar nach Beendigung der Intervention sowohl unter Ruheatmung (3.2 [3.3] ms Baseline vs. 3.6 [3.8] ms post-Intervention,  $p= 0.568$ ), als auch unter Taktatmung (4.7 [6.4] ms Baseline vs. 6.1 [4.3] ms post-Intervention,  $p= 0.648$ ) im Vergleich zu Baseline unverändert. Die Ergebnisse der CVNN Messung sind im Überblick in Tabelle 7, Anhang III dargestellt. Die Abbildung 15 zeigt die Veränderung der CVNN-Werte unter Taktatmung in der HRV-Biofeedbackgruppe und in der Kontrollgruppe.

**Abb. 15** Ergebnisse CVNN



*Darstellung des CVNN unter Taktatmung zu Studienbeginn (pre-intervention) und nach Abschluss des HRV-Biofeedbacks oder Sham-Biofeedbacks (post-intervention). Der dargestellte  $p$ -Wert bezieht sich auf den Vergleich des postinterventionellen Messergebnisses im Vergleich zu Baseline. Die Box stellt dem Bereich zwischen 25. und 75. Perzentile dar. Die horizontale Linie entspricht der 50. Perzentile (Median). Die Whisker („Antennen“) entsprechen dem 1.5-Fachen des Interquartilsabstands. Outlier sind als Einzeldatenpunkte dargestellt.*

HRV-Biofeedback bewirkte eine Absenkung der mittleren Herzfrequenz (AHR) sowohl unter Ruheatmung (74.5 [18.7] ms Baseline vs. 70.3 [12.4] ms post-Intervention,  $p= 0.003$ ), als auch unter Taktatmung (74.8 [17.3] ms Baseline vs. 67.8 [16.3] ms post-Intervention,  $p= 0.0002$ ). In der Sham-Biofeedbackgruppe zeigte sich hingegen unmittelbar nach Beendigung

der Intervention weder unter Ruheatmung (70.8 [9.8] ms Baseline vs. 69.8 [9.2] ms post-Intervention,  $p= 0.954$ ), noch unter Taktatmung (70.9 [10.1] ms Baseline vs. 68.5 [11.8] ms post-Intervention,  $p= 0.162$ ) eine Veränderung der AHR im Vergleich zu Baseline. Die Ergebnisse der AHR Messung sind im Überblick in Tabelle 7, Anhang III dargestellt.

#### Frequenzanalytische Parameter

Die unter Taktatmung erfolgte Frequenzanalyse der HRV erbrachte in der HRV-Biofeedbackgruppe einen Anstieg des LF-Bandes (484.8 [1941.4]  $ms^2$  Baseline vs. 1471.3 [3329.9]  $ms^2$  post-Intervention,  $p= 0.0191$ ), wohingegen es unter Ruheatmung keine Veränderung zeigte (129.7 [607.8]  $ms^2$  Baseline vs. 261.4 [591.8]  $ms^2$  post-Intervention,  $p= 0.290$ ). In der Sham-Biofeedbackgruppe wurde weder unter Ruheatmung (104.4 [436.7]  $ms^2$  Baseline vs. 56.2 [359.5]  $ms^2$  post-Intervention,  $p= 0.842$ ), noch unter Taktatmung (719.3 [1979.8]  $ms^2$  Baseline vs. 499.0 [1739.2]  $ms^2$  post-Intervention,  $p= 0.209$ ) eine Veränderung des LF-Bandes im Vergleich Baseline zu postinterventionell beobachtet.

Weiterhin zeigte sich in der HRV-Biofeedbackgruppe unter Taktatmung ein postinterventioneller Anstieg der Total Power im Vergleich zu Baseline (1273.9 [3299.2]  $ms^2$  Baseline vs. 1771.5 [13038.8]  $ms^2$  post-Intervention,  $p= 0.022$ ), wohingegen unter Ruheatmung keine Veränderung zu verzeichnen war (537.1 [1676.0]  $ms^2$  Baseline vs. 1076.1 [1647.5]  $ms^2$  post-Intervention,  $p= 0.407$ ). In der Sham-Biofeedbackgruppe gab es weder unter Ruheatmung (573.7 [1434.4]  $ms^2$  Baseline vs. 823.2 [1320.6]  $ms^2$  post-Intervention,  $p= 0.587$ ), noch unter Taktatmung (1816.7 [4415.0]  $ms^2$  Baseline vs. 1780.2 [5589.4]  $ms^2$  post-Intervention,  $p= 0.689$ ) eine Veränderung der Total Power nach Beendigung der Intervention im Vergleich zu Baseline

In der HRV-Biofeedbackgruppe zeigte sich das HF-Band nach Beendigung der Intervention sowohl unter Ruheatmung (122.7 [824.1]  $ms^2$  Baseline vs. 288.0 [840.4]  $ms^2$  post-Intervention,  $p= 0.627$ ) als auch unter Taktatmung (228.3 [870.8]  $ms^2$  Baseline vs. 278.9 [5440.4]  $ms^2$  post-Intervention,  $p= 0.087$ ) unverändert im Vergleich zu Baseline. Auch in der Sham-Biofeedbackgruppe blieb das HF-Band unter Ruheatmung (124.7 [670.1]  $ms^2$  Baseline vs. 142.2 [482.1]  $ms^2$  post-Intervention,  $p= 0.441$ ) wie auch unter Taktatmung (143.6 [775.4]  $ms^2$  Baseline vs. 172.3 [1164.3]  $ms^2$  post-Intervention,  $p= 0.458$ ) unverändert im Vergleich zu Baseline.

In der HRV-Biofeedbackgruppe blieb ebenfalls das VLF-Band sowohl unter Ruheatmung (67.6 [273.1]  $ms^2$  Baseline vs. 130.9 [227.4]  $ms^2$  post-Intervention,  $p= 0.253$ ) als auch unter Taktatmung (43.3 [213.5]  $ms^2$  Baseline vs. 137.9 [276.9]  $ms^2$  post-Intervention,  $p= 0.304$ ) im

Vergleich zu Baseline unverändert. Eine Unveränderlichkeit des VLF-Bandes zeigte sich auch in der Sham-Biofeedbackgruppe unter Ruheatmung (55.0 [249.0] ms<sup>2</sup> Baseline vs. 42.2 [305.1] ms<sup>2</sup> post-Intervention, p= 0.797), gleichwohl wie unter Taktatmung (99.0 [409.3] ms<sup>2</sup> Baseline vs. 105.2 [301.4] ms<sup>2</sup> post-Intervention, p= 0.689).

Der Quotient aus LF und HF (LF/HF) blieb in der HRV-Biofeedbackgruppe postinterventionell im Vergleich zu Baseline unter Ruheatmung (0.8 [1.8] Baseline vs. 0.9 [2.1] post-Intervention, p= 0.864), wie auch unter Taktatmung (3.1 [8.9] Baseline vs. 1.6 [9.8] post-Intervention, p= 0.441) gleich. Ebenso wurde in der Sham-Biofeedbackgruppe beobachtet, dass sich sowohl unter Ruheatmung (1.2 [2.0] Baseline vs. 0.8 [1.1] post-Intervention, p= 0.162), als auch unter Taktatmung (7.0 [8.9] Baseline vs. 4.4 [7.9] post-Intervention, p= 0.290) keine Veränderungen des LF/HF Quotienten zeigten.

Die Ergebnisse der Frequenzanalyse der HRV sind im Überblick in Tabelle 7, Anhang III dargestellt.

### 6.3.2 Sudomotorische autonome Funktion: Sympathetic Skin Response (SSR)

Die Analyse der phasischen Hautleitwertänderung (SSR) zeigte weder in der HRV-Biofeedbackgruppe (2.5 [2.9] µS Baseline vs. 1.4 [2.4] µS post-Intervention, p= 0.189), noch in der Sham-Biofeedbackgruppe (2.1 [3.0] µS Baseline vs. 1.0 [2.6] µS post-Intervention, p= 0.064) eine Veränderung nach Beendigung der Intervention im Vergleich zu Baseline. Die Ergebnisse der sudomotorischen Funktionsmessung sind im Überblick in Tabelle 7, Anhang III dargestellt.

### 6.3.3 Vasomotorische autonome Funktion: Photoplethysmographie (PPG)

HRV-Biofeedback hatte keinen Einfluss auf die vasomotorische Funktion. Der Wert für die Vasokonstriktion  $\Delta t_{50\%down}$  zeigte nach Interventionsende verglichen mit Baseline weder in der Sham-Biofeedbackgruppe (2.7 [2.2] s Baseline vs. 2.4 [2.4] s post-Intervention, p= 0.627), noch in der HRV-Biofeedbackgruppe (2.8 [1.0] s Baseline vs. 2.2 [1.9] s post-Intervention, p= 0.128) eine Veränderung. Gleichsam blieb der Wert der Redilatation  $\Delta t_{50\%up}$  nach Interventionsende im Vergleich zu Baseline in der Sham-Biofeedbackgruppe (7.4 [7.2] s Baseline vs. 8.0 [9.7] s post-Intervention, p= 0.819), wie auch in der HRV-Biofeedbackgruppe (4.0 [9.3] s Baseline vs. 5.1 [9.3] s post-Intervention, p= 0.689) unverändert. Der Zeitquotient blieb nach Interventionsende verglichen zu Baseline sowohl in der Sham-Biofeedbackgruppe (2.4 [3.6] Baseline vs. 3.4 [3.7] post-Intervention, p= 0.568) als



auch in der HRV-Biofeedbackgruppe unverändert (1.6 [2.6] Baseline vs. 2.6 [3.7] post-Intervention,  $p= 0.568$ ). Die vasokonstriktorische Antwort (VCR) blieb ebenfalls in der Sham-Biofeedbackgruppe (18.3 [21.8] % Baseline vs. 23.6 [38.3] % post-Intervention,  $p= 0.137$ ) sowie in der HRV-Biofeedbackgruppe (22.5 [19.8] % Baseline vs. 20.5 [19.9] % post-Intervention,  $p= 0.290$ ) unverändert. Die Ergebnisse der vasomotorischen Funktionsmessung sind im Überblick in Tabelle 7, Anhang III dargestellt.

#### *6.4 Symptomschwere und funktionelle Beeinträchtigung*

##### *6.4.1 Autonomes Outcome: Survey of Autonomic Symptoms (SAS)*

HRV-Biofeedback führte zu einer Linderung von Symptomen, die auf eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems zurückzuführen sind, drei Monate nach Abschluss der Intervention. So kam es in der HRV-Biofeedbackgruppe zum Follow-Up im Vergleich zu Baseline zu einer Senkung des TIS-Wertes (7.5 [7.0] Baseline vs. 3.5 [8.0] Follow-Up,  $p= 0.029$ ), wohingegen es in der Sham-Biofeedbackgruppe zu keiner Veränderung kam (5.5 [7.5] Baseline vs. 4.0 [7.0] Follow-Up,  $p= 0.058$ ).

Die differenzierte Einzelbetrachtung der einzelnen Symptomitems zeigte eine Abnahme der Mund- oder Augentrockenheit nach HRV-Biofeedback (14 Patienten Baseline vs. 5 Patienten Follow-Up,  $p= 0.016$ ), die nach Sham-Biofeedback (14 Patienten Baseline vs. 9 Patienten Follow-Up,  $p= 0.227$ ) nicht beobachtet wurde. In den übrigen Symptomen (Blutleere im Kopf; blasse oder bläuliche Füße; kalte Füße; verringertes Schwitzen der Füße im Vergleich zu dem restlichen Körper; fehlendes oder verringertes Schwitzen der Füße trotz Aktivität/ heißem Wetter; erhöhtes Schwitzen der Hände im Vergleich zu dem restlichen Körper; Übelkeit Erbrechen, Blähungen nach einer kleinen Mahlzeit; ständiger Durchfall; ständige Verstopfungen; Harnverlust; erektile Dysfunktion beim Mann) zeigte sich keine Änderung, weder in der HRV-Biofeedbackgruppe noch in der Sham-Biofeedbackgruppe

Die beiden am häufigsten angegebenen autonomen Symptome zu Baseline waren in der HRV-Biofeedbackgruppe die „Mund- oder Augentrockenheit“ (14 Patienten) und „Kalte Füße“ (10 Patienten). In der Sham-Biofeedbackgruppe wurde am häufigsten die Angabe von „Mund- oder Augentrockenheit“ (4 Patienten), das Symptom „Kalte Füße“ (9 Patienten) und „Verringertes Schwitzen an den Füßen im Vergleich zum restlichen Körper“ (9 Patienten) verzeichnet. Zur Follow-Up Befragung nach drei Monaten waren die beiden am häufigsten genannten autonomen Symptome in der HRV-Biofeedbackgruppe „Kalte Füße“ (9 Patienten)

sowie eine „Erektile Dysfunktion“ (7 Patienten) bei Männern. In der Sham-Biofeedbackgruppe wurde zum Follow-Up „Mund- oder Augentrockenheit“ (9 Patienten) und „Kalte Füße“ (8 Patienten) als am häufigsten zutreffende autonome Symptome angegeben.

Die Ergebnisse der autonomen Symptommessung sind im Überblick in Tabelle 8, Anhang IV dargestellt.

#### *6.4.2 Funktionelle Beeinträchtigung: modified Rankin Scale (mRS)*

Es zeigte sich im Zuge der standardisierten akuten und postakuten Schlaganfallbehandlung in beiden Studiengruppen eine Verbesserung in der Ausprägung der funktionellen Beeinträchtigung. Drei Monate nach Studienabschluss zeigte sich sowohl in der HRV-Biofeedbackgruppe (2.0 [1.0] Baseline vs. 0.0 [2.0] Follow-Up,  $p= 0.023$ ), wie auch in der Sham-Biofeedbackgruppe (2.0 [2.0] Baseline vs. 1.0 [2.0] Follow-Up,  $p= 0.0005$ ) eine Verbesserung der anhand der mRS beurteilten funktionellen Beeinträchtigung im Vergleich zu Baseline. Die Ergebnisse der Erfassung der funktionellen Beeinträchtigung sind im Überblick in Tabelle 8, Anhang IV dargestellt.

#### *6.5 Unerwünschte und nicht erwartete Wirkungen*

Eine Patientin berichtete einmalig nach der Durchführung einer HRV-Biofeedbacksitzung von einem kurz transienten Schwindel. Das Symptom war leicht ausgeprägt und von kurzer Dauer (<1 Minute), so dass das HRV-Biofeedbacktraining unmittelbar fortgesetzt werden konnte. (Sämtliche Patienten wurden im Rahmen der vor Studienaufnahme stattfindenden Aufklärung auf diese mögliche Nebenwirkung infolge einer verlangsamten Atmung hingewiesen).

Eine weitere in die HRV-Biofeedbackgruppe randomisierte Patientin berichtete zum telefonischen Follow-Up, dass nach der Studienintervention ihre zuvor therapieresistente Einschlafstörung vollständig remittierte.

## **7. Diskussion**

### *7.1. Zentrale Erkenntnisse*

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung legen nahe, dass das nicht-invasive und nicht-pharmakologische Therapieverfahren HRV-Biofeedback die kardiale autonome

Funktion bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall verbessern und die Schwere von Symptomen, die aus einer autonomen Dysfunktion resultieren, lindern kann. Die vorliegende Befundkonstellation des nach HRV-Biofeedback verbesserten primären Endpunktes SDNN als zeitanalytischer HRV-Parameter, bei gleichzeitigem Ausbleiben einer Verbesserung sympathisch regulierter sudo- und vasomotorischer Parameter, deutet auf einen vorwiegend parasympathischen Wirkmechanismus des Therapieverfahrens hin. Die Ergebnisse liefern überdies die Grundlage für die Fallzahlberechnung einer randomisierten Folgestudie in größerer Studienpopulation, welche für die Erfassung möglicher Effekte des Verfahrens auf die funktionelle Rekonvaleszenz nach Schlaganfall gewertet ist. HRV-Biofeedback ließ sich im Rahmen der vorliegenden Studie unproblematisch in das Setting einer Stroke Unit integrieren, so dass die klinische Implementierbarkeit dieser additiven Therapie in die standardisierte stationäre Schlaganfallbehandlung als hoch einzuschätzen ist. Durch das randomisierte Sham-kontrollierte Design, die standardisierten und kontrollierten Messbedingungen und die geringe Menge an fehlenden Daten ist von einer hohen internen Validität der Ergebnisse auszugehen. Die Generalisierbarkeit der Befunde bedarf allerdings einer Überprüfung in einer größeren Studienpopulation.

## *7.2 Autonome Funktionen*

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Anstieg der vorwiegend parasympathisch gesteuerten zeitanalytischen HRV-Parameter beobachtet, der in Zusammenschau mit der ausbleibenden Veränderung sympathisch regulierter Funktionen der Haut auf einen primären parasympathomimetischen Wirkmechanismus des HRV-Biofeedbacktrainings hindeutet. Die Befunde sind im Einzelnen in den folgenden Kapiteln diskutiert.

### *7.2.1 Kardiale autonome Funktion: Herzratenvariabilität (HRV)*

Der in der vorliegenden Pilotstudie gemessene Anstieg zeitanalytischer Parameter nach Biofeedbacktraining demonstriert, dass HRV-Biofeedback einen positiven Einfluss auf die kardiale autonome Funktion bei akuten ischämischen Schlaganfallpatienten nimmt.

Die zeitanalytischen Parameter SDNN und SD of  $\Delta$ NN sind in Kurzzeitmessungen mit durchgeführter metronomischer Taktatmung vornehmlich Ausdruck der parasympathisch vermittelten respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA) und daher als Indikator der parasympathischen, kardialen Regulation zu verstehen (Shaffer et al., 2014; Yilmaz et al., 2018). Der in der vorliegenden Dissertation verzeichnete Anstieg der SDNN unter Taktatmung nach HRV-Biofeedback deutet daher auf eine Anhebung des

Parasympathikotonus hin. In einer früheren prospektiven, kontrollierten Untersuchung mit 63 akut-ischämischen Schlaganfallpatienten und 50 Kontrollprobanden mit erhöhtem Schlaganfallrisiko, konnte mittels 24-Stunden-EKG eine Erniedrigung der SDNN bei hemisphärischen Schlaganfällen innerhalb der ersten Woche nach zerebralen Infarkt nachgewiesen werden, welche negativ mit dem NIHSS-Score der Patienten korrelierte (Xu et al., 2016). In der vorliegenden Studie wurden keine solche Verschlechterung der HRV in der Sham-Biofeedbackgruppe beobachtet. Eine mögliche Erklärung für das Ausbleiben einer solchen HRV-Erniedrigung ist die sich eventuell erst nach über fünf Tagen manifestierende HRV-Verminderung, die sich dem Messzeitfenster des vorliegenden Studiendesigns entzog. Die Studienlage ist diesbezüglich allerdings heterogen. Die Ergebnisse einer prospektiven, kontrollierten Studie mit 62 Patienten mit ischämischem Schlaganfall und 62 alters- und geschlechtsgematchten Kontrollprobanden demonstrierte eine kardiale Dysautonomie, insbesondere eine Erniedrigung der SDNN, bereits binnen 72 Stunden nach Schlaganfall im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden. (Tokgözüglü et al., 1999) Ein weiterer möglicher Grund für ausbleibende HRV-Erniedrigungen in der Sham-Biofeedbackgruppe der vorliegenden Untersuchung ist die insgesamt geringe Schwere der neurologischen und funktionellen Beeinträchtigung der eingeschlossenen Patienten. Diese begründet sich damit, dass für die Durchführung von HRV-Biofeedback eine aktive Mitarbeit der Patienten gewährleistet sein muss und schwere Krankheitsverläufe somit exkludiert wurden. Da eine Korrelation zwischen Schlaganfallschwere bzw. Funktionsstatus des Patienten und Verschlechterung der HRV-Parameter in anderen Studien nachgewiesen wurde, könnte dies ein potenzieller Erklärungsansatz für die ausbleibende Verschlechterung der HRV-Parameter in vorliegender Kontrollgruppe sein (Arad et al., 2002; Yperzeele et al., 2015; Xu et al., 2016). Dennoch ließ sich in der vorliegenden Untersuchung bei Schlaganfallpatienten eine Verbesserung der kardialen autonomen Funktion erzielen, die sich konsistent in den erfassten zeitanalytischen HRV-Parametern darstellte und darauf hindeutet, dass das Verfahren einer frühen subklinischen kardialen Dysautonomie auch bei leicht betroffenen Schlaganfallpatienten entgegenwirkt.

