

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I - Kardiologie

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Steffen Massberg



## **Bedeutung von Alkoholkonsum**

### **für das Auftreten von kardialen Arrhythmien im Rahmen der Munich-BREW Studie (Munich Beer Related ECG Workup Study)**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rebecca-Laura Herbel

aus

Heidelberg

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. Moritz Sinner, MPH
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Gabriele Koller
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Prof. Dr. Stefan Brunner
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	11.01.2024

**Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>8</b>
1.1 Alkoholkonsum heute .....	8
1.1.1 Geschichtlicher Hintergrund .....	8
1.1.2 Allgemeine Statistik.....	8
1.1.3 Auswirkungen des Alkoholkonsums .....	9
1.2 Grundlagen des Elektrokardiogramms .....	10
1.2.1 Historischer Hintergrund.....	10
1.2.2 Physiologie.....	10
1.2.3 Ableitungen des Elektrokardiogramms .....	11
1.2.4 Bedeutung des Elektrokardiogramms.....	12
1.3 Grundlagen der Herzrhythmusstörungen.....	13
1.3.1 Einteilung .....	14
1.4 Holiday Heart Syndrome .....	14
1.5 Weitere Auswirkungen durch Alkoholkonsum auf den Herzrhythmus ....	15
1.6 Ziel der Arbeit.....	15
1.7 Fragestellung .....	16
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>17</b>
2.1 Auswahl des Patientenkollektivs.....	18
2.2 Messung des Atemalkohols.....	19
2.2.1 „Alcotest 7510“ .....	19
2.3 Aufzeichnen des Elektrokardiogramms .....	20
2.3.1 CardioSecur .....	20
2.3.2 ZeniCor .....	21
2.3.3 AliveCor Kardia Mobile.....	21
2.4 Fragebögen.....	22
2.5 Auswertung der Ergebnisse.....	23
2.6 Klinische Endpunkte .....	25
2.7 Statistische Auswertung .....	26
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>27</b>

---

3.1	Patientencharakteristika .....	27
3.2	Verteilung der Atemalkoholkonzentration unter Betrachtung verschiedener Parameter .....	29
3.3	Auftreten von Herzrhythmusstörungen unter akutem Alkoholeinfluss ....	31
3.4	Länderspezifische Unterschiede bei der Menge des Alkoholkonsums...	36
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>38</b>
4.1	Stärken und Limitationen des Studiendesigns .....	38
4.2	Auftreten von Herzrhythmusstörungen unter akutem Alkoholkonsum....	41
4.2.1	Sinustachykardie.....	41
4.2.2	Respiratorische Sinusarrhythmie.....	42
4.2.3	Vorhofflimmern.....	44
4.3	Wechselbeziehung zwischen Herzrhythmusstörungen und Nikotin .....	45
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick.....	45
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>48</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>54</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>55</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Zusammenfassung

Alkohol stellt neben Tabakprodukten eines der meist konsumierten Suchtmittel weltweit dar. Drei Millionen Todesfälle jährlich weltweit sind auf schädlichen Alkoholkonsum zurückzuführen.<sup>(1)</sup> Die gesundheitsschädlichen Auswirkungen betreffen unter anderem das gastrointestinale System, das zentrale Nervensystem und das Herz-Kreislauf-System.<sup>(1-3)</sup> In Bezug auf das Herz-Kreislauf-System sind bei geringen Alkoholmengen protektive Wirkungen beschrieben.<sup>(4)</sup> Die negativen Effekte, vor allem bei chronischem und akutem Alkoholkonsum überwiegen hierbei. In der Publikation von Ettinger et al. wird das Auftreten einer Episode von Vorhofflimmern bei gesunden Personen nach akutem Alkoholkonsum beschrieben. Da dieses Ereignis gehäuft nach Wochenenden oder Feiertagen auftrat, wurde es als „Holiday Heart Syndrome“ benannt.<sup>(5)</sup> Die bisherigen Studien zu diesem Thema wurden nur anhand von kleineren Kohorten durchgeführt oder nur in Verbindung zu Alkoholkonsum über einen längeren Zeitraum.<sup>(6-8)</sup> Es gibt noch weitere berichtete Rhythmusereignisse, die durch Alkoholkonsum ausgelöst werden können, wie zum Beispiel ventrikuläre Tachykardien, supraventrikuläre Tachykardien oder Bradyarrhythmien wie Atrioventrikuläre-Blockbilder.<sup>(9-12)</sup> Hierzu gibt es jedoch bisher nur eine geringe Studienlage

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, die These des Holiday Heart Syndroms anhand einer großen Kohorte zu überprüfen und Herzrhythmusstörungen im Zusammenhang mit akutem Alkoholkonsum nachzuweisen.

Hierfür haben wir als Rekrutierungsort das Münchener Oktoberfest 2015 ausgewählt. Als weltweit bekanntes Volksfest mit jährlich ca. 7 Millionen internationalen Besuchern, die im Mittel über 6 Millionen Liter Bier sowie andere alkoholische Getränke konsumieren<sup>(13)</sup>, erfüllt es viele Voraussetzungen, um eine Untersuchung mit möglichst großen Teilnehmerzahlen und hoher Aussagekraft durchzuführen. Es wurden zunächst freiwillige Probanden befragt, nachfolgend ein 30-sekündiges, Smartphone-basiertes 1-Kanal-Elektrokardiogramm registriert und zusätzlich der Atemalkoholwert bestimmt.

Nach Ausschluss von 14 Fällen konnten insgesamt die Datensätze von 3028 Probanden ausgewertet werden. Die durchschnittliche Atemalkoholkonzentration zum Studienzeitpunkt betrug 0,85 g/kg. Das Hauptergebnis unserer Untersuchung zeigte eine signifikante Assoziation zwischen akutem Alkoholkonsum und dem Auftreten einer Sinustachykardie bei 25,9 % (n = 785) der Teilnehmer. Wir konnten eine inverse Assoziation zwischen respiratorischer Sinusarrhythmie, welche bei 22,2 % (n = 672) der Probanden auftrat, und akutem Alkoholkonsum feststellen. Bei Personen mit niedrigerem Atemalkoholwert, lag eine respiratorische Sinusarrhythmie, welche einen Marker für einen ausgeglichenen autonomen Tonus darstellt,<sup>(14, 15)</sup> häufiger vor, als bei Personen mit höheren Atemalkoholwerten. Darüber hinaus konnte unsere Datenanalyse zeigen, dass Raucher eine signifikant höhere

Atemalkoholkonzentration als Nichtraucher aufweisen. Anders als in bisher veröffentlichten Publikationen<sup>(5, 16)</sup>, konnten wir in unserer Studie keinen klaren Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und akutem Alkoholeinfluss feststellen.

Trotz der lebhaften und unter Gesichtspunkten der Studiendurchführung eher ungünstigen Bedingungen auf dem Münchener Oktoberfest konnten wir einen sehr großen Datensatz prospektiv erheben und analysieren. Damit ist unsere Studie eine der größten prospektiven Kohortenstudie, die den akuten Alkoholkonsum direkt mit kardialen Arrhythmien in Verbindung gebracht hat. Hierbei konnten wir zeigen, dass unter Alkoholeinfluss relevante Herzrhythmusstörungen wie eine Sinustachykardie häufig auftritt und gleichzeitig das autonome Nervensystem zugunsten einer sympathischen Aktivierung beeinflusst wird. Beide Veränderungen prädisponieren unter klinischen Bedingungen zum Auftreten von Arrhythmien wie Vorhofflimmern, wenngleich die direkte Assoziation nicht gelang. Dies könnte daran liegen, dass unsere Untersuchung eine Momentaufnahme während des akuten Alkoholkonsums darstellt, der zeitliche Verlauf danach aber unberücksichtigt bleiben musste.

Es sind daher zukünftig weitere Untersuchungen nötig, um die zeitlichen Zusammenhänge zwischen akutem Alkoholkonsum und dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern, zu untersuchen.

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1: Verteilung der alkoholbedingten Todesfälle im Jahr 2012 in Prozent nach Krankheitskategorien (modifiziert nach (31))</b> .....	10
<b>Abbildung 2: Reizleitungssystem des Herzen<sup>(39)</sup></b> .....	11
<b>Abbildung 3: Einthoven-Dreieck mit Elektrodenanlegepunkten (modifiziert nach (38))</b> .....	12
<b>Abbildung 4: Schematische Darstellung einer Elektrokardiogramm-Kurve (modifiziert nach (38))</b> .....	12
<b>Abbildung 5: Studienablauf</b> .....	17
<b>Abbildung 6: Das Studienteam, von links nach rechts: Prof. Dr. Stefan Brunner, Rebecca Herbel, Cathrine Drobesh und PD Dr. Moritz Sinner (Medizinische Klinik und Poliklinik I, LMU Klinikum München).</b> .....	18
<b>Abbildung 7: „Alcotest 7510“ © Drägerwerk AG &amp; Co. KgaA, Lübeck. Alle Rechte vorbehalten.</b> .....	20
<b>Abbildung 8: mobiles EKG-Gerät CardioSecur<sup>(56)</sup></b> .....	21
<b>Abbildung 9: mobiles EKG-Gerät ZeniCor<sup>(58)</sup></b> .....	21
<b>Abbildung 10: mobiles EKG-Gerät „Alive Cor“<sup>(60)</sup></b> .....	22
<b>Abbildung 11: Fragebogen für die Probanden des Oktoberfestes</b> .....	23
<b>Abbildung 12: Altersverteilung gesamt und auf Geschlechter verteilt</b> .....	28
<b>Abbildung 13: Atemalkoholkonzentration in g/kg für die gesamte Gruppe präsentiert und aufgeteilt in die Quartilen des Alters (A) sowie in die Geschlechter (B).</b> .....	29
<b>Abbildung 14: A. Tägliche Variabilität der mittleren Atemalkoholkonzentration (BAC) in g/kg für jeden der 16 Tage des Oktoberfestes. B. Zirkadiane Variabilität der mittleren BAC in g/kg über den Tag verteilt auf dem Oktoberfest.</b> .....	30
<b>Abbildung 15: Atemalkoholkonzentration in g/kg aufgeteilt in Raucher und Nichtraucher</b> .....	31
<b>Abbildung 16: Elektrokardiogramme der untersuchten Studienteilnehmer.</b> Bei den Probanden wurde 30s lang ein 1-Kanal EKG durchgeführt. Gezeigt sind Beispiele für Sinusrhythmus (A), Sinustachykardie (B), supraventrikuläre Extrasystole (C), ventrikuläre Extrasystole (D), Vorhofflimmern (E), AV-Block Grad I (F) und inkompletter Rechtsschenkelblock (G). .....	32
<b>Abbildung 17: Prävalenz von Herzrhythmusstörungen.</b> Gruppierte Balken stellen die Prävalenz des primären Ergebnisses einer Herzrhythmusstörung (A) und Sinustachykardie (B) durch Quartile der BAC dar. Innerhalb jedes Clusters stellen Balken die gesamte Kohorte (grau) und geschlechtsspezifische Ergebnisse für Männer (blau) und Frauen (rot) dar. Diagramme in Anlehnung an (61).....	34
<b>Abbildung 18: Verteilung der Herkunftsländer der Probanden in Prozent.</b> .....	36
<b>Abbildung 19: Verteilung der Atemalkoholkonzentration auf die unterschiedlichen Herkunftsländer.</b> .....	37
<b>Abbildung 20: Schlussfolgerung der MunichBREW-Studie.</b> Die Abbildung fasst die Untersuchungsabläufe und -ergebnisse in dem blau hinterlegten Fenster zusammen. Diese Ergebnisse beeinflussen die generierte Hypothese zur Pathophysiologie des "Holiday Heart Syndroms", die in dem grün hinterlegten Fenster dargestellt ist. Wichtig ist, dass zusätzliche Forschungsarbeiten erforderlich sind, um diese Hypothese zu untermauern. Abbildung in Anlehnung an (61).....	46



## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1: Übersicht der verschiedenen EKG-Abschnitte mit Bedeutung (modifiziert nach [36]).....</b>	<b>13</b>
<b>Tabelle 2: Einteilung der Herzrhythmusstörungen (modifiziert nach [39]) .....</b>	<b>14</b>
<b>Tabelle 3: EKG Kodier-Schema.....</b>	<b>25</b>
<b>Tabelle 4: Darstellung der Patientencharakteristika.....</b>	<b>27</b>
<b>Tabelle 5: Prävalenz der Arrhythmien.....</b>	<b>33</b>
<b>Tabelle 6: Assoziation der Prävalenz der Arrhythmien mit dem Alkoholkonsum. Die Odds ratio (OR) wird pro Einheit (1 g/kg) Anstieg der kontinuierlich gemessenen BAC dargestellt. Die multivariablen Anpassungen beinhalteten Alter, Geschlecht, Vorgeschichten von Herzerkrankungen, Gebrauch von Herz-Kreislauf Medikamenten, Einsatz von Antiarrhythmika und aktiven Rauchstatus. Signifikante p-Werte sind in fetter Schrift hervorgehoben. ....</b>	<b>35</b>

## 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
Usw.	Und so weiter

# 1. Einleitung

Alkohol ist in unserer Gesellschaft zu einem fast alltäglichen Genussmittel geworden. Das Konsumieren von Alkohol führt bis zu einem gewissen Grad zu einem angenehmen Körpergefühl, Gelassenheit und zum Vergessen persönlicher Ängste<sup>(17)</sup>. Diese positiven Effekte lassen vor allem nach übermäßigem Konsum, im Sinne einer Alkoholintoxikation, schnell wieder nach. Es kommt zu den negativen Auswirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Koordinationsstörungen und bei längerem Konsum zu Organschäden, vor allem an Leber und Gehirn<sup>(18-20)</sup>. Außerdem ist bekannt, dass Alkohol Auswirkungen auf das Herz und den Herzrhythmus hat, wie bereits durch Ettinger mit dem „Holiday Heart Syndrome“ beschrieben wurde<sup>(5)</sup>. In unserer Arbeit untersuchen wir anhand einer Kohortenstudie die genauen Auswirkungen des akuten Alkoholkonsums in unterschiedlichen Konzentrationen auf den Herzrhythmus.

## 1.1 Alkoholkonsum heute

### 1.1.1 Geschichtlicher Hintergrund

Man geht davon aus, dass es den Alkoholkonsum bereits mit Beginn des menschlichen Lebens gibt. Es ist damit die älteste Droge der Welt. Damals wurde Alkohol eher zufällig in Form von gegärtem Obst konsumiert. Bereits im 3. Jahrtausend v. Chr. belegen ägyptische Quellen die Herstellung von Wein und Bier. Zudem verehrten die Griechen und Römer Götter des Weines. Während der Industrialisierung Mitte des 19. Jahrhunderts wurde der Alkohol durch billigere Produktionsmöglichkeiten auch für ärmere Schichten verfügbar gemacht. Durch die gute Zugänglichkeit für alle Bevölkerungsschichten wurden die alkoholbedingten gesundheitlichen Schäden im 20. Jahrhundert zur Zivilisationskrankheit<sup>(21, 22)</sup>.

### 1.1.2 Allgemeine Statistik

- Übermäßiger Alkoholkonsum ist der sechst häufigste Grund für Morbidität und Mortalität in wohlhabenden Ländern<sup>(23)</sup>
- Im Jahr 2014 wurde der weltweite jährliche pro Kopf Konsum von reinem Alkohol auf 6,43 Liter geschätzt<sup>(24)</sup>; Europäer/-innen verzeichneten einen durchschnittlich höheren Konsum mit 10,7 Litern pro Kopf und Jahr<sup>(25)</sup>, 2016 waren es jedoch nur noch 9,8 Liter pro Kopf und Jahr<sup>(26)</sup>
- In Deutschland wurden im Jahr 2014 11,6 Liter pro Kopf und Jahr getrunken<sup>(25)</sup>; 2016 waren es 13,4 Liter pro Kopf und Jahr<sup>(26)</sup>

- Männer trinken mehr Alkohol als Frauen; 2016 tranken in Deutschland Männer 21,3 Liter pro Kopf, Frauen 5,9 Liter pro Kopf<sup>(26)</sup>
- Unter den Trinkern berichten 31,8 % der Männer und 12,6 % der Frauen von starkem episodischem Alkoholkonsum in den letzten 30 Tagen<sup>(24)</sup>.
- 2010 zeigten Schätzungen, dass 6,4 % der erwachsenen Männer und 1,2 % der erwachsenen Frauen in Europa alkoholabhängig waren; 12,6 % der Männer und 2,9 % der Frauen weisen eine Alkoholkonsumstörung auf<sup>(27)</sup>.
- Es gab eine weltweite Zunahme von 10 % des pro Kopf Alkoholkonsums von 1990 bis 2014<sup>(25)</sup>

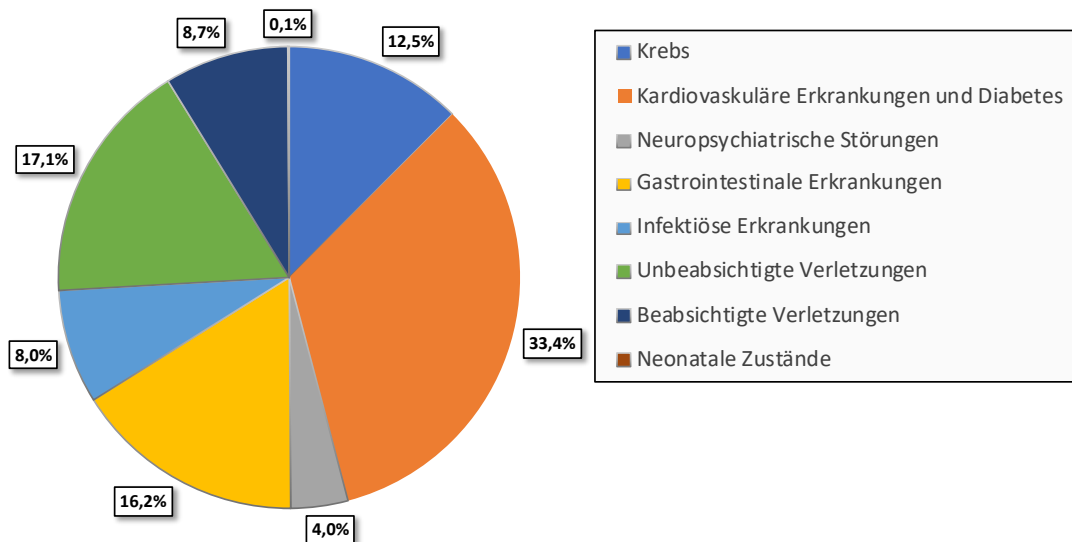
### 1.1.3 Auswirkungen des Alkoholkonsums

Die Auswirkungen des Alkoholkonsums sind von verschiedenen Faktoren abhängig, unter anderem von der Menge, der Alkoholqualität und vom Muster des Konsums. Man spricht von akutem Alkoholkonsum, wenn innerhalb von 2 Stunden etwa 4-5 alkoholische Getränke konsumiert werden und von chronischem Alkoholkonsum, wenn mehr als 7 Getränke pro Woche bei Frauen und mehr als 14 Getränke pro Woche bei Männern konsumiert werden<sup>(28)</sup>. Alkoholabhängigkeit ist definiert durch den Zwang zum Alkoholkonsum, Alkoholtoleranz, Entzugssymptome (Tremor, Übelkeit, Schwitzen, Stimmungsschwankungen) und Fortsetzen des Alkoholkonsums trotz bereits bestehender schädlicher Folgen (zum Beispiel Lebererkrankungen, Depressionen)<sup>(29, 30)</sup>.

