

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

**Analyse von quantitativen EKG-Veränderungen unter akutem Alkoholeinfluss:
Ergebnisse im Rahmen der Munich Beer Related Electrocardiogram Workup Study**

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

vorgelegt von

Cathrine Alexandra Drobisch

aus

Wien

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Brunner

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Thomas Weig

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Moritz Sinner

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 04.05.2022

Meiner Familie
in Liebe und Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	6
1.1 Alkohol als globales Gesundheitsproblem	6
1.1.1 Epidemiologie und Formen.....	6
1.1.2 Folgen und Komorbiditäten	8
1.2 Einfluss von Alkohol auf das Herz-Kreislaufsystem.....	8
1.2.1 Alkoholbedingte Arrhythmien	9
1.3 Der protektive Effekt von Alkohol	10
1.4 Fragestellung und Zielsetzung.....	10
2 Methodik	12
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	12
2.2 Messung der Alkoholkonzentration.....	14
2.3 Klinische Kovariablen.....	14
2.4 EKG-Aufzeichnungen	15
2.5 Statistische Auswertung	17
3 Ergebnisse	19
3.1 Demographische Daten und Charakteristika des Patientenkollektives	19
3.2 Atemalkoholkonzentration.....	20
3.3 EKG spezifische Auswertung	25
3.3.1 Analyse EKG-spezifischer Zeiten/Intervalle	25
3.3.2 Herzfrequenzanalyse	30
4 Diskussion	34
4.1 Diskussion der quantitativen EKG-Auswertung	34
4.2 Herzfrequenzanalyse.....	37
4.3 Limitationen und Ausblick.....	39
5 Zusammenfassung.....	41
6 Abkürzungsverzeichnis	43
7 Abbildungsverzeichnis	44
8 Tabellenverzeichnis	45
9 Literaturverzeichnis	46
10 Danksagung.....	50
11 Eidesstattliche Versicherung	51

12 Curriculum Vitae	52
----------------------------------	-----------

1 Einleitung

Alkohol werden begünstigende und nicht begünstigende Wirkungen auf die menschliche Gesundheit zugeschrieben [1-3]. Übertriebener Konsum stellt einen bedeutenden Risikofaktor für die Entstehung von Erkrankungen dar und führt zu einer Vielzahl von sozialen und wirtschaftlichen Problemen [4, 5]. Im Gegensatz dazu werden dem angemessenen Konsum protektive Wirkungen zugeschrieben [6].

1.1 Alkohol als globales Gesundheitsproblem

1.1.1 Epidemiologie und Formen

Einer der weltweit bedeutendsten Risikofaktoren für die Gesundheit der Bevölkerung ist der schädigende Konsum von Alkohol [1]. Der schädigende Konsum gilt als Mitverursacher von über 200 Krankheiten [7]. In den Vereinigten Staaten von Amerika gehört der Alkoholkonsum nach Tabakgebrauch und Fettleibigkeit zu den drei häufigsten Todesursachen [8].

Alkoholmissbrauch wird durch eine Vielzahl von biologischen und genetischen, aber auch von sozialen und kulturellen Faktoren beeinflusst und unterliegt somit einer multifaktoriellen Genese [9].

2016 führte der Alkoholkonsum weltweit zu rund 3 Millionen Todesfällen. Das entspricht 5,3% aller Todesfälle. 2,3 Millionen dieser Todesfälle betrafen Männer. Die durch Alkoholkonsum bedingte Sterblichkeit ist somit höher als die durch Krankheiten wie Tuberkulose, HIV oder AIDS und Diabetes mellitus [10]. 28,7% der durch Alkohol bedingten Todesfälle waren auf Verletzungen, 21,3% auf gastrointestinale Krankheiten, 19% auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen, 12,9% auf Infektionskrankheiten und 12,6% auf Krebsleiden zurückzuführen [10].

In Deutschland werden jährlich zehn Liter Alkohol pro Person konsumiert, somit ist in Deutschland ein im Vergleich zu anderen Nationen erhöhter Konsum zur verzeichnen; nur 4% der Bevölkerung bleiben ein Leben lang abstinent [11].

Die Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2014/2015“ unterscheidet zwischen riskantem Alkoholkonsum und Rauschtrinken [7, 12].

Riskanter Alkoholkonsum wird definiert als > 10g Alkohol pro Tag für Frauen bzw. 20g für Männer. 13,8% der Frauen und 18,2% der Männer geben an, mindestens einmal pro Woche

riskanten Alkoholkonsum zu betreiben. Bei der Altersgruppe 45 bis 64 Jahre ist riskanter Alkoholkonsum am weitesten verbreitet. [7]

Im Gegensatz dazu wird Rauschtrinken definiert als ein monatlicher Mindestkonsum von sechs oder mehr alkoholischen Getränken bei einer Gelegenheit. Rauschtrinken wird bei 24,9% der Frauen und 42,6% der Männer mindestens einmal pro Monat verzeichnet, wobei es bei den 18- bis 29-jährigen am stärksten verbreitet ist. [12] Bei Frauen aus unteren oder mittleren Bildungsschichten besteht häufiger Rauschtrinken als bei Frauen höherer Bildungsschichten. Bei Männern gibt es in der Altersgruppe 18 bis 44 Jahre keinen Unterschied. Ab dem Alter von 45 Jahren sind Männer höherer Bildungsgruppen seltener „Rauschtrinker“ als Männer, die niedrigeren Bildungsgruppen angehören. In diesem Zusammenhang bezeichnet „alcohol harm paradox“ die schwerwiegenderen Auswirkungen von Rauschtrinken in niedrigen Bildungsgruppen im Vergleich zu höheren Bildungsgruppen. [12]

Bei riskanten Trinkmengen stellt sich der Einfluss des Bildungsstatus umgekehrt dar [12]: Männer mittleren Alters und vor allem ab 65 Jahren sowie Frauen jeden Alters, die einer hohen Bildungsschicht angehören, neigen im Vergleich zu Menschen mit niedrigerem Ausbildungsstand zu riskantem Alkoholkonsum. [7]

Im Gegensatz dazu wird Alkoholabhängigkeit definiert als Gruppe von körperlichen, psychischen und Verhaltensauffälligkeiten. Im Zentrum der Abhängigkeit steht das ständige Verlangen sowie die hohe Priorität des Konsums [13]. Für die Diagnosestellung müssen mindestens drei der folgenden Kriterien zutreffen: starkes Verlangen nach Alkohol, nicht vorhandene Kontrolle über den Konsum, Entzugssymptomatik bei Abstinenz, Toleranzentwicklung, Verlust anderer Interessen und Fortsetzen des Konsums trotz des Bewusstseins über mögliche schwerwiegende Folgen [13]. Laut dem Drogen- und Suchtbericht 2018 lag bei 3,1% der deutschen Bevölkerung eine Alkoholabhängigkeit vor [14].

Dem gegenüber steht die akute Alkoholintoxikation. Diese folgt der Einnahme von großen Mengen Alkohol [15] und stellt einen häufigen Vorstellungs- bzw. Behandlungsgrund, vor allem in der Notfallmedizin dar [16]: 20 bis 40% aller Klinikeinweisungen sind alkoholbedingt [17] und imponieren mit vielfältiger Symptomatik [15]. Darüber hinaus stellen bei älteren Menschen alkoholbedingte Probleme genauso häufig einen Einweisungsgrund dar wie Myokardinfarkte [18]. Folgen einer akuten Intoxikation sind unter anderem kardiale, gastrointestinale, neurologische und metabolische Beschwerden [15]. Ebenso sollte bei traumatischen Verletzungen oder psychiatrischen Veränderungen die akute Alkoholintoxikation als Differenzialdiagnose in Betracht gezogen werden [16].

1.1.2 Folgen und Komorbiditäten

Alkohol induziert Euphorie und Glücksgefühle und wirkt angstlösend [8]. Trotzdem überwiegen die gesundheitsschädigenden Folgen von Alkohol gegenüber den als angenehm empfundenen Wirkungen [1]. Sie sind äußerst weitreichend und führen über Morbidität bis hin zur Mortalität und sozialen Konsequenzen [19].

Zu den häufigsten Krankheiten, die zumindest teilweise durch Alkoholmissbrauch verursacht werden, gehören Infektionskrankheiten, Karzinome, Diabetes mellitus, neuropsychiatrische und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Leber- und Bauchspeicheldrüsenerkrankungen sowie Verletzungen [20]. Neben den individuellen Gesundheitsrisiken ergeben sich darüber hinaus auch Konsequenzen für Familie und Freunde [19].

Die Kosten aufgrund schädigenden Alkoholkonsums in Deutschland beliefen sich im Jahr 2018 auf 57,04 Milliarden Euro [14].

1.2 Einfluss von Alkohol auf das Herz-Kreislaufsystem

Die Auswirkungen von Alkohol auf das kardiovaskuläre System können in Abhängigkeit von der Menge positiv oder negativ ausfallen [3].

Ethanol wirkt auf das Herz-Kreislauf-System insgesamt enthemmend und im weiteren Verlauf gefäßweitend und übt somit Einfluss auf Herzfrequenz und Sympathikusaktivität aus [21]. Unter Alkoholeinfluss kommt es zu einem Anstieg der Herzfrequenz [21, 22], während der Blutdruck nach initialem Anstieg zu seinem Ausgangswert zurückkehrt [21]. Außerdem kann eine Zunahme der Sympathikusaktivität verzeichnet werden [21, 22], während es unter Alkoholeinfluss zu einer Herunterregulierung des Vaguseinflusses auf die Herzfrequenz kommt [23]. Unter steigendem Alkoholeinfluss kommt es zur Vasodilatation [22] und somit zur gesteigerten Hautdurchblutung [21].

Schädigungen des Herzens werden bei täglich konsumierten Mengen von über 90-100g Alkohol beschrieben [24]. Unter akutem Alkoholeinfluss kommt es zu Veränderungen der mechanischen Funktion und der elektrophysiologischen Eigenschaften des Herzens [25]; das Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle und Subarachnoidalblutungen ist unter dem Einfluss von größeren Dosen Alkohol erhöht [26]. Chronischer Konsum kann zu Herzinsuffizienz und Tod führen oder verschlimmert bereits bestehende Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie

oder Kardiomyopathie [3]. Alkoholinduzierte Schäden am Herz äußern sich am häufigsten in Form einer dilatativen Kardiomyopathie [27]. Die Entstehung der alkoholbedingten Kardiomyopathie hängt von der täglich konsumierten Menge und der Dauer des Trinkens ab, unterliegt jedoch individuellen Unterschieden. Bei den meisten Menschen handelt es sich um 80g Alkohol pro Tag über einen über 5 Jahre andauernden Zeitraum. Die Patienten imponieren mit schwerem Alkoholmissbrauch und einer myokardialen Funktionsstörung, die auf keine andere Ursache zurückzuführen ist [28]. Alkoholbedingte Kardiomyopathie kann zu Arrhythmien und Herzinsuffizienz führen und ist in letzter Instanz nur mit einer Herztransplantation zu beheben. Für diese kommen jedoch nur Patienten in Frage, die es schaffen abstinenz zu werden [27].

1.2.1 Alkoholbedingte Arrhythmien

Dass akuter exzessiver Alkoholkonsum Arrhythmien verursachen kann, zeigt das „Holiday Heart Syndrom“ [29]: Betroffen sind Personen ohne bekannte kardiale Vorerkrankungen, die nach übertriebenem Alkoholkonsum mit Arrhythmien, vor allem Vorhofflimmern, in die Klinik eingewiesen werden. Da dieses Phänomen insbesondere nach Wochenenden oder Feiertagen beschrieben wurde, wurde es als „Holiday Heart Syndrom“ bekannt [29]. Der Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Vorhofflimmern wurde in weiteren Publikationen bestätigt [30-33]. Nachteilige Auswirkungen auf die koronare Herzkrankheit oder den Blutdruck scheint es in diesem Zusammenhang nicht zu geben [33].

Koskinen P. et al bestätigen Alkohol als auslösenden Faktor für neu aufgetretenes Vorhofflimmern, beschrieben aber einen entscheidenden Unterschied im zeitlichen Auftreten der Arrhythmie im Vergleich zum „Holiday Heart Syndrom“: Vorhofflimmern trat in dieser Untersuchung vor allem in der Mitte der Woche auf [32].

Bezüglich des moderaten Alkoholkonsums gibt es unterschiedliche Erkenntnisse in der Literatur: Einzelne Untersuchungen beschreiben unter akutem, aber angemessenen Alkoholkonsum weder ein gesteigertes Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern [33, 34] noch ein gesteigertes Risiko im Verlauf daran zu versterben [34]. Dem gegenüber steht eine groß angelegte Publikation aus dem Jahr 2021, die ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern bereits bei ein bis zwei alkoholischen Getränken pro Tag beschreibt [35]. Der Kausalzusammenhang zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und dem Alkoholkonsum konnte aber bis zuletzt nicht abschließend geklärt werden [35].

Lediglich ein geringer Zusammenhang wurde zwischen dem chronischen, moderaten Alkoholkonsum und dem Risiko für Vorhofflimmern aufgezeigt. Bei Probanden, die mehr als 36g Alkohol pro Tag konsumieren, steigt das Risiko für Vorhofflimmern signifikant an [36].

1.3 Der protektive Effekt von Alkohol

Geringe bis moderate Mengen an Alkohol können die Herzfunktion verbessern [3]. In verschiedenen Publikationen wird darüber hinaus ein reduziertes Risiko für das Auftreten von koronaren Herzerkrankungen bei leichtem bis mäßigem Konsum von Alkohol [37-39], zum Teil auch weitgehend unabhängig von der Menge [40], beschrieben. Bezogen sowohl auf die Auftretenswahrscheinlichkeit einer koronaren Herzkrankheit, als auch den Tod infolge dessen, konnte ein reduziertes Risiko bei alkoholkonsumierenden gegenüber abstinenten Menschen beobachtet werden [37]. Es wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Wirkungen von Bier, Wein oder Spirituosen gefunden [37].