Ebenso wie die SDNN, ist auch der Parameter RMSSD ein primäres zeitanalytisches Maß zur Einschätzung der parasympathisch vermittelten kardialen Modulation und gilt als reliabler Parameter für die Beurteilung der HRV in kurzen wie auch langen EKG-Messungen (Nussinovitch et al., 2011; Shaffer et al., 2014). Die in der vorliegenden Studie beobachtete Erhöhung der RMSSD unter Taktatmung spricht für eine Steigerung der parasympathischen Einflussnahme auf die Herzfunktion durch HRV-Biofeedback.

Eine von Chang et al. publizierte randomisierte, kontrollierte Einzelblindstudie mit 35 akuten ischämischen Schlaganfallpatienten erbrachte ebenfalls Hinweise auf eine Zunahme der

RMSSD und anderer HRV-Parameter wie SDNN, AHR, LF, HF und Total Power, nach HRV-Biofeedbacktraining (Chang et al., 2020). Allerdings erfolgten in dieser Studie im Gegensatz zur vorliegenden Dissertationsarbeit lediglich vier Trainingseinheiten à 20 Minuten und HRV-Messungen erst nach einem und drei Monaten nach Baseline und nicht unmittelbar postinterventionell. Die Ergebnisse der Studie suggerierten einen möglichen langfristigen Effekt des HRV-Biofeedbacktrainings. Die Studienpopulation unterschied sich zudem von der vorliegenden Untersuchung durch eine höhere Schwere der Schlaganfallsymptome zu Baseline und die Abwesenheit einer Sham-Kontrolle, so dass die Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar sind. Beide Studien dokumentieren jedoch einen günstigen Einfluss von HRV-Biofeedback auf die kardiale autonome Funktion nach einem Schlaganfall. Unsere Ergebnisse demonstrieren, dass dieser Behandlungseffekt auch bei leichter betroffenen Schlaganfallpatienten auftritt und dass er in Zusammenschau mit den fehlenden Veränderungen der sympathischen sudomotorischen und vasomotorischen Funktionsparameter auf einen vorwiegend parasympathischen Mechanismus zurückzuführen ist (Spiers et al., 1993).

Verbliebende Unklarheiten in Bezug auf die von Chang und Kollegen zuvor publizierte Untersuchung beinhalten in diesem Zusammenhang den gleichzeitigen Anstieg des Low Frequency Bandes und des primär parasympathischen High Frequency Bandes sowie den Grund für die lange Dauer des Behandlungseffekts bei geringer Anwendungsfrequenz der Behandlung und schließlich die praktische Integration der HRV-Biofeedback-Behandlung in das klinische Setting der akuten Schlaganfallversorgung, welches in diesem Fall nicht einer standardisierten Stroke Unit entsprach.

In einer prospektiven, kontrollierten Studie mit 227 Akutschlaganfallpatienten und 60 gesunden alters- und geschlechtsgematchten Kontrollprobanden zeigte die HRV-Analyse, dass die RMSSD prognostische Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf der Patienten hat. So konnte für Schlaganfallpatienten ohne vorheriges Vorhofflimmern ein prädiktiver Zusammenhang zwischen der RMSSD und dem funktionellen Outcome nach drei Monaten demonstriert werden. (Tang et al., 2015) Die Ergebnisse legen nahe, dass eine Verbesserung der kardialen autonomen Funktion durch HRV-Biofeedback auch Einfluss auf die funktionelle Rekonvaleszenz nehmen könnte. In Zusammenschau mit der in der vorliegenden Dissertationsarbeit beobachteten Verbesserung der kardialen autonomen Funktion durch HRV-Biofeedback nach Schlaganfall, kann die Hypothese abgeleitet werden, dass in einer größeren, durch eine Fallzahlplanung determinierten Studienpopulation ein positiver Effekt des Behandlungsverfahrens auf die funktionelle Rekonvaleszenz demonstriert werden kann. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in vorangegangenen Studien, in denen HRV-Biofeedback ebenfalls als Kurzintervention angewendet wurden, die

beobachteten Behandlungseffekte zumeist in Follow-Up Untersuchungen nur noch teilweise, oder gänzlich nicht mehr nachweisbar waren, so dass eine konfirmatorische, multizentrische Folgeuntersuchung, ein verlängertes Therapieregime beinhalten sollte. (Lehrer et al., 2003; Penzlin, 2016; Bornemann et al., 2019) Eine Ausnahme stellt die Studie von Chang et al. dar, in der trotz kurzer Interventionsdauer ein nachhaltiger Effekt auf die kardiale autonome Funktion beobachtet wurde. Dieser Kontrast zur vorangegangenen Untersuchung ist im Kontext der oben aufgeführten Überlegungen zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse und zur Methodik der Studie zu interpretieren. (Chang et al., 2020)

Die Ergebnisse zweier prospektiver, kontrollierter Studien und einer prospektiven, randomisierten Studie demonstrierten eine starke Assoziation erniedrigter RMSSD-Werte mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines plötzlichen, unerklärlichen Todes bei Patienten mit Epilepsie, einer Erkrankung, die häufig mit einer Dysfunktion des autonomen Nervensystems einhergeht (Berilgen et al., 2004; Sathyaprabha et al., 2006; DeGiorgio et al., 2010). Ob eine durch HRV-Biofeedbacktherapie erreichte RMSSD-Steigerung einen diesbezüglich protektiven Mehrwert für Schlaganfallpatienten als auch Betroffene anderer Krankheitsbilder mit autonomer Dysfunktion haben könnte, verbleibt durch die bisher fehlende Studiengrundlage zur Langzeitevaluationen erniedrigter RMSSD-Werte vorerst spekulativ und bedarf weiterer Überprüfung.

Die beiden Parameter CVNN und RMSSD gelten insgesamt als zuverlässigste zeitanalytische Parameter zur Evaluation der kardiovaskulären Autonomie, da sie beide eine geringere Abhängigkeit der Standardabweichung von der Ruheherzfrequenz aufweisen (Hilz und Dütsch, 2006). Die in vorliegender Untersuchung beobachtete signifikante (RMSSD) und tendenzielle (CVNN) Verbesserung beider Parameter unter Taktatmung nach Biofeedbacktraining ist daher mit einem positiven Effekt der Biofeedbackbehandlung auf die kardiale autonome Funktion vereinbar und spricht für die interne Validität der Beobachtung.

Als zeitanalytischer HRV-Parameter war der CVNN unter Taktatmung nach Biofeedbacktraining tendenziell erhöht. Dieser Befund ist mit der auch in der SDNN- und RMSSD-Messung beobachteten Verbesserung der kardialen autonomen Funktion konsistent. Anders als die SDNN oder die RMSSD, gibt der CVNN jedoch nicht nur die parasymphatische, sondern zudem partiell auch die sympathisch modulierende Wirkung auf die Herzfrequenz wieder (Hilz und Dütsch, 2006). Die Beobachtung der vorliegenden Studie, dass die via RMSSD und SDNN quantifizierte HRV durch HRV-Biofeedback signifikant ansteigt, während sich die Anhebung des CVNN in einem nicht-signifikanten Trend darstellt, deutet darauf hin, dass der Wirkmechanismus der Studienintervention vorwiegend eine

Aktivierung des parasympathischen Systems und weniger eine Absenkung des sympathischen Outflows beinhaltet. Eine vorangehende randomisierte Studie wies bei Schlaganfallpatienten mittels 24-Stunden HRV-Messung eine Erniedrigung der CVNN im Vergleich zu einer schlaganfallfreien Kontrollkohorte nach (Bodapati et al., 2017). Die Effekte von HRV-Biofeedback auf den kompositen autonomen Funktionsparameter CVNN bedürfen einer Überprüfung in einer größeren Studienpopulation, in der nach vorangegangener Fallzahlkalkulation der beobachtete Trend einer CVNN-Anhebung durch die Behandlung möglicherweise statistische Signifikanz erreicht.

Neben den die Variabilität der Herzfrequenz anzeigenden Parametern ließen sich auch Auswirkungen des HRV-Biofeedbackverfahrens auf die durchschnittliche Herzfrequenz (AHR) feststellen, wobei es sowohl unter Ruheatmung als auch unter Taktatmung zu einer Absenkung der Herzfrequenz kam. Der mit Wahrscheinlichkeit zugrundeliegende Mechanismus ist eine Erhöhung der -durch den Nervus vagus efferent übertragenen-Parasympathikusaktivierung infolge der im Rahmen der Behandlung ausgeführten metronomischen Atmung (Lahrmann et al., 2011). Diese Beobachtung ist auch mit der mechanistischen Schlussfolgerung einer überwiegend parasympathischen Wirkung von HRV-Biofeedback bei Schlaganfallpatienten vereinbar, die sich aus der beobachteten Erhöhung der Parasympathikusmarker SDNN und RMSSD bei nur tendenzieller Steigerung des kompositen autonomen Funktionsmarkers CVNN ableitet.

In einer vorangegangenen explorativen Interventionsstudie, führte HRV-Biofeedback nach einem Schlaganfall ebenfalls zu einer Herzfrequenzsenkung, die einen Monat nach der Intervention erfasst wurde und möglicherweise auf einen nachhaltigen Therapieeffekt hinweist (Chang et al., 2020). In Zusammenschau mit den Ergebnissen der vorliegenden Dissertationsarbeit, kann die Hypothese abgeleitet werden, dass HRV-Biofeedback die parasympathische kardiale autonome Funktion nachhaltig zu verbessern scheint. Es bleibt zu beantworten, welche Behandlungsdauer und -frequenz eine solche Nachhaltigkeit optimal gewährleistet und ob eine langfristige Verbesserung der kardialen autonomen Funktion nach einem Schlaganfall vor den typischen kardialen Komplikationen der post-Schlaganfalldysautonomie, den durch eine Sympathikusüberstimulation induzierten Tachykardien und Arrhythmien, schützen könnte (Barron et al., 1994).

Die Verbesserung der zeitanalytisch quantifizierten HRV wurde in der vorliegenden Dissertationsarbeit ausschließlich in der Erfassung unter metronomischer Taktatmung festgestellt. Lediglich die mittlere Herzfrequenz AHR war ebenfalls in der Messung unter Ruheatmungsbedingungen verändert. Da die metronomische Taktatmung eine starke Parasympathikusstimulation induziert, spricht diese Ergebniskonstellation ebenfalls für eine

primär parasympathisch vermittelte Wirkung der HRV-Biofeedbacktherapie auf die Herzfunktion (Lahrmann et al., 2011).

Während die zeitanalytische Untersuchung eine konsistente Zunahme der parasympathischen Indikatoren der HRV erbrachte, fand sich in der Charakterisierung der Frequenzbänder der HRV ein weniger kohärentes Bild. Die Beobachtung der erhöhten Total Power nach HRV-Biofeedback, nicht aber nach Sham-Biofeedback ist zwar mit einer insgesamt angestiegenen HRV vereinbar, unerwartet war jedoch der Anstieg des kompositen (sowohl durch Sympathikus als auch Parasympathikus beeinflussten) LF-Frequenzbandes bei gleichzeitiger Unveränderlichkeit des primär durch das Parasympathikusaktivitätsniveau determinierten HF-Frequenzbandes (Pomeranz et al., 1985). In Zusammenschau mit den vorherigen Überlegungen eines dem HRV-Biofeedback zugrundeliegenden parasympathischen Wirkeffektes wäre folglich ebenso ein Anstieg des HF-Bandes zu erwarten gewesen, wie er in der bereits obig diskutierten Studie von Chang et al. dokumentiert worden ist (Chang et al., 2020). Diese Inkonsistenz der zeit- und frequenzanalytischen Befunde in vorliegender Studie ist allerdings mit den Beobachtungen vorangegangener HRV-Analysen dahingehend vereinbar, dass die Zeitanalyse durch ihren geringer ausfallenden statistischen Fehler vermutlich therapeutische Effekte präziser zu erfassen vermag, als die Frequenzanalyse (Kuss et al., 2008).

Letztlich wäre auch denkbar, dass die Schlaganfalllokalisation Einfluss auf den frequenzanalytisch quantifizierten HRV-Verlauf genommen hat. Die Ergebnisse einer vorangehenden, kontrollierten Studie mit 30 Patienten mit einem bis zu sechs Monate zurückliegenden ischämischen Schlaganfall und 15 alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollprobanden demonstrierte, dass bei Patienten mit rechtshemisphärischen Infarkt das HF-Frequenzband stärker eingeschränkt war als bei linkshemisphärischer Ischämie-lokalisation (Constantinescu et al., 2018). Dies begründet sich möglicherweise in einer Lateralisierung der regulatorischen Funktion des insulären Cortex in Bezug auf das kardiovaskuläre System, obgleich anzumerken ist, dass angesichts einer heterogenen Datenlage dieses Postulat Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion ist (Nagai et al., 2010; Chouchou et al., 2019). Für eine entsprechende Subgruppenanalyse war die vorliegende Studie nicht gepowert; die vorliegenden Daten bilden aber eine mögliche Grundlage für eine Folgeuntersuchung in größerer Patientenpopulation, in der auch der Einfluss der Schlaganfalllokalisation auf den therapeutischen Effekt von HRV-Biofeedback untersucht werden könnte.



Schließlich ist bei der Interpretation der frequenzanalytischen Befunde zu berücksichtigen, dass die LF/HF-Ratio keine Veränderung zeigte, weder nach HRV-Biofeedback noch nach Anwendung der Sham-Intervention. Einige Autoren postulierten, dass die LF/HF Ratio Ausdruck der sympathovagalen Balance ist (Hayano und Yuda, 2019). Die Interpretierbarkeit des Parameters, insbesondere in Hinblick auf die sympathische Komponente ist jedoch kontrovers diskutiert (Billman, 2011; Hayano und Yuda, 2019). Die Ergebnisse zweier vorangegangener Beobachtungsstudien suggerierten eine Erhöhung der LF/HF-Ratio bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Tokgözoglu et al., 1999; Chen et al., 2011). In diesen Untersuchungen wurden die HRV-Messungen innerhalb der ersten drei Tage, bzw. innerhalb der ersten ein bis zehn Tage, nach Schlaganfall durchgeführt. Der in diesen beiden Studien gemessene Anstieg der LF/HF-Ratio könnte zwar einer schlaganfallbedingten Veränderung in der sympathovagalen Balance zugunsten des Sympathikus widerspiegeln, allerdings ist die aus vorgenannten Gründen eingeschränkte Interpretierbarkeit des Parameters in Hinblick auf den sympathischen Einfluss und die diesbezügliche Kontroverse in der aktuellen Literatur zu berücksichtigen (Hayano und Yuda, 2019).

Die Very Low Frequency (VLF) - ein Frequenzband, welches die Einflussfaktoren Parasympathikus und Sympathikus in sich abbildet - blieb in der vorliegenden Studie nach HRV-Biofeedback unverändert. Dies könnte sich durch die multifaktorielle Beeinflussung frequenzanalytisch determinierter Frequenzbänder erklären. So unterliegt beispielsweise die Auslenkung der VLF der Einflussnahme periodischer Atmung und damit chemoreflexbedingter Oszillationen, humoraler Kontrolle, sowie thermoregulatorischer Kontrolle und der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) (Taylor et al., 1998; Francis et al., 2000; Shaffer et al., 2014; Kenney et al., 2015).

Die unterschiedlichen Auslenkungen der einzelnen Frequenzbänder in Abhängigkeit dieser verschiedenen Einflussfaktoren könnte eventuell auch in vorliegender Studie zu Effektüberlagerungen der jeweiligen Beeinflussungen in den beiden Studiengruppen geführt haben. Diese Annahme wird insofern gestützt, als dass sich beide Gruppen durch die erfolgte Randomisierung hinsichtlich ihrer Baselinecharakteristika und demographischen Komposition nicht unterschieden, so dass ein diesbezüglicher Confounding-Effekt unwahrscheinlich ist.

Zusammenfassend weisen die zeitanalytischen HRV-Parameter in der vorliegenden Studie auf eine Verbesserung der kardialen autonomen Funktion durch die Anwendung von HRV-Biofeedback nach ischämischem Schlaganfall durch einen vorwiegend parasympathischen Wirkmechanismus hin. Die Ergebnisse der Frequenzanalyse sind insgesamt weniger

eindeutig zu interpretieren und könnten ebenfalls auf eine parasympathomimetische Wirkung des Therapieverfahrens hinweisen.

### *7.2.2 Sudomotorische Funktionsmessung: Sympathetic Skin Response (SSR)*

Die in der vorliegenden Dissertationsarbeit ausbleibende Veränderung der via SSR erfassten sympathisch-cholinergen sudomotorischen Funktion nach HRV-Biofeedbacktraining ist mit der aus der HRV-Analyse abgeleiteten Schlussfolgerung vereinbar, dass die Therapie vorwiegend auf den Parasympathikus wirkt.

In Zusammenschau mit vorangegangenen Beobachtungsstudien, die eine Störung der sudomotorischen Sympathikusfunktion nach einem Schlaganfall demonstrierten, weisen die Ergebnisse der vorliegenden Studie somit darauf hin, dass im Gegensatz zur parasympathischen kardialen Funktion, die sympathische sudomotorische Funktion nicht durch HRV-Biofeedback beeinflussbar ist. Bei dieser Interpretation ist allerdings die Eigenschaft des Messverfahrens einer hohen Sensitivität gegenüber emotionalen Schwankungen bei gleichzeitig hoher inter- und intraindividuelle Variabilität zu berücksichtigen (Buchmann et al., 2019). Infolge dieses Sachverhalts unterliegt die Erfassung der Hautleitwertamplitude nach inspiratorischer Sympathikusstimulation zur Kalkulation des SSR einer eingeschränkten test-retest-Stabilität (Weise et al., 2008; Hubli und Krassioukov, 2015). Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass der Einfluss ischämischer Schlaganfälle auf das sudomotorische System nicht vollumfänglich ergründet ist. Bei Patienten mit akutem hemisphäriellen Infarkt sowie mit Hirnstamminfarkt zeigte sich die elektrisch und auditiv stimulierte SSR-Amplitude im Vergleich zu gesunden Probanden herabgesetzt und wies zugleich eine Latenzzeitverlängerung bis zum Eintreten der Hautleitwertänderung auf (Korpelainen et al., 1993). Die Änderungen des SSR traten unabhängig von der betroffenen zerebralen Hemisphäre oder kardiovaskulärer Medikation auf. In einer prospektiven, kontrollierten Studie mit 50 akuten ischämischen Schlaganfallpatienten und 20 gesunden Kontrollprobanden wurde ebenfalls eine Erniedrigung der SSR-Amplitude nach ischämischen Schlaganfall festgestellt, wobei eine starke Korrelation zwischen Amplitude der Hautleitwertänderung und Schwere der autonomen Dysfunktion bestand, welche sich möglicherweise partiell durch eine Störung der sympathischen Nebennierenachse nach ischämischen Schlaganfall erklärt (Georgieva-Hristova, 2017). Die funktionelle Integrität des sudomotorischen Systems nach einem Schlaganfall kann durch die Lokalisation und Größe der ischämischen Läsion beeinflusst werden (Clark et al., 2018). So konnte in einer Untersuchung mit 50 akuten ischämischen Schlaganfallpatienten eine verlängerte Latenzzeit und niedrigere SSR-Amplituden bei

Patienten mit rechtshemisphäriellen Infarkten im Vergleich zu linkshemisphäriellen Infarkten nachgewiesen werden (Georgieva, 2016). Eine Einflussnahme der hemisphäriellen Lokalisation auf die Messergebnisse der sudomotorischen Funktion ist in der vorliegenden Untersuchung aufgrund des randomisierten Designs nicht anzunehmen. Die Randomisierung diente neben den standardisierten und kontrollierten Untersuchungsbedingungen auch der Minimierung potenzieller Einflussfaktoren der diesbezüglich störanfälligen Methode SSR, wie z.B. Alter, Geschlecht, Körpergröße, die Wasserspeicherfähigkeit der Haut, der mentale Zustand des Patienten oder die Einnahme von autonom wirksamen Medikamenten (Low, 1984; Drory und Korczyn, 1993; Sattler et al., 2000; Mück-Weymann, 2000). Zudem wurden autonome Erkrankungen und die Vormedikation mit stark autonom wirksamen Substanzen, wie trizyklischen Antidepressiva, aus diesem Grund von der Untersuchung exkludiert, so dass insgesamt anzunehmen ist, dass die beobachtete ausbleibende Veränderung des SSR nach HRV-Biofeedback, nicht methodisch bedingt ist, sondern die Hypothese eines primär parasymphatischen Wirkmechanismus stützt.