Die Auswirkungen lassen sich in drei Hauptmechanismen gliedern: toxische Effekte auf Organe und Gewebe (akute und chronische), Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten und auf längere Sicht die psychische sowie physische Abhängigkeit vom Alkohol<sup>(31)</sup>.

Die körperlichen Auswirkungen des Alkoholkonsums sind zu unterteilen in langfristige und akute Wirkungen. Zu den wichtigsten langfristigen Auswirkungen gehören Leberzirrhose<sup>(2)</sup>, Pankreatitis<sup>(32)</sup> sowie Karzinome (Oropharynx, Nasopharynx, Larynx, gastrointestinale Karzinome sowie Brustkrebs)<sup>(3, 33)</sup>. Eine weitere wichtige Organgruppe bildet das kardiovaskuläre System. Die einerseits kolportierte kardioprotektive Wirkung des chronischen Alkoholkonsums bei ischämischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen<sup>(4, 34)</sup> tritt gegenüber dem starken und akuten Trinkverhalten deutlich in den Hintergrund<sup>(31)</sup>. Es zeigt sich, dass Alkoholkonsum negative Effekte auf den Bluthochdruck, das Vorhofflimmern und den hämorrhagischen Schlaganfall besitzt<sup>(35)</sup>. Zu den wichtigsten Auswirkungen der akuten Alkoholintoxikation zählen Übelkeit, Erbrechen, akute Pankreatitis, ein erhöhtes Verletzungsrisiko durch Zunahme der Aggressivität und der fehlenden Koordinationsfähigkeit mit verlängerter Reaktionszeit, sowie Schläfrigkeit bis hin zum Koma<sup>(18)</sup>. Im Jahr 2012 konnten 5,9 % der weltweiten Todesfälle auf Alkoholkonsum zurückgeführt werden. Dies macht

insgesamt 3,3 Millionen Todesfälle weltweit aus<sup>(31)</sup>. In Abbildung 1 werden die alkoholbedingten Todesfälle jeweils in die unterschiedlichen Krankheitskategorien unterteilt dargestellt.



**Abbildung 1: Verteilung der alkoholbedingten Todesfälle im Jahr 2012 in Prozent nach Krankheitskategorien (modifiziert nach (31))**

## 1.2 Grundlagen des Elektrokardiogramms

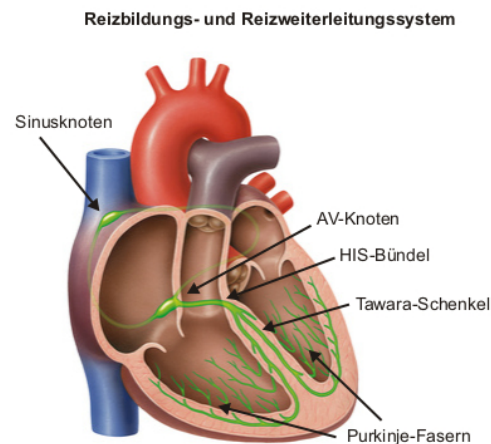
### 1.2.1 Historischer Hintergrund

Die Elektrokardiografie ist ein nicht mehr wegdenkbares diagnostisches Hilfsmittel der Medizin<sup>(36)</sup>. Vor über 100 Jahren entdeckten Ludwig und Waller zunächst wechselnde Brustpotentiale. Mit Einthoven wurde die praktische Elektrokardiografie eingeführt. Im Laufe der Zeit wurden die Untersuchungsgeräte stetig verbessert, wodurch ein alltäglicher Einsatz in der Medizin ermöglicht wurde<sup>(37)</sup>. Es wird heutzutage als Goldstandard für die Arrhythmie-, Hypertrophie-, Schenkelblock- und Ischämie-Diagnostik in der Kardiologie eingesetzt<sup>(36)</sup>.

### 1.2.2 Physiologie

Das Elektrokardiogramm stellt die elektrischen Impulse der Herzaktion auf einer Kurve dar. Den Ausgangspunkt der Reizbildung bildet der sinoatriale (SA) Knoten, welcher im rechten Atrium des Herzens lokalisiert ist. Über dessen periphere Zellen wird der elektrische Impuls weitergegeben und erreicht somit den linken Vorhof und den atrioventrikulären (AV) Knoten. Der AV Knoten liegt oberhalb des interventrikulären Septums und ist direkt mit dem His-Bündel verbunden. Er stellt zudem ein Verzögerungsglied in der Erregungsleitung zwischen Vorhofmyokard und Kammermyokard dar, sodass die Kontraktion des Vorhofs noch vor

Kontraktion der Kammern zum Abschluss kommen kann. Das His-Bündel verläuft innerhalb des Septum interventrikulare und teilt sich dort in verschiedene Äste auf. Man unterscheidet zwei große Äste: den rechten und den linken Tawara-Schenkel. Anschließend teilen sich alle Faszikel in noch kleinere Verästelungen auf, welche sich Purkinje-Fasern nennen und die Herzmuskelzellen erreichen<sup>(38)</sup> (Abbildung 2).



**Abbildung 2: Reizleitungssystem des Herzens<sup>(39)</sup>**

Der Taktgeber für die Automatie des Herzschlages ist der Sinusknoten, dort findet die Spontandepolarisation am schnellsten statt. Die Eigenfrequenz des nicht innervierten Sinusknotens liegt bei 60-80 pro Minute, er ist der primäre Schrittmacher des Herzens. Der AV-Knoten besitzt eine Eigenfrequenz von 40-50 pro Minute und ist damit der sekundäre Schrittmacher, zum Beispiel bei Unterbrechung der Überleitung zwischen Sinusknoten und AV-Knoten. Zum Schluss bilden noch das His-Bündel und die Tawara-Schenkel einen tertiären Schrittmacher mit einer Eigenfrequenz von 30-40 pro Minute<sup>(40)</sup>.

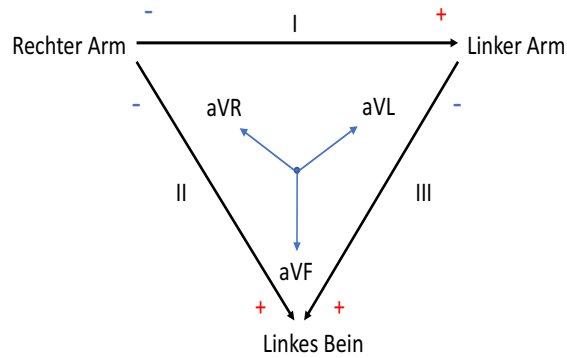
### 1.2.3 Ableitungen des Elektrokardiogramms

Zur Darstellung des Elektrokardiogramms werden Elektroden an die Haut angesetzt, um die Erregungsausbreitung des Herzens abzuleiten. Hierbei gibt es insgesamt 12 Standardableitungen, 6 Extremitätenableitungen und 6 Brustwandableitungen.

Das Einthoven-Dreieck (Abbildung 3) stellt die 6 Extremitätenableitungen dar:

- I, II und III = Einthoven-Ableitungen;
- aVR, aVL und aVF = Goldberger-Ableitungen.

Die Elektroden werden jeweils an den vier Extremitäten angelegt, wobei die Elektrode am rechten Bein neutral ist. Sie stellen die elektrischen Herzaktionen in der Frontalebene zum Körper dar.

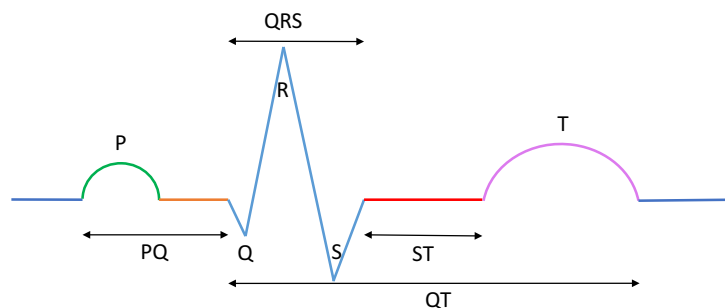


**Abbildung 3: Einthoven-Dreieck mit Elektrodenanlegepunkten (modifiziert nach (38))**

Mit den 6 Brustwandableitungen nach Wilson lässt sich die elektrische Herzaktion in der Horizontalebene zum Körper darstellen. Dargestellt werden die Messungen auf speziellem Elektrokardiogramm-Papier, welches kalibriert ist und wodurch man die Zeitintervalle und die Amplituden der Ausschläge des Elektrokardiogramms nach oben bzw. nach unten messen kann<sup>(41)</sup>.

#### 1.2.4 Bedeutung des Elektrokardiogramms

Die einzelnen Elektrokardiogramm-Ausschläge stehen für den Ablauf der Erregung im Herzen und können jeweils einem Abschnitt der Erregungsausbreitung im Herzen zugeordnet werden.



**Abbildung 4: Schematische Darstellung einer Elektrokardiogramm-Kurve (modifiziert nach (38))**

Abbildung 4 stellt ein schematisches Elektrokardiogramm dar. Man kann anhand der Kurve die Erregungsausbreitung und Erregungsrückbildung im Herzen ablesen. Dabei spiegelt die Herzfrequenz den Erregungszustand des Herzens wider. Die P-Welle stellt die Vorhofdepolarisation, also die intraatriale Erregungsausbreitung, dar. Die normale P-Welle ist positiv und hat eine halbrunde glatte, konvexbogige Form. Die übliche Dauer der P-Welle beträgt 0,05-0,10 Sekunden. Die PQ-Zeit stellt die atrioventrikuläre Erregungsüberleitung dar, die Normzeit beträgt 0,12-0,20 Sekunden, ist jedoch frequenzabhängig. Der QRS-Komplex repräsentiert die Depolarisation der Kammern und besteht normalerweise aus den negativen Zacken Q und S sowie der positiven Zacke R. Hierbei kann es jedoch auch Abweichungen geben. Die Normzeit des QRS-Komplexes beträgt 0,06-0,10 Sekunden. Die ST-Strecke

repräsentiert den Beginn der intraventrikulären Erregungsrückbildung. Eine Hebung oder Senkung der ST-Strecke ist als pathologisch zu werten. Die T-Welle stellt das Ende der intraventrikulären Erregungsrückbildung dar. Die QT-Zeit zeigt die Gesamtdauer der intraventrikulären Erregungszeit und ist von der Herzfrequenz abhängig. Die Erregungsrückbildung des Vorhofes ist im Elektrokardiogramm nicht ablesbar, da diese von der Erregungsausbreitung der Kammern zeitlich überlagert wird<sup>(41)</sup>. In Tabelle 1 sind alle Bedeutungen der einzelnen Elektrokardiogramm-Abschnitte noch einmal zusammengefasst dargestellt.

**Tabelle 1: Übersicht der verschiedenen Elektrokardiogramm-Abschnitte mit Bedeutung (modifiziert nach (41))**

EKG-Abschnitt	Bedeutung
<b>P-Welle</b>	Intraatriale Erregungsausbreitung
<b>PQ-Zeit</b>	Atrioventrikuläre Erregungsüberleitung
<b>QRS-Komplex</b>	Intraventrikuläre Erregungsausbreitung
<b>ST-Strecke</b>	Beginn der intraventrikulären Erregungsrückbildung
<b>T-Welle</b>	Ende der intraventrikulären Erregungsrückbildung
<b>QT-Zeit</b>	Gesamte intraventrikuläre Erregungsdauer, abhängig von Herzfrequenz

### 1.3 Grundlagen der Herzrhythmusstörungen

Die Definition der Herzrhythmusstörungen liegt darin, dass der Rhythmus vom normalen Sinusrhythmus abweicht, das heißt, dass während einer Rhythmusstörung das Herz zu schnell (Tachykardie, bei einer Herzfrequenz  $>100$  pro Minute), zu langsam (Bradykardie, bei einer Herzfrequenz  $<60$  pro Minute) oder unregelmäßig (Tachyarrhythmie, Bradyarrhythmie) schlägt<sup>(42)</sup>. Herzrhythmusstörungen entstehen durch unterschiedliche Pathomechanismen<sup>(43)</sup>. Sie können bei Störungen auf struktureller Ebene auftreten, zum Beispiel nach einem Herzinfarkt oder bei Herzinsuffizienz. Es können Störungen auf zellulärer Ebene vorliegen, zum Beispiel bei gestörter Automatie (Myokardzellen bilden spontan eigene Impulse), getriggelter Aktivität (frühe, bzw. verzögerte Nachdepolarisation), kreisender Erregungen (Reentry-Kreise) und Leitungsblockaden (intraventrikulär bzw. extrinsisch)<sup>(42, 43)</sup>. Zudem gibt es einige extrakardiale Ursachen, die Herzrhythmusstörungen verursachen können, wie zum Beispiel Elektrolytstörungen (insbesondere Kalium, Magnesium), Medikamente (Antidepressiva, Antiarrhythmika, Diuretika), Drogen (Ecstasy), Genussmittel (Alkohol, Koffein) und eine Hyper- bzw. Hypothyreose<sup>(42)</sup>.



### 1.3.1 Einteilung

**Tabelle 2: Einteilung der Herzrhythmusstörungen (modifiziert nach (44))**

Bradykarde Rhythmusstörungen	<p><b>Supraventrikulär:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sinusbradykardie</li> <li>- Respiratorische Sinusarrhythmie</li> <li>- Nicht-respiratorische Sinusarrhythmie (Sick-Sinus-Syndrom)</li> <li>- Sinuatrialer Block</li> </ul> <p><b>Ventrikulär:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AV-Block (Grad I-III)</li> <li>- Intraventrikuläre Blockierungen</li> </ul>
Tachykarde Rhythmusstörungen	<p><b>Supraventrikulär:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sinustachykardie</li> <li>- Supraventrikuläre Extrasystolen</li> <li>- Vorhofflimmern/-flattern</li> <li>- Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien: AV-Knoten Reentrytachykardie</li> <li>- Wolff-Parkinson-White Syndrom; akzessorische Bahnen</li> <li>- Atriale Tachykardie</li> </ul> <p><b>Ventrikulär:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ventrikuläre Extrasystolen</li> <li>- Ventrikuläre Tachykardie</li> <li>- Torsade-de-pointes Tachykardie</li> <li>- Kammerflimmern/-flattern</li> </ul>

## 1.4 Holiday Heart Syndrome

Das Holiday Heart Syndrome wurde 1978 von Philip O. Ettinger definiert<sup>(5)</sup>. In seiner Studie beobachtete er 24 Patienten, die allgemein viel, aber vor allem am Wochenende Alkohol konsumierten. Die Studienteilnehmer waren sonst kardiologisch gesund. Bei den Patienten wurde unmittelbar nach Alkoholkonsum ein Elektrokardiogramm, ein Thorax-Röntgen und ein Labor durchgeführt. Die häufigsten Symptome mit denen sich die Patienten vorstellten waren: Palpitationen, retrosternales Druckgefühl oder Schmerzen, Synkopen<sup>(5)</sup> und Atemnot<sup>(45)</sup>. Die am häufigsten aufgetretenen Arrhythmien waren: Vorhofflimmern, Vorhofflattern und isolierte ventrikuläre Extrasystolen. Ettinger stellte fest, dass die akut nach Alkoholkonsum aufgetretenen Arrhythmien ohne bleibende Schäden nach Alkohol-Abstinenz wieder verschwanden. Da sich die Patienten vorwiegend am Wochenende oder in der Ferienzeit mit symptomatischen Arrhythmien vorstellten, bezeichnete Ettinger das Phänomen als „Holiday Heart Syndrome“. Es bezeichnet eine akute kardiale Arrhythmie nach starkem Alkoholkonsum bei einer Person ohne vorbekannte Herzerkrankungen, die nach Alkohol-Abstinenz wieder ohne bleibende Schäden verschwinden<sup>(5)</sup>. Dieses Phänomen kann bei Personen mit

regelmäßigem Alkoholkonsum auftreten, jedoch auch bei Personen mit seltenem Alkoholkonsum<sup>(45)</sup>. Zusammenfassend scheint der Alkohol ein häufiger ätiologischer Faktor für das Auftreten von Vorhofflimmern zu sein<sup>(5, 46)</sup>. Dieser Zusammenhang konnte durch weitere Studien bestätigt werden<sup>(6, 7)</sup>. In der Framingham-Studie konnte zudem gezeigt werden, dass eine schwache Assoziation zwischen chronischem Alkoholkonsum jeglichen Ausmaßes und Vorhofflimmern besteht, sich jedoch ein stark erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bei erhöhtem Alkoholkonsum von >36 g/Tag (entspricht etwa 1 Liter Bier) zeigt<sup>(47)</sup>.

## 1.5 Weitere Auswirkungen durch Alkoholkonsum auf den Herzrhythmus

Es gibt Hinweise, dass bei bereits gering erhöhter Konzentration von Alkohol im Blut die P-Wellen, PR-, QRS- und QTc-Intervalle verlängert sind<sup>(48)</sup>. Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen verlängerter P-Welle sowie erhöhtem P-Maximum unter Alkoholkonsum und dem Auftreten von Vorhofflimmern festgestellt<sup>(49, 50)</sup>. Die Verlängerung der P-Welle, PR-, QRS- und QT-Intervalle führt letztendlich zu einer Sensibilisierung für Vorhoffarrhythmien und andere, auch ventrikuläre Arrhythmien, wie von Raheja beschrieben wurde<sup>(51)</sup>. In einer Studie von Priest et al.<sup>(52)</sup> werden zudem Veränderungen in der ST-Strecke und in der T-Welle bei psychiatrischen Patienten mit täglichem Alkoholkonsum beschrieben. Hierbei zeigten sich eine temporäre Senkung der ST-Strecke sowie eine überhöhte, doppelgipflige oder negative T-Welle<sup>(52, 53)</sup>.

## 1.6 Ziel der Arbeit

Alkohol stellt, wie in den vorangegangenen Abschnitten dargestellt, einen erheblichen Risikofaktor für kardiale Rhythmusstörungen dar. Trotz zahlreicher publizierter Studien bleiben viele Fragen unbeantwortet. Ergebnisse über die Auswirkungen des akuten Alkoholkonsums wurden von kleinen retrospektiven Analysen mit Arrhythmien als Sekundärbeobachtung abgeleitet.<sup>(6, 7)</sup> Bisherige prospektive Daten sind limitiert.

Zur Analyse von Atemalkoholkonzentrationen (breath alcohol concentration, BAC) und der Prävalenz von kardialen Arrhythmien, wurde eine Beobachtungsstudie unter Alltagsbedingungen erstellt. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass einerseits Alkohol im Alltag der Menschen einen großen Stellenwert einnimmt und andererseits die damit einhergehenden Risiken für Herzerkrankungen bisher nicht ausreichend in der Literatur belegt sind.

Bisher wurden nur Studien wie zum Beispiel die Framingham-Studie erfasst,<sup>(47)</sup> in welchen der Anteil von Probanden mit Informationen über akuten Alkoholkonsum limitiert war. Der

Zusammenhang zwischen akutem Alkoholkonsum und Herzrhythmusstörungen war daher nur eingeschränkt zu beurteilen. Um weitere Erkenntnisse hierzu zu erlangen, wurde eine große Kohortenstudie bzw. Querschnittsanalyse auf dem Münchener Oktoberfest 2015 mit dessen Besuchern durchgeführt.