Bezüglich der Alkoholmenge gibt es unterschiedliche Aussagen: einzelne Publikationen beschreiben protektive Wirkungen von Alkohol auf das kardiovaskuläre System bei Mengen unter 10g/d [26]. In anderen Untersuchungen wird beschrieben, dass das Risiko für Erkrankungen, die mit dem kardiovaskulären System in Verbindung stehen, wie beispielsweise Diabetes mellitus Typ II oder Schlaganfälle reduziert werden kann, wenn Frauen nicht mehr als ein und Männer nicht mehr als ein bis zwei alkoholische Getränke pro Tag konsumieren [41]. Das geringste Sterberisiko scheint bei einer durchschnittlichen Aufnahme von einem Getränk pro Tag zu bestehen [42].

Dass diese vorbeugende Wirkung von geringen bis angemessenen Alkoholmengen auch im speziellen Zusammenhang mit Bier ausgelöst wird, bestätigt eine Studie aus Süddeutschland: der protektive Effekt von Alkohol bezüglich der KHK und in weiterer Folge des Todes beginnt bei 0,1-19,9 g Alkohol pro Tag und ändert sich bei höherer Aufnahme nicht wesentlich [38].

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Wie in der Einleitung bereits dargelegt, stellt Alkohol ein globales Gesundheitsproblem dar und nimmt entscheidenden Einfluss auf das kardiovaskuläre System. Trotz der bekannten protektiven und schädlichen Effekte sowie der Entstehung von alkoholbedingten Arrhythmien und dem „Holiday Heart Syndrom“ bleiben einige Fragen offen.

Mit dieser Untersuchung sollte nun erstmals ein prospektiver Ansatz verfolgt werden, der die Auswirkungen von akutem Alkoholkonsum auf die quantitativen Eigenschaften des EKGs analysiert.

Folgende Fragestellungen und Aufgaben wurden für die vorliegende Doktorarbeit formuliert:

1. Welchen Einfluss nimmt akuter Alkoholkonsum auf die verschiedenen Zeiten und Intervalle im EKG, welches die gesamte Herzperiode von Erregung bis Repolarisation widerspiegelt?
2. Wie wirkt sich Alkoholkonsum, unter besonderer Berücksichtigung von Geschlecht, Herkunft, Vorerkrankungen und Tabakkonsum, auf die Herzfrequenz aus?

Das Münchener Oktoberfest stellte aufgrund der zahlreichen Besucher, des kontinuierlichen Alkoholkonsums und der Echtzeitbedingungen die geeigneten Rahmenbedingungen für die Durchführung unserer Akutalkoholstudie dar. Zur Analyse von Atemalkoholkonzentrationen (breath alcohol concentration, BAC) und der Prävalenz von quantitativen EKG-Veränderungen haben wir eine Beobachtungsstudie erstellt.

2 Methodik

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der Munich-BREW (Beer Related Electrocardiogram Workup) -Studie handelt es sich um eine Beobachtungs- sowie Kohortenquerschnittsstudie, bei der Besucher des Oktoberfests zwischen September und Oktober 2015 auf freiwilliger Basis rekrutiert wurden.

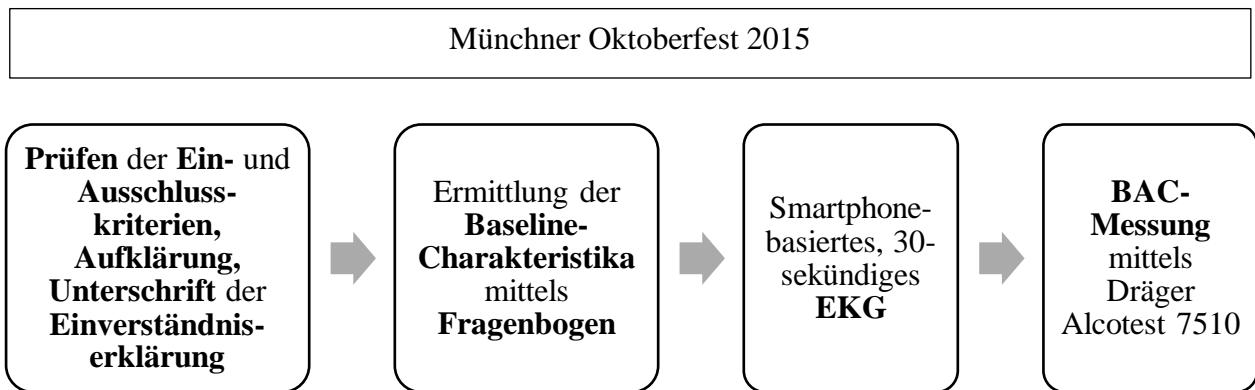


Abbildung 1: Studiendesign. BAC; Atemalkoholkonzentration.



Abbildung 2: Studienteam: Das Studienteam bestand aus den beiden Studienleitern der Medizinischen Klinik I, Universitätsklinikum Großhadern Prof. Dr. Stefan Brunner (links) und PD Dr. med. Moritz Sinner (rechts) sowie meiner Kodoktorandin Rebecca Herbel (2. von links) und mir (2. von rechts).

Jeder Studienteilnehmer wurde vor Studieneinschluss ausführlich über den Ablauf, die Untersuchungen und über potenzielle Risiken informiert und aufgeklärt. Durch die Unterzeichnung der Einverständniserklärung bekundete der Teilnehmer seine Bereitschaft an der Studie teilzunehmen. Die Teilnehmer mussten mindestens 18 Jahre alt sein. Gründe für den Ausschluss eines Datensatzes aus der Untersuchung waren die nicht auswertbaren aufgezeichneten Elektrokardiogramme (EKG) aufgrund von Artefakten ($n=27$) sowie ein Überschreiten der aus juristischen Gründen für die Studienteilnahme maximal erlaubten Alkoholmenge von 3,0g/kg ($n=4$). Insgesamt wurden 3042 Probanden untersucht und

eingeschlossen (Abb.2). Nach Ausschluss von 31 Studienteilnehmern umfasste die Studienpopulation 3011 Probanden.

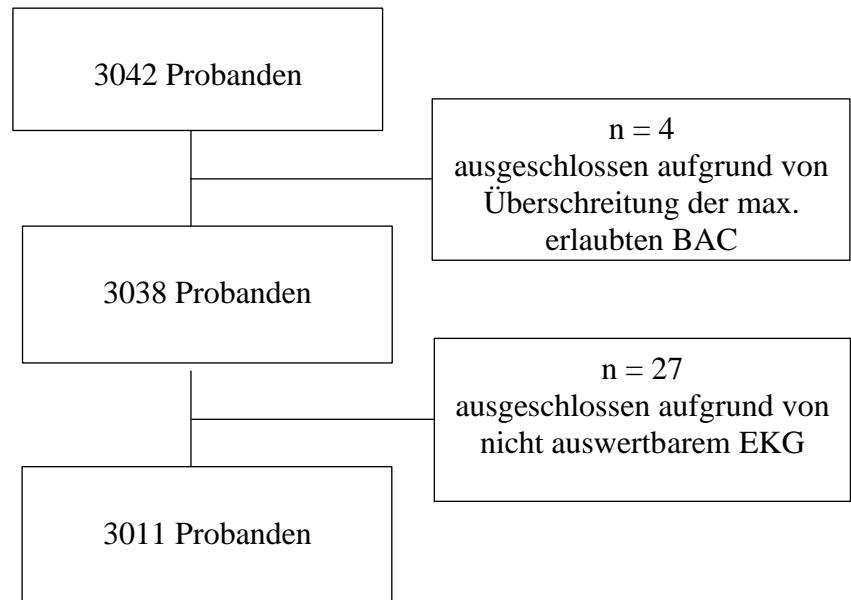


Abbildung 3: Beschreibung der Studienpopulation. BAC; Atemalkoholkonzentration. EKG; Elektrokardiogramm.

Die Studie wurde an der Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland, durchgeführt und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München genehmigt. Die Studie wurde bei clinicaltrials.org registriert (NCT02550340).

2.2 Messung der Alkoholkonzentration

Die Atemalkoholkonzentration wurde mittels Dräger Alcotest 7510, einem tragbaren Handmessgerät (Drägerwerk AG, Lübeck, Deutschland), gemessen. Das Gerät analysiert den Atemalkoholspiegel, welcher in Gramm pro Kilogramm (g/kg) angegeben wird.

2.3 Klinische Kovariablen

Nach Studieneinschluss wurden mittels standardisierter Fragebögen (Abb. 4) demographische Daten, kardiale Vorerkrankungen, Medikamente (kardiovaskulär/Antiarrhythmika) und der Raucherstatus erhoben. Der Fragebogen diente zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils und sollte zusätzliche Einflussfaktoren für die nachfolgenden Analysen

aufzeigen. Darüber hinaus wurden die Study ID, welche die Zuordnung zu der jeweiligen EKG-Aufzeichnung des Teilnehmers ermöglichte, sowie der Atemalkoholspiegel (in g/kg) des Probanden auf den Fragebogen notiert. Aufgrund des Studienumfeldes war sowohl die Bewertung dieser klinischen Kovariablen, als auch die Wahrung der Privatsphäre der Studienteilnehmer eingeschränkt.



Munich Study for Beer Related ECG-change Workup (Munich BREW)

Study ID _____

Fragebogen

Wie alt sind Sie? _____

Welches Geschlecht haben Sie? M W

Aus welchem Land stammen Sie? _____

Leiden Sie an einer Herzerkrankung? Ja Nein

Leiden Sie an Herzrhythmusstörungen? Ja Nein

Nehmen Sie Medikamente für eine Herzerkrankung?
Ja Nein

Rauchen Sie? Ja Nein

Alkoholmesswert _____

Abbildung 4: Fragebogen der Munich-BREW-Studie

2.4 EKG-Aufzeichnungen

Die Aufzeichnung des Elektrokardiogramms erfolgte über ein Apple iPhone 5 (Apple Inc., Cupertino, Kalifornien, USA) mit der App „Alive ECG“ (AliveCor, San Francisco, Kalifornien, USA). Eine Erweiterung durch eine Zwei-Elektroden-Hardware, die drahtlos mit der Softwareanwendung verbunden ist und vom Teilnehmer mit beiden Händen gehalten wurde,

ermöglichte die Aufzeichnung eines Einkanal-EKGs. Nach Ablauf der 30 Sekunden wurde die Aufzeichnung beendet und das EKG konnte gespeichert werden.

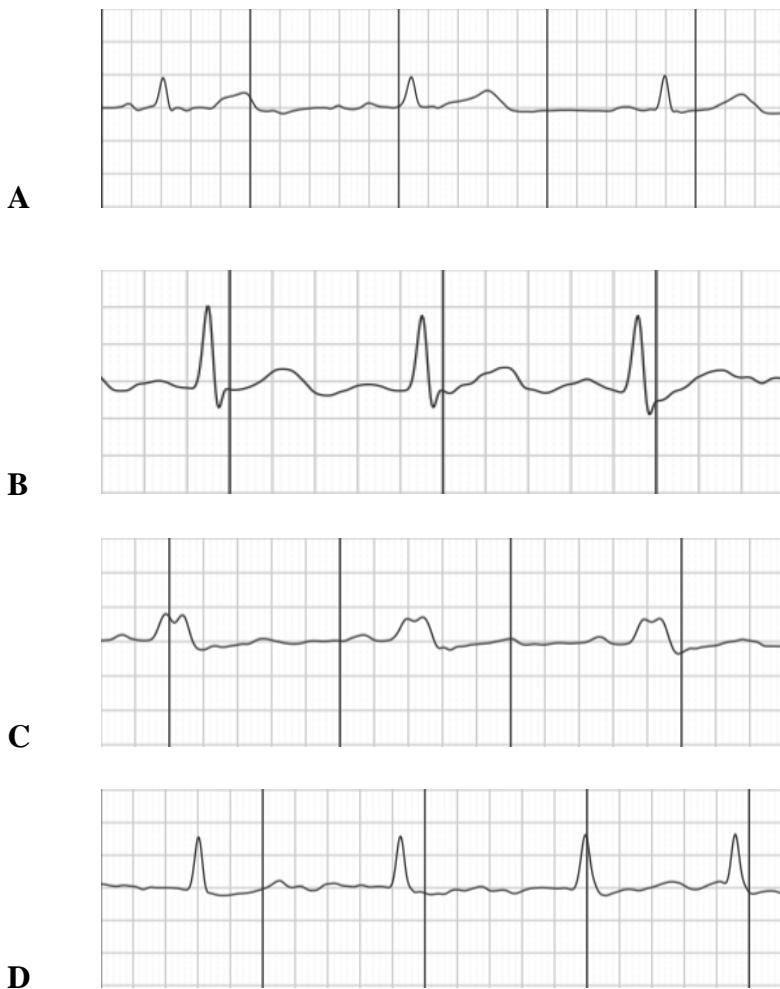


Abbildung 5: Repräsentative EKG-Aufnahmen, die in unserer akuten Alkoholkohorte aufgezeichnet wurden. EKG-Aufzeichnungen mit A Sinusrhythmus; B Sinustachykardie; C Schenkelblockbild; D Vorhofflimmern

Es wurden folgende elektrokardiografische Werte erhoben:

1. P-Welle: spiegelt die Ausbreitung der Erregung auf Vorhoferbene wider. Normwert: $\leq 0,1$ Sekunden [47]
2. PQ- Intervall: spiegelt die Vorhoferregung und die atrioventrikuläre Überleitung wider. Normwert: 0,12-0,2 Sekunden [47]
3. QRS-Komplex: spiegelt die Erregungsausbreitung in den Herzkammern wider. Normwert: $\leq 0,1$ Sekunden [47]
4. QT-Intervall: spiegelt die Zeit wider, in der sich die Erregung auf Kammerebene aus- und zurückbildet und ist abhängig von der Herzfrequenz. Der Normwert für die

frequenzkorrigierte QTc-Zeit beträgt 0,35-0,44 Sekunden. [47] Die max. frequenzkorrigierte QTc-Zeit ist abhängig vom Geschlecht und beträgt 450ms bei Männern und 470ms bei Frauen [47].