### *7.2.3 Vasomotorische Flussmessung*

Diese in der vorliegenden Arbeit beobachtete Konstanz der Messwerte der vasomotorischen Flussmessung nach Anwendung von HRV-Biofeedback unterstützt in Zusammenschau mit den konsistenten durch die Behandlung induzierten Erhöhungen zeitanalytischer HRV-Parameter und den ausbleibenden Veränderungen sympathisch-sudomotorischer Funktionsparameter, die Annahme eines dem HRV-Biofeedback zugrundeliegenden primär parasymphatischen Wirkmechanismus. Für eine Beeinflussung der über sympathische alpha-adrenerge Rezeptoren regulierten peripheren Blutflussveränderungen nach Inspiration durch HRV-Biofeedback fanden sich in der vorliegenden Studie keine Hinweise (Hertzman und Roth, 1942; Jespersen und Pedersen, 1986; Jeong et al., 2014).

Der Einfluss eines Schlaganfalls auf die autonome Regulation der kutanen vasomotorischen Funktion war Gegenstand vorangehender explorativer Prüfung. Die Messung der kutanen vasomotorischen Funktion ergab in einer vorangegangenen prospektiven Untersuchung, mit 37 Schlaganfallpatienten und 15 Kontrollpatienten mit einmaliger TIA, bei 34% der untersuchten Patienten nach Schlaganfall abgeschwächte oder fehlende vasodilatatorische oder vasokonstriktorische Reflexe auf ipsilateraler Körperhälfte der zerebralen Läsion (Naver et al., 1995). Für diese vasomotorischen Funktionsverschlechterungen wurden die infarktbedingten Läsionen der für die Regulation der Vasomotorik verantwortlichen spino-thalamo-kortikalen Bahnen als Ursache angenommen (Naver et al., 1995).

Unklarheit in Bezug auf eine vasomotorische Dysfunktion infolge eines Schlaganfalls besteht in Hinblick auf die efferente neuronale Verschaltung. In der Literatur finden sich in prospektiven Beobachtungsstudien und Metaanalysen sowohl Hinweise für zur zerebralen Läsion ipsilateralen Veränderungen der neuronalen Regulation der Hautdurchblutung, als auch die Beobachtung einer zur von der Ischämie betroffenen Hemisphäre kontralateralen vasomotorischen Dysfunktion (Wanklyn et al., 1994; Korpelainen et al., 1995; Wanklyn et al., 1995; Korpelainen et al., 1999). In der vorliegenden Arbeit wurde die Abhängigkeit der vasomotorischen Funktion von der infarzierten zerebralen Hemisphäre nicht untersucht, allerdings ist das Risiko eines diesbezüglichen Confoundings durch das randomisierte Studiendesign und die Balanciertheit der beiden Prüfgruppen minimiert. Eine ausbleibende Veränderung der Vasomotorik in vorliegender Studie könnte daher schlussfolgernd ein Hinweis darauf sein, dass eine solche strukturelle Schädigung nicht durch HRV-Biofeedback beeinflusst wird. Die vorliegenden Befunde stimmen zudem mit Beobachtungen in anderen Erkrankungen, die ebenfalls mit einer autonomen Dysbalance zuungunsten des Parasympathikus einhergehen, überein. So wurde die in der vorliegenden Untersuchung beobachtete Befundkonstellation einer verbesserten kardialen autonomen Funktion bei unveränderter sympathischer vasomotorischer Funktion nach Anwendung von HRV-Biofeedback auch in einer früheren Interventionsstudie bei Patienten mit Depression beobachtet. In dieser kontrollierten, randomisierten Pilotstudie konnte nach HRV-Biofeedbacktraining eine Erhöhung der HRV und Erniedrigung der Herzfrequenz bei gleichzeitiger Unveränderlichkeit der plethysmographisch erfassten vasomotorischen Funktion registriert werden (Siepmann et al., 2008). Bei der Interpretation dieser Untersuchung ist jedoch die Limitation einer fehlenden Kontrollgruppe zu nennen, welche sich methodisch von der vorliegenden randomisierten Sham-kontrollierten Studie bei Schlaganfallpatienten unterscheidet.

### *7.3 Symptomschwere und funktionelle Beeinträchtigung*

#### *7.3.1 Symptome des autonomen Nervensystems: Survey of Autonomic Symptoms (SAS)*

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung deuten darauf hin, dass es durch die Anwendung von HRV-Biofeedback zu einer Linderung der Symptome kommt, die aus einer autonomen Dysbalance resultiert.

Mit diesem Resultat kann ein nachhaltiger Effekt des HRV-Biofeedbacks demonstriert werden, welcher trotz der breiten Varianz an betroffenen, den Symptomen zugrundeliegenden Organsystemen sichtbar wurde. In der itembezogenen Einzelanalyse

zeigte sich zudem eine Verbesserung der allgemein mit anticholinergen Effekten assoziierten „Mund- oder Augentrockenheit“ nach HRV-Biofeedback, welches mit den vorherigen Überlegungen eines parasymphatischen Wirkmechanismus im Einklang steht und damit mit den Befunden aus der HRV-Analyse konsistent ist (Seifert, 2018).

Vorangehende Untersuchungen deuten darauf hin, dass die post-Schlaganfall Dysautonomie in unterschiedlichen Phasen verläuft. Dabei scheint die kardiovaskuläre Symptomatik vor allem in der Akutphase nach Schlaganfall aufzutreten, wohingegen sudomotorische Funktionsstörungen wie abnormales Schwitzen langfristig und bis hin zur Irreversibilität bestehen können (Korpelainen et al., 1999). Die in vorliegender Studie gezeigte Verbesserung der Gesamtsymptomschwere autonomer Dysfunktionalität könnte daher ein Zeichen für einen Langzeiteffekt des HRV-Biofeedbacks darstellen.

In Ergänzung zu den im SAS-Fragebogen evaluierten Symptomen könnte überdies auch die Erfassung einer weiblichen sexuellen Dysfunktion in der Untersuchung der Effekte von HRV-Biofeedback bei Schlaganfallpatienten sinnvoll sein. Da die Sexualfunktion als Resultat feinabgestimmter Prozesse sympathischer und parasymphatischer Aktivität gilt, kann ein Funktionsverlust eine Konsequenz autonomer Dysfunktion darstellen, wie sie sowohl bei Männern als auch Frauen nach Schlaganfall auftreten kann (Monga et al., 1986; Korpelainen et al., 1998; Goldstein, 2003). Im SAS-Fragebogen erfolgt ausschließlich eine Abfrage rein männlicher erektiler Dysfunktionen. In einer prospektiven, dreiarmigen kontrollierten Studie wurde in einer Patientenkohorte von 78 Frauen, welche unter Störung der sexuellen Erregung leiden, eine sexuelle Funktionsverbesserung durch HRV-Biofeedback demonstriert (Stanton et al., 2019). Die Studienteilnehmerinnen führten vier bis sechs HRV-Biofeedbackeinheiten jedoch allein im häuslichen Umfeld durch, sodass eine Standardisierung dieser Anwendung schwer zu gewährleisten war (Stanton et al., 2019). Es lässt sich allerdings die Sinnhaftigkeit der Erfassung weiblicher Sexualstörungen nach ischämischem Schlaganfall als sinnvolle Ergänzung zur Evaluation einer möglicherweise vorliegenden autonomen Dysfunktion ableiten.

Zu erwähnen ist weiterhin, dass die Befragung via SAS-Fragebogen Symptome retrospektiv in einem Zeitraum von sechs Monaten erfasst. Die Ergebnisse unserer Prüfpopulation deuten darauf hin, dass die Patienten bereits vor dem Schlaganfall eine symptomatische Dysautonomie aufwiesen, welche partiell durch ihr kardiovaskuläres Risikoprofil erklärt werden könnte. Patienten mit modifizierbaren kardiovaskulären Risikoveränderungen weisen bereits im frühen Lebensalter zerebrale strukturelle Veränderungen auf, die für eine Störung autonomer Funktionen begünstigen könnten (Williamson et al., 2018). Ob eine frühzeitige

HRV-Biofeedbackintervention bei Individuen mit erhöhtem kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiko einen stärkeren Therapieeffekt erzielt, als bei Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten haben, verbleibt derzeit unbeantwortet. In Zusammenschau mit der in der vorliegenden Untersuchung beobachteten Verbesserung der kardialen autonomen Funktion, erscheint ein primärpräventiver Ansatz erwägenswert.

Eine Untersuchung von 413 männlichen Arbeitern eines japanischen Informationsservice-Unternehmens zeigte, dass die Angabe mindestens eines Symptoms, welches einer autonomen Dysfunktion zuordbar war, mit einer Erniedrigung spezifischer HRV-Parameter (HF und CVNN) einherging (Karita et al., 2006). Im Umkehrschluss könnte die alleinige subjektive Symptomanzeige von Patienten ein einfach zu evaluierendes Merkmal einer erniedrigten HRV und damit einer autonomen Dysbalance zugunsten des Sympathikus darstellen (Karita et al., 2006). Dies würde die standardisierte Abfragung spezifischer autonomer Symptome bei Schlaganfallpatienten bekräftigen, da sie ein erster Anhaltspunkt für einen möglichen Therapieansatz - beispielsweise für das HRV-Biofeedback - sein könnte.

### *7.3.2 Funktionelle Beeinträchtigung: modified Rankin Scale (mRS)*

Es war durch die standardmäßig angewendete Behandlung der Patienten auf der Stroke Unit wie auch den anschließenden Rehabilitationsmaßnahmen zu erwarten, dass sich die funktionelle Rekonvaleszenz mit der Zeit in beiden Studiengruppen bessern würde. Diese Annahme bestätigte sich in vorliegender Untersuchung. Die vorliegenden Daten können Anwendung finden, um einen möglichen additiven günstigen Effekt von HRV-Biofeedback auf die funktionelle Rekonvaleszenz nach Schlaganfall zu untersuchen. Eine diesbezügliche Wirksamkeitshypothese kann aus der vorliegenden Arbeit nicht direkt abgeleitet werden. Die Sinnhaftigkeit einer diesbezüglichen Untersuchung lässt sich aber möglicherweise in Zusammenschau mit vorangegangenen Analysen postulieren.

Eine prospektive Studie, welche 103 konsekutive Schlaganfallpatienten mit ischämischen und hämorrhagischen Infarkt untersuchte, konnte eine stärkere Verbesserung der mRS innerhalb von vier Wochen nach Studieneinschluss bei Patienten mit normaler HRV im Vergleich zu Patienten mit erniedrigten HRV-Parametern zeigen (Scherbakov et al., 2020). Die Aussagekraft dieser Studie ist jedoch durch die eingeschränkte Beurteilung der HRV einzig durch den zeitanalytischen Parameter SDNN, sowie durch den Einschluss nicht nur ischämischer, sondern auch hämorrhagischer Schlaganfallpatienten eingeschränkt. Zudem wurden in die prospektive Studie Patienten in unterschiedlichen Phasen der Rehabilitation nach Schlaganfall eingeschlossen (der Mittelwert lag bei  $23 \pm 16$  Tagen nach Schlaganfall), was eine zeitliche Beeinflussung der HRV sowie des mRS nicht ausschließt (Scherbakov et

al., 2020). In der Literatur finden sich keine expliziten Angaben, welchen genauen Einfluss der zeitliche Abstand zum Schlaganfall bezogen auf eine mögliche autonome Dysfunktion oder Beeinträchtigung des funktionellen Outcomes des Patienten hat.

Ein weiteres Indiz für eine positive Beeinflussung der funktionellen Rekonvaleszenz durch HRV-Biofeedback liefern die Ergebnisse einer vorangegangenen prospektiven Studie mit 75 konsekutiven akut ischämischen Schlaganfallpatienten, bei welchen mittels EKG-Kurzzeitmessung eine negative Korrelation zwischen dem LF/HF-Quotienten und den Scores des NIHSS und mRS am siebten und 90. Tag nach Schlaganfallereignis festgestellt wurde (Graff et al., 2013). Dies könnte im Umkehrschluss einen Erklärungsansatz der in vorliegender Pilotstudie beobachteten Verbesserung des funktionellen Outcomes bei gleichzeitiger Erhöhung des LF-Bandes bei ausbleibender Veränderung des HF-Bandes darstellen, wenn auch in diesem Zuge eine Erhöhung des LF/HF-Quotienten zu erwarten gewesen wäre.

#### *7.4 Limitationen und Ausblick*

Bei der Interpretation der vorliegenden Studienergebnisse sind methodische Limitationen zu berücksichtigen.

Die angewendete Interventionsdauer des HRV-Biofeedbacks wurde mit Rücksichtnahme auf die akuten Schlaganfallpatienten auf zehn Minuten pro Trainingseinheit angesetzt, da die Patienten ohnehin aufgrund des Krankheitsbildes eine umfassende stationäre Diagnostik und Therapie erhalten, die eine weitere Kooperation oft erschwerlich gestalten (Graff et al., 2013). Das gewählte Studiensetting erlaubte so eine „Real-world Szenario“ nahe Einschätzung der Praktikabilität, individuellen Tolerierbarkeit und Implementierbarkeit des Therapieverfahrens. Inwiefern länger andauernde HRV-Biofeedbackeinheiten für akute Schlaganfallpatienten einen anderen Wirkungsgrad erzielen, könnte jedoch in einer Folgestudie, unter Berücksichtigung der des Krankheitsbildes verschuldeten körperlichen Schwäche vieler Patienten, untersucht werden. Die vorliegende Studie kann die Grundlage für die Planung einer solchen multizentrischen Studie bieten.

Zudem ist anzumerken, dass das randomisierte Sham-kontrollierte Design das Risiko individueller systematischer Störgrößen minimierte und eine hohe interne Validität gewährleistete. Gleichsam ist festzustellen, dass das gewählte Design nur eingeschränkt eine Aussage über die externe Validität, also die Generalisierbarkeit der erhobenen Befunde, zulässt, so dass sich der Bedarf einer konfirmatorischen Studie ableiten lässt, die eine ausreichende Power aufweist, um neben den Effekten der Behandlung auf die kardiale

autonome Funktion auch deren Einfluss auf die funktionelle Rekonvaleszenz zu untersuchen. Allerdings erfolgte die vorliegende Studie im Setting einer standardisierten, mit europäischen und internationalen Leitlinien konformen Stroke Unit, so dass die externe Validität einer konfirmatorischen Untersuchung in vergleichbarem Setting erwartbar ist.

Die stationär am ersten und dritten Tag nach Studieneinschluss durchgeführte HRV-Messung ermöglicht keine Aussage über eine potenzielle Langzeitwirkung des Biofeedbacktrainings auf die kardiale autonome Funktion. Die Kohärenz der günstigen Effekte des Therapieverfahrens auf die erfassten zeitanalytischen HRV-Parameter legen allerdings nahe, dass auf Grundlage der vorliegenden Studie die Fallzahlplanung einer konfirmatorische Folgestudie in größerer Studienpopulation sinnvoll ist, in der auch die Nachhaltigkeit der Effekte von HRV-Biofeedback auf die kardiale autonome Funktion nach Schlaganfall und deren Abhängigkeit von der Behandlungsfrequenz und –dauer untersucht werden sollte.

Die Einnahme von Beta-Blockern - als möglicher auf die HRV einflussnehmender Faktor – wurde nicht als Ausschlusskriterium der vorliegenden Pilotstudie bestimmt, da Schlaganfallpatienten häufig kardiovaskulär belastet und mit dieser Substanzklasse vorbehandelt sind. Beide Studiengruppen unterschieden sich zu Baseline hinsichtlich dieser spezifischen Medikamenteneinnahme nicht. Da jedoch nur in der HRV-Biofeedbackgruppe HRV-Veränderungen postinterventionell demonstriert wurden, ist trotz möglicherweise kompromittierenden Effektes der Beta-Blocker eine Wirkung des HRV-Biofeedbacks auszumachen. Weiterhin ist durch den Einschluss auch mit Beta-Blockern behandelter Patienten ein „Real World“ nahes Szenario und damit der Hinweis auf mögliche Übertragbarkeit gegeben.

Der in vorliegender Studie zur Erfassung der Sudomotorik gemessene SSR ist neben den typischen Einflussfaktoren autonomer Messungen wie Alter, Geschlecht, Körpergröße und Hauttemperatur in besonderem Maß auch durch emotionale Schwankungen beeinflussbar (Low, 1984; Drory und Korczyn, 1993). Obgleich diese Einflussfaktoren durch das randomisierte Design und die kontrollierten Untersuchungsbedingungen minimiert wurden, wäre es erwägenswert, in Folgeuntersuchungen einen den Affekt erfassenden psychometrischen Test zu ergänzen, um die statistische Auswertung für eine potenzielle emotionale Einflussnahme zu adjustieren.

Als mögliche einflussnehmenden Faktoren auf die vasomotorische Funktionsmessung sind die Fixierungsmethode der Elektroden und der daraus resultierende Druck zwischen Sonde und aufliegender Hautstelle sowie etwaige Temperaturänderungen aufgrund optischer



Wechselwirkungen zwischen Messareal und Lichtquelle zu erwähnen (Anderson und Parrish, 1981; Jeong et al., 2014). Obgleich beispielsweise die PPG-Sonde bei jedem Patienten mittels Klettband auf die gleiche Art angebracht wurde, könnte durch das manuelle Anbringen ein Druckunterschied der aufliegenden Sonde im Vergleich zu anderen Patienten bestanden haben.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen durch die geringe Häufigkeit und leichte Ausprägung unerwünschter Wirkungen die Anwendbarkeit dieser Therapieform bei Akutschlaganfallpatienten. Ebenso weisen die hohe Adhärenz ohne Drop Outs während des stationären Aufenthaltes der Patienten auf eine unproblematische Implementierung der Biofeedbacktherapie in das Setting einer multidisziplinären Stroke Unit hin.