Ziel war es, einen Zusammenhang zwischen akutem Alkoholkonsum und Herzrhythmusstörungen/-veränderungen herstellen zu können, sowie gegebenenfalls vorbestehende Risikofaktoren, wie kardiale Vorerkrankungen, Nikotinabusus und Medikamenteneinnahme mit einzuschließen. Unsere Hypothese war, dass akuter Alkoholkonsum zu einer erhöhten Belastung des Herzens führt und somit Herzrhythmusstörungen auslösen kann.

Langfristig soll diese Studie einen Beitrag zur Prävention von alkoholbedingten Herzrhythmusstörungen leisten.

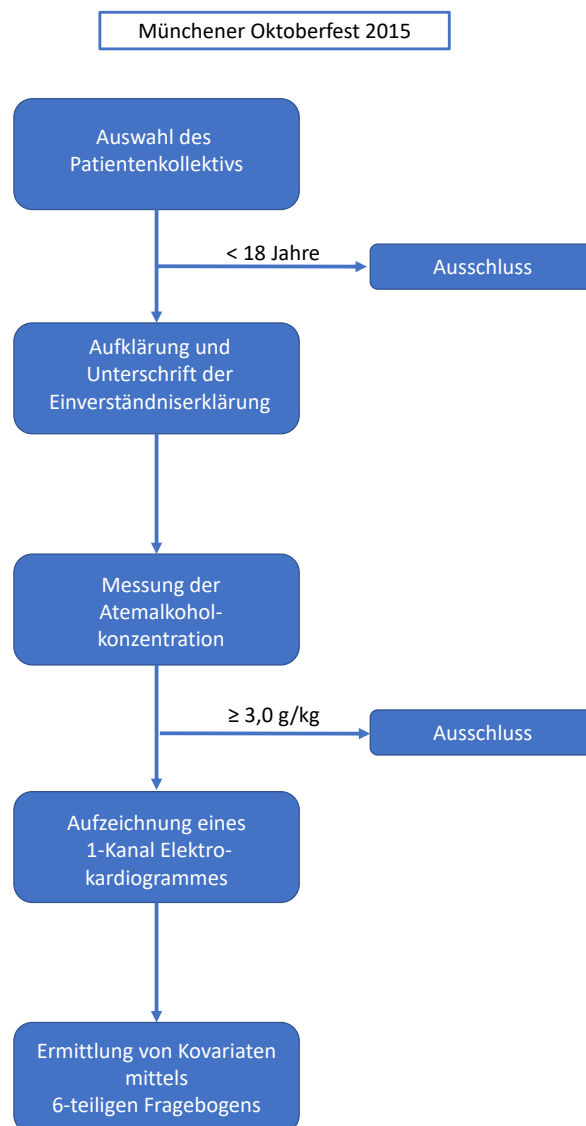
## **1.7 Fragestellung**

1. Welche Inzidenzen und Arten von Herzrhythmusstörungen treten unter akutem Alkoholeinfluss auf?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Atemalkoholwert und dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen?
3. Können wir die Theorie des „Holiday Heart Syndrome“ bestätigen?

## 2. Material und Methoden

Für unsere Beobachtungs- und Querschnitts-Kohortenstudie rekrutierten wir zwischen dem 19. September und dem 04. Oktober 2015 3042 Besucher auf dem Oktoberfest in München. Zur Verfügung standen uns das Hofbräu-Festzelt und das Velodrom auf der Oidn Wiesn.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München positiv bewertet. Sie ist unter [clinicaltrials.org](https://clinicaltrials.org) (NCT02550340) registriert. Alle Probanden wurden über den Inhalt und den Ablauf der Studie informiert und erklärten schriftlich ihr Einverständnis.



**Abbildung 5: Studienablauf**



**Abbildung 6:** Das Studienteam, von links nach rechts: Prof. Dr. Stefan Brunner, Rebecca Herbel, Cathrine Drobesh und PD Dr. Moritz Sinner (Medizinische Klinik und Poliklinik I, LMU Klinikum München).

## 2.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Die Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war ein Alter  $\geq 18$  Jahre und die Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung zur anonymen Verwendung der erhobenen Daten. Unser Algorithmus bestand aus: Aufklärung über die Studie, Erteilung der Einwilligung seitens des Teilnehmers durch Unterschrift auf dem Einverständnisbogen, Messung des Atemalkoholwertes durch ein elektronisches Handmessgerät, Erfassen des Elektrokardiogramms durch ein 1-Kanal Elektrokardiogramm und Befragung der Teilnehmer anhand eines 6-teiligen Fragebogens.

Das Oktoberfest wurde als Untersuchungsort gewählt, da hier in kurze Zeit ein breites Spektrum an Nationalitäten, Altersgruppen, Geschlechtern und ein hoher Alkoholkonsum anzutreffen waren. So war es möglich, innerhalb von 16 Tagen die geplante Anzahl an Studienteilnehmern zu rekrutieren, die für die Berechnung eines aussagekräftigen Ergebnisses gemäß der vorangegangenen Powerkalkulation notwendig war.

Bei der Auswahl der Teilnehmer achteten wir darauf, dass die Teilnehmer nicht direkt vor Messung des Atemalkohols getrunken hatten, sondern erst ca. 5-10 Minuten nach dem letzten Alkoholkonsum die Atemalkoholmessung abgaben. Die Teilnahmebereitschaft war insgesamt sehr hoch. Um eine hohe Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu erreichen, wurden die

Probanden über ein breites Spektrum unterschiedlichen Alters, Geschlecht und Herkunft eingeschlossen.

Bezüglich der Ausschlusskriterien durften die Teilnehmer nicht offensichtlich so stark alkoholisiert sein, dass die Zustimmung und Durchführung der Studienmaßnahmen gefährdet gewesen wäre. Außerdem mussten Probanden mit einer Atemalkoholkonzentration von  $\geq 3,0$  Gramm pro Kilogramm auf Grund der in Deutschland geltenden Geschäftsunfähigkeit von der Auswertung ausgeschlossen werden.

## 2.2 Messung des Atemalkohols

### 2.2.1 „Alcotest 7510“

Für die Ermittlung der Alkoholwerte verwendeten wir das elektronische Atemalkohol-Messgerät „Alcotest 7510“ von Dräger (Abbildung 7).

Das verwendete Atemalkohol-Messgerät von Dräger ist ein evidentiellies Gerät, welches ebenfalls durch die Ordnungskräfte im Straßenverkehr zur Kontrolle des Alkoholkonsums verwendet wird. Es besteht aus einem kompaktem Handgerät und austauschbaren Einmal-Mundstücken. Auf dem Gerät kann der Atemalkohol von 0,0 – 3,0 Milligramm pro Liter (mg/L) oder 0,0 – 6,00 Gramm pro Körpergewicht (g/kg) gemessen werden, wobei die Messung zwischen 6 und 12 Sekunden dauert. Der Alkohol wurde in Gramm pro Kilogramm (g/kg) angegeben. Die Messergebnisse werden auf dem Gerät mit Datum und Uhrzeit abgespeichert und sind dadurch jederzeit reproduzierbar. Vor der Ausführung des Tests ist darauf zu achten, dass die Testperson mindestens 5-10 Minuten vorher keinen Alkohol getrunken hat und bei der Messung ruhig und gleichmäßig über eine Mindestausatemzeit von 2 Sekunden ausatmet. Fehlerhafte Messungen konnten vor Ort erkannt und im Bedarfsfalle wiederholt werden.

Die Messung des Atemalkohols selbst funktioniert über einen elektrochemischen Sensor. Hierbei wird die zu analysierende Luft bei der Ausatmung elektrochemisch oxidiert. Im Gerät wird dann über Elektrolyte analysiert, ob in der ausgeatmeten Luft Ethanol enthalten ist<sup>(54)</sup>.

Der Vorteil liegt in der einfachen und hygienischen Handhabung des Gerätes. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit, die Messungen jederzeit abrufen zu können, um die Zuordnung zum gemessenen Elektrokardiogramm zu erleichtern. Darüber hinaus zeichnet sich das Gerät durch eine kurze Aufwärmzeit und eine schnelle Messwertanzeige aus.

Die Messgenauigkeit von  $\pm 0,02$  g/kg im Vergleich zu anderen Hand-Alkoholtestern ist ein weiterer positiver Punkt. Der ausschlaggebende Vorteil des Gerätes ist die Berücksichtigung und Korrektur des Mundalkoholwertes in der Berechnung, um falsch hohe Atemalkoholkonzentrationen auf Grund von unmittelbar zuvor konsumiertem Alkohol

auszuschließen. Diese Eigenschaft ist allein bei dem verwendeten Modell aufzufinden, weswegen wir uns für dieses Gerät entschieden haben.



**Abbildung 7:** „Alcotest 7510“ © Drägerwerk AG & Co. KgaA, Lübeck. Alle Rechte vorbehalten.

## 2.3 Aufzeichnen des Elektrokardiogramms

Zur Rhythmusanalyse standen mehrere Geräte mit diversen Vor- und Nachteilen zur Auswahl, welche im Folgenden kurz beschrieben werden.

### 2.3.1 CardioSecur

Das mobile Elektrokardiogramm-Gerät CardioSecur von Personal MedSystems ist ein einfach zu bedienendes Gerät. Es besteht aus einem Elektrokardiogramm-Kabel mit 4 Elektroden, welches man direkt mit einem Smartphone verbinden kann. Daraus lässt sich ein bis zu 22-Kanal Elektrokardiogramm innerhalb von 20 Sekunden ableiten<sup>(55)</sup>. Das Gerät selbst ist sehr kompakt, es wiegt insgesamt nur 50g und hat moderate Anschaffungskosten. Der entscheidende Nachteil des Gerätes besteht jedoch darin, dass Klebeelektroden am Oberkörper des Probanden angebracht werden müssen, was die Handhabung erschwert. Wegen der hohen Anzahl an Probanden und dem öffentlichen Entkleiden hätte dies schlecht im Rahmen des Oktoberfestes umgesetzt werden können. (Abbildung 8)



**Abbildung 8: mobiles EKG-Gerät CardioSecur<sup>(56)</sup>**

### 2.3.2 ZeniCor

Bei dem mobilen Elektrokardiogramm-Gerät der Firma ZeniCor handelt es sich um ein Hand-Elektrokardiogramm, welches über beide Daumen innerhalb von 30 Sekunden ein 1-Kanal Elektrokardiogramm aufzeichnet. Das aufgezeichnete Elektrokardiogramm wird direkt über das mobile Netz auf eine zentrale Elektrokardiogramm-Datenbank übertragen<sup>(57)</sup>. In der Anschaffung ist das Gerät deutlich teurer als die Vergleichsprodukte von CardioSecur (siehe 2.3.1) oder AliveCor (siehe 2.3.3). Außerdem ist es weniger flexibel, da man das Gerät nicht direkt mit einem Smartphone koppeln kann und es nur als separates Gerät verwendbar ist. (Abbildung 9)



**Abbildung 9: mobiles EKG-Gerät ZeniCor<sup>(58)</sup>**

### 2.3.3 AliveCor Kardia Mobile

Zur Messung des Herzrhythmus nutzten wir schließlich das mobile 1-Kanal-Elektrokardiogramm „AliveCor Kardia Mobile“ (Abbildung 10). Die Aufzeichnung des Elektrokardiogramms erfolgt in Verbindung mit einem handelsüblichen Smartphone, in unserem Fall ein Apple iPhone 5 (Apple Inc., Cupertino, Kalifornien, USA) mithilfe der App „Alive ECG“ (AliveCor, San Francisco, Kalifornien, USA).

Das Gerät besteht aus zwei Elektroden, welche über ein Modul verbunden sind. Das Modul kann über eine spezielle Hülle am Handy befestigt werden oder auch mit maximal 30 cm Entfernung vom Handy genutzt werden. Es ist darauf zu achten, dass das Modul korrekt

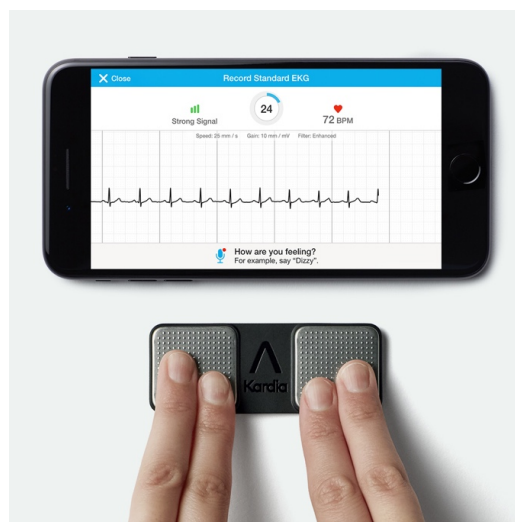


ausgerichtet eingesetzt wird. Auf die Elektroden werden je zwei oder mehr Finger einer Hand aufgelegt, um eine Ableitung zu erlangen. Sobald der Kontakt ausreichend ist, zeichnet das Gerät automatisch innerhalb 30 Sekunden ein 1-Kanal-Elektrokardiogramm auf. Die abgebildete Ableitung entspricht der Ableitung I eines Standard-EKGs. Die geschriebenen Elektrokardiogramme werden anonym mit zufälliger Nummerierung über die Kardia-App chronologisch abgespeichert und per Cloud auf den Computer übertragen<sup>(59)</sup>.

Vor dem Start der Studie wurde das Gerät auf Funktionalität und Handhabung in einer ähnlichen Umgebung (Volksfest) wie bei der eigentlichen Studie getestet.

Ein Nachteil ist, dass der Proband sich während der Messung kaum bewegen darf, um eine Messungsgenauigkeit durch Artefakte zu verhindern, was auf dem Oktoberfest auf Grund der bewegten Umgebung zum Teil nur erschwert möglich ist.

Der Vorteil des Gerätes ist die leicht verständliche Bedienung sowie eine schnelle Messung, so dass innerhalb kurzer Zeit an vielen Probanden ein Elektrokardiogramm geschrieben werden kann.




**Abbildung 10: mobiles EKG-Gerät „Alive Cor“<sup>(60)</sup>**

## 2.4 Fragebögen

Um detailliertere Informationen über den Teilnehmer zu erhalten und möglichst viele kardiovaskuläre Risikofaktoren zu erfassen, wurde ein Fragebogen konzipiert, den jeder Proband beantworten musste (Abbildung 11). Hierbei erfassten wir das Alter, das Geschlecht, die Herkunft, das Vorhandensein einer vorbestehenden Herzerkrankung oder einer Herzrhythmusstörung, ob und wenn ja welche Medikamente regelmäßig eingenommen wurden und ob der Teilnehmer regelmäßig rauchte. Aufgrund des Studenumfeldes war sowohl die Bewertung dieser klinischen Kovariablen, als auch die Wahrung der Privatsphäre

der Studienteilnehmer eingeschränkt, so dass der limitierte Satz an Fragen einen bestmöglichen Kompromiss darstellte.

**LMU** **KLINIKUM** **CRONUS GROSSHADERN**   
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN **MEDIZINISCHE KLINIK**  
**UND POLIKLINIK I**  
DIREKTOR: PROF. DR. S. WASSBERG

**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 11: Fragebogen für die Probanden des Oktoberfestes**

## 2.5 Auswertung der Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden im Hinblick auf zwei Faktoren ausgewertet. Zum einen wurden die quantitativen Faktoren des Elektrokardiogrammes betrachtet (Dauer der P-Welle und des QRS Komplexes, Herzfrequenz, QT-Zeit). Zum anderen wurden qualitative Faktoren betrachtet (Zum Beispiel: Vorhofflimmern, Sinustachykardie usw.). Es wurden Elektrokardiogramme ausgeschlossen, die zum Beispiel auf Grund von zu kurzer Aufzeichnungsdauer oder unzureichender Ableitung bei unruhiger Durchführung nicht ausreichend auswertbar waren.

Für die quantitative Auswertung der Elektrokardiogramme wurden die einzelnen Abschnitte der Elektrokardiogramme in ImageJ (Version 1.50a, Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA), einem Bildbearbeitungsprogramm, vermessen. Die Voraussetzung zur

Messung der einzelnen Strecken waren vier aufeinanderfolgende und gut lesbare P-QRS-T-Komplexe. Es wurden insgesamt 25 Messungen an drei QRS-Komplexen vorgenommen. Diese Messungen wurden in eine Excel-Datei übertragen. In dieser Datei wurde aus den Messungen der drei Komplexe die durchschnittliche Dauer

- der P-Welle, die PQ-Zeit,
- die Dauer des QRS-Komplexes,
- die QT-Zeit, die Herzfrequenz,
- die RR-Zeit und die QTc-Zeit

berechnet. Diese Werte wurden für jeden Probanden in einer Excel-Tabelle gesammelt, genauso die von AliveCor automatisch berechnete Herzfrequenz und die Aufzeichnungsdauer des Elektrokardiogrammes (im Optimalfall 30 Sekunden). Für die endgültige Analyse wurde der Durchschnitt beider Messungen verwendet, nachdem jedes Elektrokardiogramm von zwei Personen gemessen und ausgewertet wurde. Die Ergebnisse dieser quantitativen Auswertung werden separat außerhalb dieses Promotionsprojektes beschrieben.

Zur qualitativen Auswertung der Elektrokardiogramme wurden diese jeweils zweimal von unabhängigen Personen blind für alle Kovariablen (Zum Beispiel: Atemalkoholkonzentration, Begleiterkrankungen, Alter usw.) ausgewertet. Nach der ersten Auswertung wurden beide Ergebnisse verglichen und gegebenenfalls erneut gemeinsam begutachtet um einen Beurteilungskonsens zu erzielen. Wir verwendeten Kodier-Schemata für die verschiedenen Herzrhythmusstörungen (Tabelle 3), welche wir in unserer Auswertungstabelle für jedes Elektrokardiogramm vermerkten. Die Ergebnisse wurden zusammen mit den Atemalkoholwerten, den Informationen aus dem Fragebogen, Datum und Uhrzeit zu der jeweils dazugehörigen Study-ID in einem Excel Dokument gesammelt. Alle Einträge wurden zur Auswertung in SPSS nochmals in das erforderliche Format umcodiert.