5. Herzfrequenz: Der Normwert beträgt 50-100 Schläge pro Minute. [47]
6. RR-Intervall: Die Abstände zwischen den R-Zacken der QRS-Komplexe. Mit Hilfe des RR-Intervalls kann die Herzfrequenz berechnet werden [47].

In jedem der aufgezeichneten EKGs wurden 4 Komplexe ausgewählt, die vermessen wurden. Die Messungen wurden von zwei unterschiedlichen Personen, zeitlich und örtlich unabhängig voneinander, durchgeführt. Für die weitere Auswertung wurde der Mittelwert beider Berechnungen verwendet.

Zusätzlich wurde das Auftreten jeglicher Arrhythmie einschließlich Sinusarrhythmie, Sinustachykardie, vorzeitiger Vorhofkomplex, vorzeitiger Ventrikelkomplex und atrialem Flimmern oder Flattern dokumentiert [45]. Ein weiteres sekundäres Ergebnis in unserer akuten Alkoholkohorte war das Vorliegen einer respiratorischen Sinusarrhythmie [45].

2.5 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der erfassten Daten wurden Microsoft® Excel für Mac, Version 16.43 (Microsoft Corp., Remond, WA, USA) und SPSS Version 24.0.0.0 für Mac (SPSS, Inc., Chicago, IL) verwendet.

Der Ergebnisteil beinhaltet den arithmetischen Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) sowie Absolutzahlen mit Prozentangaben in Klammer. Untersuchungen bezüglich der Normalverteilung wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov Test und der Signifikanzkorrektur nach Liliefors durchgeführt. Die Ergebnisse wurden zur visuellen Verdeutlichung mithilfe von Histogrammen bzw. QQ-Diagrammen dargestellt.

Für die Analyse von Unterschieden zwischen 2 Gruppen wurden für nicht normalverteilte Variablen nicht-parametrischen Testverfahren angewendet. Während bei zwei unabhängigen Stichproben der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt wurde, wurde bei normalverteilten Variablen der T-Test zur Berechnung genutzt.

Die Varianzanalyse (ANOVA) wurde verwendet, um kontinuierliche Variablen zu vergleichen. Signifikante Unterschiede, die bei vorherigen Tests zwischen 3 Gruppen identifiziert wurden, wurden separat mit dem Tukey post-hoc Test analysiert.

Für den Vergleich kategorialer Variablen wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

Die Verteilung der Atemalkoholkonzentrationen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht sowie die Verteilung der Herzfrequenz in Abhängigkeit der Atemalkoholkonzentration wurden mittels Box und Whiskers-Plots dargestellt.

Es wurden logistische Regressionsmodelle angewandt, um die Beziehung bestimmter klinischer Faktoren (Alkohol, Alter, Geschlecht, Herkunft, kardiale Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Raucherstatus) als Auslöser für Veränderungen in den verschiedenen Komponenten des Elektrokardiogramms (Herzfrequenz und EKG-Zeiten) zu identifizieren.

Den statistischen Testverfahren lag das zweiseitige Signifikanzniveau $p < 0,05$ zugrunde. P-Werte zwischen 0,05 und 0,1 wurden als Trend bezeichnet.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten und Charakteristika des Patientenkollektives

Während des Münchener Oktoberfests 2015 wurden 3042 freiwillige Teilnehmer in unsere Studie eingeschlossen und 3011 Probanden in die Analyse eingeschlossen. Über zwei Drittel der Studienpopulation waren männlich (70,2%; n=2114). Das mittlere Alter der Probanden betrug $34,7 \pm 13,3$ Jahre. Es wurden Teilnehmer aus 60 verschiedenen Nationen rekrutiert. Der Großteil stammte mit 68,7% (n=2069) aus Deutschland. Unter den 5 teilnahmestärksten Nationen waren außerdem die Nachbarländer Österreich und Schweiz mit 4,1% (n=123) und 3,3% (n=99), sowie die Vereinigten Staaten von Amerika (USA) mit 4,5% (n=137) und Australien mit 3,8% (n=115) (Tab. 2). Herzerkrankungen bestanden bei 173 Probanden (5,7%). Davon berichteten 78 Probanden (2,6%) von vorbestehenden Arrhythmien. Medikamentöse Therapien wurden von 182 Probanden (6,0%) angegeben. 855 Probanden (28,4%) gaben einen aktiven Nikotinkonsum an. Die Charakteristika sowie demographischen Daten des Patientenkollektivs sind in Tab.1 dargestellt. Männer waren älter und wiesen signifikant mehr Herzerkrankungen und damit verbundene Medikation auf.

	Gesamt (n= 3011)	Frauen (n=897)	Männer (n=2114)	p- Wert
Geschlecht (Frau, n (%))	897 (29,8)	-	-	-
Alter (Jahre)	$34,7 \pm 13,3$	$33,1 \pm 12,6$	$35,3 \pm 13,3$	<0,001
Herzerkrankungen in der Vorgeschichte, n (%)	173 (5,7)	35 (3,9)	138 (6,5)	0,005
Arrhythmien in der Vorgeschichte, n (%)	78 (2,6)	22 (2,5)	56 (2,6)	0,756
Medikamenteneinnahme*, n (%)	182 (6,0)	36 (4,0)	146 (6,9)	0,002
Aktiver Rauchkonsum	855 (28,4)	252 (28,1)	603 (28,5)	0,811
Herkunft (Europa), n (%)	2599 (86,3)	791 (88,1)	1808 (85,5)	0,052

* Medikamente (kardiovaskulär/Antiarrhythmika)

Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation

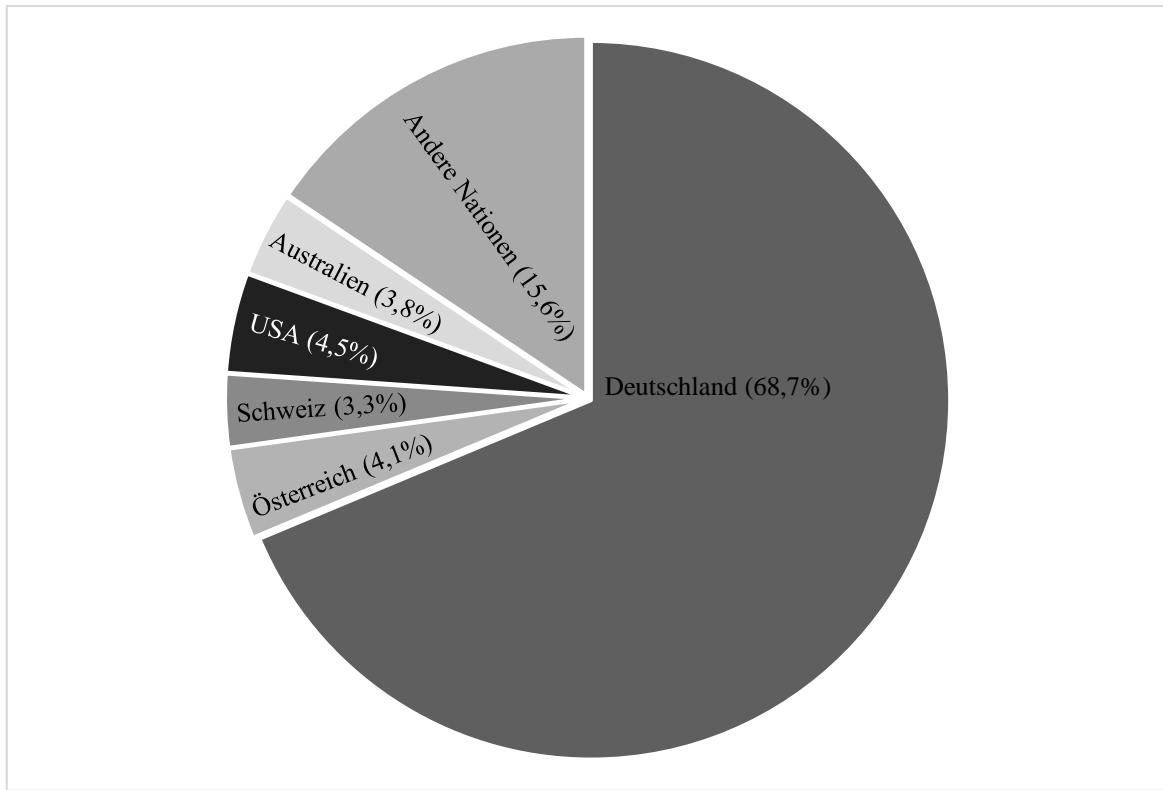


Abbildung 6: Teilnehmende Nationen

3.2 Atemalkoholkonzentration

Die mittlere Atemalkoholkonzentration lag bei $0,85\text{g/kg} \pm 0,54\text{g/kg}$ Körpergewicht. Im Allgemeinen hatten Männer eine signifikant höhere mittlere Atemalkoholkonzentration als Frauen ($0,94\text{g/kg} \pm 0,53\text{g/kg}$ vs. $0,64\text{g/kg} \pm 0,50\text{g/kg}$; $p < 0,001$) (Abb. 7). Im Vergleich der verschiedenen Altersgruppen, zeigte sich die höchste mittlere Atemalkoholkonzentration in der Gruppe der 25- bis 30-jährigen Probanden ($p < 0,001$) (Abb. 8).

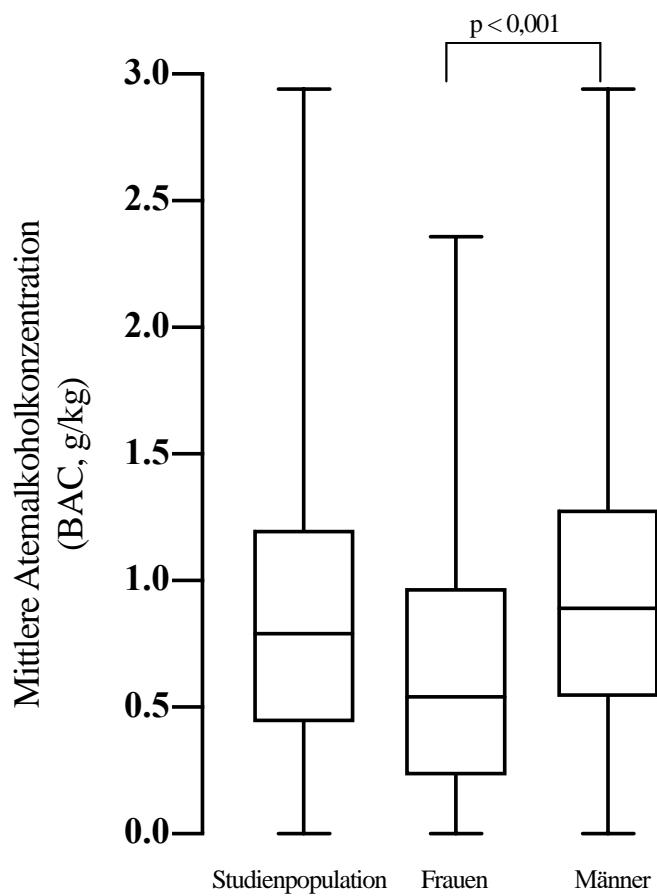


Abbildung 7: Verteilung der Atemalkoholkonzentration innerhalb des Patientenkollektives. BAC; Atemalkoholkonzentration.

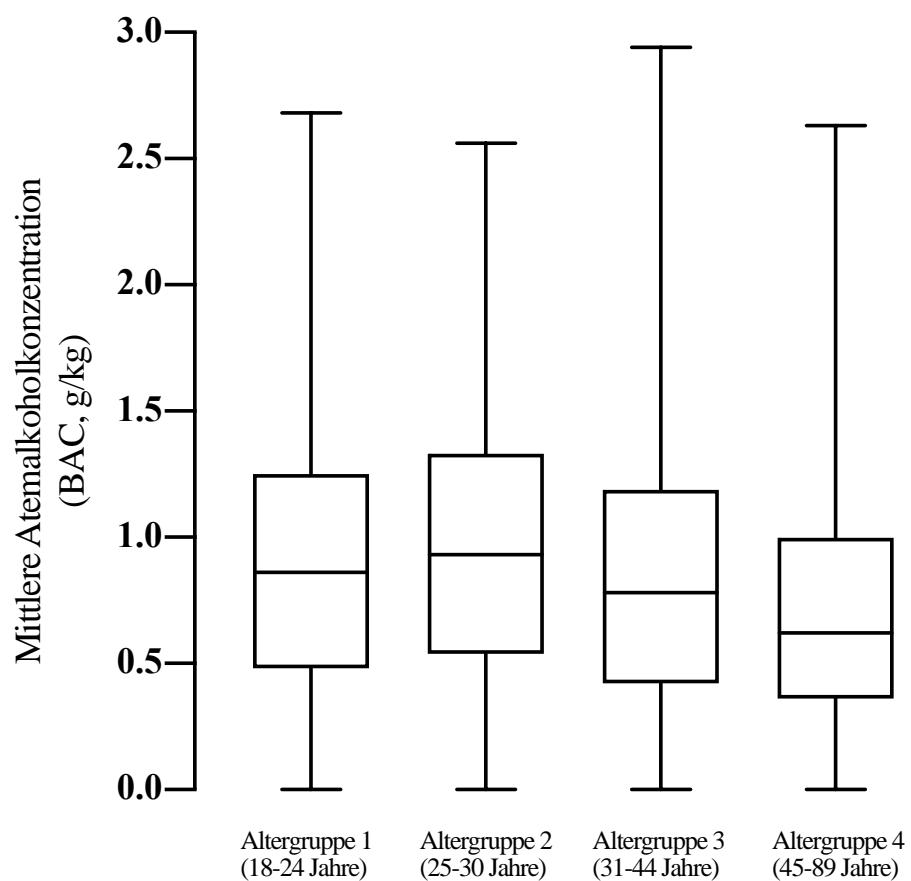


Abbildung 8: Verteilung der Atemalkoholkonzentration innerhalb des Patientenkollektives ($p < 0,001$). BAC; Atemalkoholkonzentration.