Letztlich gilt es zukünftig zu überprüfen, ob die beobachtete Linderung autonomer Symptome drei Monate nach der Intervention auch über den Beobachtungszeitraum hinaus noch nachweisbar ist und ob eine Anpassung der Dauer und Frequenz der HRV-Biofeedbackbehandlung Einfluss auf die Nachhaltigkeit der Symptomlinderung nehmen könnte, welche dann in der individualisierten Behandlung von Schlaganfällen berücksichtigt werden kann.

## **8. Zusammenfassung**

### *8.1 Zusammenfassung*

**Hintergrund:** Das Auftreten einer kardialen autonomen Dysfunktion nach einem akutem ischämischen Schlaganfall (AIS) geht mit einer ungünstigen Prognose und einer erhöhten Mortalität einher. In der vorliegenden Arbeit wurde die Hypothese untersucht, dass Herzfrequenzvariabilitäts (HRV)-Biofeedback die autonome Herzfunktion nach Schlaganfall verbessern kann.

**Methodik/Design:** 48 AIS-Patienten erhielten unter randomisierten Bedingungen entweder HRV- oder Sham-Biofeedback (1:1) zusätzlich zur standardisierten Stroke Unit Versorgung. Bei sämtlichen Studienteilnehmern wurde vor Beginn der ersten und nach Abschluss der letzten Biofeedbacksitzung eine autonome Funktionsmessung durchgeführt, die neben der Messung der HRV auch eine Erfassung der autonomen vasomotorischen (die neurovaskuläre Regulation der arteriellen Blutgefäßweite erfassenden) und sudomotorischen (die neuronale Regulation der Schweißdrüsenfunktion quantifizierenden) Funktion

beinhaltete. Die HRV wurde mittels Standardabweichung der NN-Intervalle (SDNN), der Standardabweichung der Differenzen benachbarter NN-Intervalle (SD of  $\Delta$ NN), der Quadratwurzel des Mittelwerts aus der Summe der Quadrate der Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen (RMSSD), sowie mittels des Variationskoeffizienten der R-R-Intervalle (CVNN) untersucht. Während die Parameter SDNN und RMSSD vorwiegend parasympathisch determinierten Indikatoren der HRV entsprechen, stellt der CVNN einen kompositen Parameter der sympathischen und der parasympathischen Aktivität dar. Darüber hinaus wurde eine Frequenzanalyse der HRV durchgeführt, um die Frequenzbänder der HRV differenziert zu erfassen und den Wirkmechanismus des HRV-Biofeedbacks auf die kardiale autonome Funktion zu charakterisieren. Die beiden sympathisch regulierten Funktionen der Vaso- und Sudomotorik wurden nach sympathischer Aktivierung gemessen, wobei die vasomotorische Funktion mittels Photoplethysmographie (PPG) der vasokonstriktorischen Reaktion (VCR) und die sudomotorische Hautleitwertänderung (SSR) durch Ableitelektroden erfasst wurde. Die Bewertung des Schweregrades der autonomen Symptome durch den Survey of Autonomic Symptoms (SAS; TIS: Gesamtschwere autonomer Symptome) und des funktionellen Defizites durch die modifizierte Rankin-Skala (mRS) erfolgten vor Beginn der Intervention und drei Monate nach Interventionsbeendigung. Das Studienprotokoll wurde vor Beginn der Untersuchung in der Datenbank [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) hinterlegt [clinicaltrials.gov identifier: NCT03865225].

**Ergebnisse:** 48 AIS-Patienten (19 Frauen; Alter im Median 69 [Interquartilsbereich 18.0] Jahre) wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Angesichts einer hohen Adhärenz und Verträglichkeit der HRV-Biofeedbackanwendung (<0.1% fehlende Daten, keine Studienabbrüche während der Hospitalisierungsphase, unerwünschte Wirkungen: leichtgradig n=1/48) ließ sich das HRV-Biofeedbackverfahren unproblematisch in das Setting einer multidisziplinären Stroke Unit integrieren. Die Anwendung von HRV-Biofeedback führte zu einer Erhöhung der HRV unter metronomischer Atmung (SDNN: 34,1 [45.0] ms Baseline vs. 43,5 [79.0] ms post-Intervention, p=0,015; SD of  $\Delta$ NN: 29.3 [52.7] ms baseline vs. 46.4 [142.1] ms post-intervention, p=0.013; RMSSD: 29,1 [52.2] ms Baseline vs. 46,0 [140.6] ms post-Intervention, p=0.015; nicht-signifikanter Trend einer Erhöhung des CVNN: 4.1 [5.1] % Baseline vs. 5.4 [7.2] % post-Intervention, p=0.052), die nach dem Sham-Biofeedback nicht zu verzeichnen war (p=nicht signifikant (ns)). Zudem ergab die Frequenzanalyse der HRV unter metronomischer Atmung nach HRV-Biofeedback einen Anstieg im Niederfrequenzband (LF) (484.8 [1941.4] ms<sup>2</sup> Baseline vs. 1471.3 [3329.9] ms<sup>2</sup> post-Intervention, p=0.019) und der Total Power (1273.9 [3299.2] ms<sup>2</sup> Baseline vs. 1771.5 [13038.8] ms<sup>2</sup> post-Intervention, p=0.022), der in der Sham-Biofeedbackgruppe nicht beobachtet wurde (p=ns). In beiden Studiengruppen zeigte sich keine Veränderung der sympathischen Funktionen der Sudo-

und Vasomotorik ( $p=ns$ ). HRV-Biofeedback führte zu einer Linderung des Schweregrades autonomer Symptome drei Monate nach der Intervention (TIS: 7.5 [7.0] Baseline vs. 3.5 [8.0] Follow-Up,  $p=0.029$ ), welche in der Sham-Biofeedbackgruppe ausblieb ( $p=ns$ ). Erwartungsgemäß zeigten beide Studiengruppen nach drei Monaten eine Besserung der funktionellen Defizite (HRV-Biofeedbackgruppe, mRS: 2.0 [1.0] Baseline vs. 0.0 [2.0] Follow-Up,  $p=0.023$ ; Sham-Biofeedbackgruppe, mRS: 2.2 [2.0] Baseline vs. 1.0 [2.0] Follow-Up,  $p=0.0005$ ).

**Schlussfolgerungen:** Die Integration von HRV-Biofeedback in die multidisziplinäre Standardversorgung einer Schlaganfallstation führte bei Patienten mit AIS zu einer Verbesserung der kardialen autonomen Funktion. Diese funktionelle Verbesserung wurde wahrscheinlich durch einen vorwiegend parasympathischen Mechanismus vermittelt und ging mit einer anhaltenden Linderung autonomer Symptome einher.

## 8.2. Summary

**Background:** The occurrence of cardiac autonomic dysfunction following acute ischaemic stroke (AIS) worsens clinical outcome and is associated with an increased mortality. Therefore, we tested the hypothesis that heart rate variability (HRV) biofeedback can improve autonomic cardiac function post stroke.

**Methods/Design:** We allocated (1:1) 48 AIS patients in a randomized fashion to undergo nine sessions of either HRV or sham-biofeedback over three days in addition to standard stroke unit care. Autonomic function measurements, consisting of measurements of HRV, vasomotor (neurovascular control of arterial blood flow) and sudomotor (neural sweat gland control) function, were performed in all study participants before the start of the first biofeedback session and after completion of the last session. HRV was assessed using standard deviation of NN intervals (SDNN), a marker for primarily parasympathetically mediated cardiac modulation, Standard deviation of differences between adjacent NN intervals (SD of  $\Delta$ NN) and root mean square of successive differences between normal heartbeats (RMSSD), a predominantly parasympathetic measure of HRV as well as via coefficient of variation of R-R intervals (CVNN), a composite parameter of sympathetic and parasympathetic activity. Moreover, frequency analysis of HRV components was carried out to further explore the mechanism whereby HRV biofeedback alters cardiac autonomic function. Both sympathetically regulated vasomotor and sudomotor functions were measured after sympathetic activation with vasomotor function recorded by photoplethysmography (PPG) of vasoconstrictory response (VCR) and sudomotor skin conductance changes of the

sympathetic skin response (SSR) by conduction electrodes. Assessment of severity of autonomic symptoms via Survey of Autonomic Symptoms (SAS; TIS: Total symptom score) and functional deficits via modified Rankin scale (mRS) was performed before the start of the intervention and three months post intervention. The study protocol was registered at [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) prior to commencement of study [[clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) identifier: NCT03865225].

**Results:** We included 48 AIS patients (19 females; ages median 69 [interquartile range 18.0] years. Implementation of HRV biofeedback into the setting of a stroke unit was feasible with no dropouts and high adherence and tolerability. Adding HRV biofeedback to stroke unit care led to an increased HRV under metronomic breathing (SDNN: 34.1 [45.0] ms baseline vs. 43.5 [79.0] ms post-intervention,  $p=0.015$ ; SD of  $\Delta$ NN: 29.3 [52.7] ms baseline vs. 46.4 [142.1] ms post-intervention,  $p=0.013$ ; RMSSD: 29.1 [52.2] ms baseline vs. 46.0 [140.6] ms post-intervention,  $p=0.015$ ; non-significant trend towards increase in CVNN: 4.1 [5.1] % baseline vs. 5.4 [7.2] % post-intervention,  $p=0.052$ ) which was not seen after sham biofeedback ( $p$ =non-significant (ns)). In addition, frequency analysis of HRV revealed an increase in the low frequency band (LF) under metronomic breathing (484.8 [1941.4]  $\text{ms}^2$  baseline vs. 1471.3 [3329.9]  $\text{ms}^2$  post-intervention,  $p=0.019$  and in total power (Total Power: 1273.9 [3299.2]  $\text{ms}^2$  baseline vs. 1771.5 [13038.8]  $\text{ms}^2$  post-intervention,  $p=0.022$ ) after HRV biofeedback, which was not seen in the sham biofeedback group ( $p$ =ns). No changes in sympathetic sudomotor and vasomotor functions were detected in either study group ( $p$ =ns). HRV biofeedback led to a decrease of severity of autonomic symptoms (TIS: 7.5 [7.0] baseline vs. 3.5 [8.0] follow-up,  $p=0.029$ ), which was absent in the sham biofeedback group ( $p$ =ns). As expected both study groups showed an alleviation of functional deficits after three months (HRV biofeedback group, mRS: 2.0 [1.0] baseline vs. 0.0 [2.0] follow-up,  $p=0.023$ ; Sham biofeedback group, mRS: 2.2 [2.0] baseline vs. 1.0 [2.0] follow-up,  $p=0.0005$ ).

**Conclusions:** Integrating HRV biofeedback into standard multidisciplinary stroke unit care for AIS led to improved cardiac autonomic function. This functional improvement was likely mediated by a predominantly parasympathetic mechanism and translated into sustained alleviation of autonomic symptoms.

## 9. Literaturverzeichnis

- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. 1993. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24(1):35–41 DOI: 10.1161/01.STR.24.1.35.
- ADInstruments. IR Plethysmographs. [Aufruf am: 03.11.2019] URL: <http://m-cdn.adinstruments.com/product-data-cards/MLT1020-DCW-15A.pdf>.
- Allen LM, Hasso AN, Handwerker J, Farid H. 2012. Sequence-specific MR Imaging Findings That Are Useful in Dating Ischemic Stroke. *RadioGraphics*, 32(5):1285–1297 DOI: 10.1148/rg.325115760.
- Alshak MN, Das JM. 2020. Neuroanatomy, Sympathetic Nervous System. StatPearls Publishing [Aufruf am: 07.04.2020] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542195/>.
- Anderson RR, Parrish JA. 1981. The Optics of Human Skin. *J Investig Dermatol*, 77(1):13–19 DOI: 10.1111/1523-1747.ep12479191.
- Aniset L, Konrad C, Schley M. 2006. Ephedrin als Alternative zu Akrinor® in der geburtshilflichen Regionalanästhesie. *Anaesthesist*, 55(7):784–790 DOI: 10.1007/s00101-006-1033-4.
- Arad M, Abboud S, Radai MM, Adunsky A. 2002. Heart rate variability parameters correlate with functional independence measures in ischemic stroke patients. *J Electrocardiol*, 35(4):243–246 DOI: 10.1054/jelc.2002.37185.
- Arnao V, Cinturino A, Mastrilli S, Buttà C, Maida C, Tuttolomondo A, Aridon P, D'Amelio M. 2020. Impaired circadian heart rate variability in Parkinson's disease: a time-domain analysis in ambulatory setting. *BMC Neurology*, 20(1):152 DOI: 10.1186/s12883-020-01722-3.
- Astrup J, Siesjö B K, Symon L. 1981. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*, 12(6):723–725 DOI: 10.1161/01.STR.12.6.723.
- Avan A, Digaleh H, Di Napoli M, Stranges S, Behrouz R, Shojaeianbabaei G, Amiri A, Tabrizi R, Mokhber N, Spence JD, Azarpazhooh MR. 2019. Socioeconomic status and stroke incidence, prevalence, mortality, and worldwide burden: an ecological analysis from

- the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Med*, 17(1):191 DOI: 10.1186/s12916-019-1397-3.
- Avolio A. 2002. The finger volume pulse and assessment of arterial properties. *J Hypertens*, 20(12):2341–2343 DOI: 10.1097/00004872-200212000-00007.
- von Bandemer S, Dohms K, Gebauer H, Nimako-Doffour A. 2015. Lebensqualität von Schlaganfallpatienten. *Forsch Aktuell*, (10):1–12 [Aufruf am: 20.03.2020] URL: <https://www.iat.eu/forschung-aktuell/2015/fa2015-10.pdf>.
- von Bandemer S, Hilbert J, Nimako-Doffour A. 2014. Potentiale sektorübergreifender Innovationen am Beispiel der Schlaganfallversorgung. *Gesundh- und Sozialpolit*, 68(2):42–46 DOI: 10.2307/26766042.
- Banerjee S, Argáez C. 2017. Neurofeedback and Biofeedback for Mood and Anxiety Disorders: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa (ON) [Aufruf am: 03.04.2020] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531603/>.
- Baron R, Maier C. 1996. Reflex sympathetic dystrophy: skin blood flow, sympathetic vasoconstrictor reflexes and pain before and after surgical sympathectomy. *Pain*, 67(2–3):317–326 DOI: 10.1016/0304-3959(96)03136-3.
- Barron SA, Rogovski Z, Hemli J. 1994. Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction. *Stroke*, 25(1):113–116 DOI: 10.1161/01.STR.25.1.113.
- Benarroch E. 2007. The Autonomic Nervous System: Basic Anatomy and Physiology. *Continuum (Minneap Minn)*, 13(6):13–32 DOI: 10.1212/01.CON.0000299964.20642.9a.
- Benarroch EE. 1993. The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective. *Mayo Clin Proc*, 68(10):988–1001 DOI: 10.1016/S0025-6196(12)62272-1.
- Berger K, Weltermann B, Kolominsky-Rabas P, Meves S, Heuschmann P, Böhner J, Neundörfer B, Hense HW, Büttner T. 1999. Untersuchung zur Reliabilität von Schlaganfallskalen. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 67(2):81–86 DOI: 10.1055/s-2007-993985.

- Berilgen MS, Sari T, Bulut S, Mungen B. 2004. Effects of epilepsy on autonomic nervous system and respiratory function tests. *Epilepsy Behav*, 5(4):513–516 DOI: 10.1016/j.yebeh.2004.04.003.
- Billman GE. 2011. Heart Rate Variability – A Historical Perspective. *Front Physiol*, 2(86) DOI: 10.3389/fphys.2011.00086.
- Biocomfort Diagnostics GmbH & Co. KG. 2011. Der Stress Pilot von Biocomfort Diagnostics GmbH & Co. KG: praktische Anleitung. [Aufruf am: 21.08.2020] URL: [https://herzkohaerenz.de/assets/stress-pilot\\_praktische-anleitung\\_0211.pdf](https://herzkohaerenz.de/assets/stress-pilot_praktische-anleitung_0211.pdf).
- Biocomfort Diagnostics GmbH & Co. KG. 2009. Stress Pilot Biofeedback-Systeme Gebrauchsanweisung. [Aufruf am: 24.12.2019] URL: [http://www.stresspilot.biz/download/Stress\\_Pilot\\_Stress\\_Pilot\\_Plus\\_Manual.pdf](http://www.stresspilot.biz/download/Stress_Pilot_Stress_Pilot_Plus_Manual.pdf).
- Böckelmann I. 2012. Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) — praktische Relevanz. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergon*, 62:275–279 DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03346164>.
- Bodapati RK, Kizer JR, Kop WJ, Kamel H, Stein PK. 2017. Addition of 24-Hour Heart Rate Variability Parameters to the Cardiovascular Health Study Stroke Risk Score and Prediction of Incident Stroke: The Cardiovascular Health Study. *J Am Heart Assoc*, 6(7):e004305 DOI: 10.1161/JAHA.116.004305.
- Bornemann B, Kovacs P, Singer T. 2019. Voluntary upregulation of heart rate variability through biofeedback is improved by mental contemplative training. *Sci Rep*, 9(1):7860 DOI: 10.1038/s41598-019-44201-7.
- Braithwaite JJ, Watson DG, Jones R, Rowe M. 2013. A guide for analysing electrodermal activity (EDA) & skin conductance responses (SCRs) for psychological experiments. *Psychophysiology*, 49:1017–1034.
- Brixius K, Bloch W. 2016. Physiologie des Gefäßsystems. In: Debus ES, Gross-Fengels W (Hrsg) *Operative und interventionelle Gefäßmedizin*. Springer, Berlin (Springer Reference Medizin), S. 1–7 DOI: 10.1007/978-3-662-45856-3\_7-1.
- Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V. 1989. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*, 20(7):864–870 DOI: 10.1161/01.str.20.7.864.

- Bruinstroop E, Fliers E, Kalsbeek A. 2019. Restoring the autonomic balance to reduce liver steatosis. *J Physiol*, 597(18):4683–4684 DOI: 10.1113/JP278567.
- Bruno-Petrina A. 2020. Motor Recovery In Stroke: Recovery Considerations, Theories of Recovery, Mechanisms of Recovery. *Medscape* [Aktualisiert am: 29.07.2020, Aufruf am: 06.10.2020] URL: <https://emedicine.medscape.com/article/324386-overview>.
- Buchmann SJ, Penzlin AI, Kubasch ML, Illigens BM-W, Siepmann T. 2019. Assessment of sudomotor function. *Clin Auton Res*, 29(1):41–53 DOI: 10.1007/s10286-018-0530-2.
- Caldwell YT, Steffen PR. 2018. Adding HRV biofeedback to psychotherapy increases heart rate variability and improves the treatment of major depressive disorder. *Int J Psychophysiol*, 131:96–101 DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2018.01.001.
- Cavallari JM, Fang SC, Mittleman MA, Christiani DC. 2010. Circadian variation of heart rate variability among welders. *Occup Environ Med*, 67(10):717–719 DOI: 10.1136/oem.2010.055210.
- Chang WL, Lee JT, Li CR, Davis AHT, Yang CC, Chen YJ. 2020. Effects of Heart Rate Variability Biofeedback in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Biol Res Nurs*, 22(1):34–44 DOI: 10.1177/1099800419881210.
- Chen CF, Lai CL, Lin HF, Liou LM, Lin RT. 2011. Reappraisal of heart rate variability in acute ischemic stroke. *Kaohsiung J Med Sci*, 27(6):215–221 DOI: 10.1016/j.kjms.2010.12.014.
- Chiarioni G, Whitehead WE. 2008. The role of biofeedback in the treatment of gastrointestinal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 5(7):371–382 DOI: 10.1038/ncpgasthep1150.
- Chouchou F, Mauguère F, Vallayer O, Catenoix H, Isnard J, Montavont A, Jung J, Pichot V, Rheims S, Mazzola L. 2019. How the insula speaks to the heart: Cardiac responses to insular stimulation in humans. *Hum Brain Mapp*, 40(9):2611–2622 DOI: 10.1002/hbm.24548.
- Clark DJ, Chatterjee SA, McGuirk TE, Porges EC, Fox EJ, Balasubramanian CK. 2018. Sympathetic nervous system activity measured by skin conductance quantifies the challenge of walking adaptability tasks after stroke. *Gait Posture*, 60:148–153 DOI: 10.1016/j.gaitpost.2017.11.025.



- Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. 2004. Cardiac Autonomic Derangement and Arrhythmias in Right-Sided Stroke With Insular Involvement. *Stroke*, 35(9):2094–2098 DOI: 10.1161/01.STR.0000138452.81003.4c.
- Constantinescu V, Matei D, Costache V, Cuciureanu D, Arsenescu-Georgescu C. 2018. Linear and nonlinear parameters of heart rate variability in ischemic stroke patients. *Neurol Neurochir Pol*, 52(2):194–206 DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.10.002.
- Costa M, Brookes SJH, Hennig GW. 2000. Anatomy and physiology of the enteric nervous system. *Gut*, 4(47):iv15–iv19 DOI: 10.1136/gut.47.suppl\_4.iv15.
- Darrow CW. 1964. The Rationale for Treating the Change in Galvanic Skin Response as a Change in Conductance. *Psychophysiology*, 1(1):31–38 DOI: 10.1111/j.1469-8986.1964.tb02618.x.
- DeGiorgio CM, Miller P, Meymandi S, Chin A, Epps J, Gordon S, Gornbein J, Harper RM. 2010. RMSSD, a Measure of Heart Rate Variability, Is Associated With Risk Factors For SUDEP: The SUDEP-7 Inventory. *Epilepsy Behav*, 19(1):78–81 DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.06.011.
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (Hrsg). 2012. DEGAM-Leitlinie Nr.8: Schlaganfall. [Aufruf am: 20.03.2020] URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-011l\\_S3\\_Schlaganfall\\_2012-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-011l_S3_Schlaganfall_2012-abgelaufen.pdf).
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 2015. Presseinformation - Teil II der S3-Leitlinie Sekundärprävention des Schlaganfalls: Lebensstil-Faktoren und kardiologische Interventionen. [Aufruf am: 02.03.2020] URL: [https://www.dgn.org/images/red\\_pressemitteilungen/2015/150925\\_PM\\_R%C3%B6ther\\_S3\\_Schlaganfall\\_final\\_ok.pdf](https://www.dgn.org/images/red_pressemitteilungen/2015/150925_PM_R%C3%B6ther_S3_Schlaganfall_final_ok.pdf).
- Deutsche Schlaganfallgesellschaft. 2019. Erweiterte Bildgebung verlängert das Zeitfenster für eine Schlaganfalltherapie mittels Lyse – „Jede Minute zählt“ gilt weiterhin. Deutsche Schlaganfallgesellschaft [Aufruf am: 06.04.2020] URL: <https://www.dsg-info.de/presse/pressemeldungen/528-erweiterte-bildgebung-verlaengert-das-zeitfenster-fuer-eine-schlaganfalltherapie-mittels-lyse-jede-minute-zaehlt-gilt-weiterhin.html>.
- Deutsche Schlaganfallgesellschaft. 2015. Schlaganfallbehandlung: Endovaskuläre Therapie wird Standard. Deutsche Schlaganfallgesellschaft [Aufruf am: 29.02.2020] URL:

<https://www.dsg-info.de/presse/pressemeldungen/433-schlaganfallbehandlung-endovaskulaere-therapie-wird-standard.html>.

- Deutsche Schlaganfallgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg). 2014. Gemeinsame Presseinformation der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG). [Aufruf am: 22.03.2020] URL: [https://www.dgn.org/images/red\\_pressemitteilungen/2014/140224\\_DGN\\_DSG\\_Schlaganfall\\_Burden\\_final.pdf](https://www.dgn.org/images/red_pressemitteilungen/2014/140224_DGN_DSG_Schlaganfall_Burden_final.pdf).
- Diener H C. 2004. Klassifikation und ätiologische Zuordnung (TOAST-Kriterien). In: Hacke W, Forsting M, Diener Hans Christoph (Hrsg) Schlaganfall. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, S. 48–50 DOI: 10.1055/b-0034-13013.
- Dougherty P. 2010. Central Control of the Autonomic Nervous System and Thermoregulation. Neuroscience Online: An Electronic Textbook for the Neurosciences [Aufruf am: 06.04.2020] URL: <https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s4/chapter03.html>.
- Drory V, Korczyn A. 1993. Sympathetic skin response: Age effect. *Neurology*, 43:1818–20 DOI: 10.1212/WNL.43.9.1818.
- Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, Tan KS, Debette S, Tuladhar AM, de Leeuw F-E. 2018. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*, 17(9):790–801 DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3.
- Elgendi M. 2012. On the Analysis of Fingertip Photoplethysmogram Signals. *Curr Cardiol Rev*, 8(1):14–25 DOI: 10.2174/157340312801215782.
- Elie B, Guiheneuc P. 1990. Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 76(3):258–267 DOI: 10.1016/0013-4694(90)90020-K.
- Eriksson SE, Olsson JE. 2001. Survival and Recurrent Strokes in Patients with Different Subtypes of Stroke: A Fourteen-Year Follow-Up Study. *Cerebrovasc Dis*, 12(3):171–180 DOI: 10.1159/000047700.
- Eschenfelder CC, Zeller JA, Stिंगele R. 2006. Stroke: causes and classification. *Hamostaseologie*, 26(4):298–308.

- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. 2009. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*, 8(4):355–369 DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0.
- Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. 2017. Global Burden of Stroke. *Circ Res*, 120(3):439–448 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413.
- Flachenecker P. 2007. Autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome and multiple sclerosis. *J Neurol*, 254(2):II96–II101 DOI: 10.1007/s00415-007-2024-3.
- Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T. 2008. The Projected Burden of Stroke in the German Federal State of Hesse up to the Year 2050. *Dtsch Arztebl*, 105(26):467–473 DOI: 10.3238/arztebl.2008.0467.
- Francis DP, Davies LC, Willson K, Ponikowski P, Coats AJ, Piepoli M. 2000. Very-low-frequency oscillations in heart rate and blood pressure in periodic breathing: role of the cardiovascular limb of the hypoxic chemoreflex. *Clin Sci*, 99(2):125–132 DOI: 10.1042/cs0990125.
- Frank DL, Khorshid L, Kiffer JF, Moravec CS, McKee MG. 2010. Biofeedback in medicine: who, when, why and how? *Ment Health Fam Med*, 7(2):85–91.
- Füeßl H, Middeke M (Hrsg). 2010. *Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung*. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart.
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D. 2011. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 42(1):227–276 DOI: 10.1161/STR.0b013e3181f7d043.
- Furness JB. 2006. *The Enteric Nervous System*. Wiley-Blackwell, Oxford.
- Galetta F, Franzoni F, Fallahi P, Tocchini L, Braccini L, Santoro G, Antonelli A. 2008. Changes in heart rate variability and QT dispersion in patients with overt hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*, 158(1):85–90 DOI: 10.1530/EJE-07-0357.
- Georgieva D. 2016. Sympathetic skin response in acute ischemic stroke – Hemispheric asymmetry. *Scr Sci Med*, 48(4):43 DOI: 10.14748/ssm.v48i4.1859.

- Georgieva-Hristova D. 2017. Sympathetic skin response - correlation with the severity of cardiovascular autonomic dysfunction in patients with ischemic cerebral stroke. *Scr Sci Med*, 49(1):7–11 DOI: 10.14748/ssm.v48i4.1860.
- Gerischer LM, Flöel A, Endres M. 2015. Schlaganfall – Lifestyle und Umwelt. *Nervenarzt*, 86(8):947–953 DOI: 10.1007/s00115-014-4250-0.
- Giraldo EA. 2017. Übersicht zum Schlaganfall - Neurologische Krankheiten. MSD Manual [Aktualisiert am: März 2017, Aufruf am: 13.04.2020] URL: <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/neurologische-krankheiten/apoplex/%C3%BCbersicht-zum-schlaganfall>.
- Glatte P, Buchmann SJ, Hijazi MM, Illigens BM-W, Siepmann T. 2019. Architecture of the Cutaneous Autonomic Nervous System. *Front Neurol*, (10):970 DOI: 10.3389/fneur.2019.00970.
- Goadsby PJ. 2013. Autonomic nervous system control of the cerebral circulation. In: Buijs RM, Swaab DF (Hrsg) *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, Amsterdam (Autonomic Nervous System), S. 193–201 DOI: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00016-X.
- Goldstein I. 2003. The Central Mechanisms of Sexual Function. Boston University School of Medicine: Sexual Medicine [Aktualisiert am: 07.02.2003, Aufruf am: 05.04.2020] URL: <https://www.bumc.bu.edu/sexualmedicine/publications/the-central-mechanisms-of-sexual-function/>.
- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CBLM, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YBWEM, Bonafe A, Jahan R, Diener H-C, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BCV, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG. 2016. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*, 387(10029):1723–1731 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
- Graff B, Gąsecki D, Rojek A, Boutouyrie P, Nyka W, Laurent S, Narkiewicz K. 2013. Heart rate variability and functional outcome in ischemic stroke: a multiparameter approach. *J Hypertens*, 31(8):1629–1636 DOI: 10.1097/HJH.0b013e328361e48b.

- Grossman P, Taylor EW. 2007. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol*, 74(2):263–285 DOI: 10.1016/j.biopsycho.2005.11.014.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. 2008. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, (359):1317–1329 DOI: 10.1056/NEJMoa0804656.
- Hall M, Vasko R, Buysse D, Ombao H, Chen Q, Cashmere JD, Kupfer D, Thayer JF. 2004. Acute Stress Affects Heart Rate Variability During Sleep : *Psychosomatic Medicine*. *Psychosom Med*, 66(1):56–62 DOI: 10.1097/01.PSY.0000106884.58744.09.
- Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ. 2014. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*, 13(4):429–438 DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
- Hausmann E. 1956. Über die Anatomie der Herznerven. *Z Anat Entwickl Gesch*, 119(3):263–279 DOI: 10.1007/BF00523597.
- Hayano J, Yuda E. 2019. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J Physiol Anthropol*, 38(1):3 DOI: 10.1186/s40101-019-0193-2.
- Hennerici MG, Kern R. 2016. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. [Aktualisiert am: 31.12.2016, Aufruf am: 24.02.2020] URL: <https://www.dgn.org/leitlinien/3409-030-117-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen-2017>.
- Herda FJ, Gil FP, König F. 2002. Biofeedbackbehandlung in der psychosomatischen Rehabilitation. *Krankenhauspsychiatrie*, 13(3):111–115 DOI: 10.1055/s-2002-34440.
- Hertzman AB, Roth LW. 1942. The vasomotor components in the vascular reactions in the finger to cold. *Am J Physiol*, 136:669–679 DOI: 10.1152/ajplegacy.1942.136.4.669.
- Hill MD, Buchan AM. 2005. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ*, 172(10):1307–1312 DOI: 10.1503/cmaj.1041561.

- Hilz MJ, Dütsch M. 2006. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve*, 33(1):6–20 DOI: 10.1002/mus.20365.
- Hu Y, Converse C, Lyons MC, Hsu WH. 2018. Neural control of sweat secretion: a review. *Br J Dermatol*, 178(6):1246–1256 DOI: 10.1111/bjd.15808.
- Huang W, Boyle N, Vaseghi M. 2017. Cardiac innervation and the autonomic nervous system in SCD. *Card Electrophysiol Clin*, 9(4):665–679 DOI: 10.1016/j.ccep.2017.08.002.
- Hubli M, Krassioukov AV. 2015. How reliable are sympathetic skin responses in subjects with spinal cord injury? *Clin Auton Res*, 25(2):117–124 DOI: 10.1007/s10286-015-0276-z.
- Humm AM. 2010. Untersuchung des autonomen Nervensystems. *Universimed-Medizin im Fokus* [Aufruf am: 21.04.2020] URL: <https://ch.universimed.com/fachthemen/2627>.
- Jackson J, Emerson L, Johnston B, Wilson J, Morales A. 1996. Biofeedback: a noninvasive treatment for incontinence after radical prostatectomy. *Urol Nurs*, 16(2):50–54.
- Jänig W (Hrsg). 2006. *Integrative Action of the Autonomic Nervous System: Neurobiology of Homeostasis*. Cambridge University Press, Cambridge [Aufruf am: 05.04.2020] URL: [http://iftia9.univ.gda.pl/HHeart/pliki/book\\_Janig.pdf](http://iftia9.univ.gda.pl/HHeart/pliki/book_Janig.pdf).
- Jänig W. 2011. Vegetatives Nervensystem. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg) *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. Springer, Berlin, S. 403–434.
- Jansen ASP, Nguyen XV, Karpitskiy V, Mettenleiter TC, Loewy AD. 1995. Central Command Neurons of the Sympathetic Nervous System: Basis of the Fight-or-Flight Response. *Science*, 270(5236):644–646 DOI: 10.1126/science.270.5236.644.
- Jarczok MN, Kleber ME, Koenig J, Loerbroks A, Herr RM, Hoffmann K, Fischer JE, Benyamini Y, Thayer JF. 2015. Investigating the Associations of Self-Rated Health: Heart Rate Variability Is More Strongly Associated than Inflammatory and Other Frequently Used Biomarkers in a Cross Sectional Occupational Sample. *Pub Library Sci*, 10(2) DOI: 10.1371/journal.pone.0117196.
- Jeong IC, Yoon H, Kang H, Yeom H. 2014. Effects of Skin Surface Temperature on Photoplethysmograph. *J Healthc Eng*, 5(4):429–438 DOI: 10.1260/2040-2295.5.4.429.

Jesel M. 2004. Nervensystem. In: Jesel M (Hrsg) Neurologie für Physiotherapeuten. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 4–20.

Jespersen LT, Pedersen OL. 1986. The quantitative aspect of photoplethysmography revised. *Heart Vessels*, 2(3):186–190 DOI: 10.1007/BF02128146.

Jeyaseelan RD, Vargo MM, Chae J. 2015. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) as An Early Predictor of Poststroke Dysphagia. *PM R*, 7(6):593–598 DOI: 10.1016/j.pmrj.2014.12.007.

Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abraha HN, Abu-Rmeileh NM, Adebayo OM, Adeoye AM, Agarwal G, Agrawal S, Aichour AN, Aichour I, Aichour MTE, Alahdab F, Ali R, Alvis-Guzman N, Anber NH, Anjomshoa M, Arabloo J, Arauz A, Ärnlöv J, Arora A, Awasthi A, Banach M, Barboza MA, Barker-Collo SL, Bärnighausen TW, Basu S, Belachew AB, Belayneh YM, Bennett DA, Bensenor IM, Bhattacharyya K, Biadgo B, Bijani A, Bikbov B, Sayeed MSB, Butt ZA, Cahuana-Hurtado L, Carrero JJ, Carvalho F, Castañeda-Orjuela CA, Castro F, Catalá-López F, Chaiah Y, Chiang PP-C, Choi J-YJ, Christensen H, Chu D-T, Cortinovis M, Damasceno AAM, Dandona L, Dandona R, Daryani A, Davletov K, Courten B de, Cruz-Góngora VD la, Degefa MG, Dharmaratne SD, Diaz D, Dubey M, Duken EE, Edessa D, Endres M, Faraon EJA, Farzadfar F, Fernandes E, Fischer F, Flor LS, Ganji M, Gebre AK, Gebremichael TG, Geta B, Gezae KE, Gill PS, Gnedovskaya EV, Gómez-Dantés H, Goulart AC, Grosso G, Guo Y, Gupta R, Haj-Mirzaian Arvin, Haj-Mirzaian Arya, Hamidi S, Hankey GJ, Hassen HY, Hay SI, Hegazy MI, Heidari B, Herial NA, Hosseini MA, Hostiuc S, Irvani SSN, Islam SMS, Jahanmehr N, Javanbakht M, Jha RP, Jonas JB, Jozwiak JJ, Jürisson M, Kahsay A, Kalani R, Kalkonde Y, Kamil TA, Kanchan T, Karch A, Karimi N, Karimi-Sari H, Kasaeian A, Kassa TD, Kazemeini H, Kefale AT, Khader YS, Khalil IA, Khan EA, Khang Y-H, Khubchandani J, Kim D, Kim YJ, Kisa A, Kivimäki M, Koyanagi A, Krishnamurthi RK, Kumar GA, Lafranconi A, Lewington S, Li S, Lo WD, Lopez AD, Lorkowski S, Lotufo PA, Mackay MT, Majdan M, Majdzadeh R, Majeed A, Malekzadeh R, Manafi N, Mansournia MA, Mehndiratta MM, Mehta V, Mengistu G, Meretoja A, Meretoja TJ, Miazgowski B, Miazgowski T, Miller TR, Mirrakhimov EM, Mohajer B, Mohammad Y, Mohammadoo-khorasani M, Mohammed S, Mohebi F, Mokdad AH, Mokhayeri Y, Moradi G, Morawska L, Velásquez IM, Mousavi SM, Muhammed OSS, Muruet W, Naderi M, Naghavi M, Naik G, Nascimento BR, Negoi RI, Nguyen CT, Nguyen LH, Nirayo YL, Norrving B, Noubiap JJ, Ofori-Asenso R, Ogbo FA, Olagunju AT, Olagunju TO, Owolabi MO, Pandian JD, Patel S, Perico N,

Piradov MA, Polinder S, Postma MJ, Poustchi H, Prakash V, Qorbani M, Rafiei A, Rahim F, Rahimi K, Rahimi-Movaghar V, Rahman M, Rahman MA, Reis C, Remuzzi G, Renzaho AMN, Ricci S, Roberts NLS, Robinson SR, Roever L, Roshandel G, Sabbagh P, Safari H, Safari S, Safiri S, Sahebkar A, Zahabi SS, Samy AM, Santalucia P, Santos IS, Santos JV, Milicevic MMS, Sartorius B, Sawant AR, Schutte AE, Sepanlou SG, Shafieesabet A, Shaikh MA, Shams-Beyranvand M, Sheikh A, Sheth KN, Shibuya K, Shigematsu M, Shin M-J, Shiue I, Siabani S, Sobaih BH, Sposato LA, Sutradhar I, Sylaja PN, Szoeki CEI, Ao BJT, Tamsah M-H, Tamsah O, Thrift AG, Tonelli M, Topor-Madry R, Tran BX, Tran KB, Truelsen TC, Tsadik AG, Ullah I, Uthman OA, Vaduganathan M, Valdez PR, Vasankari TJ, Vasanthan R, Venketasubramanian N, Vosoughi K, Vu GT, Waheed Y, Weiderpass E, Weldegewergs KG, Westerman R, Wolfe CDA, Wondafrash DZ, Xu G, Yadollahpour A, Yamada T, Yatsuya H, Yimer EM, Yonemoto N, Yousefifard M, Yu C, Zaidi Z, Zamani M, Zarghi A, Zhang Y, Zodpey S, Feigin VL, Vos T, Murray CJL. 2019. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 18(5):439–458 DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1.

Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Larsen K, Hübbe P, Olsen TS. 1995. The Effect of a Stroke Unit: Reductions in Mortality, Discharge Rate to Nursing Home, Length of Hospital Stay, and Cost. *Stroke*, 26(7):1178–1182 DOI: 10.1161/01.STR.26.7.1178.

Jørgensen TSH, Wium-Andersen IK, Wium-Andersen MK, Jørgensen MB, Prescott E, Maartensson S, Kragh-Andersen P, Osler M. 2016. Incidence of Depression After Stroke, and Associated Risk Factors and Mortality Outcomes, in a Large Cohort of Danish Patients. *JAMA Psychiatry*, 73(10):1032–1040 DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.1932.