**Tabelle 3: EKG Kodier-Schema**

1	<b>Normal</b> (Rhythmus + Kontur)	4a	<b>Vorhof-Veränderungen</b> 4.1 P-dextroatriale (P-pulmonale) 4.2 P-sinistroatriale (intraatriale Leitungsstörung, P-mitrale) 4.3 P-biatriale	6	<b>Kammerhypertrophien</b> 6.1 LVH – n.a. (Verdacht) 6.2 LVH – wahrscheinl. / möglich 6.3 LVH – charakteristisch 6.4 RVH – Verdacht 6.5 RVH – charakteristisch 6.6 Rechtsbelastung 6.7 BVH
2a	<b>Lagetypen</b> 2.1 überdreht links 2.2 rechts oder überdreht rechts 2.9 sonstige	4b	<b>Überleitungsstörungen</b> 4.4 SA-Block 4.5 AV-Block I 4.6 AV-Block II: Wenckebach 4.7 AV-Block II: Mobitz 4.8 AV-Block III 4.9 sonstige	7	<b>Endteilveränderungen</b> 7.1 Unspez. ST – T 7.2 horizontal gesenkt 7.3 deszendierend gesenkt 7.4 muldenförmig (unspez. Repolaris.-stör. Möglich) 7.5 ST-Hebung 7.6 bedeutende T-Veränderung 7.7 sonstige T-Veränderung, general. Erregungsrückbild.-störung / U-Welle 7.8 QT-Verlängerung
2b	<b>Niedervoltage</b> 2.6 zentrale Niedervoltage 2.7 periphere Niedervoltage	5	<b>Ventrikuläre Leitungsstörungen</b> 5.1 intraventrik. Leitungsstörung 5.2 inkompl. RSB, ger. Rechtsverspätung, RSR 5.3 kompletter RSB 5.4 kompletter LSB 5.5 LAHB 5.6 LPHB 5.7 bifaszikulärer Block 5.8 Präexzitations-Syndrom kurze PQ-Zeit, LGL-Syndrom, WPW Typ B 5.9 sonstige	8	<b>Infarkte</b> 8.1 Vorderwand n.a. 8.2 Vorderwand wahrscheinlich 8.3 Vorderwand charakteristisch 8.4 Hinterwand (inferior, posterior) n.a. 8.5 Hinterwand wahrscheinlich 8.6 Hinterwand charakteristisch 8.7 sonstige (lateral), n.a. 8.8 sonstige (lateral) wahrscheinlich 8.9 sonstige (lateral) charakteristisch
3	<b>Rhythmus</b> 3.0 Respiratorische Sinusarrhythmie 3.1 Sinusarrhythmie 3.2 Sinusbradykardie (< 50/s) 3.3 Sinustachykardie (>100/s) 3.4 supraventrikuläre ES 3.5 ventrikuläre ES 3.6 Vorhof-Ersatzrhythmus 3.7 Ventrikel-Ersatzrhythmus 3.8 Vorhof-Flimmern / Flattern 3.9 sonstige	Zu 5	5a inkompletter Schenkelblock 5b kompletter Schenkelblock	9	<b>Technische Mängel</b> 9.1 Elektroden vertauscht 9.7 Elektroden abgefallen 9.8 Auswertung mit Vorbehalt 9.9 keine Auswertung möglich

## 2.6 Klinische Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie besteht darin, Herzrhythmusstörungen nachzuweisen, wie beispielsweise das Auftreten von Sinusarrhythmie, Sinustachykardie, supraventrikulärer oder ventrikulärer Extrasystolie oder Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern. Die sekundären Endpunkte umfassten die einzelnen Arten von Herzrhythmusstörungen. Außerdem wurde das Auftreten einer respiratorischen Arrhythmie als sekundärer Endpunkt bewertet. Diese Endpunkte wurden assoziiert mit der quantitativ bestimmten Atemalkoholkonzentration.

## 2.7 Statistische Auswertung

Für die Wahl unserer Kohortengröße stellten wir folgende Überlegungen an. In der oben zitierten Literatur wird von einer Prävalenz jeglicher Arrhythmien in einem 10-Sekunden EKG von ca. 1 % ausgegangen. Für unser verwendetes 30-Sekunden EKG gingen wir daher von einer Prävalenz von 1,5 % Arrhythmiebelastung aus. Dies gilt für nüchterne Personen. Unter Alkoholeinfluss erwarteten wir ein odds ratio von 2 für das Auftreten von Arrhythmien unter mäßigem und erneut ein odds ratio von 2 für starken Alkoholeinfluss. Bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % und einer Power von 85 % errechneten wir somit einschließlich einer drop out Kompensation von 10 % eine Anzahl von 3029 einzuschließenden Teilnehmern.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel (Version 16.15, 2018, Microsoft, USA) sowie SPSS-Statistics (Version 24, SPSS Inc., Chicago/Illinois, USA). Kategorische Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeit präsentiert, kontinuierliche Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Median (25.; 75. Perzentile) dargestellt. Alle kontinuierlichen Daten wurden auf Normalverteilung geprüft. Kategorische Daten wurden mithilfe des Chi<sup>2</sup>-Tests verglichen, während kontinuierliche Daten, je nach Art der Datenverteilung, entweder mithilfe des Student's t-Tests oder des Wilcoxon-Tests verglichen wurden. Um den Einfluss von Kovariablen auf unsere Ergebnisse zu beurteilen, ergänzten wir logistische Regressionsmodelle mit der jeweiligen Arrhythmieprävalenz als Outcome, der Atemalkoholkonzentration als Prädiktor und den verschiedenen Kovariablen als Adjustierungsvariablen.

### 3. Ergebnisse

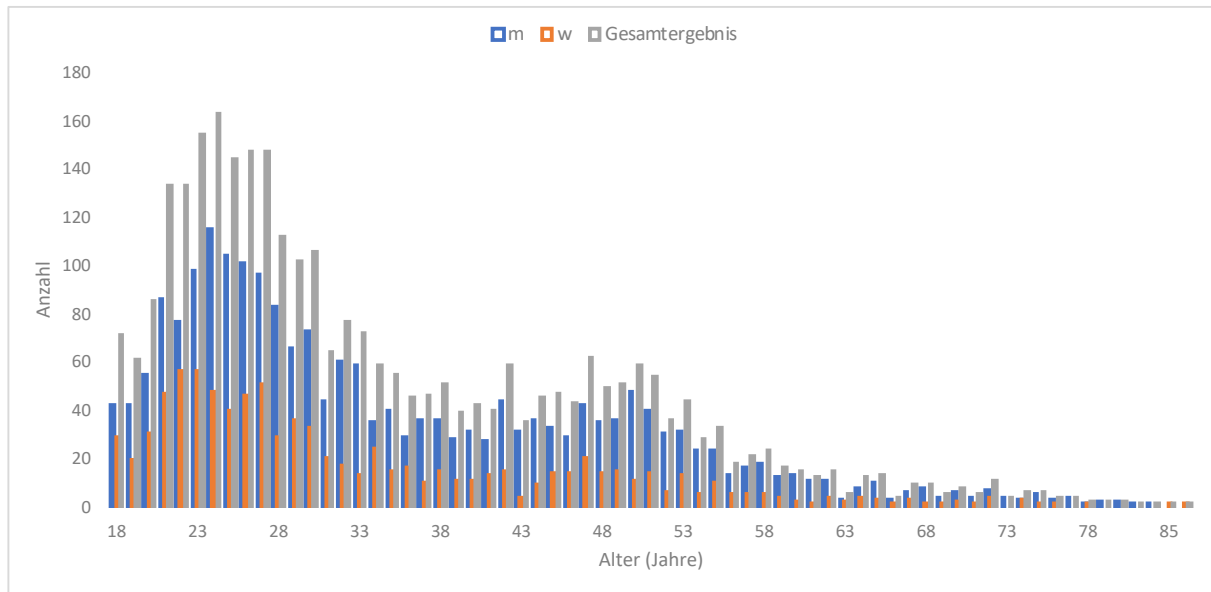
#### 3.1 Patientencharakteristika

Es wurden entsprechend der oben beschriebenen Fallzahlberechnung 3042 Teilnehmer in die Studie eingeschlossen. Nachdem 4 Probanden mit einer Atemalkoholkonzentration  $\geq 3,0$  g/kg aus formalen Gründen der Einwilligungsfähigkeit und 10 Probanden mit nicht auswertbarem Elektrokardiogramm ausgeschlossen wurden, betrug die endgültige Teilnehmerzahl 3028. Das durchschnittliche Alter betrug  $34,7 \pm 13,3$  Jahre. Die Altersspanne lag zwischen 18 und 89 Jahren. Unter allen Teilnehmern waren 905 Frauen (29,9 %). Bei 175 Teilnehmern (5,8 %) war bereits eine Herzerkrankung bekannt, davon bei 35 Frauen. 80 Teilnehmer (2,6 %) wussten von einer Arrhythmie, darunter 23 Frauen. Die Einnahme von kardiovaskulären Medikamenten wurde bei 185 Probanden (6,1 %) beobachtet, davon 36 Frauen. Ein aktiver Nikotinkonsum konnte bei 28,3 % des Studienkollektivs festgestellt werden.

**Tabelle 4: Darstellung der Patientencharakteristika**

	Gesamt	Männer	Frauen
<b>Anzahl</b>	3028	2123 (70,1 %)	905 (29,9 %)
<b>Alter</b>	$34,7 \pm 13,3$	$35,5 \pm 13,4$	$33,1 \pm 12,8$
<b>Herzerkrankungen</b>	175 (5,8 %)	140 (6,6 %)	35 (3,9 %)
<b>Arrhythmien</b>	80 (2,6 %)	57 (2,7 %)	23 (2,5 %)
<b>Medikamente</b>	185 (6,1 %)	149 (7,0 %)	36 (4,0 %)
<b>Raucher</b>	858 (28,3 %)	605 (28,3 %)	253 (28,0 %)

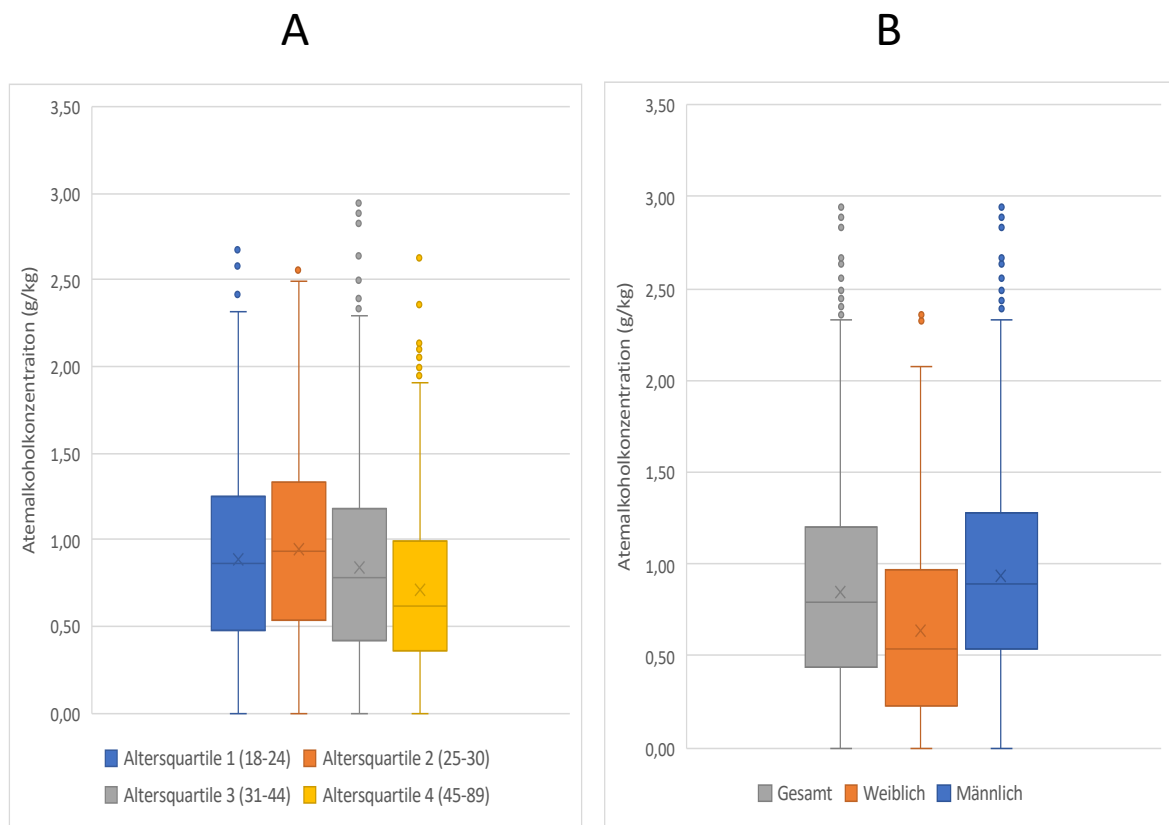
Bei der Altersverteilung liegt keine Normalverteilung vor (Abbildung 12). Man erkennt, dass die Kurve linksverschoben ist und damit der Anteil der jüngeren Teilnehmer (Gipfel bei 24 Jahren) deutlich überwiegt. Ein zweiter Gipfel ist zwischen 48-50 Jahren zu erkennen. Hiermit ergibt sich, dass 51,1 % der Probanden 30 Jahre oder jünger waren, 19,3 % der Probanden 45-59 Jahre alt und 5,2 % 60 Jahre oder älter waren.



**Abbildung 12: Altersverteilung gesamt und auf Geschlechter verteilt**

### 3.2 Verteilung der Atemalkoholkonzentration unter Betrachtung verschiedener Parameter

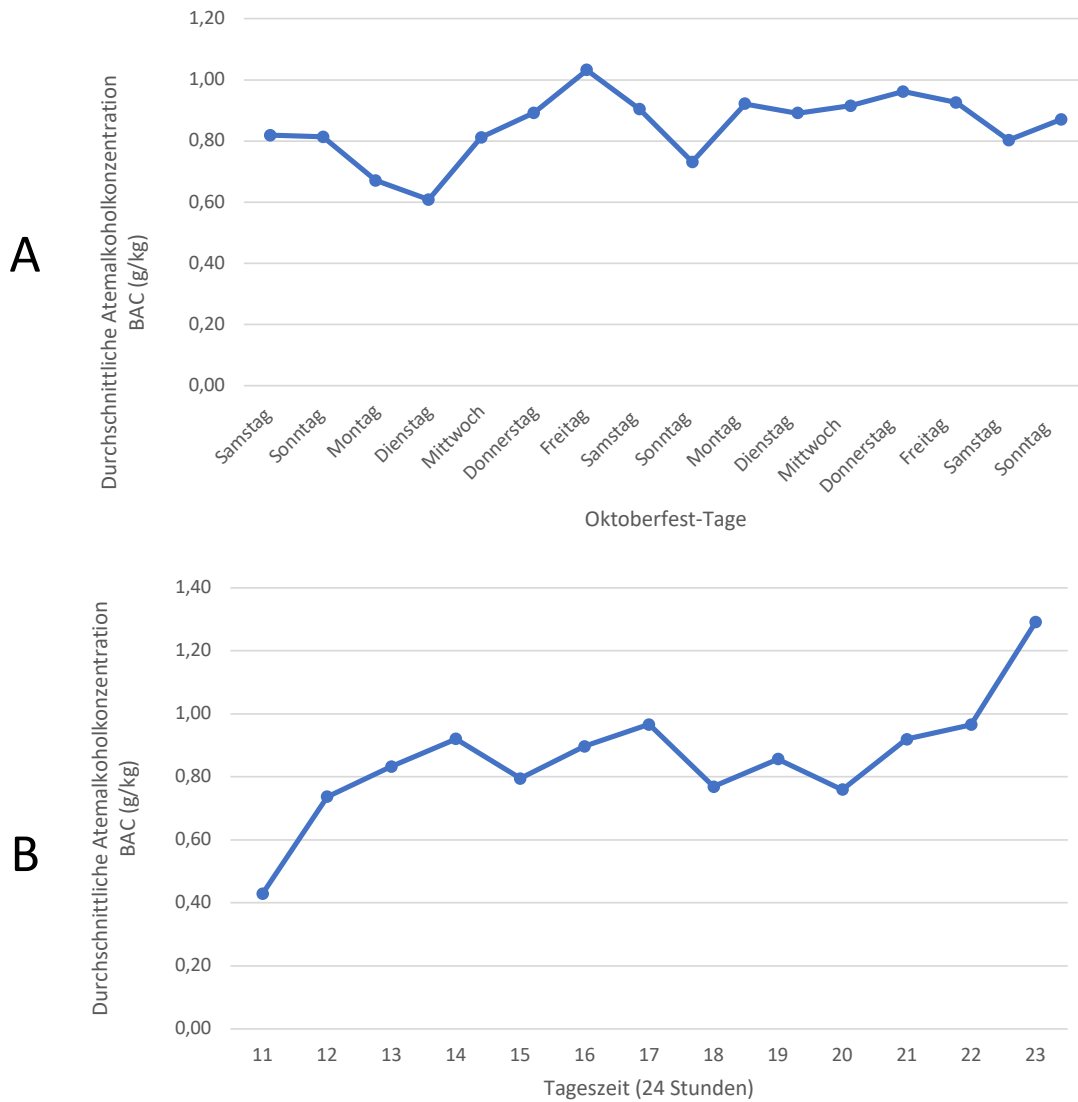
Die durchschnittliche Atemalkoholkonzentration betrug  $0,85 \pm 0,54$  g/kg (Spanne: 0- 2,94 g/kg). Bei der Atemalkoholkonzentration liegt eine annähernde Normalverteilung vor. Im Allgemeinen wiesen Männer eine höhere Atemalkoholkonzentration auf als Frauen. In der Altersspanne zwischen 25-30 Jahren gab es die höchsten Atemalkoholwerte. Bei dem Vergleich der Atemalkoholkonzentration zwischen Frauen und Männern kann ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) festgestellt werden. Der Mittelwert der Atemalkoholkonzentration bei Frauen beträgt  $0,64 \pm 0,02$  g/kg, bei Männern beträgt er  $0,94 \pm 0,1$  g/kg (Abbildung 13).



**Abbildung 13: Atemalkoholkonzentration in g/kg für die gesamte Gruppe präsentiert und aufgeteilt in die Quartilen des Alters (A) sowie in die Geschlechter (B).**



Auf Abbildung 14A wird deutlich, dass die Atemalkoholwerte zum Wochenende hin ansteigen, wohingegen die Werte unter der Woche geringer sind. Es zeigen sich ebenfalls Veränderungen der Atemalkoholwerte zum Tageszeitpunkt: die Werte steigen jeweils deutlich zum Abend an (Abbildung 14B). Ein kleiner Abfall in der Nachmittags- sowie in der Abendzeit stellt wahrscheinlich den Zeitpunkt des Besucherwechsels um 15 und 18 Uhr auf Grund des Reservierungswechsels dar.



**Abbildung 14: A. Tägliche Variabilität der mittleren Atemalkoholkonzentration (BAC) in g/kg für jeden der 16 Tage des Oktoberfestes. B. Zirkadiane Variabilität der mittleren BAC in g/kg über den Tag verteilt auf dem Oktoberfest.**

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen Rauchern und der Atemalkoholkonzentration, so lässt sich feststellen, dass Raucher signifikant mehr trinken als Nichtraucher (t-Test:  $p < 0,001$ ) (Abbildung 15).