Wir beobachteten tägliche Schwankungen mit tendenziell höheren BAC-Messungen an den Wochenenden (Abb. 9).

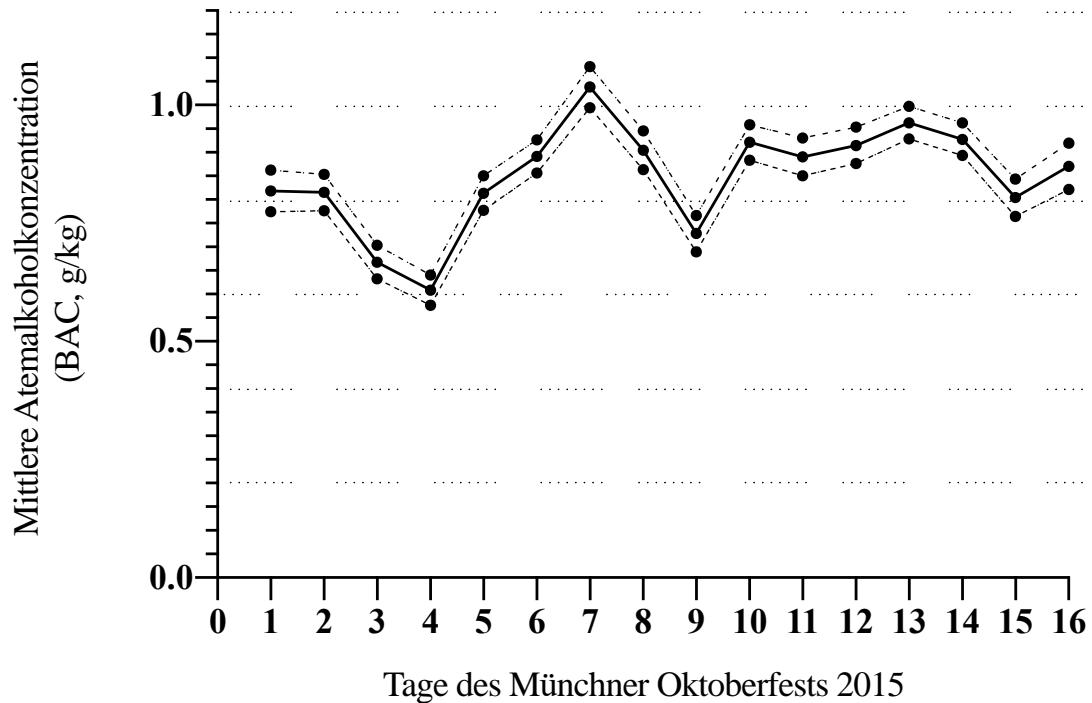


Abbildung 9: Zirkadiane Verteilung der mittleren Atemalkoholkonzentrationen \pm Standardabweichung während der Rekrutierungstage am Oktoberfest. BAC; Atemalkoholkonzentration.

Die Verteilung zeigte einen konstanten Anstieg der Atemalkoholkonzentration in den Abendstunden. Ein leichter Rückgang am Nachmittag ist am ehesten aufgrund des Reservierungswechsels zu erklären (Abb.10).

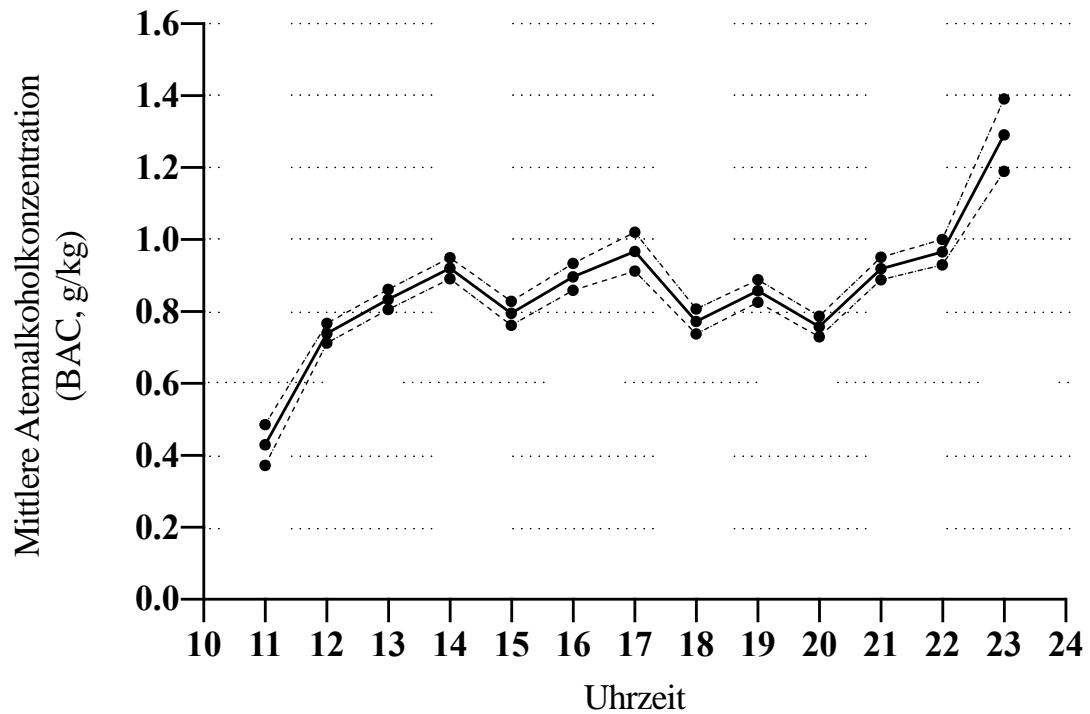


Abbildung 10: Tagesvariabilität der mittleren Atemalkoholkonzentration \pm Standardabweichung (BAC, g/kg). BAC; Atemalkoholkonzentration.

3.3 EKG spezifische Auswertung

Die Qualität der EKG-Aufzeichnung war insgesamt sehr gut. Lediglich 27 aufgezeichnete EKGs (0,9%) mussten aufgrund von Artefakten ausgeschlossen werden. Es wurden Alter-, Geschlechts- sowie Alkohol-spezifische Analysen durchgeführt.

3.3.1 Analyse EKG-spezifischer Zeiten/Intervalle

P-Welle

Die gemittelte Dauer der P-Welle betrug im gesamten Patientenkollektiv $107,0\text{ms} \pm 23,4\text{ms}$ und überschritt somit den Normwert. Unter den Männern zeigte sich eine signifikant erhöhte gemittelte Dauer von $110,2\text{ms} \pm 23,5\text{ms}$ im Vergleich zur weiblichen Studienpopulation ($p<0,001$). Innerhalb der Frauen lag die gemittelte Dauer im Normbereich ($99,6\text{ms} \pm 21,3\text{ms}$). Unabhängig vom Geschlecht wurden die Probanden in 4 gleich große, altersabhängige Gruppen unterteilt und die P-Wellendauer der einzelnen Gruppen untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass die P-Wellendauer mit dem Alter zunimmt ($p<0,001$) (Tab. 3).

	Geschlechter-unabhängig (n= 3011)	Männer (n=2114)	Frauen (n=897)	P-Wert
P-Wellendauer (ms)	$107,0 \pm 23,4$	$110,2 \pm 23,5$	$99,6 \pm 21,3$	< 0,001

Tabelle 2: P-Wellendauer in Abhängigkeit vom Geschlecht

	Altersgruppe 1 (18-24 Jahre)	Altersgruppe 2 (25-30 Jahre)	Altersgruppe 3 (31-44 Jahre)	Altersgruppe 4 (45-89 Jahre)	P-Wert
Anzahl der Probanden (n)	794	754	727	736	
P-Wellendauer (ms)	$103,2 \pm 21,6$	$105,4 \pm 22,8$	$107,7 \pm 23,7$	$112,1 \pm 24,7$	< 0,001

Tabelle 3: P-Wellendauer in Abhängigkeit vom Alter

Es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer erhöhten Atemalkoholkonzentration und veränderter P-Wellendauer beobachtet werden ($p=0,071$) (Tab. 4).

	Anzahl der Probanden (n)	Durchschnittliche P-Wellendauer (ms)
Gruppe 1 (0,0 – 0,74 g/kg)	1416	106,1 ± 23,0
Gruppe 2 (0,75– 1,4 g/kg)	1209	108,2 ± 23,9
Gruppe 3 (1,5 – 2,99 g/kg)	386	106,9 ± 23,3

Tabelle 4: Veränderungen der P-Wellendauer in Abhängigkeit der Atemalkoholkonzentration

PQ-Intervall

Die Dauer des PQ-Intervalls lag bezogen auf die Gesamtteilnehmer und geteilt nach Geschlechtern im Normbereich (Tab. 5). Es konnte beobachtet werden, dass die Dauer des PQ-Intervalls mit dem Alter zunahm ($p < 0,001$) (Tab. 6).

	Geschlechter-unabhängig (n=3011)	Männer (n=2114)	Frauen (n=897)	P-Wert
PQ-Intervall (ms)	135,5 ± 27,0	139,2 ± 27,6	126,7 ± 23,5	< 0,001

Tabelle 5: PQ-Intervall in Abhängigkeit vom Geschlecht

	Altersgruppe 1 (18-24 Jahre)	Altersgruppe 2 (25-30 Jahre)	Altersgruppe 3 (31-44 Jahre)	Altersgruppe 4 (45-89 Jahre)	P-Wert
Anzahl der Probanden (n)	794	754	727	736	
PQ-Intervall (ms)	129,4 ± 24,7	132,5 ± 26,8	135,7 ± 25,3	144,8 ± 28,9	< 0,001

Tabelle 6: PQ-Intervall in Abhängigkeit vom Alter

Es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer erhöhten Atemalkoholkonzentration und veränderter PQ-Intervalldauer beobachtet werden ($p=0,380$) (Tab. 7).

	Anzahl der Probanden (n)	Durchschnittliche Dauer PQ-Intervall (ms)
Gruppe 1 (0,0 – 0,74 g/kg)	1416	135,3 ± 27,2
Gruppe 2 (0,75– 1,49 g/kg)	1209	136,2 ± 27,1
Gruppe 3 (1,5 – 2,99 g/kg)	386	134,0 ± 26,3

Tabelle 7: Veränderungen der PQ-Intervalldauer in Abhängigkeit der Atemalkoholkonzentration

QRS-Komplex

Die durchschnittliche Dauer der untersuchten QRS-Komplexe betrug 115,2ms ± 20,8ms. Es konnte beobachtet werden, dass Männer eine längere QRS-Komplex-Dauer aufwiesen als Frauen (Tab. 8). Bezogen auf die verschiedenen Altersgruppen befindet sich die Dauer des QRS-Komplexes bei den 18- bis 44-jährigen zwischen 114,6ms und 114,9ms. Bei den 45- bis 89-jährigen Teilnehmern nimmt die Dauer des QRS-Komplexes zu (Tab. 9).

	Geschlechter-unabhängig (n=3011)	Männer (n=2114)	Frauen (n=897)	P-Wert
QRS-Komplex (ms)	115,2 ± 20,8	118,2 ± 20,9	108,2 ± 18,9	< 0,001

Tabelle 8: QRS-Intervall in Abhängigkeit vom Geschlecht

	Altersgruppe 1 (18-24 Jahre)	Altersgruppe 2 (25-30 Jahre)	Altersgruppe 3 (31-44 Jahre)	Altersgruppe 4 (45-89 Jahre)	P-Wert
Anzahl der Probanden (n)	794	754	727	736	
QRS-Intervall (ms)	114,6 ± 19,2	114,5 ± 19,5	114,9 ± 21,6	117,0 ± 22,8	0,054

Tabelle 9: Dauer des QRS-Komplexes in Abhängigkeit vom Alter

Die Werte in Tab. 10 dargestellt, zeigen, dass Alkoholkonsum die Dauer des QRS-Komplexes verlängert, eine steigende bzw. fallende Tendenz ist nicht ersichtlich ($p=0,167$).

	Anzahl der Probanden (n)	Durchschnittliche QRS-Dauer (ms)
Gruppe 1 (0,0 – 0,74 g/kg)	1416	114,5 ± 20,5
Gruppe 2 (0,75– 1,49 g/kg)	1209	115,9 ± 21,3
Gruppe 3 (1,5 – 2,99 g/kg)	386	115,8 ± 20,6

Tabelle 10: Veränderungen der QRS-Komplexdauer in Abhängigkeit der Atemalkoholkonzentration

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es bei 1213 Teilnehmern (40,3%) zur einer intraventrikuläre Leitungsverzögerung mit einer Dauer von 100ms bis 120ms gekommen ist. Ein komplettes Schenkelblockbild mit einer Dauer von >120ms wurde bei 949 Probanden gemessen (31,5%).

Um Risikofaktoren für verlängerte QRS-Zeiten (>120ms) zu identifizieren, wurde unter Einbeziehung von Alter, Geschlecht, kardialen Vorerkrankungen (Arrhythmien, Herzerkrankungen), Herkunft sowie Atemalkoholkonzentrationen eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Männliches Geschlecht (odd ratio 2,360, CI 1,944 -2,865; p= <0,001) konnte als unabhängiger Risikofaktor für erhöhte Herzfrequenzen festgestellt werden. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen zunehmender Atemalkoholkonzentration und verlängertem QRS-Komplex (p=0,868). Bei Probanden mit verlängerter QRS-Zeit (>120ms) lag die mediane BAC bei 0,83 g/kg.

QT-Intervall

Der Normwert dieses EKG-Abschnittes liegt frequenzabhängig bei 390ms +/-10%. Die Werte beider Geschlechter lagen unter der unteren Normwertgrenze (Tab.11) und zeigten keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede.