Jost W, Papanas N, Rizos A, Russell J, Ziegler D. 2012. Interkulturelle Adaptation des Survey of Autonomic Symptoms (SAS). *Diabetol Stoffwechsl*, 7:30–32 DOI: 10.1055/s-0031-1283927.

Karatas A, Yilmaz H, Coban G, Koker M, Uz A. 2016. The anatomy of circulus arteriosus cerebri (circle of willis): a study in turkish population. *Turk Neurosurg*, 26(1):54–61 DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.13281-14.1.

Karavidas MK, Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Marin H, Buyske S, Malinovsky I, Radvanski D, Hassett A. 2007. Preliminary Results of an Open Label Study of Heart



- Rate Variability Biofeedback for the Treatment of Major Depression. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, (32):19–30 DOI: 10.1007/s10484-006-9029-z.
- Karita K, Nakao M, Nishikitani M, Nomura K, Yano E. 2006. Autonomic nervous activity changes in relation to the reporting of subjective symptoms among male workers in an information service company. *Int Arch Occup Environ Health*, 79(5):441–444 DOI: 10.1007/s00420-005-0062-7.
- Kauhanen M-L, Korpelainen JT, Hiltunen P, Määttä R, Mononen H, Brusin E, Sotaniemi KA, Myllylä VV. 2000. Aphasia, Depression, and Non-Verbal Cognitive Impairment in Ischaemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*, 10(6):455–461 DOI: 10.1159/000016107.
- Kautzner J, Camm AJ. 1997. Clinical relevance of heart rate variability. *Clin Cardiol*, 20(2):162–168 DOI: 10.1002/clc.4960200214.
- Ke JQ, Shao SM, Zheng YY, Fu FW, Zheng GQ, Liu CF. 2017. Sympathetic skin response and heart rate variability in predicting autonomic disorders in patients with Parkinson disease. *Medicine*, 96(18) DOI: 10.1097/MD.00000000000006523.
- Kenney LW, Wilmore JH, Costill DL. 2015. Analyzing Heart Rate Variability. In: Tocco AN, Maurer K, Walsh K (Hrsg) *Physiology of Sport and Exercise*. Human Kinetics, Champaign, S. 198.
- Kenney M, Ganta C. 2014. Autonomic Nervous System and Immune System Interactions. *Compr Physiol*, 4(3):1177–1200 DOI: 10.1002/cphy.c130051.
- Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, Farbood Y, Moghaddam HF. 2017. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neurol Sci*, 38(7):1167–1186 DOI: 10.1007/s10072-017-2938-1.
- Kim H-G, Cheon EJ, Bai DS, Lee YH, Koo BH. 2018. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig*, 15(3):235–245 DOI: 10.30773/pi.2017.08.17.
- Kirkness C. 2005. Cerebral Blood Flow Monitoring in Clinical Practice. *AACN Clin Issues*, 16(4):476–487 DOI: 10.1097/00044067-200510000-00005.
- Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. 2005. Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 10(1):88–101 DOI: 10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x.

- Knecht S, Hesse S, Oster P. 2011. Rehabilitation After Stroke (09.09.2011). *Dtsch Arztebl Int*, 108(36):600–606 DOI: 10.3238/arztebl.2011.0600.
- Knox M, Lentini J, Cummings T, McGrady A, Whearty K, Sancrant L. 2011. Game-based biofeedback for paediatric anxiety and depression. *Ment Health Fam Med*, 8(3):195–203.
- Kolominsky-Rabas P, Weingärtner M, Rosenthal H, Sedlak C, Hess M, Wiedmann S, Heuschmann P. 2014. Bevölkerungsbezogene Versorgungsforschung zum Schlaganfall: 20 Jahre Erlanger Schlaganfall Register. *Gesundheitswesen*, 76(8/9):76–88 DOI: 10.1055/s-0034-1386938.
- Korpelainen J, Tolonen U, Sotaniemi K, Myllylä V. 1993. Suppressed sympathetic skin response in brain infarction. *Stroke*, 24(9):1389–1392 DOI: 10.1161/01.STR.24.9.1389.
- Korpelainen JT, Kauhanen M-L, Kemola H, Malinen U, Myllylä VV. 1998. Sexual dysfunction in stroke patients. *Acta Neurol Scand*, 98(6):400–405 DOI: 10.1111/j.1600-0404.1998.tb07321.x.
- Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllylä VV. 1995. Asymmetrical Skin Temperature in Ischemic Stroke. *Stroke*, 26(9):1543–1547 DOI: 10.1161/01.STR.26.9.1543.
- Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllylä VV. 1999. Autonomic nervous system disorders in stroke. *Clin Auton Res*, 9(6):325–333 DOI: 10.1007/BF02318379.
- Kotecha D, New G, Flather MD, Eccleston D, Pepper J, Krum H. 2012. Five-minute heart rate variability can predict obstructive angiographic coronary disease. *Heart*, 98(5):395–401 DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300033.
- Kretschmer T. 2018. Aktueller Stand der Kraniektomie nach Schlaganfall. Vortrag auf: Jahrestagung der Österreichischen Schlaganfallgesellschaft, Klagenfurt [Aufruf am: 14.04.2020] URL: <https://oegpb.at/2018/04/04/aktueller-stand-der-kraniektomie-nach-schlaganfall/>.
- Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson LM, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CMM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C. 2013. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic

- stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*, 1(5):e259–e281 DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70089-5.
- Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. 2004. Sympathetic skin response: Review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy*, 105:108–16.
- Kuhlman J. 2017. A gut feeling: How understanding the nerves in your gut could also provide insights into the brain. Iowa State University [Aufruf am: 10.04.2020] URL: <https://news.las.iastate.edu/2017/05/24/a-gut-feeling-how-understanding-the-nerves-in-your-gut-could-also-provide-insights-into-the-brain/>.
- Kulshreshtha A, Vaccario V, Judd SE, Howard VJ, McClellan WM, Muntner P, Hong Y, Safford MM, Goyal A, Cushman M. 2013. Life's Simple 7 and Risk of Incident Stroke. *Stroke*, 44(7):1909–1914 DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000352>.
- Kuss O, Schumann B, Kluttig A, Greiser KH, Haerting J. 2008. Time domain parameters can be estimated with less statistical error than frequency domain parameters in the analysis of heart rate variability. *J Electrocardiol*, 41(4):287–291 DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2008.02.014.
- Kwah LK, Diong J. 2014. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother*, 60(1):61 DOI: 10.1016/j.jphys.2013.12.012.
- Laan M ter, Dijk JMC van, Elting JWJ, Staal MJ, Absalom AR. 2013. Sympathetic regulation of cerebral blood flow in humans: a review. *Br J Anaesth*, 111(3):361–367 DOI: 10.1093/bja/aet122.
- Lahrman H, Rocha I, Struhal W, Thijs RD, Hilz M. 2011. Diagnosing Autonomic Nervous System Disorders - Existing Guidelines and Future Perspectives. *Eur Neurol Rev*, 6(1):52 DOI: 10.17925/ENR.2011.06.01.52.
- Lampert R, Bremner D, Su S, Miller A, Lee F, Cheema F, Goldberg J, Vaccarino V. 2008. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. *Am Heart J*, 156(4):759.e1-759.e7 DOI: 10.1016/j.ahj.2008.07.009.
- Lehrer P, Vaschillo E, Lu S-E, Eckberg D, Vaschillo B, Scardella A, Habib R. 2006. Heart rate variability biofeedback: effects of age on heart rate variability, baroreflex gain, and asthma. *Chest*, 129(2):278–284 DOI: 10.1378/chest.129.2.278.

- Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Lu S-E, Eckberg DL, Edelberg R, Shih WJ, Lin Y, Kuusela TA, Tahvanainen KUOM, Hamer RM. 2003. Heart Rate Variability Biofeedback Increases Baroreflex Gain and Peak Expiratory Flow. *Psychosom Med*, 65(5):796–805.
- Leira EC, Muir KW. 2019. EXTEND Trial: Towards a More Inclusive But Complex Thrombolysis. *Stroke*, (50):2637–2639 DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026249.
- Leppävuori A, Pohjasvaara T, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. 2002. Insomnia in Ischemic Stroke Patients. *Cerebrovasc Dis*, 14(2):90–97 DOI: 10.1159/000064737.
- Li K, Rüdiger H, Ziemssen T. 2019. Spectral Analysis of Heart Rate Variability: Time Window Matters. *Front Neurol*, 10 DOI: 10.3389/fneur.2019.00545.
- Li X, Zhang T, Song L-P, Zhang Y, Zhang G-G, Xing C-X, Chen H. 2015. Effects of Heart Rate Variability Biofeedback Therapy on Patients with Poststroke Depression: A Case Study. *Chin Med J*, 128(18):2542–2545 DOI: 10.4103/0366-6999.164986.
- Lin IM, Fan SY, Yen CF, Yeh YC, Tang T-C, Huang MF, Liu TL, Wang PW, Lin HC, Tsai HY, Tsai YC. 2019. Heart Rate Variability Biofeedback Increased Autonomic Activation and Improved Symptoms of Depression and Insomnia among Patients with Major Depression Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 17(2):222–232 DOI: 10.9758/cpn.2019.17.2.222.
- Low PA. 1984. Quantitation of autonomic responses. In: Dyck P, Thomas P, Lambert E, Bunge R (Hrsg) *Peripheral Neuropathy*. Saunders, Philadelphia, S. 1139–1165.
- Mäkikallio AM, Mäkikallio TH, Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllylä VV. 2004. Heart rate dynamics predict poststroke mortality. *Neurology*, 62(10):1822–1826 DOI: 10.1212/01.WNL.0000125190.10967.D5.
- Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, Schwartz PJ. 1996. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*, 17(3):354–381 DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014868.
- Malpas SC, Maling TJB. 1990. Heart-Rate Variability and Cardiac Autonomic Function in Diabetes. *Diabetes*, 39(10):1177–1181 DOI: 10.2337/diab.39.10.1177.

- McLaren A, Kerr S, Allan L, Steen IN, Ballard C, Allen J, Murray A, Kenny RA. 2005. Autonomic Function Is Impaired in Elderly Stroke Survivors. *Stroke*, 36(5):1026–1030 DOI: 10.1161/01.STR.0000160748.88374.ce.
- Mense S. 2017b. Autonomes Nervensystem. In: Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch H-G (Hrsg) *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 214–220.
- Mense S. 2017a. ZNS – Aufbau und Organisation. In: Aumüller G, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Aust G, Mense Siegfried, Reißig D, Salvetter J, Wennemuth G, Engele J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch H-G (Hrsg) *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, S. 1097–1180.
- Mijajlović MD, Pavlović A, Brainin M, Heiss W-D, Quinn TJ, Ihle-Hansen HB, Hermann DM, Assayag EB, Richard E, Thiel A, Kliper E, Shin Y-I, Kim Y-H, Choi S, Jung S, Lee Y-B, Sinanović O, Levine DA, Schlesinger I, Mead G, Milošević V, Leys D, Hagberg G, Ursin MH, Teuschl Y, Prokopenko S, Mozheyko E, Bezdenezhnykh A, Matz K, Aleksić V, Muresanu D, Korczyn AD, Bornstein NM. 2017. Post-stroke dementia – a comprehensive review. *BMC Med*, 15(11) DOI: 10.1186/s12916-017-0779-7.
- Moher D, Schulz KF, Altman DG, Davidoff F, Eastwood S, Egger M, Elbourne D, Gøtzsche P, Green SB, Grossman L, Hawkins BS, Horton R, Jonas WB, Klassen T, Lepage L, Lang T, Lijmer J, Malone R, Meinert CL, Mosley M, Pocock S, Rennie D, Riley DS, Scherer RW, Sim I, Stroup D. 2001. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*, 357(9263):1191–1194 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04337-3.
- Monga TN, Lawson JS, Inglis J. 1986. Sexual Dysfunction in Stroke Patients. *Arch Phys Med Rehabil*, 67(1):19–22.
- Moore NC. 2000. A review of EEG biofeedback treatment of anxiety disorders. *Clin Electroencephalogr*, 31(1):1–6 DOI: 10.1177/155005940003100105.
- Mück-Weymann M. 2000. Autonome Funktionskreise in Psychosomatik und Psychiatrie: nicht-invasives Biomonitoring in der Psychopharmakotherapie. *Jacobs, Lage (Gesundheitswissenschaft)*.

- Mück-Weymann M. 2007. Herzratenvariabilitäts-Biofeedback. *Forum Stressmedizin*, (1):1–7  
[Aufruf am: 10.03.2020] URL:  
[http://www.stresspilot.biz/download/Herzratenvariabilitaetsfeedback\\_Mueck-Weymann\\_forumstressmedizin\\_07.pdf](http://www.stresspilot.biz/download/Herzratenvariabilitaetsfeedback_Mueck-Weymann_forumstressmedizin_07.pdf).
- Nagai M, Hoshida S, Kario K. 2010. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. *J Am Soc Hypertens*, 4(4):174–182 DOI: 10.1016/j.jash.2010.05.001.
- Nagiub M, Alton K, Avula V, Hagglund K, Anne P. 2014. Heart rate variability evaluation in the assessment and management of in-utero drug-exposed infants. *SAGE Open Med*, (2) DOI: 10.1177/2050312114556525.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke. 2003. NIH Stroke Scale. Know Stroke [Aufruf am: 06.10.2020] URL: <https://www.stroke.nih.gov/resources/scale.htm>.
- Naver H, Blomstrand C, Ekholm S, Jensen C, Karlsson T, Wallin BG. 1995. Autonomic and Thermal Sensory Symptoms and Dysfunction After Stroke. *Stroke*, 26(8):1379–1385 DOI: 10.1161/01.STR.26.8.1379.
- Naver HK, Blomstrand C, Wallin BG. 1996. Reduced Heart Rate Variability After Right-Sided Stroke. *Stroke*, 27(2):247–251 DOI: 10.1161/01.STR.27.2.247.
- Nayani S, Sreedharan SE, Namboodiri N, Sarma PS, Sylaja PN. 2016. Autonomic dysfunction in first ever ischemic stroke: Prevalence, predictors and short term neurovascular outcome. *Clin Neurol Neurosurg*, 150:54–58 DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.08.022.
- Niederberger U, Kropp P. 2004. Die nichtmedikamentöse Behandlung der Migräne. *Schmerz*, 18(5):415–420 DOI: 10.1007/s00482-004-0358-7.
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot J-M, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG. 2018. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*, 378(1):11–21 DOI: 10.1056/NEJMoa1706442.

- Nussinovitch U, Elishkevitz KP, Katz K, Nussinovitch M, Segev S, Volovitz B, Nussinovitch N. 2011. Reliability of Ultra-Short ECG Indices for Heart Rate Variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 16(2):117–122 DOI: 10.1111/j.1542-474X.2011.00417.x.
- Orlov S, Bril V, Orszag A, Perkins BA. 2012. Heart Rate Variability and Sensorimotor Polyneuropathy in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 35(4):809–816 DOI: 10.2337/dc11-1652.
- Otegbayo J, Talabi O, Akere A, Owolabi M, Owolabim O, Owolabi L, Oguntoye O. 2006. Gastrointestinal complications in stroke survivors. *Trop Gastroenterol*, 27:127–30.
- Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, Howard VJ, Johnston SC, Khavjou OA, Lackland DT, Lichtman JH, Mohl S, Sacco RL, Saver JL, Trogon JG. 2013. Forecasting the Future of Stroke in the United States. *Stroke*, 44(8):2361–2375 DOI: 10.1161/STR.0b013e31829734f2.
- Owens A, Low D, Iodice V, Mathias C, Critchley H. 2017. Emotion and the Autonomic Nervous System—A Two-Way Street: Insights From Affective, Autonomic and Dissociative Disorders. In: Stein J (Hrsg) *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. Elsevier, Amsterdam, S. 1–15.
- Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Klinker R (Hrsg). 2014. *Physiologie*. 7. erw. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Penzlin AI. 2016. *Untersuchung der Wirkung von Herzratenvariabilitäts-gestütztem Biofeedbacktraining bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit*. Technische Universität, Medizinische Fakultät Dresden, Dissertation.
- Pfefferkorn T, Yaldizli Ö. 2004. Symptomzuordnung nach Gefäßgebieten. In: Diener HC, Hacke W, Forsting M (Hrsg) *Schlaganfall*. Thieme Verlag, Stuttgart (Klinische Neurologie), S. 42–44.
- Phillips EL, Donofrio PD. 2009. Autonomic Disorders. In: Squire LR (Hrsg) *Encyclopedia of Neuroscience*. Academic Press, Oxford, S. 799–808 DOI: 10.1016/B978-008045046-9.00628-8.
- Pinter A, Szatmari SJ, Horvath T, Penzlin AI, Barlinn K, Siepmann M, Siepmann T. 2019. Cardiac dysautonomia in depression – heart rate variability biofeedback as a potential add-on therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 15:1287–1310 DOI: 10.2147/NDT.S200360.

- Piper HM. 2007. Herzerregung. In: Schmidt RF, Lang F (Hrsg) Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie. Springer, Berlin, S. 565–588.
- Pisano F, Miscio G, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Pinelli P. 1995. Decreased heart rate variability in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 18(11):1225–1231 DOI: 10.1002/mus.880181103.
- Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, et al. 1985. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 248(1):H151–H153 DOI: 10.1152/ajpheart.1985.248.1.H151.
- Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. 2006. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput*, 44(12):1031–1051 DOI: 10.1007/s11517-006-0119-0.
- Rankin J. 1957. Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: II. Prognosis. *Scott Med J*, 2(5):200–215 DOI: 10.1177/003693305700200504.
- Rao SSC, Benninga MA, Bharucha AE, Chiarioni G, Lorenzo CD, Whitehead WE. 2015. ANMS-ESNM position paper and consensus guidelines on biofeedback therapy for anorectal disorders. *Neurogastroenterol Motil*, 27(5):594–609 DOI: <https://doi.org/10.1111/nmo.12520>.
- Ratanasiripong P, Kaewboonchoo O, Ratanasiripong N, Hanklang S, Chumchai P. 2015. Biofeedback Intervention for Stress, Anxiety, and Depression among Graduate Students in Public Health Nursing. *Nurs Res Pract*, 2015 DOI: 10.1155/2015/160746.
- Rechlin T. 1995. Die Bedeutung von Herzfrequenzanalysen bei psychiatrischen Fragestellungen. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 63(03):106–120 DOI: 10.1055/s-2007-996609.
- Rehberg S. 2018. Differenzierter Einsatz kardiovaskulär wirksamer Substanzen. *Intensivmed up2date*, 14(02):147–164 DOI: 10.1055/s-0043-121074.
- Ringelstein EB, Nabavi DG. 2007. Der ischämische Schlaganfall: eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. 1. Aufl. Brandt T, Hohlfeld R, Noth J, Reichmann H (Hrsg) W. Kohlhammer Verlag, Stuttgart.