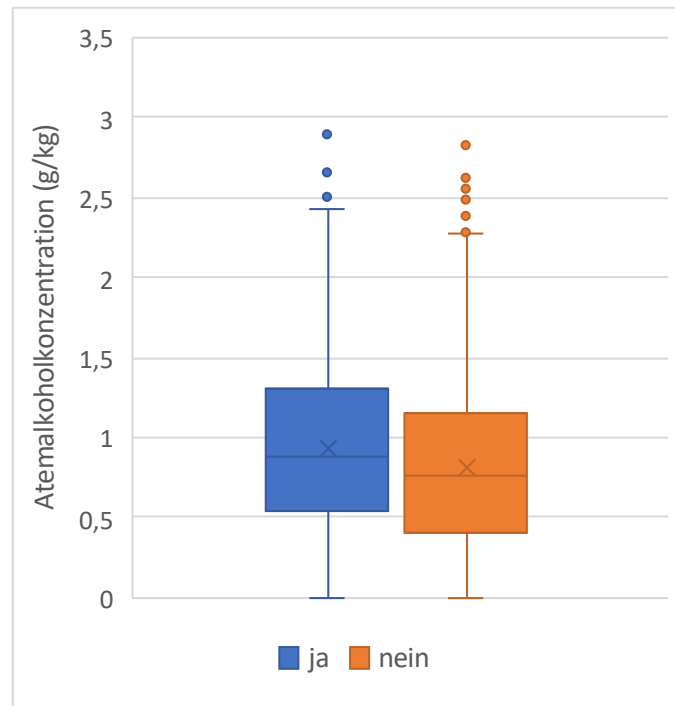
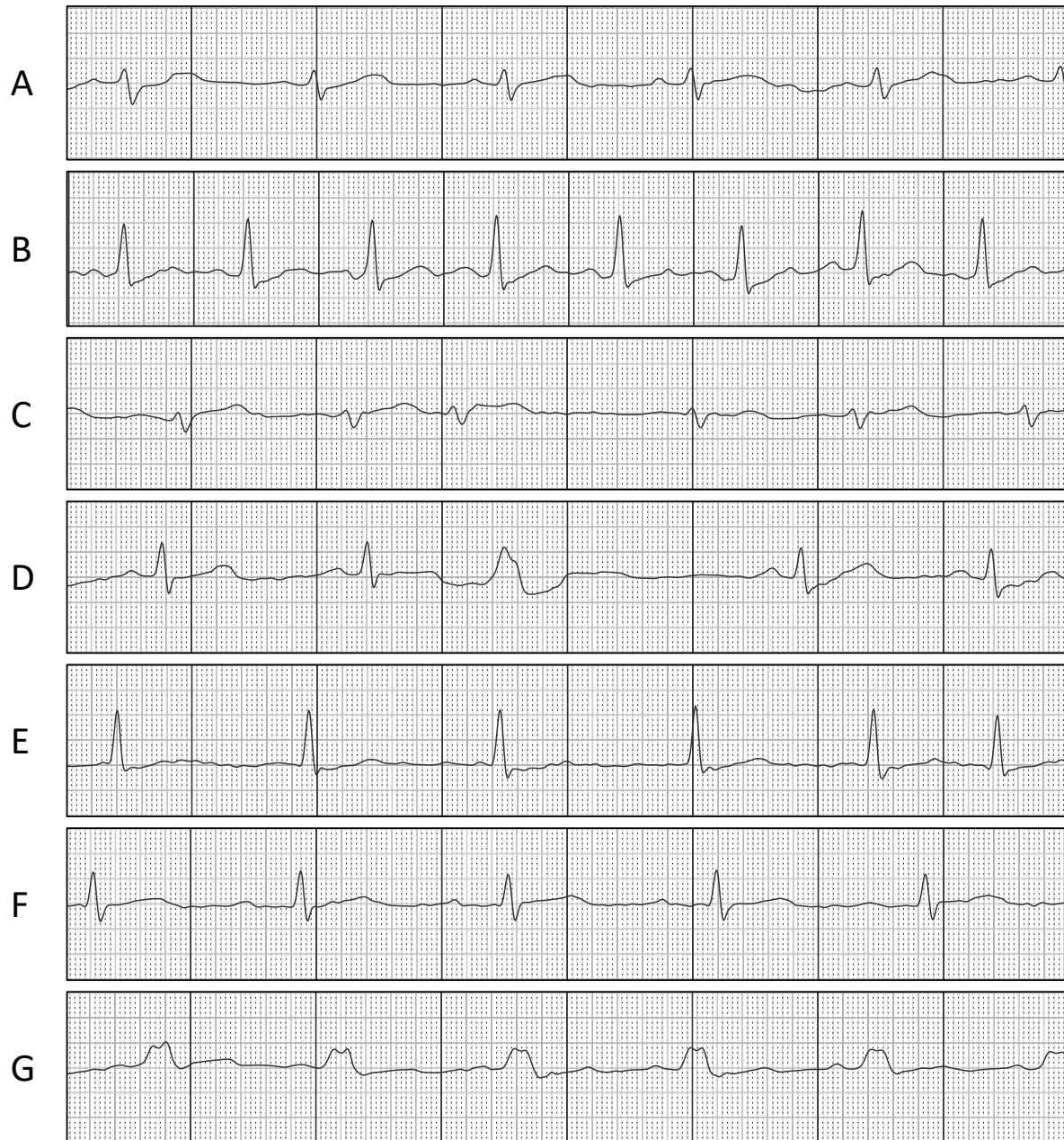


Abbildung 15: Atemalkoholkonzentration in g/kg aufgeteilt in Raucher und Nichtraucher

### 3.3 Auftreten von Herzrhythmusstörungen unter akutem Alkoholeinfluss

Obwohl die Untersuchungsbedingungen auf dem Oktoberfest herausfordernd waren, mussten lediglich 10 Elektrokardiogramme von der Analyse ausgeschlossen werden. Insgesamt zeigte sich bei 30,5 % der Probanden eine Arrhythmie. Hierbei war die Sinustachykardie (Abbildung 16B) mit 25,9 % die Häufigste. Andere Arrhythmien machten 5,4 % aus, darunter die Sinusarrhythmie, supraventrikuläre (Abbildung 16C) und ventrikuläre Extrasystolen (Abbildung 16D) sowie Vorhofflimmern bzw. -flattern (Abbildung 16E). Weitere aufgetretene Arrhythmien werden hier an Hand eines Beispiels repräsentiert.



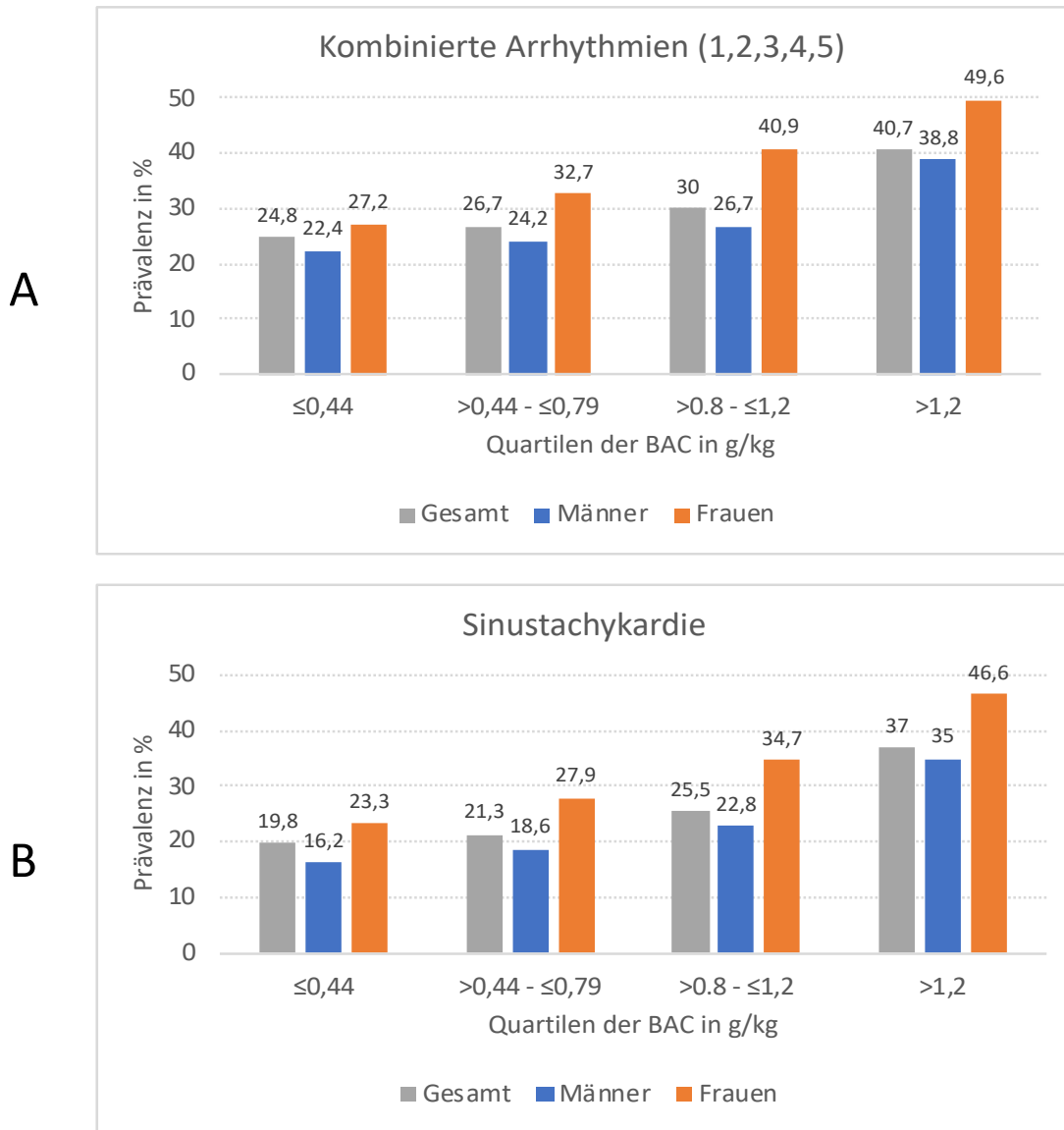
**Abbildung 16: Elektrokardiogramme der untersuchten Studienteilnehmer.** Bei den Probanden wurde 30s lang ein 1-Kanal EKG durchgeführt. Gezeigt sind Beispiele für Sinusrhythmus (A), Sinustachykardie (B), supraventrikuläre Extrasystole (C), ventrikuläre Extrasystole (D), Vorhofflimmern (E), AV-Block Grad I (F) und inkompletter Rechtsschenkelblock (G).

Als sekundäres Ergebnis wurde eine respiratorische Sinusarrhythmie als qualitatives Maß für den kardialen autonomen Tonus bei 22,2 % der Teilnehmer festgestellt (siehe Tabelle 5). Bei Teilnehmern mit 0 g/kg Atemalkoholkonzentration trat das primäre Ereignis einer Arrhythmie mit 23,9 % und einer Sinustachykardie mit 18,5 % auf.

**Tabelle 5: Prävalenz der Arrhythmien, Tabelle in Anlehnung an (61)**

	<b>Gesamt</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
<b>1 Sinusarrhythmie</b>	51 (1,7 %)	40 (1,9 %)	11 (1,2 %)
<b>2 Sinustachykardie (&gt;100/s)</b>	<b>785 (25,9 %)</b>	514 (24,2 %)	271 (29,9 %)
<b>3 Supraventrikuläre Extrasystole</b>	39 (1,3 %)	30 (1,4 %)	9 (1,0 %)
<b>4 Ventrikuläre Extrasystole</b>	52 (1,7 %)	39 (1,8 %)	13 (1,4 %)
<b>5 Vorhofflimmern/-flattern</b>	25 (0,8 %)	12 (0,6 %)	13 (1,4 %)
<b>Kombination aus 1, 2, 3, 4, 5</b>	925 (30,5 %)	614 (28,9 %)	311 (34,4 %)
<b>Kombination aus 1, 3, 4, 5</b>	164 (5,4 %)	118 (5,6 %)	46 (5,1 %)
<b>Kombination aus 3, 4, 5</b>	113 (3,7 %)	78 (3,7 %)	35 (3,9 %)
<b>Respiratorische Sinusarrhythmie</b>	<b>672 (22,2 %)</b>	509 (24,0 %)	163 (18,0 %)
<b>AV-Block Grad I</b>	7 (0,2 %)	7 (0,3 %)	0 (0,0 %)
<b>Präexzitations-Syndrom</b>	4 (0,1 %)	3 (0,1 %)	1 (0,1 %)
<b>Inkompletter Rechtsschenkelblock</b>	30 (1,0 %)	26 (1,2 %)	4 (0,4 %)
<b>Intraventrikuläre Reizleitungsstörung</b>	36 (1,2 %)	33 (1,6 %)	3 (0,3 %)
<b>Sinusrhythmus</b>	1498 (49,4 %)	1038 (48,9 %)	460 (50,8 %)

Bei der Prävalenz kombinierter Arrhythmien (Abbildung 17A), darunter Sinusarrhythmie (1), Sinustachykardie (2), supraventrikuläre (3) und ventrikuläre (4) Extrasystole sowie Vorhofflimmern/-flattern (5), sieht man einen steigenden Trend unter steigender Atemalkoholkonzentration. Die Steigung ist vor allem bei weiblichen Teilnehmern zu sehen. Dasselbe gilt für die separate Betrachtung der Sinustachykardie (Abbildung 17B).



**Abbildung 17: Prävalenz von Herzrhythmusstörungen.** Gruppierete Balken stellen die Prävalenz des primären Ergebnisses einer Herzrhythmusstörung (A) und Sinustachykardie (B) durch Quartile der BAC dar. Innerhalb jedes Clusters stellen Balken die gesamte Kohorte (grau) und geschlechtsspezifische Ergebnisse für Männer (blau) und Frauen (rot) dar. Diagramme in Anlehnung an (61).

Es konnte eine deutliche Assoziation für unser primäres Ergebnis (Sinustachykardie, Sinusarrhythmie, vorzeitige atriale und ventrikuläre Komplexe, Vorhofflimmern oder -flattern) mit höherer Atemalkoholkonzentration festgestellt werden. Diese Assoziation wurde durch die Sinustachykardie (sowohl nach Adjustierung für Alter und Geschlecht, als auch nach multivariabler Adjustierung) bestimmt. Bei den geschlechterspezifischen Analysen war der Effekt der Atemalkoholkonzentration auf die Sinustachykardie bei Männern und Frauen ähnlich, jeweils nach Adjustierung für das Alter (Männer: OR 2.12 (95 % CI 1.75-2.58),  $P < 0.001$ ; Frauen: OR 2.02 (95 % CI 1.51-2.69),  $P < 0.001$ ) und nach multivariabler Adjustierung (Männer: OR 2,00 (95 % CI 1,64-2,44),  $P < 0,001$ ; Frauen: OR 1,89 (95 % CI 1,40-2,55),  $P < 0,001$ ). Zudem wurde eine signifikante inverse Assoziation der respiratorischen Sinusarrhythmie mit der Atemalkoholkonzentration festgestellt. Interaktionsanalysen zeigten keine Interaktion zwischen Geschlecht und der Atemalkoholkonzentration.

**Tabelle 6: Assoziation der Prävalenz der Arrhythmien mit dem Alkoholkonsum.** Die Odds ratio (OR) wird pro Einheit (1 g/kg) Anstieg der kontinuierlich gemessenen BAC dargestellt. Die multivariablen Adjustierungen beinhalteten Alter, Geschlecht, Vorgeschichten von Herzerkrankungen, Gebrauch von Herz-Kreislauf Medikamenten, Einsatz von Antiarrhythmika und aktiven Rauchstatus. Signifikante p-Werte sind in fetter Schrift hervorgehoben. Tabelle in Anlehnung an (61)

	Adjustiert für Alter und Geschlecht		Multivariable Adjustierung	
	OR (95 %CI)	P	OR (95 %CI)	P
<b>1 Sinusarrhythmie</b>	0,74 (0,43-1,30)	0,3	0,77 (0,44-1,35)	0,36
<b>2 Sinustachykardie</b>	2,08 (1,77-2,45)	<b>&lt;0,001</b>	1,96 (1,66-2,31)	<b>&lt;0,001</b>
<b>3 Supraventrikuläre Extrasystole</b>	0,88 (0,46-1,70)	0,71	1,07 (0,62-1,86)	0,81
<b>4 Ventrikuläre Extrasystole</b>	1,11 (0,64-1,92)	0,71	1,07 (0,62-1,86)	0,81
<b>5 Vorhofflimmern/-flattern</b>	1,45 (0,67-3,13)	0,35	1,39 (0,64-3,00)	0,83
<b>Kombination von 3, 4, 5</b>	1,03 (0,70-1,51)	0,87	1,03 (0,70-1,51)	0,89
<b>Kombination von 1, 3, 4, 5</b>	0,93 (0,68-1,27)	0,64	0,93 (0,68-1,28)	0,67
<b>Kombination von 1, 2, 3, 4, 5</b>	1,87 (1,60-2,18)	<b>&lt;0,001</b>	1,75 (1,50-2,05)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Respiratorische Sinusarrhythmie</b>	0,52 (0,44-0,63)	<b>&lt;0,001</b>	0,54 (0,45-0,65)	<b>&lt;0,001</b>

### 3.4 Länderspezifische Unterschiede bei der Menge des Alkoholkonsums

Insgesamt kamen die Probanden aus 60 verschiedenen Ländern, darunter der Hauptteil mit 69 % aus Deutschland. Ein weiterer großer Teil kam aus Österreich, Schweiz, Australien und den USA.