	Geschlechter-unabhängig (n=3011)	Männer (n=2114)	Frauen (n=897)	P-Wert
QT-Intervall (ms)	334,6 ± 32,3	334,3 ± 31,7	335,3 ± 33,4	0,437

Tabelle 11: QT-Intervall in Abhängigkeit vom Geschlecht

Tab. 12 zeigt, dass die Dauer des QT-Intervalls mit steigendem Alter zunimmt ($p < 0,001$).

	Altersgruppe 1 (18-24 Jahre)	Altersgruppe 2 (25-30 Jahre)	Altersgruppe 3 (31-44 Jahre)	Altersgruppe 4 (45-89 Jahre)	P-Wert
Anzahl der Probanden (n)	794	754	727	736	
QT-Intervall (ms)	$324,3 \pm 28,4$	$329,3 \pm 30,8$	$334,4 \pm 28,2$	$351,1 \pm 34,9$	$< 0,001$

Tabelle 12: Dauer des QT- Intervalls in Abhängigkeit vom Alter

Tabelle 13 beschreibt die Veränderungen des QT-Intervalls in Abhängigkeit von der Atemalkoholkonzentration: die Dauer des QT-Intervalls nimmt mit zunehmender Atemalkoholkonzentration ab ($p < 0,001$).

	Anzahl der Probanden (n)	Durchschnittliche Dauer QT-Intervall (ms)
Gruppe 1 (0,0 – 0,74 g/kg)	1416	$339,1 \pm 33,0$
Gruppe 2 (0,75– 1,49 g/kg)	1209	$332,5 \pm 30,7$
Gruppe 3 (1,5 – 2,99 g/kg)	386	$324,6 \pm 31,7$

Tabelle 13: Veränderungen des QT-Intervalls in Abhängigkeit der Atemalkoholkonzentration

QTc-Zeit

Das QT-Intervall im EKG wurde frequenzabhängig nach der Bazett-Formel und der Fridericia-Formel beurteilt.

Es wurden signifikante Unterschiede der QTc-Zeit nach Bazett und Fridericia in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter beobachtet (Tab. 14, 15).

	Geschlechterunabhängig (n=3011)	Männer (n=2114)	Frauen (n=897)	P-Wert
QTc-Zeit n. Bazett (ms)	$408,6 \pm 32,9$	$405,4 \pm 32,1$	$416,3 \pm 33,4$	$< 0,001$
QTc-Zeit n. Fidericia (ms)	$381,9 \pm 28,8$	$379,8 \pm 28,3$	$386,8 \pm 29,4$	$< 0,001$

Tabelle 14: QTc-Zeit in Abhängigkeit vom Geschlecht, bestimmt nach der Bazett- und Fridericia-Formel

	Altersgruppe 1 (18-24 Jahre)	Altersgruppe 2 (25-30 Jahre)	Altersgruppe 3 (31-44 Jahre)	Altersgruppe 4 (45-89 Jahre)	P-Wert
Anzahl der Probanden (n)	794	754	727	736	
QTc-Zeit n. Bazett (ms)	$405,1 \pm 30,8$	$404,5 \pm 32,3$	$408,9 \pm 32,5$	$416,4 \pm 34,7$	< 0,001
Otc-Zeit n. Fridericia (ms)	$375,7 \pm 26,1$	$377,3 \pm 27,8$	$381,9 \pm 26,2$	$393,1 \pm 31,8$	< 0,001

Tabelle 15: Dauer der QTc- Intervalle in Abhängigkeit vom Alter

Das QTc-Intervall nach Fridericia zeigt keine signifikanten Unterschiede in Korrelation mit steigender Atemalkoholkonzentration (Tab. 16).

Die Tabelle 17 zeigt die signifikanten Unterschiede in der QTc-Zeit nach Bazett in der alkoholbezogenen Analyse: die QTc-Zeit nach Bazett nimmt unter ansteigender Atemalkoholkonzentration ab ($p=0,003$).

	Anzahl der Probanden (n)	Durchschnittliche Dauer QTc-Intervall (ms)
Gruppe 1 (0,0 – 0,74 g/kg)	1416	$408,9 \pm 35,1$
Gruppe 2 (0,75– 1,49 g/kg)	1209	$407,6 \pm 30,5$
Gruppe 3 (1,5 – 2,99 g/kg)	386	$410,8 \pm 31,4$

Tabelle 16: Veränderungen des QTc-Intervalls nach Fridericia nach Alkoholkonzentration ($p=0,243$)

	Anzahl der Probanden (n)	Durchschnittliche Dauer QTc-Intervall (ms)
Gruppe 1 (0,0 – 0,74‰)	1416	$383,8 \pm 30,6$
Gruppe 2 (0,75– 1,49‰)	1209	$380,4 \pm 26,9$
Gruppe 3 (1,5 – 2,99‰)	386	$379,4 \pm 27,8$

Tabelle 17: Veränderungen des QTc-Intervalls nach Bazett nach Alkoholkonzentration ($p=0,003$)

3.3.2 Herzfrequenzanalyse

Des Weiteren wurden die Daten auf möglicherweise auftretende Veränderungen der Herzfrequenz untersucht. Die mittlere Herzfrequenz des Patientenkollektivs lag bei $91,0 \pm 15,7$ Schlägen pro Minute. Unter den weiblichen Teilnehmern wurden höhere Herzfrequenzen im Vergleich zu männlichen Besuchern des Oktoberfests detektiert ($94,0 \pm 15,8$ Schläge pro Minute vs. $89,8 \pm 15,5$ Schläge pro Minute; $p<0,001$).

In den Messungen der Herzfrequenz in Abhängigkeit vom Alter der Probanden fiel auf, dass die Herzfrequenz mit steigendem Alter abnahm: während sie in Altersgruppe 1 (18 bis 24 Jahre) bei $95,1 \pm 15,9$ Schlägen pro Minute am höchsten lag, konnten in Altersgruppe 4 (45 bis 89 Jahre) $85,7 \pm 13,3$ Schläge pro Minute beobachtet werden ($p<0,001$) (Tab 18).

	Altersgruppe 1 (18-24 Jahre)	Altersgruppe 2 (25-30 Jahre)	Altersgruppe 3 (31-44 Jahre)	Altersgruppe 4 (45-89 Jahre)	p-Wert
Anzahl der Probanden (n)	794	754	727	736	
Mittlere Herzfrequenz (Schläge/min)	$95,1 \pm 15,9$	$92,1 \pm 16,4$	$91,0 \pm 15,4$	$85,7 \pm 13,3$	$< 0,001$
Mittlere Atemalkohol- konzentration (g/kg)	$0,89 \pm 0,52$	$0,94 \pm 0,56$	$0,84 \pm 0,55$	$0,71 \pm 0,48$	$< 0,001$

Tabelle 18: Herzfrequenz in Abhängigkeit vom Alter

Die Korrelation der Herzfrequenz mit der Atemalkoholkonzentration zeigt, dass die mittlere Herzfrequenz mit zunehmender Atemalkoholkonzentration ansteigt (Abb. 11/ Tab. 19).

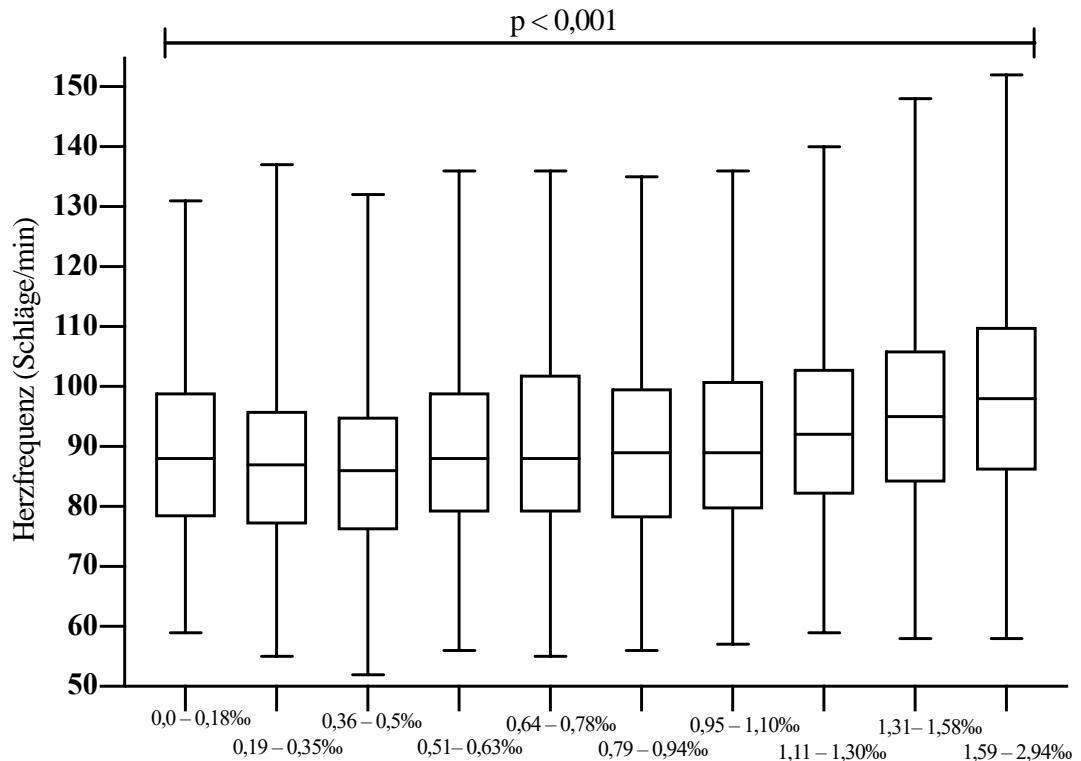


Abbildung 11: Veränderung der mittleren Herzfrequenz in Abhängigkeit von der Atemalkoholkonzentration (Aufteilung in Dezilen)

	Anzahl der Probanden (n)	Durchschnittliche Herzfrequenz (ms)
Gruppe 1 (0,0 – 0,74 g/kg)	1416	88,6 ± 14,9
Gruppe 2 (0,75 – 1,49 g/kg)	1209	91,7 ± 15,5
Gruppe 3 (1,5 – 2,99 g/kg)	386	97,9 ± 16,9

Tabelle 19: Veränderungen der Herzfrequenz in Abhängigkeit von der Atemalkoholkonzentration ($p < 0,001$)

801 Probanden wiesen bei der Messung des EKGs eine Herzfrequenz von > 100 Schlägen/min auf. Hiervon hatten 48,6% (n=389) eine Atemalkoholkonzentration von über 1,0 g/kg, 81,3% waren unter 40 Jahren, 5,6% hatten kardiale Vorerkrankungen, 45,9% sind aktive Raucher sowie 65,4% dieser Population waren männlich.

Um Risikofaktoren für erhöhte Herzfrequenzen (>100 Schläge/min) zu identifizieren, wurde unter Einbeziehung von Alter, Geschlecht, kardialen Vorerkrankungen (Arrhythmien, Herzerkrankungen), Herkunft sowie Atemalkoholkonzentrationen eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Männliches Geschlecht (odd ratio 0,621, CI 0,512 -0,753; p=0,000), jüngeres Alter (odd ratio 0,960, CI 0,955-0,970; p < 0,001), positive Raucheranamnese (odd ratio 0,360, CI 0,300-0,431; p=0,006) sowie höhere Atemalkoholkonzentrationen (odd ratio 1,941, CI 1,644-2,292; p < 0,001) konnten als unabhängige Risikofaktoren für erhöhte Herzfrequenzen festgestellt werden.

4 Diskussion

Das Münchener Oktoberfest, ein traditionelles Volksfest, das seit dem Jahr 1810 mit nur wenigen Ausnahmen jährlich stattfindet, erregt große internationale Aufmerksamkeit und ist bekannt für sein Festbier. 2015 besuchten über 5 Millionen Menschen das Münchener Oktoberfest, es wurden 7,3 Millionen Liter Bier ausgeschenkt [46]. Damit stellte das Oktoberfest die optimale Voraussetzung für die Teilnehmerrekrutierung dar: während 16 Tagen des Münchener Oktoberfests wurden Probanden mit kontinuierlich verteilter Atemalkoholkonzentration in die Untersuchung eingeschlossen.

Es wurde erstmals ein personenbezogener, prospektiver Ansatz verfolgt, der den Zusammenhang zwischen akutem Alkoholkonsum und EKG-spezifischen Veränderungen untersucht. Insgesamt wurden in einer der bisher größten Untersuchungen die Daten von 3011 Teilnehmer/innen aus mehr als 60 verschiedenen Nationen analysiert. Die Datenerhebung erfolgte unter „Real-Life-Conditions“.

Die durchschnittliche Atemalkoholkonzentration betrug 0,85g/kg KG (0-2,94g/kg KG). Das Hauptergebnis der Analyse zeigt, dass die Herzfrequenz unter akutem Alkoholeinfluss signifikant ansteigt. In 48,6% konnte eine Herzfrequenz von > 100 Schlägen/min bei einer Atemalkoholkonzentration von über 1,0g/kg aufgezeichnet werden. Bei 40,3% (n=1213) der Teilnehmer wurde eine intraventrikuläre Leitungsverzögerung, bei 31,5% (n= 949) ein komplettes Schenkelblockbild beobachtet. In unserer akuten Alkoholkohorte konnte darüber hinaus festgestellt werden, dass die Dauer des QT-Intervalls und der QTc-Zeit berechnet nach Bazett mit zunehmender Atemalkoholkonzentration signifikant abnimmt.

