

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Steffen Massberg

***Quantitative EKG-Veränderungen unter akutem Alkoholkonsum:  
Ergebnisse im Rahmen der  
Munich Beer Related Electrocardiogram Workup Study II  
(MUNICH BREW II)***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christina Maria Krewitz, geb. Werzer

aus

Sankt Veit an der Glan

Jahr

2024

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Moritz Sinner, MPH

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christopher Reithmann  
Prof. Dr. Thomas Gilg  
Prof. Dr. Gabriele Koller

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. Stefan Brunner

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 08.02.2024

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>Zusammenfassung: .....</b>	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>9</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>10</b>
1.1 Alkohol – Volksdroge Nummer 1 .....	11
1.1.1 Risikotypen .....	11
1.1.2 Auswirkung des Alkohols auf den Gesamtorganismus.....	12
1.1.3 Speziell kardiale Auswirkungen .....	12
1.2 Holiday Heart Syndrom.....	16
1.2.1 Definition .....	16
1.2.2 Geschichte .....	16
1.2.3 Epidemiologie .....	17
1.3 Elektrokardiografische Grundlagen .....	17
1.3.1 Herzfrequenz .....	18
1.3.2 Extrasystolen .....	19
1.3.3 Herzfrequenzvariabilität (HRV) .....	21
1.3.4 Zeitbasierte Analyse .....	22
<b>2. Fragestellung .....</b>	<b>24</b>
<b>3. Methoden .....</b>	<b>25</b>
3.1 Studiendesign .....	25
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	25
3.3 Studienablauf.....	26
3.3.1 Fragebögen .....	27
3.3.2 Dokumentation während der Studie .....	29
3.3.3 Alkoholmessung .....	30
3.3.4 Langzeit-EKG .....	30
3.3.5 EKG-Auswertung .....	30
3.3.6 Berechnung Alkoholkonsum .....	34
3.4 Festlegen der Auswertungszeiträume .....	35
3.5 Statistik .....	36
3.5.1 Daten-/Textverarbeitung .....	37
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>38</b>
4.1 Studienkohorte.....	38
4.1.1 Ein- und Ausschluss .....	38

4.1.2	Basis-Charakteristika .....	38
4.1.3	Vorerkrankungen und Dauermedikation .....	40
4.2	Auswertung Alkoholkonsum .....	41
4.2.1	7 Day Recall .....	41
4.2.2	Auswertung Alkoholkonsum an Studientag .....	42
4.2.3	Atemalkoholkonzentration (AAK).....	44
4.3	Elektrokardiografische Auswertung .....	46
4.3.1	Einzelne Rhythmusereignisse .....	46
4.3.2	Verlauf der EKG-Parameter über die ersten 5 Stunden .....	47
4.3.3	Verlauf der EKG-Parameter über 47 Stunden .....	48
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>53</b>
5.1	Auftreten und zeitlicher Verlauf von Herzrhythmusstörungen und quantitativen EKG-Veränderungen.....	54
<b>6.</b>	<b>Limitationen und Ausblick.....</b>	<b>56</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>58</b>
	<b>Anhang: Studienfragebogen.....</b>	<b>62</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>67</b>
	<b>Affidavit.....</b>	<b>69</b>
	<b>Publikationsliste .....</b>	<b>71</b>

## Zusammenfassung:

Alkoholkonsum hat neben einigen kurzfristigen positiven Eigenschaften viele, vor allem im chronischen Konsum, risikoreiche Nebenwirkungen (Suchtentwicklung, metabolische, neoplastische und kardiale Erkrankungen). Bereits 1976 konnte Philip Ettinger einen Zusammenhang zwischen akutem Alkoholkonsum und dem Auftreten von Vorhofflimmern nachweisen [1]. In den kommenden Jahren folgten zahlreiche weitere Studien, welche unter anderem versuchten, den genauen Pathomechanismus hinter dem von Ettinger gefundenen Zusammenhang zu erklären und zusätzlich zu den qualitativen, weitere quantitative Auswirkungen des Alkoholkonsums, zum Beispiel auf das EKG, aufzuzeigen. 2015 untersuchten Brunner et al. im Rahmen der Munich Beer Related Electrocardiogram Workup (Munich BREW I) Study bei über 3000 Besuchern des Münchner Oktoberfestes, die teilweise alkoholisiert waren, Veränderungen im EKG. Sie konnten unter anderem eine hohe Prävalenz von supraventrikulären Tachykardien zeigen (27%), welche mit steigender Atemalkoholkonzentration zunahm. Außerdem gab es Veränderungen weiterer Standard-EKG-Parameter wie der QTc-Zeit, der P-Wellendauer sowie des PQ- und des QT-Intervalls. Nicht gezeigt werden konnte jedoch der Verlauf dieser Veränderungen über die Zeit des weiteren Alkoholkonsums und darüber hinaus [2].