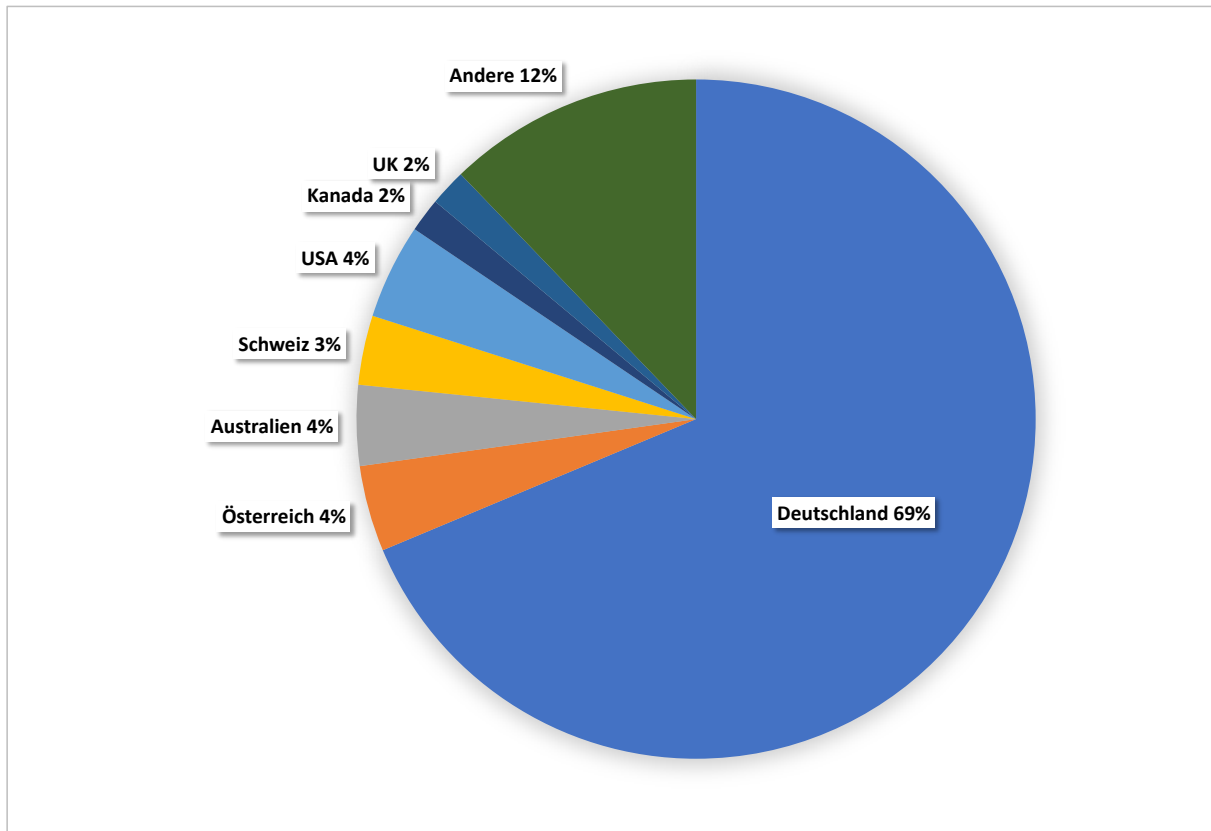
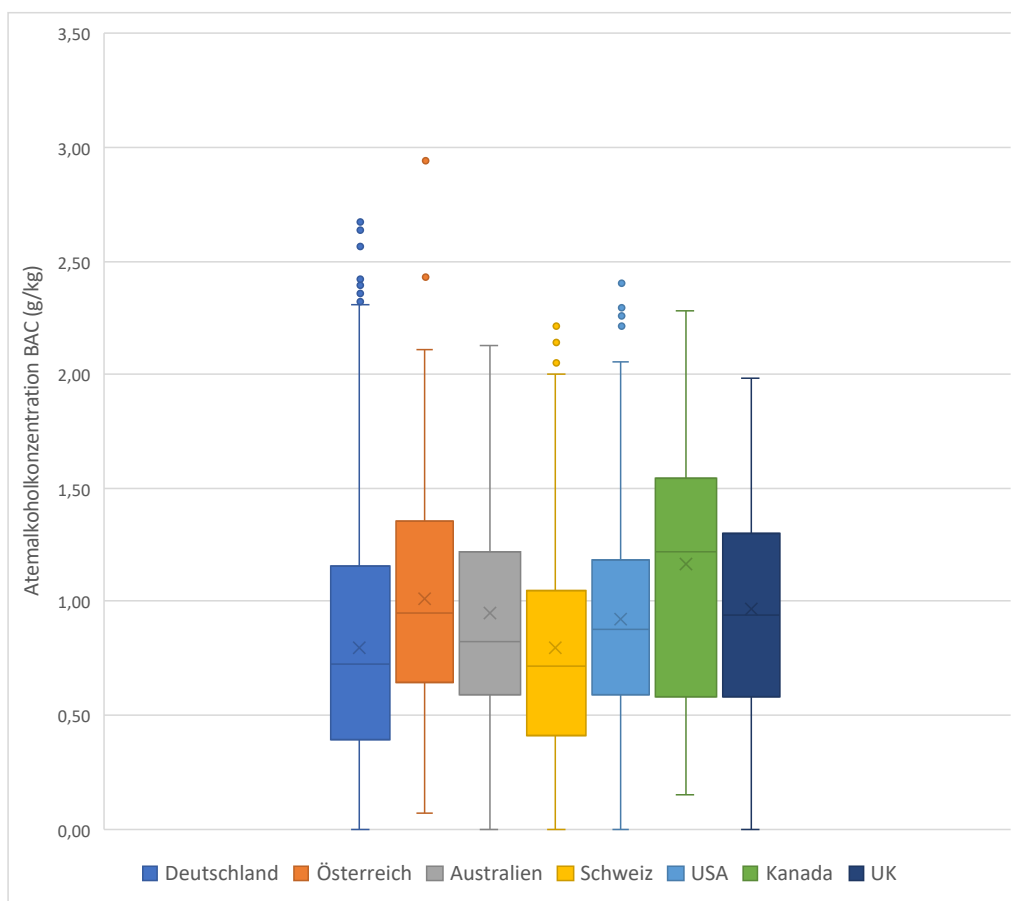


Abbildung 18: Verteilung der Herkunftsländer der Probanden in Prozent.

Betrachtet man die Verteilung des Alkoholkonsums auf die einzelnen Länder (Abbildung 19), fällt auf, dass die Atemalkoholkonzentration der getesteten Probanden aus Österreich und Kanada am höchsten im Vergleich zu den anderen Ländern war. Die Atemalkoholkonzentration der getesteten Probanden aus der Schweiz ist am niedrigsten.



**Abbildung 19: Verteilung der Atemalkoholkonzentration auf die unterschiedlichen Herkunftsländer.**



## 4. Diskussion

Das Ziel unserer groß angelegten Untersuchung mit über 3000 Teilnehmern war es, die Effekte des akuten Alkoholkonsums auf die Entstehung kardialer Arrhythmien zu überprüfen. Auf dem Münchener Oktoberfest 2015 wurden dafür 3042 Probanden in die Studie eingeschlossen. Die Anamnese erfolgte mittels eines eigens erstellten Fragebogens. Der quantitative Alkoholspiegel wurde unter Zuhilfenahme des Atemalkoholwerts gemessen. Zudem wurde bei jedem Teilnehmer ein 30-sekündiges 1-Kanal-Elektrokardiogramm zur Analyse von Herzrhythmusstörungen erstellt. Nach Überprüfung der Ausschlusskriterien konnten insgesamt 3028 Datensätze analysiert werden.

Die durchschnittliche Atemalkoholkonzentration betrug 0,85 g/kg. Das Hauptergebnis unserer Untersuchung zeigt eine signifikante Assoziation zwischen akutem Alkoholkonsum und dem Auftreten kardialer Arrhythmien in 30,5 % aller Probanden, getrieben von einer Sinustachykardie bei 25,9 % (n = 785) der Teilnehmer. Zudem können wir eine inverse Assoziation von respiratorischer Sinusarrhythmie mit akutem Alkoholkonsum feststellen. Bei Personen, die einen weniger hohen Atemalkoholwert aufweisen, wurde die respiratorische Sinusarrhythmie, welche einen Marker für einen ausgeglichenen autonomen Tonus darstellt<sup>(14, 15)</sup>, häufiger festgestellt (insgesamt 22,2 %, n = 672). Hingegen der bisher veröffentlichten Publikationen<sup>(5, 16)</sup>, konnten wir in unserer Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und akutem Alkoholeinfluss feststellen. Darüber hinaus konnte unsere Datenanalyse zeigen, dass Raucher eine signifikant höhere Atemalkoholkonzentration als Nichtraucher aufweisen.

### 4.1 Stärken und Limitationen des Studiendesigns

Das Münchener Oktoberfest wurde gezielt für unsere Studie ausgewählt, da es ein weltweit bekanntes traditionelles Volksfest ist, welches bereits seit 1810 stattfindet. Es ist weltweit für sein bayerisches Festbier bekannt und zieht jährlich mehrere Millionen Besucher an: allein 2015 kamen 5,9 Millionen internationale Besucher nach München auf das Oktoberfest und konsumierten während der 16 Tage dauernden Veranstaltung 7,5 Millionen Liter Bier.<sup>(13)</sup> Daher hielten wir das Münchener Oktoberfest für einen optimal geeigneten Rahmen, um möglichst viele Teilnehmer mit einem zu erwartenden Alkoholkonsum in unsere Untersuchung einzuschließen. Von insgesamt 38 Festzelten auf dem Münchener Oktoberfest erhielten wir vom Hofbräu Festzelt und dem Velodrom auf der sogenannten „Oidn Wiesn“ die Möglichkeit, Daten für unsere groß angelegte Studie zu erheben.

Da auf dem Münchener Oktoberfest hauptsächlich Bier konsumiert wird, beziehen sich unsere Ergebnisse insbesondere auf die Auswirkungen von Bier auf den Herzrhythmus. Zu anderen

hochprozentigeren Alkoholsorten, (wie Wein oder Spirituosen), können wir auf Grund der strukturellen Gegebenheiten unserer Untersuchung keine verlässliche Aussage treffen. Wäre die Datenerhebung in allen Festzelten des Münchener Oktoberfestes möglich gewesen, so wäre eine Interpretation unserer Ergebnisse möglicherweise auch auf andere Alkoholarten ausweitbar, da sich das Konsumverhalten der Alkoholsorten in anderen Zelten, wie zum Beispiel im Kufflers Weinzelt oder der Käfers Wiesn Schänke, von dem Hofbräu und dem Velodrom unterscheidet. In einer anderen Studie wurde jedoch die Auswirkung verschiedener Alkoholsorten auf das Auftreten von Vorhofflimmern untersucht. Hierbei wurde festgestellt, dass bei Konsum von geringen Mengen Bier oder Cider im Vergleich zu geringem Rot- oder Weißwein-Konsum vermehrt Vorhofflimmern auftritt. Dieser Effekt relativierte sich jedoch wieder bei vermehrtem Konsum der verschiedenen Alkoholsorten<sup>(62)</sup>. Diesen Bezug konnten wir in unserer Erhebung nicht reproduzieren.

Eine Stärke unserer Untersuchung ist die Größe von 3028 auswertbaren Datensätzen. Das Angebot eines kostenlosen Alkoholtestes steigerte die Teilnahmebereitschaft der Besucher des Münchener Oktoberfestes. Als Limitation ist zu erwähnen, dass deutlich mehr Männer (n = 2123, 70,1 %) als Frauen eingeschlossen wurden. Das Hofbräuzelt wird von einer Vielzahl internationaler Besucher favorisiert, wodurch wir insgesamt Teilnehmer aus über 60 verschiedenen Nationen rekrutieren konnten. Die Internationalität hat die Aussagekraft unserer Studienergebnisse erhöht. Das Alter der eingeschlossenen Probanden unterliegt keiner Normalverteilung, da zwei Drittel der Teilnehmer unter 45 Jahre alt waren. Somit sind die Ergebnisse zu Probanden im mittleren Alter ( $\geq 45$  Jahre), die ein potentiell höheres kardiovaskuläres Risiko haben, als jüngere Probanden ( $< 45$  Jahren)<sup>(63)</sup>, eingeschränkt beurteilbar. Die Altersverteilung unserer Teilnehmer entspricht allerdings der Realität: es gibt Statistiken vom Münchener Oktoberfest 2014, die zeigen, dass der Anteil der älteren Besucher (ab 40 Jahren) mit 30 % deutlich geringer ist, als der Anteil der jüngeren Besucher unter 30 Jahren (43 %).<sup>(64)</sup> Somit entspricht dies annähernd unserer erhobenen Altersverteilung (30 Jahre oder jünger 51,1 %, 45 Jahre oder älter 24,5 %).

Um das kardiovaskuläre Risikoprofil der teilnehmenden Probanden besser einschätzen zu können, erstellten wir einen Fragebogen für die Erhebung der Anamnese. In dem Fragebogen wurden Geschlecht, Alter, Herkunft, vorbestehende Herzerkrankungen oder Herzrhythmusstörungen, Medikamente für ein Herzleiden und Raucherstatus abgefragt (s. Abbildung 11). Aufgrund der Gegebenheiten auf dem Münchener Oktoberfest bestand keine Möglichkeit der ausführlicheren Anamneseerhebung. Limitation hierbei waren die Umgebungslautstärke, der teilweise hohe Alkoholpegel, die fehlende aber für eingehende Befragungen erforderliche Privatsphäre und unser Ziel, trotz dieser Umstände während des 16 Tage dauernden Oktoberfestes einen möglichst kompletten Datensatz gemäß der

zugrundeliegenden Fallzahlberechnung einschließen zu können. Bei den Herzerkrankungen oder Herzrhythmusstörungen fehlen entsprechend genaue Ausdifferenzierungen. Andere relevante Vorerkrankungen, wie beispielsweise Bluthochdruck, Diabetes mellitus, eine Hyperthyreose oder Elektrolytstörungen, vor allem die Hypokaliämie, die auf Grund von Nierenerkrankungen auftreten kann, konnten auf dem Fragebogen nicht genau erfasst werden. Außerdem fehlt die Information, welches Trinkverhalten die Probanden normalerweise aufweisen. Für die Auswertung der Daten wären mehr Basiskovariaten, wie zum Beispiel die zusätzliche Dokumentation des Body-Mass-Indexes, eventuell nützlich gewesen. Wir konnten jedoch trotzdem unter den gegebenen realen Bedingungen einige relevante Kovariaten, wie bereits oben beschrieben, in unsere Berechnungen mit aufnehmen.

Eine weitere Limitation der Studie ist die belebte Atmosphäre in einem Bierzelt, welche nicht den Empfehlungen der AliveCor-Hersteller zur EKG-Aufzeichnung entspricht. Trotz dieser erschwerten Aufzeichnungsbedingungen erreichten wir in >99,5 % der Fälle eine interpretierbare EKG-Qualität. Zudem können wir eine direkte Korrelation zwischen dem aufgezeichneten Elektrokardiogramm und der aktuellen Atemalkoholkonzentration des Probanden aufzeigen. Möglicherweise führte jedoch die kurze Dauer unserer Elektrokardiogramm-Aufzeichnung zu einer Unterschätzung alkoholbedingter Herzrhythmusstörungen, insbesondere des Vorhofflimmerns. Außerdem können einige Herzrhythmusstörungen auf Basis einer einzelnen EKG-Ableitung eventuell nicht erkannt werden. Zukünftige Studien könnten die Anzahl der EKG-Ableitungen erhöhen und die Aufzeichnungsdauer verlängern, um detailliertere Ergebnisse zu erhalten. Für die Auswertung ist ebenfalls von Relevanz, ob vorbestehende Veränderungen im Elektrokardiogramm bei unseren Probanden bekannt sind. Hierfür wäre ein Elektrokardiogramm im Nüchternzustand vor und/oder nach dem Alkoholkonsum nötig gewesen. Dies war aufgrund unseres Studiendesigns nicht möglich.

Die mittlere Atemalkoholkonzentration von 0,85 g/kg (Bereich 0-2.94 g/kg) spiegelt eine annähernde Normalverteilung wider. Es bleibt offen, ob die Messung des Alkoholgehaltes über die Blutkonzentration aussagekräftiger als die Atemalkoholkonzentration gewesen wäre; diesbezüglich sind Folgeuntersuchungen nötig. Auch die zirkadianen und Tag-zu-Tag Variabilitäten der durchschnittlichen Atemalkoholkonzentration unterstreichen die Zuverlässigkeit unserer erhobenen Werte (siehe Abbildung 14). Die Limitationen waren, dass sich zum Beispiel im bekanntlich familienfreundlichen Velodrom weniger alkoholisierte Gäste, insbesondere Familien mit Kindern, aufhielten, während wir im Hofbräu Festzelt sowohl zeitlich als auch räumlich teilweise eingeschränkt waren. Auf Grund der Bestimmungen des Eigentümers durften wir bis 14 Uhr im Mittelschiff Probanden rekrutieren, um eine Konkurrenz mit einem Anbieter kostenpflichtiger Alkoholtests zu vermeiden. Ab 14 Uhr konnte die Datenerhebung nur noch in den privaten Reservierungsboxen erfolgen. Außerdem haben wir

in unserem Datensatz auch einen hohen Anteil mit Probanden, die eine Atemalkoholkonzentration von 0 g/kg vorwiesen, was gegebenenfalls ein Faktor für nicht detektierte, Alkohol-assoziierte Herzrhythmusstörungen sein kann.

## **4.2 Auftreten von Herzrhythmusstörungen unter akutem Alkoholkonsum**

Allgemein können wir durch unsere Studie darauf schließen, dass erhöhter Alkoholkonsum mit einem gehäuften Auftreten von Herzrhythmusstörungen korreliert ist. Hierbei ist die Sinustachykardie einer der Haupteffekte. Speziell das Vorhofflimmern können wir in unserem Probanden-Kollektiv mit akutem Alkoholkonsum nicht in Verbindung bringen. Unsere Studie liefert aufgrund ihrer Größe und des Aufbaus unter realen Lebensbedingungen wesentliche Ergebnisse für das unmittelbare Auftreten von Herzrhythmusstörungen unter akutem Alkoholeinfluss. Ausgenommen der Sinustachykardie lassen sich noch immer bei 5,4 % unserer Probanden weitere Arrhythmien feststellen.

### **4.2.1 Sinustachykardie**

In unserer durchgeführten Analyse stellten wir bei 25,9 % (n = 785) der Probanden das Auftreten einer Sinustachykardie fest. Hierbei waren mit 29,9 % (n = 271) mehr Frauen als Männer (24,2 %, n = 514) betroffen (siehe Tabelle 5). Dass Frauen sensibler auf alkoholbedingte Herzfrequenzerhöhungen reagieren, wird durch weitere Publikationen bestätigt<sup>(65)</sup>.

Als weiteres Ergebnis können wir aufzeigen, dass unter akutem Alkoholkonsum die Prävalenz des Auftretens von Sinustachykardien signifikant ansteigt. Auch nach Betrachtung von weiteren Störfaktoren, wie zum Beispiel Rauchen und vorbekannte Herzerkrankungen, bleibt dieser Zusammenhang bestehen. Dass Alkohol einen entscheidenden Einfluss auf die Herzfrequenz ausübt, wurde bereits in vergangenen, sowie aktuellen Studien bestätigt<sup>(66, 67)</sup>. Vor allem die Wirkung auf das Gefäßsystem scheint in diesem Zusammenhang relevant zu sein<sup>(66)</sup>. Erhöhter Alkoholkonsum hat Einfluss auf das autonome Nervensystem, welches eine Herzfrequenzveränderung im Sinne einer Sinustachykardie bewirkt<sup>(14, 68)</sup>. Einzelne Publikationen beschreiben die Wirkung von akutem Alkoholeinfluss auf das autonome Nervensystem durch eine Hemmung des Parasympathikus und einer Aktivierung des Sympathikus<sup>(69, 70)</sup>. Unsere Ergebnisse stützen diese Erkenntnisse, wenngleich wir auf Grund der Gegebenheiten auf dem Münchener Oktoberfest keinen direkten Nachweis hierfür erbringen können. Wir konnten aber in einer separaten Analyse unter experimentellen Bedingungen den akuten Einfluss von Alkohol auf das autonome Nervensystem zeigen.<sup>(67)</sup>

#### 4.2.2 Respiratorische Sinusarrhythmie

Eine weitere Beobachtung in unserer Studie hat ergeben, dass bei Teilnehmern mit einem weniger hohen Atemalkoholwert häufiger eine respiratorische Sinusarrhythmie festgestellt werden konnte. Die respiratorische Sinusarrhythmie trat bei 22,2 % (n = 672) der Probanden auf und wies eine signifikante inverse Assoziation mit der Atemalkoholkonzentration auf ( $p < 0,001$ ). Sie stellt einen Marker für einen ausgewogenen autonomen Tonus und ein Maß für den vagalen Herztonus dar.<sup>(14, 15, 71)</sup> Die bedeutet, dass mit Hilfe der respiratorischen Sinusarrhythmie nichtinvasiv Hinweise auf Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems dargestellt werden können.<sup>(72)</sup> Die Physiologie der respiratorischen Sinusarrhythmie ist aktuell noch nicht ganz sicher geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass der Einfluss mehrerer Systeme eine Rolle spielt, unter anderem Baro- und Chemorezeptoren, der Sinusknoten im Herz, Dehnungsrezeptoren der Lunge sowie zentrale Mustergeneratoren.<sup>(72)</sup> Ein Grund warum es dieses Phänomen überhaupt gibt, könnte sein, dass durch das zeitliche Abstimmten der Lungenventilation und der Lungenperfusion in einem Atemzug der Energieverbrauch durch unnötige Herzschläge während der Expiration und eine ineffektive Ventilation während der Perfusionsflaute unterdrückt werden könnten.<sup>(15)</sup>

Mit unserer Beobachtung können wir darauf zurückschließen, dass die alkoholbedingte Sinustachykardie im Zusammenhang mit einem autonomen Ungleichgewicht steht, welches wiederum die Entstehung von Vorhofflimmern begünstigt.<sup>(73, 74)</sup> Bereits veröffentlichte Untersuchungen zeigten jedoch auch, dass die Auswirkungen des Alkohols bei Alkoholikern oder Gelegenheitstrinkern, auf die respiratorische Sinusarrhythmie oder Sinustachykardie, nach Abstinenz wieder reversibel sein können.<sup>(75, 76)</sup>

Die respiratorische Sinusarrhythmie spiegelt nur teilweise den Einfluss des autonomen Tonus auf die Herzfrequenzvariabilität wider. Es gibt also noch weitere Einflussfaktoren. Die internen Faktoren betreffen die Herzfrequenz, die Atmung, den Blutdruck, die Körpertemperatur, Hormone und den Schlaf-Wach-Rhythmus. Die konstitutionellen Faktoren umfassen das Alter, Geschlecht, Körpergewicht, ethnische Herkunft, Gene und Leistungsfähigkeit. Bei den externen Faktoren handelt es sich um die Körperlage, Nahrungsaufnahme, Genussmittel, physischen Stress und körperliche Aktivität.<sup>(77)</sup>

Die Herzfrequenz korreliert am stärksten mit der Herzfrequenzvariabilität, unabhängig von den anderen Einflussgrößen wie Alter und Geschlecht.<sup>(78)</sup> Mit steigender Herzfrequenz sinkt die Herzfrequenzvariabilität. Das Alter ist jedoch zusammen mit der Herzfrequenz der Haupteinflussfaktor für die Herzfrequenzvariabilität. Mit steigendem Alter sinkt auch die Herzfrequenzvariabilität, was mit dem Verlust der Schrittmacherzellen zusammenhängt.<sup>(79)</sup> Die Amplitude der Herzfrequenzvariabilität nimmt pro zehn Lebensjahre etwa 10 Prozent ab.<sup>(80)</sup> Es wurde auch gezeigt, dass die Senkung der Herzfrequenzvariabilität mit dem Alter

nicht im Zusammenhang mit dem vagalen Tonus, sondern mit den autonomen vasomotorischen und thermoregulatorischen Prozessen zusammenhängt.<sup>(81)</sup>

Die Unterschiede der Herzfrequenzvariabilität hinsichtlich des Geschlechts verschwinden ab einem Alter von etwa 50 Jahren.<sup>(82)</sup> Davor ist die Herzfrequenzvariabilität bei Frauen auf Grund der relativen parasymphatischen Dominanz höher als bei Männern des gleichen Alters. Dieses Phänomen kann teilweise erklären, warum Frauen einen besseren Schutz vor Herzrhythmusstörungen und kardiovaskulären Erkrankungen haben.<sup>(83)</sup> Aus unseren Ergebnissen lässt sich dieser Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden ebenfalls darstellen: die respiratorische Sinusarrhythmie tritt bei insgesamt 672 Probanden auf, davon sind 509 Männer und 163 Frauen betroffen.