4.1 Diskussion der quantitativen EKG-Auswertung

P-Welle

Die durch uns durchgeführten Untersuchungen zeigen in allen Analysen eine auf >100ms verlängerte P-Wellen-Dauer. Bei verlängerter P-Wellen-Dauer des Gesamtkollektivs wurden signifikante Unterschiede der Dauer der P-Welle in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter beobachtet. Unter akutem Alkoholeinfluss wurde ebenfalls eine verlängerte P-Wellen-Dauer ermittelt; ähnliche Ergebnisse zeigen bereits durchgeführte Untersuchungen [49, 50]. Es wurden aber keine signifikanten Veränderungen der P-Wellen-Dauer bei zunehmenden Atemalkoholkonzentrationen beobachtet.

Die Ergebnisse der bisher publizierten Analysen, unsere Untersuchung eingeschlossen, zeigen dass die Alkoholeinnahme Einfluss auf die P-Wellen-Dauer nimmt. In unserer Untersuchung stellt sich die Dauer der P-Welle in fast allen Analysen – mit Ausnahme der durchschnittlichen P-Wellen-Dauer der Frauen, welche mit $99,6 \pm 21,3\text{ms}$ noch im Normbereich liegt - verlängert dar.

Bereits publizierte Untersuchungen beschreiben außerdem ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern unter steigender Alkoholmenge [26]. Die Inzidenz für Arrhythmien auf Vorhofebene liegt in unseren Analysen bei 0,7% (n=22).

Einzelne Untersuchungen zeigen signifikante Verlängerungen der maximalen P-Wellen-Dauer sowie der P-Wellen-Dispersion - definiert als der Unterschied zwischen maximaler und minimaler P-Wellen-Dauer [51, 52] - nach akutem, moderaten Alkoholkonsum [51]. Zunehmende P-Wellen-Dauer und -Dispersion werden häufig mit dem Auftreten von Vorhofflimmern in Verbindung gebracht. [52]

Die in unserer Studie nachgewiesene lange P-Wellen-Dauer unter Alkoholeinfluss – insbesondere bei Männern – spiegelt das erhöhte Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern wider.

PQ-Intervall

Die Dauer des PQ-Intervalls liegt bezogen auf die Gesamtteilnehmer im Normbereich. Während sich in den Analysen der Dauer des PQ-Intervalls, aufgeteilt nach Geschlecht und Alter signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen, sowie eine signifikante Zunahme des PQ-Intervalls bei zunehmendem Alter zeigen, können keine signifikanten Veränderungen in Abhängigkeit von akutem Alkoholeinfluss festgestellt werden. Dem gegenüber stehen bereits publizierte Analysen, die eine Verlängerung des PQ-Intervalls nach akutem Alkoholkonsum beschreiben [49, 56]. Die Ergebnisse dieser Analysen sind jedoch möglicherweise aufgrund der kleinen Teilnehmerzahlen falsch positiv und nur begrenzt aussagekräftig.

QRS-Komplex

In unseren Analysen zeigen sich signifikante Unterschiede in der Dauer des QRS-Komplexes zwischen Männern und Frauen. Bei insgesamt verlängerter QRS-Komplex-Dauer können keine signifikanten Veränderungen in den verschiedenen Altersgruppen oder unter akutem Alkoholeinfluss beobachtet werden. Bei 40,3% (n=213) der Teilnehmer wurde eine

intraventrikuläre Leitungsverzögerung, bei 31,5% (n= 949) ein komplettes Schenkelblockbild beobachtet. Bereits durchgeführte Untersuchungen beschreiben eine verlängerte Dauer des QRS-Komplexes unter akutem Alkoholeinfluss [49, 50]. Diese Behauptung ist aufgrund der kleinen Studienkohorte als möglicherweise falsch positiv einzustufen.

Einzelne Autoren beschreiben das Auftreten eines kompletten oder inkompletten Linksschenkelblocks unter akutem Alkoholeinfluss [57]. Diese Behauptung kann durch unsere Untersuchung nur bedingt unterstützt werden, da lediglich eine Aussage bezüglich des Auftretens einer intraventrikulären Leitungsverzögerung oder eines kompletten Schenkelblockbilds getroffen werden kann; bei fehlenden Brustwandableitungen (V1-V6) ist eine weitere Zuordnung auch retrospektiv nicht möglich.

QT- und QTc-Zeit

Die Analysen des QT-Intervalls ergeben eine signifikante Zunahme der Dauer mit steigendem Alter und eine Abnahme der Intervalldauer mit zunehmender Atemalkoholkonzentration. In der Analyse der frequenzkorrigierten QTc-Zeit zeigen sich sowohl nach Bazett, als auch nach Fridericia signifikante Unterschiede der QTc-Dauer in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter. In der alkoholbezogenen Analyse kann bei der QTc-Zeit nach Bazett eine signifikante Abnahme der QTc-Dauer mit zunehmendem Alkoholeinfluss beobachtet werden. Dieses Ergebnis wird durch die Aussage unterstützt, dass Alkoholmissbrauch keinen entscheidenden Risikofaktor für eine Verlängerung der QTc-Zeit darstellt [58].

Dem gegenüber stehen bereits durchgeführte Untersuchungen, die eine Verlängerung der QTc-Zeit ausgelöst durch die toxische Wirkung von Alkohol belegen [50, 56]. Diese Publikationen sind aufgrund der - im Vergleich zu der von uns durchgeführten Analyse - kleinen Teilnehmerkohorte kritisch zu hinterfragen.

Eine groß angelegte Analyse von Li Z., et al. (2016), in der über 11000 Probanden untersucht wurden, zeigt, dass Menschen mit starkem chronischem Alkoholkonsum (definiert als > 30g/d bei Männern und >15g/d bei Frauen) im Vergleich zu Menschen ohne Alkoholkonsum, verlängerte QTc-Intervalle aufweisen [59]. Eine Risikoreduktion für das Auftreten von verlängerten QTc-Intervallen ist zu erreichen, wenn Männer ihren Konsum auf < 30g/d und Frauen auf <15g/d reduzieren: dieser sog. moderate Konsum wird nicht mit signifikant erhöhtem Risiko verlängerter QTc-Intervalle in Verbindung gebracht [59].

Die QTc-Verlängerung kann zu gefährlichen Arrhythmien, insbesondere Torsades de Pointes, führen [60] und stellt einen Risikofaktor für den plötzlichen Herztod dar [56]. Zu den Risikofaktoren für QTc-Verlängerungen zählen u.a. die Einnahme von Antiarrhythmika sowie

Elektrolytentgleisungen [58]; zum Teil werden verlängerte QTc-Intervalle auch mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern in Verbindung gebracht [61].

Aufgrund der weitreichenden und potenziell tödlich endenden Folgen einer QTc-Verlängerung sind die Erkenntnisse, die in Verbindung mit Alkohol publiziert wurden von klinischer Relevanz sollten in Folgestudien reevaluiert werden.

4.2 Herzfrequenzanalyse

Die gemittelte Herzfrequenz aller Teilnehmer liegt mit $91,0 \pm 15,7$ Schlägen pro Minute im Normbereich. Die mittlere Atemalkoholkonzentration ist in Altersgruppe 2 (25-30 Jahre) mit $0,94 \pm 0,56$ g/kg am höchsten. Bei zunehmendem Alter beobachten wir eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz.

In der geschlechtsspezifischen Analyse haben Frauen im Gegensatz zu Männern signifikant höhere Herzfrequenzen. Ergebnisse von bisher veröffentlichten Publikationen lassen vermuten, dass Frauen empfindlicher auf einen durch Alkohol bedingten Anstieg der Herzfrequenz reagieren, wodurch sich kardiovaskuläre Risikokonstellationen ergeben [62].

In der alkoholbezogenen Analyse zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz mit steigenden Atemalkoholwerten, wobei die gemittelten Herzfrequenzen in den nach steigenden Atemalkoholwerten eingeteilten Gruppen im Normbereich liegen. Dieses Ergebnis bestätigt die Hypothese, dass Alkohol in hohen Dosen die Herzfrequenz erhöht [22, 63, 64]. Bisherige Studien vermuten eine Beeinflussung der spannungsabhängigen Ionenkanäle und der daraus resultierenden Aktionspotenziale des Herzens durch Alkohol: vor allem bei Gelegenheitstrinkern führt Alkohol in potenziell letalen Dosen zu deutlichen Spannungserhöhungen im EKG, während bei Alkoholikern von einem Anpassungsprozess ausgegangen wird [49]. Andere bereits publizierte Untersuchungen lassen vermuten, dass die Erhöhung der Herzfrequenz durch alkoholbedingte Veränderungen im autonomen Nervensystem entsteht: sowohl die Steigerung der Sympathikusaktivität [21, 22], als auch die Abnahme des Vagotonus [23, 64] erhöhen die Herzfrequenz.

Darüber hinaus beschreiben bisherige Publikationen das Auftreten von Vorhofflimmern, bedingt durch eine Dysregulation des autonomen Nervensystems [65, 66]. Diese Imbalance äußert sich durch Erhöhung der Ruheherzfrequenzen und einer geringeren Herzfrequenzvariabilität [66]. Eine Analyse von Patienten, die zu alkoholbedingtem Vorhofflimmern neigen, ergab einen Anstieg der Dichte der Beta-Adrenozeptoren und des Verhältnisses von Sympathikus zu Parasympathikus während des Alkoholkonsums, was

wiederum auf eine übersteigerte sympathische Reaktion hinweist [67]. Somit kann geschlussfolgert werden, dass das autonome Nervensystem auch auf die Entstehung von Vorhofflimmern wichtigen Einfluss nimmt [68, 69]. Um diese Beobachtungen in unserer Analyse bestätigen oder widerlegen zu können, wären retrospektiv deutliche längere EKG-Aufzeichnungen und ggf. Folge-EKG-Aufzeichnungen notwendig gewesen, da beispielsweise das „Holiday Heart Syndrom“ nicht sofort, sondern erst Tage nach dem exzessiven Konsum von Alkohol auftritt [29]. Ob die erhöhten Herzfrequenzen unter Alkoholkonsum möglicherweise Prädiktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern und somit für das „Holiday-Heart-Syndrom“ sind, ist Gegenstand zukünftiger Untersuchungen.

Erhöhte Herzfrequenzen werden jedoch nicht nur bei starkem, sondern auch bei gewohnheitsmäßigem Alkoholkonsum beschrieben [70]. In früheren Untersuchungen wird dargelegt, dass die Herzfrequenz in den ersten 30 Minuten nach dem Alkoholkonsum konstant ansteigt und dann auf dem Spitzenniveau verbleibt [21]. Im Gegensatz dazu, führt eine konsequente Alkoholreduktion zu einer Abnahme der Herzfrequenz [71].

Dem gegenüber steht eine Publikation, die während der akuten Alkoholintoxikation keine Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks beschreibt [72]; diese Ergebnisse sind jedoch aufgrund der kleinen Studienpopulation ($n=8$) limitiert.

In unserer Untersuchung liegt bei 801 Probanden eine tachykarde Herzfrequenz mit > 100 Schlägen pro Minute vor; männliches Geschlecht, jüngeres Alter, positive Raucheranamnese und steigende Atemalkoholkonzentrationen stellen in unserer Analyse unabhängige Risikofaktoren für erhöhte Herzfrequenzen dar. Die These, dass Rauchen ein kardiovaskulärer Risikofaktor ist [73] und die Herzfrequenz erhöht, wird in bereits publizierten Untersuchungen bestätigt [74]. Vereinzelte Analysen beschreiben eine Abhängigkeit der Höhe des Anstiegs der Ruheherzfrequenz von der Raucherschwere [73]. Diesen Zusammenhang können wir in unserer Untersuchung weder bestätigen noch widerlegen, da die Frage nach dem Raucherstatus als geschlossene Frage, ohne die Möglichkeit einer detaillierten, quantitativen Angabe formuliert wurde.

Die Beeinflussung der Herzfrequenz durch Alkohol scheint auch einen Einfluss auf das allgemeine Trinkverhalten der Menschen zu haben: Bereits veröffentlichte Untersuchungen zeigen auf, dass Personen mit erhöhter Reaktivität der Herzfrequenz gegenüber Alkohol, empfindlicher auf die stimulierenden Eigenschaften von Alkohol zu reagieren scheinen [75]. Als Maß für die Empfindlichkeit wird der Anstieg der Herzfrequenz während der Zunahme der Alkoholkonzentration beschrieben [76]. Die beruhigenden und auch als unangenehm

empfundenen Auswirkungen einer Alkoholvergiftung nehmen sie weniger empfindlich wahr [75]. Es wird davon ausgegangen, dass gewisse Personen aufgrund der Empfindlichkeit gegenüber den positiv belohnenden Eigenschaften von Alkohol einem höheren Risiko für Alkoholmissbrauch ausgesetzt sind [77].

4.3 Limitationen und Ausblick

Es gibt einige Punkte dieser Arbeit, welche kritisch betrachtet werden sollten. Das betrifft vor allem die Art der Datenerhebung und die Charakteristika des Patientenkollektivs: es wurden deutlich mehr Männer (n=2114, 70,2%) als Frauen einbezogen. Darüber hinaus sind 85% (n=2585) der eingeschlossenen Probanden ≤ 50 Jahre.

Vor der Messung der Atemalkoholkonzentration und der EKG-Aufzeichnung wurde mit den Teilnehmern ein kurzer Fragebogen bearbeitet. Dieser sollte bei der späteren Auswertung dazu dienen, das kardiovaskuläre Risikoprofil der Teilnehmer einzustufen.

Aufgrund der Gegebenheiten auf dem Münchener Oktoberfest musste ein kurzer Fragebogen mit einfachen Fragen erstellt werden, der jedoch in der Aussagekraft limitiert war. Weder die Durchführung eines ausführlicheren Fragenbogens noch eine körperliche Untersuchung, welche möglicherweise zusätzliche Erkenntnisse geliefert hätte, war aufgrund der äußeren Gegebenheiten möglich: der konstant sehr hohe Lautstärkepegel, die ausgelassene Stimmung der Besucher und vor allem der bereits konsumierte Alkohol verhinderten die detaillierte Anamneseerhebung.