- Ringleb P, Veltkamp R. 2015. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Ergänzung 2015 Rekanalisierende Therapie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [Aufruf am: 03.11.2019] URL: [https://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2015/PDFs\\_Download/030140\\_LL\\_akuter-ischämischer-schlaganfall\\_final.pdf](https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2015/PDFs_Download/030140_LL_akuter-ischämischer-schlaganfall_final.pdf).
- Ringleb P, Veltkamp R, Schwab S, Bendszus M, Hacke W. 2016. Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: Hacke W (Hrsg) Neurologie. Springer, Berlin (Springer-Lehrbuch), S. 179–240 DOI: 10.1007/978-3-662-46892-0\_5.
- Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. 2010. Improvements in heart rate variability with exercise therapy - ScienceDirect. Can J Cardiol, 26(6):303–312 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0828-282X\(10\)70395-0](https://doi.org/10.1016/S0828-282X(10)70395-0).
- Rudd AG, Hoffman A, Irwin P, Lowe D, Pearson MG. 2005. Stroke Unit Care and Outcome. Stroke, 36(1):103–106 DOI: 10.1161/01.STR.0000149618.14922.8a.
- Sakowitz OW, Kress B. 2018. 75 Skalen und Scores. In: Bösel J, Schönenberger S (Hrsg) Neuro-Intensivmedizin. Thieme Verlag, Stuttgart, S. 290–291 DOI: 10.1055/b-0038-161507.
- Sammito S, Thielmann B, Seibt R, Klusmann A, Weippert M, Böckelmann I. 2014. Leitlinie: Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft. [Aufruf am: 07.03.2020] URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/002-042I\\_S2k\\_Herzschlagfrequenz\\_Herzfrequenzvariabilit%C3%A4t\\_2014-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/002-042I_S2k_Herzschlagfrequenz_Herzfrequenzvariabilit%C3%A4t_2014-07.pdf).
- Sammito S, Thielmann B, Seibt R, Klusmann A, Weippert M, Böckelmann I. 2016. Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft. ASU Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed, 51:123–141 [Aufruf am: 07.03.2020] URL: <https://www.asu-arbeitsmedizin.com/leitlinie-nutzung-der-herzschlagfrequenz-und-der-herzfrequenzvariabilitaet/nutzung-der>.
- Sathyaprabha TN, Satishchandra P, Netravathi K, Sinha S, Thennarasu K, Raju TR. 2006. Cardiac autonomic dysfunctions in chronic refractory epilepsy. Epilepsy Res, 72(1):49–56 DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2006.07.011.
- Sattar FA, Valdiya PS. 1999. Biofeedback in Medical Practice. Med J Armed Forces India, 55(1):51–54 DOI: 10.1016/S0377-1237(17)30315-5.

- Sattin D, Leonardi M, Picozzi M. 2020. The autonomic nervous system and the brainstem: A fundamental role or the background actors for consciousness generation? Hypothesis, evidence, and future directions for rehabilitation and theoretical approaches. *Brain Behav*, 10(1):e01474 DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.1474>.
- Sattler H-D, Richter P, Fritzsche M, Turner A von, Barnett W. 2000. Neurophysiologic Tests during Antidepressive Treatment - an Exploratory Study. *Pharmacopsychiatry*, 33(6):229–233 DOI: 10.1055/s-2000-8354.
- Saver JL. 2005. Time Is Brain—Quantified | Stroke. *Stroke*, (37):263–266 DOI: 10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab.
- Scherbakov N, Barkhudaryan A, Ebner N, Haehling S von, Anker SD, Joebges M, Doehner W. 2020. Early rehabilitation after stroke: relationship between the heart rate variability and functional outcome. *ESC Heart Fail* DOI: 10.1002/ehf2.12917.
- Schmidt RF. 2001. *Physiologie kompakt*. 4. Aufl. Springer, Berlin.
- Schöberl F, Ringleb PA, Wakili R, Poli S, Wollenweber FA, Kellert L. 2017. Juveniler Schlaganfall. *Dtsch Arztebl Int*, (114):527–534 DOI: 10.3238/arztebl.2017.0527.
- Schroth G. 2013. Skalen für die Bewertung neurologischer Erkrankungen. In: Mattle H, Mumenthaler M (Hrsg) *Neurologie*. Thieme Verlag, Stuttgart, S. 679–681 DOI: 10.1055/b-0034-44723.
- Schubert F, Lalouschek W. 2006. Schlaganfall. In: Lehrner J, Pusswald G, Fertl E, Kryspin-Exner I, Strubreither W (Hrsg) *Klinische Neuropsychologie: Grundlagen — Diagnostik — Rehabilitation*. Springer, Vienna, S. 303–314 DOI: 10.1007/3-211-32303-1\_23.
- Sedlacek K, Taub E. 1996. Biofeedback treatment of Raynaud's disease. *Prof Psychol Res Pr*, 27(6):548–553 DOI: 10.1037/0735-7028.27.6.548.
- Seifert R. 2018. Cholinerges und adrenerges System. In: Seifert R (Hrsg) *Basiswissen Pharmakologie*. Springer, Berlin (Springer-Lehrbuch), S. 59–72 DOI: 10.1007/978-3-662-56303-8\_5.
- Shaffer F, Ginsberg JP. 2017. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*, 5 DOI: 10.3389/fpubh.2017.00258.

- Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. 2014. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol*, 5 DOI: 10.3389/fpsyg.2014.01040.
- Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. 1984. Sympathetic skin response--a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47(5):536–542 DOI: 10.1136/jnnp.47.5.536.
- Sielski R, Rief W, Glombiewski JA. 2017. Efficacy of Biofeedback in Chronic back Pain: a Meta-Analysis. *Int J Behav Med*, 24(1):25–41 DOI: 10.1007/s12529-016-9572-9.
- Siepmann M, Aykac V, Unterdörfer J, Petrowski K, Mueck-Weymann M. 2008. A Pilot Study on the Effects of Heart Rate Variability Biofeedback in Patients with Depression and in Healthy Subjects. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 33(4):195–201 DOI: 10.1007/s10484-008-9064-z.
- Siepmann T, Sedghi A, Simon E, Winzer S, Barlinn J, With K de, Mirow L, Wolz M, Gruenewald T, Schroettner P, Bonin S von, Pallesen L-P, Rosengarten B, Schubert J, Lohmann T, Machtetanz J, Spieth P, Koch T, Bornstein S, Reichmann H, Puetz V, Barlinn K. 2020. Increased risk of acute stroke among patients with severe COVID-19: a multicenter study and meta-analysis. *Eur J Neurol* [Epub ahead of print] DOI: 10.1111/ene.14535.
- Sitzer M, Neumann-Haefelin T, Berkefeld J, Steinmetz H. 2003. Der Schlaganfall – eine Herausforderung für die klinische Forschung. *Forsch Frankf*, 3–4:19–26.
- Spiers JP, Silke B, McDermott U, Shanks RG, Harron DWG. 1993. Time and frequency domain assessment of heart rate variability: A theoretical and clinical appreciation. *Clin Auton Res*, 3(2):145–158 DOI: 10.1007/BF01819000.
- Stanton AM, Boyd RL, Fogarty JJ, Meston CM. 2019. Heart rate variability biofeedback increases sexual arousal among women with female sexual arousal disorder: Results from a randomized-controlled trial. *Behav Res Ther*, 115:90–102 DOI: 10.1016/j.brat.2018.10.016.
- Stiftung Deutsche Schlaganfallhilfe. Mögliche Folgen eines Schlaganfalls. Stiftung Deutsche Schlaganfallhilfe [Aufruf am: 04.03.2020] URL: <https://www.schlaganfallhilfe.de/de/verstehen-vermeiden/folgen-eines-schlaganfalls/allgemein>.

- Strittmatter M, Meyer S, Fischer C, Georg T, Schmitz B. 2003. Location-Dependent Patterns in Cardio-Autonomic Dysfunction in Ischaemic Stroke. *Eur Neurol*, 50(1):30–38 DOI: 10.1159/000070856.
- Sutarto A, Wahab N, Mat Zin N. 2010. Heart Rate Variability (HRV) biofeedback: A new training approach for operator's performance enhancement. *J Ind Eng Manag*, 3(1):176–198 DOI: 10.3926/jiem..v3n1.p176-198.
- van Swieten J, Koudstaal P, Visser M, Schouten H, van Gijn J. 1988. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19(5):604–607 DOI: 10.1161/01.STR.19.5.604.
- Tan G, Dao TK, Farmer L, Sutherland RJ, Gevirtz R. 2011. Heart rate variability (HRV) and posttraumatic stress disorder (PTSD): a pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 36(1):27–35 DOI: 10.1007/s10484-010-9141-y.
- Tanaka T, Manabe N, Hata J, Kusunoki H, Ishii M, Sato M, Kamada T, Shiotani A, Haruma K. 2008. Characterization of autonomic dysfunction in patients with irritable bowel syndrome using fingertip blood flow. *Neurogastroenterol Motil*, 20(5):498–504 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.01039.x.
- Tang SC, Jen HI, Lin YH, Hung CS, Jou W-J, Huang PW, Shieh JS, Ho YL, Lai DM, Wu AY, Jeng JS, Chen MF. 2015. Complexity of heart rate variability predicts outcome in intensive care unit admitted patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86(1):95–100 DOI: 10.1136/jnnp-2014-308389.
- Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. 1998. Mechanisms Underlying Very-Low-Frequency RR-Interval Oscillations in Humans. *Circulation*, 98(6):547–555 DOI: 10.1161/01.CIR.98.6.547.
- Tharaldsen AR, Sand KM, Dalen I, Wilhelmsen G, Næss H, Midelfart A, Rødahl E, Thomassen L, Midelfart Hoff J. 2020. Vision related quality of life in patients with occipital stroke. *Acta Neurol Scand*, 141(6):509–518 DOI: 10.1111/ane.13232.
- Thayer JF, Lane RD. 2000. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord*, 61(3):201–216 DOI: 10.1016/S0165-0327(00)00338-4.
- The World Bank. 2020. World Bank Country and Lending Groups. The World Bank [Aufruf am: 02.04.2020] URL: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519>.

- Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho T-H, Fazekas F, Fiehler J, Ford I, Galinovic I, Gellissen S, Golsari A, Gregori J, Günther M, Guibernau J, Häusler KG, Hennerici M, Kemmling A, Marstrand J, Modrau B, Neeb L, Perez de la Ossa N, Puig J, Ringleb P, Roy P, Scheel E, Schonewille W, Serena J, Sunaert S, Villringer K, Wouters A, Thijs V, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, Gerloff Ch. 2018. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*, (379):611–622 DOI: 10.1056/NEJMoa1804355.
- Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas A-M, Schroll M. 1995. Stroke Incidence, Case Fatality, and Mortality in the WHO MONICA Project. *Stroke*, 26(3):361–367 DOI: 10.1161/01.STR.26.3.361.
- Tokgözoğlu SL, Batur MK, Topçuoğlu MA, Saribas O, Kes S, Oto A. 1999. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke*, 30(7):1307–1311.
- Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. 1994. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 90(2):878–883 DOI: 10.1161/01.CIR.90.2.878.
- UK-TIA Study Group. 1988. United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 296(6618):316–320.
- Ullrich H. 2004. Herzfrequenzvariabilität zur Diagnostik autonomer kardialer Funktionsstörungen bei Patienten mit einer schweren depressiven Episode und deren Abhängigkeit von der Schwere der Depression. Ruhr Universität, Medizinische Fakultät Bochum, Dissertation.
- Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. 1998. Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. *J Am Coll Cardiol*, 31(3):593–601 DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00554-8.
- Vaschillo E, Rishé N, Konstantinov M. 2002. Heart Rate Variability Biofeedback as a Method for Assessing Baroreflex Function: A Preliminary Study of Resonance in the Cardiovascular System. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 27:1–27 DOI: 10.1023/A:1014587304314.
- Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montagna P. 2003. Sympathetic skin response. *Clin Auton Res*, 13(4):256–270 DOI: 10.1007/s10286-003-0107-5.

- Wanklyn P, Forster A, Young J, Mulley G. 1995. Prevalence and Associated Features of the Cold Hemiplegic Arm. *Stroke*, 26(10):1867–1870 DOI: 10.1161/01.STR.26.10.1867.
- Wanklyn P, Ilsley DW, Greenstein D, Hampton IF, Roper TA, Kester RC, Mulley GP. 1994. The cold hemiplegic arm. *Stroke*, 25(9):1765–1770 DOI: 10.1161/01.STR.25.9.1765.
- Waxenbaum JA, Varacallo M. 2019. Anatomy, Autonomic Nervous System. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) [Aufruf am: 06.04.2020] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539845/>.
- Weimar C, Kraywinkel K, Rödl J, Hippe A, Harms L, Kloth A, Diener H-C. 2002. Etiology, Duration, and Prognosis of Transient Ischemic Attacks: An Analysis From the German Stroke Data Bank. *Arch Neurol*, 59(10):1584–1588 DOI: 10.1001/archneur.59.10.1584.
- Weise C, Heinecke K, Rief W. 2008. Stability of Physiological Variables in Chronic Tinnitus Sufferers. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 33(3):149–159 DOI: 10.1007/s10484-008-9058-x.
- Weise F, Krell D, Brinkhoff N. 1986. Acute alcohol ingestion reduces heart rate variability. *Drug Alcohol Depend*, 17(1):89–91 DOI: 10.1016/0376-8716(86)90040-2.
- Wenzelburger R, Kopper F, Frenzel A, Stolze H, Klebe S, Brossmann A, Kuhtz-Buschbeck J, Gölge M, Illert M, Deuschl G. 2005. Hand coordination following capsular stroke. *Brain*, 128(1):64–74 DOI: 10.1093/brain/awh317.
- Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N. 2017. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. [Aufruf am: 23.03.2020] URL: <https://researchportal.bath.ac.uk/en/publications/european-cardiovascular-disease-statistics-2017>.
- Williamson W, Lewandowski AJ, Forkert ND, Griffanti L, Okell TW, Betts J, Boardman H, Siepmann T, McKean D, Huckstep O, Francis JM, Neubauer S, Phellan R, Jenkinson M, Doherty A, Dawes H, Frangou E, Malamateniou C, Foster C, Leeson P. 2018. Association of Cardiovascular Risk Factors With MRI Indices of Cerebrovascular Structure and Function and White Matter Hyperintensities in Young Adults. *JAMA*, 320(7):665–673 DOI: 10.1001/jama.2018.11498.
- Winter R, Hacke W. 1998. Ischämischer Schlaganfall. *Internist*, (39):623–643.

- Wolff S, Nedeltchev K. 2010. Ursachen und Grundtypen der Hirninfarkte. *Psychiatr Neurol*, (3):3–6.
- Xiong L, Leung H, Chen XY, Han JH, Leung T, Soo Y, Wong E, Chan A, Lau A, Wong KS. 2012. Preliminary findings of the effects of autonomic dysfunction on functional outcome after acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*, 114(4):316–320 DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.10.037.
- Xiong L, Tian G, Leung H, Soo YOY, Chen X, Ip VHL, Mok VCT, Chu WCW, Wong KS, Leung TWH. 2018. Autonomic Dysfunction Predicts Clinical Outcomes After Acute Ischemic Stroke: A Prospective Observational Study. *Stroke*, 49(1):215–218 DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019312.
- Xu YH, Wang XD, Yang JJ, Zhou L, Pan YC. 2016. Changes of deceleration and acceleration capacity of heart rate in patients with acute hemispheric ischemic stroke. *Clin Interv Aging*, 11:293–298 DOI: 10.2147/CIA.S99542.
- Yilmaz M, Kayancicek H, Cekici Y. 2018. Heart rate variability: Highlights from hidden signals. *J Integr Cardiol*, 4(5):1–8 DOI: 10.15761/JIC.1000258.
- Yperzeele L, van Hooff RJ, Nagels G, De Smedt A, De Keyser J, Brouns R. 2015. Heart Rate Variability and Baroreceptor Sensitivity in Acute Stroke: A Systematic Review. *Int J Stroke*, 10(6):796–800 DOI: 10.1111/ijvs.12573.
- Zhang R, Iwasaki K, Zuckerman JH, Behbehani K, Crandall CG, Levine BD. 2002. Mechanism of blood pressure and R-R variability: insights from ganglion blockade in humans. *J Physiol*, 543(Pt 1):337–348 DOI: 10.1113/jphysiol.2001.013398.
- Zhao M, Guan L, Wang Y. 2020. The Association of Autonomic Nervous System Function With Ischemic Stroke, and Treatment Strategies. *Front Neurol*, 10:1411 DOI: 10.3389/fneur.2019.01411.
- Zilliox L, Peltier AC, Wren PA, Anderson A, Smith AG, Singleton JR, Feldman EL, Alexander NB, Russell JW. 2011. Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy. *Neurology*, 76(12):1099–1105 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182120147.
- Zucker TL, Samuelson KW, Muench F, Greenberg MA, Gevirtz RN. 2009. The Effects of Respiratory Sinus Arrhythmia Biofeedback on Heart Rate Variability and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms: A Pilot Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 34(135) DOI: <https://doi.org/10.1007/s10484-009-9085-2>.

## 10. Anhang

### 10.1 Anhang I Fragebögen Klinischer Outcomes

**Tab. 3** Befunderhebung NIHSS

	Kategorie	Punkte
1a	Bewusstseinszustand	0 – wach 1 – schläfrig 2 – soporös 3 – komatös
1b	Orientierung	Frage nach aktuellen Monat und Alter des Patienten 0 – beantwortet beide korrekt 1 – beantwortet eine korrekt 2 – beantwortet keine korrekt
1c	Befolgen von Aufforderungen	Aufforderung, die Augen zu schließen und wieder zu öffnen; Aufforderung, mit der nicht-paretischen Hand zu greifen und wieder loszulassen 0 – befolgt beide korrekt 1 – befolgt eine korrekt 2 – befolgt keine korrekt
2	Blickbewegungen	0 – normale Blickbewegung 1 – partielle Blickparese 2 – komplette Blickparese
3	Gesichtsfeld	0 – kein Gesichtsfelddefekt 1 – partieller Gesichtsfelddefekt 2 – kompletter Gesichtsfelddefekt
4	Mimik	0 – normal 1 – leichte fasziale Schwäche 2 – partielle fasziale Schwäche 3 – komplette unilaterale fasziale Lähmung
5	Motorik Arme a. links b. rechts	0 – kein Absinken im Halteversuch 1 – Absinken innerhalb von 10 Sekunden 2 – fällt auf Unterlage innerhalb von 10 Sekunden 3 – kein Überwinden der Schwerkraft 4 – keine Bewegung
6	Motorik Beine a. links b. rechts	0 – kein Absinken im Halteversuch 1 – Absinken innerhalb von 5 Sekunden 2 – fällt auf Unterlage innerhalb von 5 Sekunden 3 – kein Überwinden der Schwerkraft 4 – keine Bewegung
7	Extremitätenataxie	0 – keine Ataxie 1 – Ataxie in einer Extremität vorhanden 2 – Ataxie in zwei Extremitäten vorhanden
8	Sensibilität	0 – kein Sensibilitätsverlust 1 – milde Sensibilitätsstörung 2 – schwere Sensibilitätsstörung
9	Sprache	0 – normal 1 – milde Aphasie 2 – schwere Aphasie



		3 – stumm oder globale Aphasie
10	Dysarthrie	0 – normal 1 – milde Dysarthrie 2 – schwere Dysarthrie
11	Neglect	0 – normal 1 – milder Neglect (eine Qualität) 2 – schwerer Neglect (mindestens zwei Qualitäten)

*Fragebogen zur Erhebung des NIHSS-Wertes (Brott et al., 1989; National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2003; Sakowitz und Kress, 2018)*

**Tab. 4** Befunderhebung mRS

<b>Schweregrad</b>	<b>Neurologisches Defizit</b>
Grad 0	Keine Symptome
Grad 1	Irrelevant neurologisches Defizit, keine signifikante Beeinträchtigung (Ausführung aller gewöhnlichen Aufgaben und Aktivitäten möglich)
Grad 2	Leichtes Defizit und/oder Aphasie (Nicht alle früheren Aktivitäten ausführbar, aber nicht auf Hilfe angewiesen)
Grad 3	Mäßige Beeinträchtigung (Hilfe benötigt, aber selbstständiges Gehen möglich)
Grad 4	Mäßig schwere Beeinträchtigung (ohne Hilfe gehunfähig; Hilfe für Körperhygiene benötigt)
Grad 5	Schwere Beeinträchtigung (Bettlägerigkeit, Inkontinenz, ständig Pflege benötigt)
Grad 6	Tod