Das Körpergewicht spielt insofern eine Rolle, dass es in egal welchem Bereich jenseits des Normalen (Unter- oder Übergewicht) zu einem autonomen Ungleichgewicht führt, welches jedoch bei Gewichtsregulation wieder reversibel sein kann.<sup>(84-87)</sup>

Passives und aktives Rauchen senkt ebenfalls die Herzfrequenzvariabilität.<sup>(78, 88)</sup>

Eine Studie von 2009 belegte bereits, dass Alkoholkonsum die Herzfrequenzvariabilität senkt. Vor allem akute Alkoholintoxikation führt dazu, dass die Herzfrequenzvariabilität sehr stark und unausgewogen gesenkt wird. Die Stärke korreliert mit der Menge des konsumierten Alkoholgehalts.<sup>(89)</sup> Es wurde zudem gezeigt, dass die maximale Auswirkung auf den autonomen Tonus erst nach 24 Stunden eintritt. Diesen Zeitraum konnten wir in unserer Studie nicht miterfassen auf Grund der zeitlichen Beschränkung des Elektrokardiogrammes von 30 Sekunden und des fehlenden Follow-Ups. Für zukünftige Studien wäre deshalb ein 24 Stunden Elektrokardiogramm aussagekräftiger in Bezug auf zeitlich versetzte Veränderungen im Elektrokardiogramm. Allerdings wurden in der oben genannten Studie nur Probanden mit einem Alkoholspiegel von 2,1-5,2 g/kg betrachtet und somit die Auswirkung auf die Herzfrequenzvariabilität bei leichter alkoholisierten Personen nicht miterfasst, wodurch die Aussagekraft dieser Untersuchung kritisch zu hinterfragen ist.<sup>(89)</sup> Ebenso ist dieses Ergebnis nicht unmittelbar mit den Ergebnissen unserer Untersuchung zu vergleichen, da lediglich bei 2,6 % (n=78) unserer Probanden ein Atemalkoholwert von  $\geq 2$  g/kg gemessen wurde. Es wurde auch gezeigt, dass sowohl bei Personen mit bekannter Alkoholkonsumstörung als auch bei Personen mit normalem Trinkverhalten eine Senkung der Herzfrequenzvariabilität auftritt. Diese erholte sich bei Personen mit gestörtem Trinkverhalten wieder erst nach vier Monaten Abstinenz.<sup>(90)</sup>

Weitere Untersuchungen sind notwendig, um komplexere Messungen des autonomen Tonus in Bezug auf den Alkoholkonsum darzulegen. Es gibt bereits nachfolgende Publikationen, die über bestimmte Messverfahren des Elektrokardiogrammes gezielt Reaktionen des Parasympathikus und Sympathikus auf Alkoholkonsum ausgewertet haben.<sup>(67)</sup> Die neuen

Marker sind zum einen die Dezelerationskapazität und zum anderen die periodische Repolarisationsdynamik. Die Dezelerationskapazität misst die Herzfrequenzvariabilität, also die parasympathische Aktivität des autonomen Nervensystems auf das Herz und ist zusätzlich ein Prädiktor für die Mortalität nach einem Myokardinfarkt.<sup>(91)</sup> Die periodische Repolarisationsdynamik misst die Dynamik der T-Welle im Elektrokardiogramm, also die Phase der Erholung am Ende der Herzmuskelkontraktion, welche maßgeblich von sympathischen Nervenfasern gesteuert wird. Diese Dynamik kann allerdings nur mit einem Hochfrequenz-Elektrokardiogramm ausgewertet werden und kann somit in unserer Untersuchung weder bestätigt noch widerlegt werden. In neuen Studien konnte eine Korrelation zwischen einer erhöhten periodischen Repolarisationsdynamik bei herzinsuffizienten Patienten und einem vermehrten Auftreten von ventrikulären Arrhythmien und dem plötzlichen Herztod festgestellt werden.<sup>(92)</sup> Unter Berücksichtigung dieser neuen Erkenntnisse konnten Brunner et. al aufzeigen, dass unter Alkoholeinfluss die Aktivität des Sympathikus gesteigert und des Parasympathikus gesenkt wurde.<sup>(67)</sup> Ein solches Ungleichgewicht könnte die Grundlage für die Ausbildung von Herzrhythmusstörungen nach akutem Alkoholkonsum sein.<sup>(67, 93)</sup>

Zusammenfassend gibt es auf dem Gebiet wenig Vergleichsliteratur, in der mehr auf die respiratorische Sinusarrhythmie und die Auswirkungen von Alkohol eingegangen wird. Es werden noch weiterführende Studien benötigt, um tiefergehendes Wissen darüber zu erlangen. In unserer Studie konnten wir jedoch einen signifikanten inversen Zusammenhang zwischen dem Atemalkoholgehalt und der respiratorischen Sinusarrhythmie nachweisen.

### 4.2.3 Vorhofflimmern

In unserer Studie konnten wir die Theorie des Holiday Heart Syndroms, wonach akuter Alkoholkonsum zu vermehrtem Auftreten von Vorhofflimmern führt, nicht unmittelbar bestätigen<sup>(5)</sup>. Insgesamt können wir bei nur 25 Probanden (0,8 %) ein Vorhofflimmern feststellen. Das Holiday Heart Syndrome besagt, dass bei kardiologisch nicht vorerkrankten Personen unter akutem Alkoholkonsum vermehrt Vorhofflimmern auftritt und nach Alkoholkarenz wieder verschwinden kann; diese Theorie wird ebenfalls durch weitere Studien bestätigt<sup>(94, 95)</sup>. Zudem wurde beschrieben, dass eine Alkoholabstinenz eine sekundäre Prävention für Vorhofflimmern sein kann<sup>(96)</sup>. In einer anderen Studie wurde hingegen beschrieben, dass ein mediterranes Trinkverhalten (geringer bis mäßiger Rotweinkonsum) bei Personen mit hohem kardiovaskulärem Risiko kein erhöhtes Auftreten von Vorhofflimmern aufweist<sup>(97)</sup>. Eine weitere Untersuchung ergab, dass moderates Trinkverhalten (1 - 4 Getränke pro Tag) bei kardiovaskulär nicht vorerkrankten Probanden sogar das Risiko für Herzinsuffizienz und koronaren Herzerkrankungen senkt und das Auftreten von Vorhofflimmern nicht erhöht<sup>(98, 99)</sup>. Andere Studie belegten hingegen, dass

sowohl bei Männern als auch bei Frauen bei extremen Alkoholkonsum das Risiko des Auftretens von Vorhofflimmern deutlich ansteigen kann<sup>(100, 101)</sup>.

Tatsächlich hätte bei einer längeren EKG-Aufzeichnung oder bei mehreren Ableitungen das Vorhofflimmern möglicherweise besser erkannt werden können. Wir können zudem bei den Probanden mit aufgetretenem Vorhofflimmern nicht eindeutig sagen, ob dieses Vorhofflimmern bereits vor dem Alkoholkonsum bestand oder tatsächlich durch den akuten Alkoholkonsum hervorgerufen wurde. Zur Überprüfung hätte eine EKG-Aufzeichnung vor und nach dem Konsum von Alkohol erstellt werden sollen. Außerdem wurde in Studien festgestellt, dass das Vorhofflimmern nach akutem Alkoholkonsum oft erst 12-36 Stunden danach auftritt.<sup>(102)</sup> Dies ist für weiterführende Studien ebenfalls relevant.

Entgegen der bestehenden Studienlage konnte in unserer Studie kein Einfluss von akutem Alkoholkonsum auf das erhöhte Auftreten von Vorhofflimmern festgestellt werden. Bei Patienten mit bereits bestehendem paroxysmalem Vorhofflimmern ist es jedoch empfehlenswert, eine ausführliche Anamnese des Alkoholkonsums zu erheben und vor einer medikamentösen Therapie zunächst eine Abstinenz von Alkohol zu verordnen<sup>(103)</sup>. Diese Empfehlung wird durch eine Umfrage von 1295 Personen mit symptomatischem Vorhofflimmern bekräftigt: hier wurde von 957 Personen über verschiedene Trigger für das Auftreten von Vorhofflimmern berichtet. Für 35 % der Befragten war Alkohol der Auslöser für das Vorhofflimmern.<sup>(104)</sup>

### **4.3 Wechselbeziehung zwischen Herzrhythmusstörungen und Nikotin**

In unserer Studie hat sich gezeigt, dass Raucher signifikant mehr Alkohol trinken als Nichtraucher (siehe Abbildung 15). In anderen Untersuchungen wird ebenfalls bestätigt, dass Nikotinabusus und chronischer Alkoholkonsum oft gemeinsam auftritt.<sup>(105)</sup> Es wird beschrieben, dass bis zu 80 % der Alkoholabhängigen zusätzlich Raucher sind, sowie eine stärkere Nikotinabhängigkeit vorliegt, wenn bei einer Person eine Alkoholabhängigkeit besteht<sup>(106)</sup>. Es gibt zudem bereits Studien, dass Rauchen das Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern deutlich erhöht<sup>(107, 108)</sup>.

### **4.4 Schlussfolgerung und Ausblick**

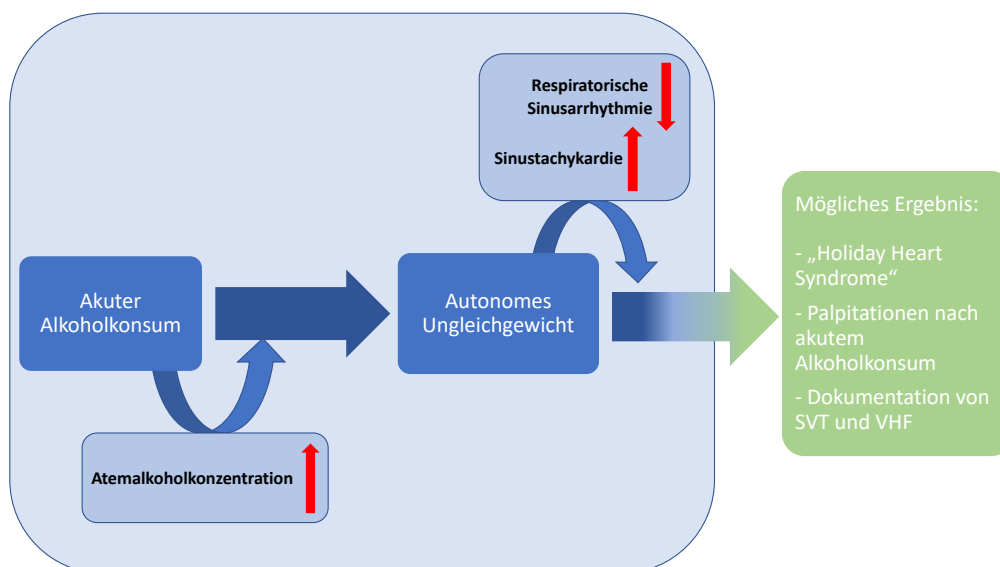
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir eine umfangreiche prospektive Analyse des akuten Alkoholkonsums bei Elektrokardiogramm-bewerteten Herzrhythmusstörungen durchführen konnten. Damit berichten wir von einer guten technischen Machbarkeit des



Elektrokardiogramm-Screenings auch unter lebhaften Bedingungen, wie auf dem Münchner Oktoberfest.

Eine der Stärken unserer Studie ist der große Datensatz mit über 3000 Probanden, den wir innerhalb kurzer Zeit erstellen konnten. Dies unterstreicht die Aussagekraft unserer Untersuchungsergebnisse. Daneben zählt zu den Schwächen der Untersuchung die tatsächlich nur eingeschränkte Verfügbarkeit von Kovariablen sowie das Querschnittsdesign zu einem Zeitpunkt ohne Vor- oder Nachverfolgung der Teilnehmer.

Akuter Alkoholkonsum war mit einer Sinustachykardie verbunden, sowie mit einer Abnahme der respiratorischen Sinusarrhythmie. Die Analyse der respiratorischen Sinusarrhythmie als Maß für den autonomen Tonus deutet darauf hin, dass akuter Alkoholkonsum ein autonomes Ungleichgewicht bewirkt. Abschließend kann festgehalten werden, dass akuter Alkoholkonsum insgesamt zu einer erhöhten Arrhythmie-Prävalenz führt, wobei die Sinustachykardie der unmittelbare Haupteffekt ist. Andere Studien belegen außerdem, dass der protektive Faktor des geringen Alkoholkonsums gegen ischämische Herzerkrankungen durch akuten Alkoholkonsum, bzw. durch kurzzeitigen, exzessiven Alkoholkonsum reversibel gemacht wird.<sup>(109-111)</sup> Somit lässt sich insgesamt belegen, dass ein erhöhter Alkoholkonsum schädliche Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System hat.



**Abbildung 20: Schlussfolgerung der MunichBREW-Studie.** Die Abbildung fasst die Untersuchungsabläufe und -ergebnisse in dem blau hinterlegten Fenster zusammen. Diese Ergebnisse beeinflussen die generierte Hypothese zur Pathophysiologie des "Holiday Heart Syndroms", die in dem grün hinterlegten Fenster dargestellt ist. Wichtig ist, dass zusätzliche Forschungsarbeiten erforderlich sind, um diese Hypothese zu untermauern.

Abbildung in Anlehnung an (61).

Es sind noch weitere Untersuchungen nötig, um die These des „Holiday Heart Syndroms“ zu bestätigen, dass ein autonomes Ungleichgewicht den Zusammenhang zwischen Sinustachykardie und dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern darstellt. Es bleibt also weiterhin offen, ob die festgestellten Arrhythmien wahre Vorkommnisse unter Alkohol darstellen und ob das Vorhofflimmern bei Nachbeobachtungen häufiger auftreten würde. Außerdem sollte geklärt werden, ob die respiratorische Sinusarrhythmie eine geeignete Maßnahme zur Beurteilung des Spektrums der Herzfrequenz-Variabilität ist.<sup>(112)</sup>

Eine weitere Studie ist bereits in Aussicht. Hierbei sollen in einem kleineren Umfang Probanden ausgewählt werden, die ein tragbares Elektrokardiogramm-Gerät mit mehr Ableitungen angelegt bekommen, um eine längere Aufzeichnung während und nach akutem Alkoholkonsum auswerten zu können. Es sollten zudem mehr ältere Menschen mit höherem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen werden als in unserem Patientenkollektiv.

Als zusätzliche Möglichkeit zur Durchführung einer groß angelegten Studie könnte beispielsweise ein Musik-Festival wie zum Beispiel das Coachella Festival<sup>(113)</sup> oder Tomorrowland<sup>(114)</sup> dienen, bei welchem eine Vielzahl von Alkoholsorten in kurzer Zeit in großen Mengen konsumiert werden.<sup>(115)</sup>

## Literaturverzeichnis

1. Organization WH. Global Status Report on Alcohol and Health 2018: World Health Organization; 2019.
2. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Review*. 2010;29(4):437-45.
3. Shield KD, Parry C, Rehm J. Chronic Diseases and Conditions Related to Alcohol Use. *Alcohol Research : Current Reviews*. 2014;35(2):155-71.
4. Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Addiction (Abingdon, England)*. 2012;107(7):1246-60.
5. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C, Jr., Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J*. 1978;95(5):555-62.
6. Krishnamoorthy S, Lip GY, Lane DA. 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):851-6 e3.
7. Mandyam MC, Vedantham V, Scheinman MM, Tseng ZH, Badhwar N, Lee BK, et al. Alcohol and vagal tone as triggers for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):364-8.
8. Johansson C, Lind MM, Eriksson M, Wennberg M, Andersson J, Johansson L. Alcohol consumption and risk of incident atrial fibrillation: A population-based cohort study. *Eur J Intern Med*. 2020;76:50-7.
9. Guzzo-Merello G, Dominguez F, González-López E, Cobo-Marcos M, Gomez-Bueno M, Fernandez-Lozano I, et al. Malignant ventricular arrhythmias in alcoholic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2015;199:99-105.
10. Lima G, Cardoso E, Fiscus G. Presumed Alcohol-Induced Ventricular Tachycardia Storm: A Case Report. *Cureus*. 2020;12(5):e8097.
11. Cohen EJ, Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol use and supraventricular arrhythmia. *Am J Cardiol*. 1988;62(13):971-3.
12. van Stigt AH, Overduin RJ, Staats LC, Loen V, van der Heyden MA. A Heart too Drunk to Drive; AV Block following Acute Alcohol Intoxication. *Chin J Physiol*. 2016;59(1):1-8.
13. Schmid B. Oktoberfest 2015 vom 19. September – 04. Oktober; Schlussbericht: Referat für Arbeit und Wirtschaft 2016 [Available from: [https://www.ris-muenchen.de/RII/RII/ris\\_sitzung\\_detail.jsp?risid=3837030](https://www.ris-muenchen.de/RII/RII/ris_sitzung_detail.jsp?risid=3837030)].
14. Spaak J, Merlocco AC, Soleas GJ, Tomlinson G, Morris BL, Picton P, 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):H605-12.
15. Yasuma F, Hayano J. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest*. 2004;125(2):683-90.
16. Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, et al. Alcohol and incident atrial fibrillation – A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2017;246:46-52.
17. Gilman JM, Ramchandani VA, Davis MB, Bjork JM, Hommer DW. Why we like to drink: a functional magnetic resonance imaging study of the rewarding and anxiolytic effects of alcohol. *J Neurosci*. 2008;28(18):4583-91.