Um falsch hohe Atemalkoholwerte zu vermeiden, erfolgte die Messung am Ende der Untersuchung; trotzdem sind Verfälschungen durch kurz zuvor konsumierten Alkohol nicht auszuschließen.

Über 98% der aufgezeichneten EKGs konnten ausgewertet werden, obwohl die Aufnahmebedingungen von denen des Programmherstellers abwichen: viele Teilnehmer saßen während der 30-sekündigen Aufzeichnung nicht ruhig, sondern bewegten sich rege, wodurch sich das Risiko für Artefakte oder gar nicht auswertbare EKGs erhöhte. Darüber hinaus gab es keine Möglichkeit ein EKG im nüchternen Zustand und in Ruhe aufzuzeichnen, wodurch jeglicher Vergleich sowie die Erkenntnis über präexistente EKG-Veränderungen fehlt. Ein weiterer wichtiger Kritikpunkt ist, dass die EKG-Aufzeichnung lediglich 30 Sekunden andauerte und während des Alkoholkonsum erfolgte. Somit kann keine Aussage über möglicherweise erst später auftretende Arrhythmien oder EKG-Veränderungen getroffen

werden. Der Nachweis des „Holiday Heart Syndrom“, welches für gewöhnlich erst Tage nach dem akuten Alkoholkonsum auftritt [29], ist daher nicht möglich.

Trotz der oben angeführten Kritikpunkte konnten wir in einer der bisher größten prospektiven Untersuchungen, deren Daten unter ungünstigen Bedingungen erhoben wurden, über 98% der aufgezeichneten EKGs auswerten und einen eindeutigen Zusammenhang zwischen steigender Atemalkoholkonzentration und der Herzfrequenz zeigen.

In Zukunft wäre eine weitere prospektive Untersuchung dieser Größe mit Aufzeichnung von Langzeit-EKGs anzustreben, um das Auftreten von EKG-Veränderungen und Herzrhythmusstörungen im Verlauf zu detektieren. Darüber hinaus könnte die Untersuchung von Patientenkollektiven mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und bestehenden Risikofaktoren neue Erkenntnisse liefern.

Abschließend kann festgehalten werden, dass mit dieser Untersuchung trotz einiger Kritikpunkte gezeigt werden konnte, dass der akute Alkoholkonsum keinen unweisenlichen Einfluss auf die quantitativen Eigenschaften des EKGs hat. Folgeuntersuchungen sind nötig, um weitere und detaillierte Information zu erhalten.

5 Zusammenfassung

Der unkontrollierte Alkoholkonsum stellt ein globales Problem für unsere Gesundheit und eine beträchtliche finanzielle Belastung für die Gesundheitssysteme dar [78].

Die akute Alkoholintoxikation äußert sich durch vielseitige Symptome und beeinträchtigt mehrere Organsysteme [15]. Bezogen auf das Herz und das kardiovaskuläre System werden dem Alkohol dosisabhängig sowohl positive, als auch negative Wirkungen zugeschrieben: geringer bis moderater Konsum kann sich protektiv auswirken und die Herzfunktion und das kardiovaskuläre System verbessern, während vor allem chronischer Konsum schädigende Wirkungen hat [3]. Das übertriebener, akuter Alkoholkonsum zu Arrhythmien in gesunden Menschen führt, zeigt das „Holiday Heart Syndrom“ [29]. Bisherige Ergebnisse, die die Auswirkungen von akutem Alkoholkonsum auf die quantitative EKG-Analyse beschreiben, kommen aus Untersuchungen mit nur kleinen Teilnehmerzahlen [48, 49, 56].

Mit dieser groß angelegten Untersuchung wurde erstmals ein prospektiver Ansatz verfolgt, der die Auswirkungen von akutem Alkoholkonsum auf die quantitative EKG-Analyse darstellt. Dafür wurden auf dem Münchner Oktoberfest 2015 über 3000 Probanden rekrutiert. Nach der Anamneseerhebung mittels eines Fragebogens, erfolgte die Aufzeichnung eines 30-sekündigen Elektrokardiogramms und die Messung der Atemalkoholkonzentration. Trotz der ungünstigen Aufnahmebedingungen auf dem Münchner Oktoberfest 2015 wurden nach Ausschluss von 31 Datensätzen die Daten von 3011 Probanden analysiert. Unsere Untersuchung ist einer der bisher größten prospektiven Studien, in der quantitative EKG-Messungen mit akuter Alkoholexposition in Verbindung gebracht werden. Es wird vor allem ein starker Zusammenhang zwischen steigender Atemalkoholkonzentration und der Herzfrequenz aufgezeigt: bei 27% (n=801) der Teilnehmer wurde eine Herzfrequenz > 100 Schläge pro Minute aufgezeichnet; etwa die Hälfte davon (48,6%, n=389) hatten eine Atemalkoholkonzentration von >1,0 g/kg. Die Erkenntnis bestätigt bisher publizierte Untersuchungen, die ebenfalls einen Anstieg der Herzfrequenz unter akutem Alkoholkonsum beschreiben [22, 63, 64].

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Dauer des QT-Intervalls und der QTc-Zeit nach Bazett mit zunehmendem Alkoholeinfluss signifikant abnehmen. Es gibt keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Veränderungen von P-Welle, PQ-Intervall, QRS-Komplex und steigender Atemalkoholkonzentration.

Obwohl die Daten unter sehr ungünstigen Bedingungen erhoben wurden, konnten über 98% der erhobenen Daten ausgewertet werden und einen starken Zusammenhang zwischen

steigender Atemalkoholkonzentration und der Herzfrequenz aufzeigen. Bisherige Untersuchungen lassen vermuten, dass die alkoholbedingten Veränderungen der Herzfrequenz über Beeinflussung des autonomen Nervensystems entstehen [21-23, 64]. Ob die erhöhten Herzfrequenzen unter Alkoholkonsum möglicherweise Prädiktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern und somit für das „Holiday-Heart-Syndrom“ sind, ist Gegenstand zukünftiger Untersuchungen.

In der Zukunft sind weitere Untersuchungen nötig, um zeitliche Zusammenhänge zwischen Alkoholkonsum und EKG-spezifischen Veränderungen zu analysieren. Dafür sind standardisierte Untersuchungsbedingungen sowie entsprechende Vorbefunde der Probanden nötig, um das Risiko für Verfälschungen zu minimieren und neue, aussagekräftige Erkenntnisse zu gewinnen.

6 Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
BAC	Atemalkoholkonzentration
bzw	beziehungsweise
EKG	Elektrokardiogramm
g	Gramm
g/d	Gramm pro Tag
g/kg	Gramm pro Kilogramm
KG	Körpergewicht
max	maximal
mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
min	Minute
ml	Milliliter
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Probanden
SD	Standartabweichung
Tab	Tabelle

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign. BAC; Atemalkoholkonzentration.....	12
Abbildung 2: Studienteam: Das Studienteam bestand aus den beiden Studienleitern der Medizinischen Klinik I, Universitätsklinikum Großhadern Prof. Dr. Stefan Brunner (links) und PD Dr. med. Moritz Sinner (rechts) sowie meiner Kodoktorandin Rebecca Herbel (2. von links) und mir (2. von rechts).	13
Abbildung 3: Beschreibung der Studienpopulation. BAC; Atemalkoholkonzentration. EKG; Elektrokardiogramm.....	14
Abbildung 4: Fragebogen der Munich-BREW-Studie.....	15
Abbildung 5: Repräsentative EKG-Aufnahmen, die in unserer akuten Alkoholkohorte aufgezeichnet wurden. EKG-Aufzeichnungen mit A Sinusrhythmus; B Sinustachykardie; C Schenkelblockbild; D Vorhofflimmern.....	16
Abbildung 6: Teilnehmende Nationen	20
Abbildung 7: Verteilung der Atemalkoholkonzentration innerhalb des Patientenkollektives. BAC; Atemalkoholkonzentration	21
Abbildung 8: Verteilung der Atemalkoholkonzentration innerhalb des Patientenkollektives ($p <0,001$). BAC; Atemalkoholkonzentration.	22
Abbildung 9: Zirkadiane Verteilung der mittleren Atemalkoholkonzentrationen \pm Standardabweichung während der Rekrutierungstage am Oktoberfest. BAC; Atemalkoholkonzentration.	23
Abbildung 10: Tagesvariabilität der mittleren Atemalkoholkonzentration \pm Standardabweichung (BAC, g/kg). BAC; Atemalkoholkonzentration.....	24
Abbildung 11: Veränderung der mittleren Herzfrequenz in Abhängigkeit der Atemalkoholkonzentration (Aufteilung in Dezilen).....	32

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation	19
Tabelle 2: P-Wellendauer in Abhängigkeit vom Geschlecht	25
Tabelle 3: P-Wellendauer in Abhängigkeit vom Alter.....	25
Tabelle 4: Veränderungen der P-Wellendauer in Abhängigkeit der Atemalkoholkonzentration	26
Tabelle 5: PQ-Intervall in Abhängigkeit vom Geschlecht	26
Tabelle 6: PQ-Intervall in Abhängigkeit vom Alter.....	26
Tabelle 7: Veränderungen der PQ-Intervalldauer in Abhängigkeit der Atemalkoholkonzentration	27
Tabelle 8: QRS-Intervall in Abhängigkeit vom Geschlecht	27
Tabelle 9: Dauer des QRS-Komplexes in Abhängigkeit vom Alter	27
Tabelle 10: Veränderungen der QRS-Komplexdauer in Abhängigkeit der Atemalkoholkonzentration	28
Tabelle 11: QT-Intervall in Abhängigkeit vom Geschlecht	28
Tabelle 12: Dauer des QT- Intervalls in Abhängigkeit vom Alter.....	29
Tabelle 13: Veränderungen des QT-Intervalls in Abhängigkeit der Atemalkoholkonzentration	29
Tabelle 14: QTc-Zeit in Abhängigkeit vom Geschlecht, bestimmt nach der Bazett- und Fidericia-Formel.....	29
Tabelle 15: Dauer der QTc- Intervalle in Abhängigkeit vom Alter	30
Tabelle 16: Veränderungen des QTc-Intervalls nach Federicia nach Alkoholkonzentration (p=0,243)	30
Tabelle 17: Veränderungen des QTc-Intervalls nach Bazett nach Alkoholkonzentration (p=0,003)	30
Tabelle 18: Herzfrequenz in Abhängigkeit vom Alter	31
Tabelle 19: Veränderungen der Herzfrequenz in Abhängigkeit der Atemalkoholkonzentration (p <0,001)	32

9 Literaturverzeichnis

1. Piepoli, M.F., et al., *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. Eur Heart J, 2016. **37**(29): p. 2315-2381.
2. Maisch, B., *Alcoholic cardiomyopathy : The result of dosage and individual predisposition*. Herz, 2016. **41**(6): p. 484-93.
3. Gardner, J.D. and A.J. Mouton, *Alcohol effects on cardiac function*. Compr Physiol, 2015. **5**(2): p. 791-802.
4. Nehring, S.M. and A.M. Freeman, *Alcohol Use Disorder*, in *StatPearls*. 2020, StatPearls Publishing; StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
5. Tan, C.H., et al., *Alcohol use and binge drinking among women of childbearing age - United States, 2011-2013*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015. **64**(37): p. 1042-6.
6. Ronksley, P.E., et al., *Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2011. **342**: p. d671.
7. C, L., M. K, and K. B, *Alkoholkonsum bei Erwachsenen in Deutschland: Risikante Trinkmengen*. 2017, Journal of Health Monitoring · 2017 2(2) DOI 10.17886/RKI-GBE-2017-031 Robert KochInstitut, Berlin.
8. Gilman, J.M., et al., *Why we like to drink: a functional magnetic resonance imaging study of the rewarding and anxiolytic effects of alcohol*. J Neurosci, 2008. **28**(18): p. 4583-91.
9. Addolorato, G., et al., *Metadoxine in the treatment of acute and chronic alcoholism: a review*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2003. **16**(3): p. 207-14.
10. Organization, W.H., *Global status report on alcohol and health 2018*. 2018: Geneva.
11. Robert-Koch-Institut, *GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG DES BUNDES GEMEINSAM GETRAGEN VON RKI UND DESTATIS Gesundheit in Deutschland 2015*. 2015: Berlin.
12. C, L., M. K, and K. B, *Alkoholkonsum bei Erwachsenen in Deutschland: Rauschtrinken*. 2017, Journal of Health Monitoring · 2017 2(2) DOI 10.17886/RKI-GBE-2017-032 Robert Koch-Institut, Berlin.
13. 2003, S.I.G.N. „*The management of harmful drinking and alcohol dependence in primary care*.“. 2003
14. Bundesregierung, D.D.d. *Drogen- und Suchtbericht 2019*. 2019; Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Drogen_und_Sucht/Berichte/Broschuere/Drogen- und Suchtbericht 2019 barr.pdf.
15. Vonghia, L., et al., *Acute alcohol intoxication*. Eur J Intern Med, 2008. **19**(8): p. 561-7.
16. Marco, C.A. and G.D. Kelen, *Acute intoxication*. Emerg Med Clin North Am, 1990. **8**(4): p. 731-48.
17. Lieber, C.S., *Medical disorders of alcoholism*. N Engl J Med, 1995. **333**(16): p. 1058-65.
18. Adams, W.L., et al., *Alcohol-related hospitalizations of elderly people. Prevalence and geographic variation in the United States*. Jama, 1993. **270**(10): p. 1222-5.
19. Sudhinaraset, M., C. Wigglesworth, and D.T. Takeuchi, *Social and Cultural Contexts of Alcohol Use: Influences in a Social-Ecological Framework*. Alcohol Res, 2016. **38**(1): p. 35-45.
20. Rehm, J., *The risks associated with alcohol use and alcoholism*. Alcohol Res Health, 2011. **34**(2): p. 135-43.