In dieser von der Autorin durchgeführten prospektiven Kohortenstudie konnten zum einen die EKG-morphologischen Veränderungen während und nach akutem Alkoholkonsum über einen Zeitraum von 47 Stunden aufgezeigt werden. Insbesondere wurden Messungen zwischen vordefinierten „alkoholisierten“ und „nicht alkoholisierten“ Stunden verglichen. Zum anderen wurden einzelne Rhythmusstörungen und Pathologien bei bisher herzgesunden Probanden beschrieben.

Insgesamt konnten 193 Probanden (mittleres Alter 29,9 Jahre) ohne kardiale Vorerkrankungen in die Studie eingeschlossen werden. Es gab vorab keine EKG-Aufzeichnung. Der mittlere Alkoholkonsum lag bei 149,7 Gramm Alkohol, der mittlere Atemalkoholgehalt nach 5 Stunden Alkoholkonsum lag bei 1,4 g/kg. Es fand sich ein signifikanter Anstieg der mittleren Herzfrequenz während des Alkoholkonsums. Dieser hielt auch noch signifikant in den frühen Morgenstunden während der mutmaßlichen Schlafstunden der Probanden an.

Dementsprechend war auch der Anteil an supraventrikulären Tachykardien in diesem Zeitraum deutlich erhöht. Ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen traten vor allem am Tag nach dem akuten Alkoholkonsum auf.

Außerdem untersuchten wir die Herzfrequenzvariabilitätsparameter (HRV-Parameter) RMSSD und SDANNI. Hierbei konnte eine unmittelbare Supprimierung innerhalb der

ersten 5 Stunden, in welchen Alkohol getrunken wurde, nachgewiesen werden. Dies lässt vermuten, dass Alkohol eine Hemmung der Parasympathikusaktivität auslöst.

Bei einigen Probanden konnten qualitative Rhythmusstörungen nachgewiesen werden. Zu nennen sind insbesondere Vorhofflimmern (1 Proband), AV-Block III° (2 Probanden) und ventrikuläre Salven (2 Probanden).

In Zukunft sollten weitere Studien durchgeführt werden, welche zum einen breitere demographische Verteilung widerspiegeln und zum anderen auch kardial vorerkrankte Probanden einschließen. Dies ermöglicht eine bessere Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: SVES, exemplarisch aus der Intensivstation LMU Klinikum .....	19
Abbildung 2: SVES, exemplarisch aus der Intensivstation LMU Klinikum .....	19
Abbildung 3: polymorphe VES, exemplarisch aus der Intensivstation LMU Klinikum...	20
Abbildung 4: VES, exemplarisch aus der Intensivstation LMU Klinikum .....	20
Abbildung 5: Studienablauf .....	26
Abbildung 6: Auszug Fragebogen Patientencharakteristika .....	27
Abbildung 7: Auszug Fragebogen kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	28
Abbildung 8: Auszug Fragebogen Trinkgewohnheiten der letzten 7 Tage .....	28
Abbildung 9: Promilleprotokoll .....	29
Abbildung 10: Übersicht ausgewertetes EKG.....	32
Abbildung 11: Auszug Auswertungsübersicht.....	34
Abbildung 12: Übersicht 7 Day Recall .....	41
Abbildung 13: Venn-Diagramm.....	43
Abbildung 14: Atemalkoholkonzentration über die ersten 5 Stunden .....	44
Abbildung 15: Übersicht über die einzelnen Events in den ersten 5 Stunden .....	47
Abbildung 16: Verlauf über 47 .....	48
Abbildung 17: Vergleichsmessungen Herzfrequenz.....	49
Abbildung 18: Vergleichsmessungen SVES .....	50
Abbildung 19: Vergleichsmessungen VES .....	51
Abbildung 20: Vergleichsmessungen SVT.....	51
Abbildung 21: Vergleichsmessungen SDANNI.....	52
Abbildung 22: Vergleichsmessungen RMSSD.....	52