*Fragebogen zur Erhebung des mRS-Wertes (Schroth, 2013)*

**Tab. 5** Befunderhebung SAS

Symptom/ Gesundheitsproblem	Frage 1a: Hatten Sie eine der folgenden Gesundheitsbeschwerden während der letzten 6 Monate? (1=ja ; 0=nein)		Frage 1b: Wenn Sie bei Frage 1a mit ja geantwortet haben, was würden Sie sagen, wie stark Sie dieses Symptom stört? (1=überhaupt nicht ; 2=ein bisschen ; 3=etwas ; 4=mäßiges Ausmaß ; 5=stark)				
1. Haben Sie ein Gefühl von Blutleere im Kopf?	1	0	1	2	3	4	5
2. Haben Sie einen trockenen Mund oder trockene Augen?	1	0	1	2	3	4	5
3. Sind Ihre Füße blass oder bläulich?	1	0	1	2	3	4	5
4. Sind Ihre Füße kälter als der Rest Ihres Körpers?	1	0	1	2	3	4	5
5. Ist das Schwitzen an Ihren Füßen im Vergleich zum restlichen Körper verringert?	1	0	1	2	3	4	5
6. Ist das Schwitzen an Ihren Füßen verringert oder fehlend (beispielsweise nach körperlicher Aktivität oder bei heißem Wetter)?	1	0	1	2	3	4	5
7. Ist das Schwitzen an Ihren Händen im Vergleich zum restlichen Körper erhöht?	1	0	1	2	3	4	5
8. Haben Sie Übelkeit, Erbrechen oder Blähungen nach dem Essen einer kleinen Mahlzeit?	1	0	1	2	3	4	5
9. Haben Sie ständigen Durchfall (mehr als 3-mal weichen Stuhlgang pro Tag)?	1	0	1	2	3	4	5

10. Haben Sie ständig Verstopfung (weniger als 1 Stuhlgang jeden zweiten Tag)?	1	0	1	2	3	4	5
11. Haben Sie Harnverlust?	1	0	1	2	3	4	5
12. Haben Sie Schwierigkeiten eine Erektion zu bekommen (Männer)?	1	0	1	2	3	4	5

Fragebogen zur Erhebung des SAS-Wertes (Jost et al., 2012)

## 10.2 Anhang II Demographische Daten

**Tab. 6** Übersicht demographische Daten und Baselinecharakteristika

Baseline-Charakteristika	HRV-Biofeedback (Fallgruppe)	Sham-Biofeedback (Kontrollgruppe)	Signifikanzniveau (p-Wert)
<b>Demographie</b>			
Anteil an Frauen, n (%)	9 (37.5)	10 (41.7)	0.768
Alter (Jahre)	66 [19.5]	69.5 [17.5]	0.364
Gewicht (kg)	81.8 (± 14.4)	78.0 (± 14.1)	0.367
Größe (cm)	173.3 (± 9.6)	171.4 (± 9.6)	0.492
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.5 [6.4]	27.4 [4.3]	0.959

Raucher, n (%)	6 (25.0)	6 (25.0)	1.000
Täglicher Alkoholkonsum, n (%)	7 (29.2)	3 (12.5)	0.286
Juveniler Schlaganfall, n (%)	4 (16.7)	2 (8.3)	0.666
<b>Komorbiditäten</b>			
Diabetes mellitus Typ I, n (%)	1 (4.2)	0 (0.0)	1.000
Diabetes mellitus Typ II, n (%)	3 (12.5)	8 (33.3)	0.168
Arterielle Hypertonie, n (%)	16 (66.7)	17 (70.8)	0.755
Fettstoffwechselstörung, n (%)	6 (25.0)	7 (29.2)	0.745
<b>Medikation</b>			
Antidiabetika, n (%)	4 (16.7)	7 (29.2)	0.494
Antihypertensiva, n (%)	15 (62.5)	14 (58.3)	0.768
Beta-Blocker, n (%)	5 (20.8)	7 (29.2)	0.740
Lipidsenker, n (%)	6 (25.0)	5 (20.8)	1.000
<b>Klinische Basismesswerte</b>			
Herzfrequenz (1/min)	79.2 (±15.0)	73.3 (±10.2)	0.119
Systolischer RR (mmHg)	132.3 (±15.8)	139.0 (±17.0)	0.157
Diastolischer RR (mmHg)	71.1 (±10.7)	72.7 (±10.4)	0.615
<b>Schlaganfallätiologie</b>			
TOAST-Klassifikation			0.205
Makroangiopathie, n (%)	9 (37.5)	3 (12.5)	-
Kardial-embolisch, n (%)	4 (16.7)	2 (8.3)	-

Mikroangiopathie, n (%)	4 (16.7)	6 (25.0)	-
Andere Ätiologie, n (%)	1 (4.2)	2 (8.3)	-
Unklare Ätiologie, n (%)	6 (25.0)	11 (45.8)	-
<b>Schlaganfalllokalisation</b>			
Vorderes Stromgebiet [L], n (%)	7 (29.2)	7 (29.2)	1.000
Vorderes Stromgebiet [R], n (%)	7 (29.2)	7 (29.2)	1.000
Hinteres Stromgebiet, n (%)	10 (41.7)	10 (41.7)	1.000
<b>Klinische Outcome Parameter</b>			
<i>Autonomes Outcome</i>			
TIS	7.5 [7.0]	5.5 [7.5]	0.426
Blutleere im Kopf, n (%)	4 (16.7)	0 (0.0)	0.109
Mund- oder Augentrockenheit, n (%)	14 (58.3)	14 (58.3)	1.000
Blasse oder bläuliche Füße, n (%)	2 (8.3)	3 (12.5)	1.000
Kalte Füße, n (%)	10 (41.7)	9 (37.5)	0.768
Verringertes Schwitzen Füße im Vergleich zu Restkörper, n (%)	4 (16.7)	9 (37.5)	0.193
Fehlendes od. verringertes Schwitzen Füße trotz Aktivität/ heißem Wetter, n (%)	4 (16.7)	8 (33.3)	0.318
Erhöhtes Schwitzen Hände im Vergleich zu Restkörper, n (%)	3 (12.5)	4 (16.7)	1.000
Übelkeit, Erbrechen, Blähungen nach kleiner Mahlzeit, n (%)	5 (20.8)	3 (12.5)	0.701

Ständiger Durchfall, n (%)	2 (8.3)	0 (0.0)	0.489
Ständige Verstopfungen, n (%)	4 (16.7)	5 (20.8)	1.000
Harnverlust, n (%)	3 (12.5)	3 (12.5)	1.000
Erektile Dysfunktion, n (%)	6 (25.0)	5 (20.8)	1.000
<i>Funktionelles Outcome</i>			
mRS	2.0 [1.0]	2.0 [2.0]	0.692
<i>Neurologisches Outcome Parameter</i>			
NIHSS	1.5 [2.0]	2.0 [4.0]	0.967

*Übersichtstabelle der Baseline-Charakteristika. Nicht-normalverteilte demografische Daten sind als Median und Interquartilsabstand angegeben, normal-verteilte demografische Daten und klinische Basismesswerte als Mittelwert ± Standardabweichung. Anteil an Rauchern, täglicher Alkoholkonsum, Komorbiditäten, Medikation, Angaben zur Schlaganfallätiologie und –lokalisierung sind als absolute Anzahl an Patienten (Prozentsatz) dargestellt. Autonome Symptomatik, sowie Funktionelles und Neurologisches Outcome sind als Median und Interquartilsabstand angegeben. Einzelne Items des SAS-Fragebogens sind als absolute Anzahl an Patienten (Prozentsatz) dargestellt. Als juveniler Schlaganfall wird in der Literatur ein Auftreten im Alter von 18-55 Jahren verstanden (Schöberl et al., 2017). BMI: Body Mass Index, RR: Blutdruck, TOAST: Schlaganfallklassifikation ischämischer Schlaganfälle nach Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (Adams et al., 1993), R: rechts, L: links. SAS: Survey of Autonomic Symptoms, TIS: Total Impact Score, mRS: modified Rankin Scale, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.*

10.3. Anhang III Autonome Funktionsmessungen

Tab. 7 Ergebnisse autonome Funktionsmessung

Autonome Funktionsparameter	Biofeedback (Fallgruppe)			Sham-Biofeedback (Kontrollgruppe)		
	Baseline	post-Intervention	p-Wert	Baseline	post-Intervention	p-Wert
	Wert	Wert		Wert	Wert	
<b>HRV</b>						
<i>Zeitanalytische Parameter</i>						
SDNN (ms)						
Ruheatmung	27.1 [43.5]	40.2 [30.8]	0.627	25.4 [28.2]	29.5 [33.5]	0.458
Taktatmung	34.1 [45.0]	43.5 [79.0]	0.015	42.7 [54.5]	47.2 [45.3]	0.317
SD of $\Delta$ NN (ms)						
Ruheatmung	18.7 [58.3]	34.4 [52.8]	0.648	18.0 [35.3]	18.5 [43.7]	0.648
Taktatmung	29.3 [52.7]	46.4 [142.1]	0.013	29.3 [44.8]	39.0 [75.2]	0.424
RMSSD (ms)						
Ruheatmung	18.6 [57.8]	34.0 [52.2]	0.648	17.9 [34.9]	24.5 [45.0]	0.549
Taktatmung	29.1 [52.2]	46.0 [140.6]	0.015	29.0 [44.3]	38.6 [74.2]	0.424

CVNN (%)						
Ruheatmung	3.7 [4.2]	4.2 [3.5]	0.648	3.2 [3.3]	3.6 [3.8]	0.568
Taktatmung	4.1 [5.1]	5.4 [7.2]	0.052	4.7 [6.4]	6.1 [4.3]	0.648
AHR (bpm)						
Ruheatmung	74.5 [18.7]	70.3 [12.4]	0.003	70.8 [9.8]	69.8 [9.2]	0.954
Taktatmung	74.8 [17.3]	67.8 [16.3]	0.0002	70.9 [10.1]	68.5 [11.8]	0.162
<i>Frequenzanalytische Parameter</i>						
VLF (ms <sup>2</sup> )						
Ruheatmung	67.6 [273.1]	130.9 [227.4]	0.253	55.0 [249.0]	42.2 [305.1]	0.797
Taktatmung	43.3 [213.5]	137.9 [276.9]	0.304	99.0 [409.3]	105.2 [301.4]	0.689
LF (ms <sup>2</sup> )						
Ruheatmung	129.7 [607.8]	261.4 [591.8]	0.290	104.4 [436.7]	56.2 [359.5]	0.842
Taktatmung	484.8 [1941.4]	1471.3 [3329.9]	0.019	719.3 [1979.8]	499.0 [1739.2]	0.209
HF (ms <sup>2</sup> )						
Ruheatmung	122.7 [824.1]	288.0 [840.4]	0.627	124.7 [670.1]	142.2 [482.1]	0.442
Taktatmung	228.3 [870.8]	278.9 [5440.4]	0.087	143.6 [775.4]	172.3 [1164.3]	0.458
LF/HF						
Ruheatmung	0.8 [1.8]	0.9 [2.1]	0.864	1.2 [2.0]	0.8 [1.1]	0.162
Taktatmung	3.1 [8.9]	1.6 [9.8]	0.441	7.0 [8.9]	4.4 [7.9]	0.290
Total Power (ms <sup>2</sup> )						
Ruheatmung	537.1 [1676.0]	1076.1 [1647.5]	0.407	573.7 [1434.4]	823.2 [1320.6]	0.587
Taktatmung	1273.9 [3299.2]	1771.5 [13038.8]	0.022	1816.7 [4415.0]	1780.2 [5589.4]	0.689



**Sudomotorik**

SSR ( $\mu$ S)	2.5 [2.9]	1.4 [2.4]	0.189	2.1 [3.0]	1.0 [2.6]	0.064
----------------	-----------	-----------	-------	-----------	-----------	-------

**Vasomotorik**

Zeitquotient	1.6 [2.6]	2.6 [3.7]	0.568	2.4 [3.6]	3.4 [3.7]	0.568
$\Delta t_{50\%up}$ (s)	4.0 [9.3]	5.1 [9.3]	0.689	7.4 [7.2]	8.0 [9.7]	0.819
$\Delta t_{50\%down}$ (s)	2.8 [1.0]	2.2 [1.9]	0.128	2.7 [2.2]	2.4 [2.4]	0.627
VCR (%)	22.5 [19.8]	20.5 [19.9]	0.290	18.3 [21.8]	23.6 [38.3]	0.137

---

Übersichtstabelle der autonomen Funktionsmessung zu Baseline und postinterventionell. HRV, Sudomotorik und Vasomotorik sind als Median und Interquartilsabstand dargestellt. HRV: Herzratenvariabilität, SDNN: Standard deviation of all NN intervals, SD of  $\Delta$ NN: Standard deviation of differences between adjacent NN intervals, RMSSD: Square root of the mean of squared differences between adjacent NN intervals, CVNN: Coefficient of variation of NN intervals, AHR: Average heart rate, VLF: Very low frequency, LF: Low frequency, HF: High frequency, LF/HF: Ratio between Low frequency and High frequency, SSR: Sympathetic Skin Response,  $\Delta t_{50\%up}$ : Zeit bis 50% Redilatation erreicht,  $\Delta t_{50\%down}$ : Zeit bis 50% der vasokonstriktorisches Gefäßantwort, VCR: Vasoconstrictory Response.

10.4 Anhang IV Symptomschwere und funktionelle Beeinträchtigung

Tab. 8 Ergebnisse Symptomschwere und funktionelle Beeinträchtigung

Klinische Outcome Parameter	Biofeedback (Fallgruppe)			Sham-Biofeedback (Kontrollgruppe)		
	Baseline	Follow-Up	p-Wert	Baseline	Follow-Up	p-Wert
	Wert	Wert		Wert	Wert	
<b>Autonome Symptomatik</b>						
TIS	7.5 [7.0]	3.5 [8.0]	0.029	5.5 [7.5]	4.0 [7.0]	0.058
Blutleere im Kopf, n (%)	4 (16.7)	1 (4.5)	0.625	0 (0.0)	2 (8.7)	0.500
Mund- oder Augentrockenheit, n (%)	14 (58.3)	5 (22.7)	0.016	14 (58.3)	9 (39.1)	0.227
Blasse oder bläuliche Füße, n (%)	2 (8.3)	0 (0.0)	0.500	3 (12.5)	1 (4.3)	0.625
Kalte Füße, n (%)	10 (41.7)	9 (40.9)	1.000	9 (37.5)	8 (34.8)	1.000
Verringertes Schwitzen Füße	4 (16.7)	4 (18.2)	1.000	9 (37.5)	5 (21.7)	0.375

im Vergleich zu Restkörper, n (%)						
Fehlendes od. verringertes Schwitzen Füße trotz Aktivität/ heißem Wetter, n (%)	4 (16.7)	2 (9.1)	1.000	8 (33.3)	5 (21.7)	0.625
Erhöhtes Schwitzen Hände im Vergleich zu Restkörper, n (%)	3 (12.5)	2 (9.1)	1.000	4 (16.7)	0 (0.0)	0.125
Übelkeit, Erbrechen, Blähungen nach kleiner Mahlzeit, n (%)	5 (20.8)	3 (13.6)	0.625	3 (12.5)	2 (8.7)	1.000
Ständiger Durchfall, n (%)	2 (8.3)	1 (4.5)	1.000	0 (0.0)	1 (4.3)	1.000
Ständige Verstopfungen, n (%)	4 (16.7)	3 (13.6)	1.000	5 (20.8)	3 (13.0)	0.625
Harnverlust, n (%)	3 (12.5)	6 (27.3)	0.250	3 (12.5)	4 (17.4)	1.000

Erektile Dysfunktion, n (%)	6 (25.0)	7 (31.8)	0.500	5 (20.8)	5 (21.7)	1.000
<b>Funktionelles Outcome</b>						
mRS	2.0 [1.0]	0.0 [2.0]	0.023	2.0 [2.0]	1.0 [2.0]	0.0005

*Übersichtstabelle der Klinischen Outcomes zu Baseline und zum Follow-Up. Autonome Symptomatik und Funktionelles Outcome sind als Median und Interquartilsabstand angegeben. Einzelne Items des SAS-Fragebogens sind als absolute Anzahl an Patienten (Prozentsatz) dargestellt. SAS: Survey of Autonomic Symptoms, TIS: Total Impact Score, mRS: modified Rankin Scale.*

## 10.5 Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens

**Technische Universität Dresden**  
**Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus**  
**Promotionsordnung vom 24. Juli 2011**

### Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens

1. Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

2. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:  
PD Dr. Timo Siepmann, PD Dr. Kristian Barlinn

3. Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

4. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

5. Die Inhalte dieser Dissertation wurden in folgender Form veröffentlicht:

- Siepmann T, Ohle P, Sedghi A, Simon E, Arndt M, Pallesen LP, Ritschel G, Barlinn J, Reichmann H, Puetz V, Barlinn K. 2021. Randomized Sham-Controlled Pilot Study of Neurocardiac Function in Patients With Acute Ischaemic Stroke Undergoing Heart Rate Variability Biofeedback. *Front Neurol*, (12): 669843 DOI: 10.3389/fneur.2021.669843.
- Siepmann T, Ohle P, Simon E, Sedghi A, Pallesen LP, Barlinn J, Puetz V, Barlinn K. 2020. Heart Rate Variability Biofeedback Improves Cardiac Autonomic Function in Patients With Acute Ischaemic Stroke: A Randomized Controlled Study. (International Stroke Conference 2020 of the American Heart Association, Los Angeles 02/19/2020-02/21/2020). *Stroke* (51): AWP377 DOI: 10.1161/str.51.suppl\_1.WP377.
- Ohle P. 2019. Herzratenvariabilitäts-gestütztes Biofeedback nach Schlaganfall: Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Pilotstudie. Vortrag auf: Fortbildungsreihe Neurologie: Zerebrovaskuläre Erkrankungen, Universitätsklinikum Dresden.
- Registrierung des Studienprotokolls: Siepmann T, Ohle P. 2019. Effects of Heart Rate Variability Biofeedback in Patients With Acute Ischemic Stroke (Strokeback01). *ClinicalTrials.gov* [Aufruf am: 15.08.2020] URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03865225>.

6. Ich bestätige, dass es keine zurückliegenden erfolglosen Promotionsverfahren gab.

7. Ich bestätige, dass ich die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden anerkenne.

8. Ich habe die Zitierrichtlinien für Dissertationen an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden zur Kenntnis genommen und befolgt.

.....  
Ort, Datum

.....  
Unterschrift des Doktoranden

#### 10.6 Erklärung zur Einhaltung gesetzlicher Vorgaben

**Hiermit bestätige ich die Einhaltung der folgenden aktuellen gesetzlichen Vorgaben im Rahmen meiner Dissertation**

- das zustimmende Votum der Ethikkommission bei Klinischen Studien, epidemiologischen Untersuchungen mit Personenbezug oder Sachverhalten, die das Medizinproduktegesetz betreffen  
*Aktenzeichen der zuständigen Ethikkommission: EK 389102018*
- die Einhaltung der Bestimmungen des Tierschutzgesetzes  
*nicht zutreffend*
- die Einhaltung des Gentechnikgesetzes  
*nicht zutreffend*
- die Einhaltung von Datenschutzbestimmungen der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus.

.....  
Ort, Datum

.....  
Unterschrift des Doktoranden