21. Iwase, S., et al., *Effect of oral ethanol intake on muscle sympathetic nerve activity and cardiovascular functions in humans*. J Auton Nerv Syst, 1995. **54**(3): p. 206-14.
22. Spaak, J., et al., *Dose-related effects of red wine and alcohol on hemodynamics, sympathetic nerve activity, and arterial diameter*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008. **294**(2): p. H605-12.
23. Reed, S.F., S.W. Porges, and D.B. Newlin, *Effect of alcohol on vagal regulation of cardiovascular function: contributions of the polyvagal theory to the psychophysiology of alcohol*. Exp Clin Psychopharmacol, 1999. **7**(4): p. 484-92.
24. Spies, C.D., et al., *Effects of alcohol on the heart*. Curr Opin Crit Care, 2001. **7**(5): p. 337-43.
25. Segel, L.D., et al., *Alcohol and the heart*. Med Clin North Am, 1984. **68**(1): p. 147-61.
26. Pfeiffer, D., et al., *[Alcohol and arrhythmias]*. Herz, 2016. **41**(6): p. 498-502.
27. Fernández-Solà, J., *The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy*. Nutrients, 2020. **12**(2).
28. Wilke, A., et al., *[Alcohol and myocarditis]*. Herz, 1996. **21**(4): p. 248-57.
29. Ettinger, P.O., et al., *Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders*. Am Heart J, 1978. **95**(5): p. 555-62.
30. Krishnamoorthy, S., G.Y. Lip, and D.A. Lane, *Alcohol and illicit drug use as precipitants of atrial fibrillation in young adults: a case series and literature review*. Am J Med, 2009. **122**(9): p. 851-856.e3.
31. Mandyam, M.C., et al., *Alcohol and vagal tone as triggers for paroxysmal atrial fibrillation*. Am J Cardiol, 2012. **110**(3): p. 364-8.
32. Koskinen, P., et al., *Alcohol and new onset atrial fibrillation: a case-control study of a current series*. Br Heart J, 1987. **57**(5): p. 468-73.
33. Mukamal, K.J., et al., *Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study*. Circulation, 2005. **112**(12): p. 1736-42.
34. Mukamal, K.J., et al., *Alcohol consumption and risk and prognosis of atrial fibrillation among older adults: the Cardiovascular Health Study*. Am Heart J, 2007. **153**(2): p. 260-6.
35. Csengeri, D., et al., *Alcohol consumption, cardiac biomarkers, and risk of atrial fibrillation and adverse outcomes*. Eur Heart J, 2021.
36. Djousse, L., et al., *Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study*. Am J Cardiol, 2004. **93**(6): p. 710-3.
37. Jackson, R., R. Scragg, and R. Beaglehole, *Alcohol consumption and risk of coronary heart disease*. Bmj, 1991. **303**(6796): p. 211-6.
38. Keil, U., et al., *The relation of alcohol intake to coronary heart disease and all-cause mortality in a beer-drinking population*. Epidemiology, 1997. **8**(2): p. 150-6.
39. Rubin, E., *Cardiovascular effects of alcohol*. Pharmacol Biochem Behav, 1980. **13 Suppl 1**: p. 37-40.
40. Doll, R., et al., *Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors*. Bmj, 1994. **309**(6959): p. 911-8.
41. O'Keefe, E.L., et al., *Alcohol and CV Health: Jekyll and Hyde J-Curves*. Prog Cardiovasc Dis, 2018. **61**(1): p. 68-75.
42. Poikolainen, K., *Alcohol and mortality: a review*. J Clin Epidemiol, 1995. **48**(4): p. 455-65.
43. Lucas, D.L., et al., *Alcohol and the cardiovascular system: research challenges and opportunities*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(12): p. 1916-24.
44. Tonelo, D., R. Providencia, and L. Goncalves, *Holiday heart syndrome revisited after 34 years*. Arq Bras Cardiol, 2013. **101**(2): p. 183-9.

45. Brunner, S., et al., *Alcohol consumption, sinus tachycardia, and cardiac arrhythmias at the Munich Octoberfest: results from the Munich Beer Related Electrocardiogram Workup Study (MunichBREW)*. Eur Heart J, 2017. **38**(27): p. 2100-2106.
46. Stadtportal, m.d.D.o. *Oktoberfest 2015: Eine Herbstwiesn mit viel Münchner Flair*. 2015, Oktober 4; Available from: <https://www.muenchen.de/veranstaltungen/oktoberfest/oktoberfestnews/oktoberfest-2015-schlussbericht.html>.
47. GmbH, A. *EKG*. 2020, September 17; Available from: <https://www.amboss.com/de/wissen/EKG>.
48. Cardy, M.A., et al., *Acute effects of ethanol ingestion on signal-averaged electrocardiograms*. Am J Cardiol, 1996. **77**(15): p. 1356-7.
49. Aasebø, W., et al., *ECG changes in patients with acute ethanol intoxication*. Scand Cardiovasc J, 2007. **41**(2): p. 79-84.
50. Raheja, H., et al., *Electrocardiogram Changes with Acute Alcohol Intoxication: A Systematic Review*. Open Cardiovasc Med J, 2018. **12**: p. 1-6.
51. Uyarel, H., et al., *Acute alcohol intake and P-wave dispersion in healthy men*. Anadolu Kardiyol Derg, 2005. **5**(4): p. 289-93.
52. Okutucu, S., K. Aytemir, and A. Oto, *P-wave dispersion: What we know till now?* JRSM Cardiovasc Dis, 2016. **5**: p. 2048004016639443.
53. Baykara, S., et al., *Analysis of QT Dispersion, Corrected QT Dispersion, and P-Wave Dispersion Values in Alcohol Use Disorder Patients With Excessive Alcohol Use*. Prim Care Companion CNS Disord, 2020. **22**(1).
54. Dilaveris, P.E. and J.E. Gialafos, *P-wave dispersion: a novel predictor of paroxysmal atrial fibrillation*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2001. **6**(2): p. 159-65.
55. Aytemir, K., et al., *P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation*. Pacing Clin Electrophysiol, 2000. **23**(7): p. 1109-12.
56. Lorscheyd, A., et al., *PR and QTc interval prolongation on the electrocardiogram after binge drinking in healthy individuals*. Neth J Med, 2005. **63**(2): p. 59-63.
57. Marriott, H.J., *ELECTROCARDIOGRAPHIC ABNORMALITIES, CONDUCTION DISORDERS AND ARRHYTHMIAS IN PRIMARY MYOCARDIAL DISEASE*. Prog Cardiovasc Dis, 1964. **7**: p. 99-114.
58. Vandael, E., et al., *Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence*. Int J Clin Pharm, 2017. **39**(1): p. 16-25.
59. Li, Z., et al., *Relation of Heavy Alcohol Consumption to QTc Interval Prolongation*. Am J Cardiol, 2016. **118**(8): p. 1201-1206.
60. Beach, S.R., et al., *QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications*. Psychosomatics, 2013. **54**(1): p. 1-13.
61. Macfarlane, P.W., et al., *The incidence and risk factors for new onset atrial fibrillation in the PROSPER study*. Europace, 2011. **13**(5): p. 634-9.
62. Cofresí, R.U., B.D. Bartholow, and K. Fromme, *Female drinkers are more sensitive than male drinkers to alcohol-induced heart rate increase*. Exp Clin Psychopharmacol, 2020. **28**(5): p. 540-552.
63. Tasnim, S., et al., *Effect of alcohol on blood pressure*. Cochrane Database Syst Rev, 2020. **7**: p. Cd012787.
64. Sagawa, Y., et al., *Alcohol has a dose-related effect on parasympathetic nerve activity during sleep*. Alcohol Clin Exp Res, 2011. **35**(11): p. 2093-100.
65. Aladin, A.I., et al., *Relation of Resting Heart Rate to Incident Atrial Fibrillation (from the Henry Ford Hospital Exercise Testing Project)*. Am J Cardiol, 2017. **119**(2): p. 262-267.

66. Habibi, M., et al., *Resting Heart Rate, Short-Term Heart Rate Variability and Incident Atrial Fibrillation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA))*. Am J Cardiol, 2019. **124**(11): p. 1684-1689.
67. Mäki, T., et al., *Effect of ethanol drinking, hangover, and exercise on adrenergic activity and heart rate variability in patients with a history of alcohol-induced atrial fibrillation*. Am J Cardiol, 1998. **82**(3): p. 317-22.
68. Park, H.W., et al., *Neural mechanisms of atrial fibrillation*. Curr Opin Cardiol, 2012. **27**(1): p. 24-8.
69. Khan, A.A., G.Y.H. Lip, and A. Shantsila, *Heart rate variability in atrial fibrillation: The balance between sympathetic and parasympathetic nervous system*. Eur J Clin Invest, 2019. **49**(11): p. e13174.
70. Ohira, T., et al., *Effects of habitual alcohol intake on ambulatory blood pressure, heart rate, and its variability among Japanese men*. Hypertension, 2009. **53**(1): p. 13-9.
71. Minami, J., et al., *Effects of alcohol restriction on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability in Japanese men*. Am J Hypertens, 2002. **15**(2 Pt 1): p. 125-9.
72. Weise, F., D. Krell, and N. Brinkhoff, *Acute alcohol ingestion reduces heart rate variability*. Drug Alcohol Depend, 1986. **17**(1): p. 89-91.
73. Linneberg, A., et al., *Effect of Smoking on Blood Pressure and Resting Heart Rate: A Mendelian Randomization Meta-Analysis in the CARTA Consortium*. Circ Cardiovasc Genet, 2015. **8**(6): p. 832-41.
74. Papathanasiou, G., et al., *Effects of smoking on heart rate at rest and during exercise, and on heart rate recovery, in young adults*. Hellenic J Cardiol, 2013. **54**(3): p. 168-77.
75. Ray, L.A., et al., *Risk factors for alcohol misuse: examining heart rate reactivity to alcohol, alcohol sensitivity, and personality constructs*. Addict Behav, 2006. **31**(11): p. 1959-73.
76. van den Wildenberg, E., et al., *Is the strength of implicit alcohol associations correlated with alcohol-induced heart-rate acceleration?* Alcohol Clin Exp Res, 2006. **30**(8): p. 1336-48.
77. Brunelle, C., et al., *Heightened heart rate response to alcohol intoxication is associated with a reward-seeking personality profile*. Alcohol Clin Exp Res, 2004. **28**(3): p. 394-401.
78. Engen, P.A., et al., *The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota*. Alcohol Res, 2015. **37**(2): p. 223-36.

10 Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle bei den freiwilligen Teilnehmern und Teilnehmerinnen dieser Studie bedanken. Ohne Ihr bemühtes Mitwirken wäre es nicht möglich gewesen, einen Datensatz dieser Größe und Aussagekraft zu erstellen.

Einen besonderen Dank möchte ich außerdem an das staatliche Hofbräuhaus in München und dessen Direktor Dr. Michael Möller richten, von deren Seite es uns ermöglicht wurde, die Daten für diese wissenschaftliche Arbeit während des Oktoberfestes 2015 im Hofbräu-Festzelt zu erheben.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei meinen Betreuern und Doktorvätern, Prof. Dr. med. Stefan Brunner und PD Dr. med. Moritz Sinner, die mich mit der Aufgabe dieses wissenschaftlichen Projektes betraut haben. Vielen Dank für die beispiellose Betreuung, die tatkräftige Unterstützung während der Erhebung der Daten auf dem Münchener Oktoberfest, die ständige Möglichkeit zum wissenschaftlichen Austausch und die zahlreichen Anregungen für Verbesserungen, welche entscheidend zur Fertigstellung der Dissertation beigetragen haben.

Für den stets sehr freundlichen und kollegialen Umgang sowie die Hilfsbereitschaft möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei meiner Ko-Doktorandin, Rebecca Herbel für die herausragende Zusammenarbeit bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinem Partner Tobias, die mich in allen Phasen des Studiums und während der Entstehung dieser Arbeit unterstützt und wenn es einmal notwendig war, auch ermutigt haben.

11 Eidestattliche Versicherung

Drobesch, Cathrine Alexandra

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

**Analyse von quantitativen EKG-Veränderungen unter akutem Alkoholeinfluss:
Ergebnisse im Rahmen der Munich Beer Related Electrocardiogram Workup Study**

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

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

München, 08.05.2022

Cathrine Alexandra Drobesch

12 Curriculum Vitae

Cathrine Alexandra Drobisch

Geboren am 17.09.1993 in Wien, Österreich

ledig

Schulausbildung

1999-2003	Volksschule Bisamberg
2003-2007	Unterstufe des Gymnasiums Neulandschule Grinzing, 1190 Wien
2007-2011	Oberstufe des Gymnasiums De La Salle Schule Strebersdorf, 1210 Wien mit Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

Beruflicher Werdegang

10/2011 – 03/2014	Studium der Humanmedizin (Vorklinik), Ludwig-Maximilians-Universität München
03/2014	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2014 – 03/2017	Studium der Humanmedizin (Klinik), Ludwig-Maximilians-Universität München
04/2017	Schriftliches Staatsexamen
05/2017 – 03/2018	Praktisches Jahr an Landesklinikum Korneuburg (Frauenheilkunde und Geburtshilfe), Universitätsklinikum Großhadern (Innere Medizin) und Städtischem Klinikum Schwabing (Chirurgie)
06/2018	Mündliches Staatsexamen
Seit 07/2018	Assistenzärztin in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, München Klinik Neuperlach

Publikationen

Brunner S, Herbel R, **Drobisch C**, Peters A, Massberg S, Käab S, Sinner MF. „Alcohol consumption, sinus tachycardia, and cardiac arrhythmias at the Munich Oktoberfest: results from the Munich Beer Related Electrocardiogram Workup Study (MunichBREW).“ Eur Heart J. 2017 Jul 14;38(27):2100-2106.

Brunner S, **Drobisch C**, Herbel R, Sinner MF. „Effects of acute alcohol consumption on cardiac excitation, conduction, and repolarization: results from the Munich Beer Related Electrocardiogram Workup Study (MunichBREW).” Clin Res Cardiol. 2021 Mar 18. doi: 10.1007/s00392-021-01839-6.