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikotypen Alkoholkonsum nach WHO.....	11
Tabelle 2: Auswirkungen des Alkoholkonsums.....	15
Tabelle 3: Übersicht zeitbasierte HRV-Parameter in Anlehnung an Fred Shaffer .....	22
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
Tabelle 5: Definitionen EKG-Klassen.....	31
Tabelle 6: Auswertungszeiträume.....	35
Tabelle 7: In vorliegender Arbeit benutzte Programme .....	37
Tabelle 8: Baseline Charakteristika .....	39
Tabelle 9: Vorerkrankungen und Dauermedikation .....	40
Tabelle 10: Gesamtmenge konsumierter Alkohol am Studientag.....	42
Tabelle 11: Übersicht mittlere Alkoholwerte.....	45



## Abkürzungsverzeichnis

AAK	Atemalkoholkonzentration
bpm	Beats per minute
BREW	Beer Related Electrocardiogram Workup Study
cl	Zentiliter
cm	Zentimeter
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DM II	Diabetes mellitus Typ 2
EKG	Elektrokardiogramm
g/kg	Gramm pro Kilo
GCP	Good for Clinical Practice
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
HDL	High Density Lipoprotein
HHS	Holiday Heart Syndrome
HR	Heart Rate, Herzfrequenz
HRV	Herzfrequenzvariabilität
HRST	Herzrhythmusstörungen
ICD	Implantierter Kardioverter-Defibrillator
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter
LMU	Ludwig-Maximilian-Universität
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
MW	Mittelwert
NN	Normal to Normal
NYHA	New York Heart Association
pNN50	Prozentsatz von aufeinanderfolgenden RR-Intervallen mit mehr als 50ms Abweichung
RMSSD	Quadratwurzel des quadrierten Mittelwertes der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SDANN	Standardabweichung der durchschnittlichen NN-Intervalle für jeweils 5-minütige Abschnitte einer 24 Stunden Aufnahme
SDANNI	Index der Standardabweichung der durchschnittlichen NN-Intervalle für jeweils 5-minütige Abschnitte einer 24 Stunden Aufnahme
SDNN/SDRR	Standardabweichung der NN/RR Intervalle
SVES, PAC	Supraventrikuläre Extrasystole, Premature Atrial Contraction
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
VES, PVC	Ventrikuläre Extrasystole, Premature Ventricular Contraction
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organization

## 1. Einleitung

Dass Alkohol passagere und bleibende, schädigende Auswirkungen auf den menschlichen Körper hat, ist allseits bekannt. Davon betroffen sind die verschiedensten Organsysteme, einschließlich des Herzens.

Einige Studien konnten bereits Zusammenhänge zwischen kardialen Erkrankungen und akutem oder chronischem Alkoholkonsum nachweisen [3]. Diese können zum einen strukturelle Pathologien, wie etwa eine Myokardfibrose, umfassen, aber auch durch noch nicht final geklärte Pathomechanismen Herzrhythmusstörungen (HRST), zum Beispiel Tachykardien, supraventrikuläre oder ventrikuläre Extrasystolen und Vorhofflimmern, auslösen [4].

Insbesondere Vorhofflimmern im Zusammenhang mit akutem Alkoholkonsum wird oft als „Holiday Heart Syndrome“ bezeichnet und ist bereits seit einigen Jahrzehnten Gegenstand weltweiter wissenschaftlicher Untersuchungen. Ettinger et al. beobachteten erstmals 1976 eine Korrelation zwischen Alkoholkonsum und Herzrhythmusstörungen [5].

Als bislang größte Studie konnten Brunner et al. 2015 in der Munich Beer Related Electrocardiogram Workup Study (Munich BREW) einen Zusammenhang zwischen akutem Alkoholkonsum und dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen aufzeigen. Bei 30,5% der 3028 Probanden, welche unterschiedlich stark alkoholisiert das Münchner Oktoberfest besuchten, konnten Herzrhythmusstörungen nachgewiesen werden. Vor allem mit steigendem Alkoholpegel häufte sich das Auftreten von Sinustachykardien (25,4%) und anderen Arrhythmieformen (5,4%). Auch zeigte sich eine signifikante Reduktion der physiologischen Sinusarrhythmie. Es blieb allerdings offen, wie sich diese Arrhythmien im Verlauf verhalten und ob es eine weitere Häufung von Herzrhythmusstörungen in der Zeit nach akutem Alkoholkonsum gibt [2].