18. Vonghia L, Leggio L, Ferrulli A, Bertini M, Gasbarrini G, Addolorato G, et al. Acute alcohol intoxication. *Eur J Intern Med.* 2008;19(8):561-7.
19. Yost DA. Acute care for alcohol intoxication. Be prepared to consider clinical dilemmas. *Postgrad Med.* 2002;112(6):14-6, 21-2, 5-6.
20. O'Connor PG, Schottenfeld RS. Patients with alcohol problems. *N Engl J Med.* 1998;338(9):592-602.
21. Maisch B. Alkohol und Herz – eine unendliche Geschichte der Wechselbeziehung zur ältesten Droge der Welt. *Herz.* 2016;41(6):459-61.
22. Schmidt G. Alkohollexikon 2000 [updated 03.11.2017. Available from: [https://www.alkohol-lexikon.de/ALCOHOL/AL\\_GE/geschichte.shtml](https://www.alkohol-lexikon.de/ALCOHOL/AL_GE/geschichte.shtml).
23. Forouzanfar MH et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1659-724.
24. Amy P, Janni L, Sarah L, Samantha C, Matthew H, Jürgen R, et al. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction.* 10.05.2018;0(0).
25. Shield KR, M.; Rehm, J. Public health successes and missed opportunities. Trends in alcohol consumption and attributable mortality in the WHO European Region, 1990–2014. 2016. 23.07.2018. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0004/322186/Web-appendices-public-health-successes-missed-opportunities.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/322186/Web-appendices-public-health-successes-missed-opportunities.pdf?ua=1).
26. Gmel G, Shield K, Rehm J, Rylett M, Kinjo A. Alcohol consumption. In: Poznyak V, Rekke D, editors. *Global status report on alcohol and health 2018: Executive summary.* Genf: World Health Organization; 2018. p. 38-58.
27. Progress report on implementation of the European Action Plan to Reduce the Harmful Use of Alcohol [Internet]. WHO Regional Office for Europe. 2017 [cited 23.07.2018]. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0017/344051/67wd08e\\_ProgressReports\\_170637.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0017/344051/67wd08e_ProgressReports_170637.pdf).
28. Molina PE, Gardner JD, Souza-Smith FM, Whitaker AM. Alcohol abuse: critical pathophysiological processes and contribution to disease burden. *Physiology (Bethesda).* 2014;29(3):203-15.
29. Edwards G, Gross MM. Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. *Br Med J.* 1976;1(6017):1058-61.
30. Stockwell T. The alcohol dependence syndrome: a legacy of continuing clinical and scientific importance. *Addiction.* 2015;110 Suppl 2:8-11.
31. Organization WH, Unit WHOMoSA. *Global Status Report on Alcohol and Health, 2014:* World Health Organization; 2014.
32. Irving HM, Samokhvalov AV, Rehm J. Alcohol as a Risk Factor for Pancreatitis. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Jop.* 2009;10(4):387-92.
33. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol.* 2012;47(3):204-12.
34. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d671.
35. Rehm J, Shield KD, Roerecke M, Gmel G. Modelling the impact of alcohol consumption on cardiovascular disease mortality for comparative risk assessments: an overview. *BMC Public Health.* 2016;16:363.

36. Horacek T. Der EKG-Trainer : [ein Selbstlernkurs zur sicheren EKG-Befundung ; mit EKG-Lineal] ; 259 EKG-Einzeldarstellungen: Thieme; 2013.
37. Holter NJ. New Method for Heart Studies. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 1998;3(4):381-7.
38. Gertsch M. Das EKG Auf einen Blick und im Detail: Springer; 2008.
39. WALB-SANIMEDT. Herzerregung [updated 18.04.2018. Available from: <http://www.walb-sanimedt.de/gesundheit/eigendiagnostik-therapie-medizintechnik/aed.html>.
40. Schmidt RF. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie: Springer; 2005.
41. Trappe HJ, Schuster HP. EKG-Kurs für Isabel : [mit EKG-Lineal und Online-Lernprogramm mit 100 EKGs]: Thieme; 2013.
42. Classen M, Böhm M, Diehl V, Kochsiek K. Innere Medizin: 1200 Tabellen, 200 Kasuistiken, 450 Zusammenfassungen, 180 Praxisfragen: Elsevier, Urban & Fischer; 2009.
43. Erdmann E. Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße: Springer Berlin Heidelberg; 2011.
44. Piper W. Innere Medizin: Springer Berlin Heidelberg; 2012.
45. Thornton JR. Atrial Fibrillation In Healthy Non-Alcoholic People After An Alcoholic Binge. *The Lancet*. 1984;324(8410):1013-5.
46. Koskinen P, Kupari M, Leinonen H, Luomanmaki K. Alcohol and new onset atrial fibrillation: a case-control study of a current series. *Br Heart J*. 1987;57(5):468-73.
47. Djousse L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol*. 2004;93(6):710-3.
48. Aasebo W, Erikssen J, Jonsbu J, Stavem K. ECG changes in patients with acute ethanol intoxication. *Scand Cardiovasc J*. 2007;41(2):79-84.
49. Cardy MA, Donnerstein RL, Kelly LF, Bittner NH, Palombo GM, Goldberg SJ. Acute effects of ethanol ingestion on signal-averaged electrocardiograms. *The American Journal of Cardiology*. 1996;77(15):1356-7.
50. Uyarel H, Ozdol C, Karabulut A, Okmen E, Cam N. Acute alcohol intake and P-wave dispersion in healthy men. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2005;5(4):289-93.
51. Raheja H, Namana V, Chopra K, Sinha A, Gupta SS, Kamholz S, et al. Electrocardiogram Changes with Acute Alcohol Intoxication: A Systematic Review. *Open Cardiovasc Med J*. 2018;12:1-6.
52. Priest RG, Binns JK, Kitchin AH. Electrocardiogram in alcoholism and accompanying physical disease. *Br Med J*. 1966;1(5501):1453-5.
53. Evans W. The Electrocardiogram Of Alcoholic Cardiomyopathy. *British Heart Journal*. 1959;21(4):445-56.
54. KGaA DgSAC. Dräger Alcotest® 7510. 2016.
55. GmbH PM. Cardio Secur 2018 [Available from: <https://www.cardiosecur.com/de/produkt/wie-es-funktioniert/>].
56. GmbH PM. Cardio Secur Active Smartphone and Cable. 2018.
57. AB ZMS. Zenikor EKG Produktinformationen 2018 [Available from: [https://zenicor.de/?wpfb\\_dl=121](https://zenicor.de/?wpfb_dl=121)].
58. AB ZMS. Zenicor 2018.
59. Inc. A. Kardia Mobile von AliveCor Gebrauchsanweisung. 2017.

60. PMS-Instruments. AliveCor Kardia ECG 2018 [18.04.2018]. Available from: <https://www.pmsinstruments.co.uk/acatalog/AliveCor-ECG-Monitor.html>.
61. Brunner S, Herbel R, Drobesh C, Peters A, Massberg S, Kaab S, et al. Alcohol consumption, sinus tachycardia, and cardiac arrhythmias at the Munich Oktoberfest: results from the Munich Beer Related Electrocardiogram Workup Study (MunichBREW). *European heart journal*. 2017;38(27):2100-6.
62. Tu SJ, Gallagher C, Elliott AD, Linz D, Pitman BM, Hendriks JML, et al. Risk Thresholds for Total and Beverage-Specific Alcohol Consumption and Incident Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(12):1561-9.
63. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(2).
64. Wiesn-Wirtschaft - Das Oktoberfest als Wirtschaftsfaktor [press release]. Landeshauptstadt München, Referat für Arbeit und Wirtschaft 2022.
65. Cofresí RU, Bartholow BD, Fromme K. Female drinkers are more sensitive than male drinkers to alcohol-induced heart rate increase. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2020;28(5):540-52.
66. Iwase S, Matsukawa T, Ishihara S, Tanaka A, Tanabe K, Danbara A, et al. Effect of oral ethanol intake on muscle sympathetic nerve activity and cardiovascular functions in humans. *J Auton Nerv Syst*. 1995;54(3):206-14.
67. Brunner S, Winter R, Werzer C, von Stülpnagel L, Clasen I, Hameder A, et al. Impact of acute ethanol intake on cardiac autonomic regulation. *Sci Rep*. 2021;11(1):13255.
68. Spaak J, Tomlinson G, McGowan CL, Soleas GJ, Morris BL, Picton P, et al. Dose-related effects of red wine and alcohol on heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(6):H2226-31.
69. Sagawa Y, Kondo H, Matsubuchi N, Takemura T, Kanayama H, Kaneko Y, et al. Alcohol has a dose-related effect on parasympathetic nerve activity during sleep. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35(11):2093-100.
70. Reed SF, Porges SW, Newlin DB. 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):484-92.
71. Grossman P, Taylor EW. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol*. 2007;74(2):263-85.
72. Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS. Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology*. 1993;30(2):183-96.
73. Buckman JF, Eddie D, Vaschillo EG, Vaschillo B, Garcia A, Bates ME. Immediate and Complex Cardiovascular Adaptation to an Acute Alcohol Dose. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39(12):2334-44.
74. Romanowicz M, Schmidt JE, Bostwick JM, Mrazek DA, Karpyak VM. Changes in heart rate variability associated with acute alcohol consumption: current knowledge and implications for practice and research. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35(6):1092-105.
75. Hirsch JA, Bishop B, York JL. Recovery of respiratory sinus arrhythmia in detoxified alcoholic subjects. *J Appl Physiol (1985)*. 1993;74(4):1816-23.
76. Tan ET, Johnson RH, Lambie DG, Whiteside EA. Alcoholic vagal neuropathy: recovery following prolonged abstinence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(12):1335-7.
77. Horn A. Diagnostik der Herzfrequenzvariabilität in der Sportmedizin 2004.

78. Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(6):1539-46.
79. Huonker M, Schmidt-Trucksäss A, Heiss HW, Keul J. [Effects of physical training and age-induced structural and functional changes in cardiovascular system and skeletal muscles]. *Z Gerontol Geriatr.* 2002;35(2):151-6.
80. Hrushesky WJ, Fader D, Schmitt O, Gilbertsen V. The respiratory sinus arrhythmia: a measure of cardiac age. *Science.* 1984;224(4652):1001-4.
81. Jennings JR, Mack ME. Does aging differentially reduce heart rate variability related to respiration? *Exp Aging Res.* 1984;10(1):19-23.
82. Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol.* 1999;277(6):H2233-9.
83. Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, Van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *European heart journal.* 1998;19(9):1334-41.
84. Peyser D, Scolnick B, Hildebrandt T, Taylor JA. Heart rate variability as a biomarker for anorexia nervosa: A review. *Eur Eat Disord Rev.* 2021;29(1):20-31.
85. Casu M, Patrone V, Gianelli MV, Marchegiani A, Ragni G, Murialdo G, et al. Spectral analysis of R-R interval variability by short-term recording in anorexia nervosa. *Eat Weight Disord.* 2002;7(3):239-43.
86. Karason K, Mølgaard H, Wikstrand J, Sjöström L. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol.* 1999;83(8):1242-7.
87. Laederach-Hofmann K, Mussgay L, Rüdell H. Autonomic cardiovascular regulation in obesity. *J Endocrinol.* 2000;164(1):59-66.
88. Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of active and passive tobacco cigarette smoking on heart rate variability. *Int J Cardiol.* 2013;163(2):109-15.
89. Sүfke S, Fiedler S, Djonlagıç H, Kibbel T. [Continuous analysis of heart rate variability for examination of cardiac autonomic nervous system after alcohol intoxication]. *Med Klin (Munich).* 2009;104(7):511-9.
90. Ralevski E, Petrakis I, Altemus M. Heart rate variability in alcohol use: A review. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;176:83-92.
91. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet.* 2006;367(9523):1674-81.
92. Rizas KD, McNitt S, Hamm W, Massberg S, Käab S, Zareba W, et al. Prediction of sudden and non-sudden cardiac death in post-infarction patients with reduced left ventricular ejection fraction by periodic repolarization dynamics: MADIT-II substudy. *European heart journal.* 2017;38(27):2110-8.
93. Voskoboinik A, McDonald C, Chieng D, O'Brien J, Gutman S, Ngu P, et al. Acute electrical, autonomic and structural effects of binge drinking: Insights into the 'holiday heart syndrome'. *Int J Cardiol.* 2021;331:100-5.
94. Tonelo D, Providência R, Gonçalves L. Holiday heart syndrome revisited after 34 years. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(2):183-9.
95. Menz V, Grimm W, Hoffmann J, Maisch B. Alcohol and rhythm disturbance: the holiday heart syndrome. *Herz.* 1996;21(4):227-31.
96. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, et al. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;382(1):20-8.

97. Bazal P, Gea A, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Asensio EM, Muñoz-Bravo C, et al. Mediterranean alcohol-drinking pattern, low to moderate alcohol intake and risk of atrial fibrillation in the PREDIMED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29(7):676-83.
98. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bonaccio M, Rago L, De Curtis A, Persichillo M, et al. Moderate Alcohol Consumption Is Associated With Lower Risk for Heart Failure But Not Atrial Fibrillation. *JACC Heart Fail.* 2017;5(11):837-44.
99. O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison...or the remedy. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(3):382-93.
100. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, Moorthy MV, Buring JE, Albert CM. Alcohol consumption and risk of incident atrial fibrillation in women. *Jama.* 2008;300(21):2489-96.
101. Gémes K, Malmo V, Laugsand LE, Loennechen JP, Ellekjaer H, László KD, et al. Does Moderate Drinking Increase the Risk of Atrial Fibrillation? The Norwegian HUNT (Nord-Trøndelag Health) Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10).
102. Rich EC, Siebold C, Champion B. Alcohol-related acute atrial fibrillation. A case-control study and review of 40 patients. *Arch Intern Med.* 1985;145(5):830-3.
103. Fanous Y, Dorian P. Lifestyle modification for the management of atrial fibrillation. *Cmaj.* 2020;192(46):E1469.
104. Groh CA, Faulkner M, Getabecha S, Taffe V, Nah G, Sigona K, et al. Patient-reported triggers of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2019;16(7):996-1002.
105. Littleton J, Barron S, Prendergast M, Nixon SJ. Smoking kills (alcoholics)! shouldn't we do something about it? *Alcohol Alcohol.* 2007;42(3):167-73.
106. Romberger DJ, Grant K. Alcohol consumption and smoking status: the role of smoking cessation. *Biomed Pharmacother.* 2004;58(2):77-83.
107. Heeringa J, Kors JA, Hofman A, van Rooij FJ, Witteman JC. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Am Heart J.* 2008;156(6):1163-9.
108. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm.* 2011;8(8):1160-6.
109. Day E, Rudd JHF. Alcohol use disorders and the heart. *Addiction.* 2019;114(9):1670-8.
110. Goel S, Sharma A, Garg A. Effect of Alcohol Consumption on Cardiovascular Health. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(4):19.
111. Krenz M, Korthuis RJ. Moderate ethanol ingestion and cardiovascular protection: from epidemiologic associations to cellular mechanisms. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52(1):93-104.
112. Sinner MF, Brunner S. Arrhythmias at the Munich Oktoberfest: ECG under the influence? *European heart journal.* 2017;38(35):2641-3.
113. Goldenvoice. Coachella. 2023.
114. Tomorrowland. Tomorrowland. 2023.
115. Feltmann K, Elgán TH, Gripenberg J. High levels of alcohol intoxication and strong support for restrictive alcohol policies among music festival visitors. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2019;14(1):15.



## Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei den zahlreichen Teilnehmer/innen unserer Studie auf dem Oktoberfest 2015 bedanken. Ohne deren bereitwillige Zustimmung hätten wir nie so einen großen Datensatz für unsere Ergebnisse erreichen können.

Außerdem geht ein Dank an das staatliche Hofbräuhaus und dessen Direktor Dr. Michael Möller. Mit der Erlaubnis unsere Untersuchungen in seinem Zelt durchzuführen, gelangten wir erst an die große Anzahl von möglichen Probanden für unsere Studie.

Meinen beiden Doktorvätern, Moritz Sinner und Stefan Brunner gilt ebenfalls mein aufrichtiger Dank. Ihre fachliche Kompetenz, ihre Geduld und ihr Engagement waren für mich eine große Unterstützung. Durch Ihre Anleitung, Motivation und wertvollen Ratschläge konnte ich meine Arbeit stets vorantreiben.

Ein besonderer Dank gebührt auch meiner Co-Doktorandin Cathrine Drobesh. Gemeinsam haben wir intensiv zusammengearbeitet und unsere empirischen Daten auf dem Oktoberfest erhoben. Ihre Unterstützung und Zusammenarbeit haben wesentlich dazu beigetragen, dass diese Arbeit zu dem geworden ist, was sie heute ist.

Einen weiteren Teil meines Erfolgs verdanke ich meinem Lebensgefährten Robert Bumb. Deine Liebe, Unterstützung und das Verständnis für die manchmal zeitaufwendigen Phasen meiner Arbeit haben mir Kraft gegeben und mich motiviert, immer mein Bestes zu geben und dran zu bleiben.

Schlussendlich möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern bedanken. Eure bedingungslose moralische Unterstützung und euer stetiger Glaube an mich haben mir die nötige Zuversicht gegeben, um dieses Projekt zu meistern und abzuschließen. Eure Ermutigung hat mich durch Höhen und Tiefen getragen, dafür ich bin euch unendlich dankbar.

Diese Arbeit wäre ohne die Unterstützung dieser Menschen nicht möglich gewesen. Euer Beitrag hat meine akademische Reise bereichert. Von Herzen danke ich euch allen für eure Beiträge, die dazu geführt haben, dass ich meine Doktorarbeit erfolgreich abschließen konnte.

## Eidesstattliche Versicherung

Herbel, Rebecca-Laura

–

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

### **Bedeutung von Alkoholkonsum für das Auftreten von kardialen Arrhythmien im Rahmen der Munich-BREW Studie (Munich Beer Related ECG Workup Study)**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Teile der Daten aus der Dissertation sind in die Publikation Brunner S et. al (Alcohol consumption, sinus tachycardia, and cardiac arrhythmias at the Munich Oktoberfest: results from the Munich Beer Related Electrocardiogram Workup Study (MunichBREW) European heart journal. 2017;38(27):2100-6) eingeflossen. Hierbei wurde explizit darauf hingewiesen, dass dieses Paper Teil dieser Dissertation ist.

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, 12.01.2024

Ort, Datum

Rebecca-Laura Herbel

Unterschrift Doktorandin