Da in der klinischen Wahrnehmung Vorhofflimmern im Zusammenhang mit Alkohol vorwiegend am Tag nach einem akuten Konsum auftritt [6], wurde 2016 die Munich BREW II Studie konzipiert, welche der Frage nachgehen sollte, wie sich die Rhythmusereignisse im Verlauf des Konsums und ein bis zwei Tage danach verhalten [7].

In der Munich BREW II Studie wurden EKG-Aufzeichnungen kardial gesunder Probanden über einen Zeitraum von 47 bis 72 Stunden beobachtet. Hierbei wurde in den ersten Stunden Alkohol konsumiert und angestrebt, eine Atemalkoholkonzentration von 1,2 g/kg zu erreichen. Jedoch wurde den freiwilligen Probanden weder nach unten noch nach oben hin Grenzen gesetzt. Die Auswertung erfolgte mit besonderem Fokus auf Rhythmusereignissen.

## 1.1 Alkohol – Volksdroge Nummer 1

Alkohol zählt zu den weltweit am häufigsten konsumierten Drogen [3, 8, 9]. Spitzenreiter im Konsum ist Europa, gefolgt von Amerika und den Westpazifikstaaten Australien und Neuseeland. Konsumiert werden vorwiegend Spirituosen (44,8%), Bier (34,3%) und Wein (11,7%). Die Weltgesundheitsorganisation WHO definiert eine Portion Alkohol als eine Menge von 10 Gramm reinem Alkohol. Die Definition eines Standardglases ist variabel und unterscheidet sich länderabhängig erheblich [8]. In Österreich wird zum Beispiel ein Standardglas mit 20 Gramm Alkohol definiert, in Deutschland und der Schweiz mit 10 [10]. Letztgenannter Wert entspricht in etwa 0,3 l Bier, 2 cl hochprozentiger Spirituosen oder 0,125 l Wein [11].

### 1.1.1 Risikotypen

Abhängig vom individuellen Konsum lassen sich laut WHO vier Risikotypen klassifizieren: low-risk drinkers, moderate-risk drinkers, high-risk drinkers und very-high-risk drinkers [12].

Risikotyp	Konsum g/d	
	♀	♂
low-risk drinkers	1-20	1-40
moderate-risk drinkers	20-40	40-60
high-risk drinkers	40-60	60-100
very-high-risk drinkers	>60	>100

Tabelle 1: Risikotypen Alkoholkonsum nach WHO

Weitere im Zusammenhang mit Alkoholkonsum genannte Verhaltenstypen sind sogenannte Binge-Drinker oder Non-Drinker. Der Begriff „Binge Drinking“ bezeichnet den Konsum von mehr als 60 Gramm innerhalb eines kurzen Zeitraumes, etwa einer Partynacht. Als „Non-Drinker“ gelten Personen, welche im Zeitraum der letzten 12 Monate keinerlei Alkohol zu sich genommen haben [8].

### 1.1.2 Auswirkung des Alkohols auf den Gesamtorganismus

Alkohol ist ein beliebtes Genussmittel. Kurzfristige, angenehme Folgen sind etwa das Auslösen von Euphorie und Anxiolyse, die etwa bei 0,2 Promille Blutalkoholkonzentration eintreten [13]. Allerdings verschlechtern sich ab diesem Wert bereits die Konzentration, das Seh- und Hörvermögen sowie die Selbsteinschätzung; ab 0,5 Promille tritt eine weitere Abnahme auf. Psychomotorische Einschränkungen und eine deutlich verlangsamte Reaktionszeit finden sich ab etwa 0,8 Promille, Gleichgewichts- und Orientierungsstörungen sowie Sprachstörungen ab 1-2 Promille und ab 2-3 Promille kommt es zu einem sogenannten Betäubungsstadium. Ab 3 Promille kann mit Bewusstseins- und Gedächtnisverlust, Koma und auch tödlichem Atemstillstand gerechnet werden [10].

Im langfristigen oder chronischen Konsum häufen sich negative Effekte. So kommt es unter anderem zu einer Steigerung des Blutdrucks und einer Häufung von kardialen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes Mellitus, einer gesteigerten Inzidenz maligner Neoplasien und dem Auftreten eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms [8, 9, 14].

Es gibt aber nicht nur nachteilige Auswirkungen von Alkoholkonsum; Low-Risk-Konsum, vor allem bei Konsum von Rotwein, soll Studien zufolge auch kardioprotektive Eigenschaften haben. Diese Beobachtung wird als das „french paradox“ bezeichnet. Der kardioprotektive Effekt wird bei Rotwein sogenannten Flavonoiden zugeschrieben, welche sich vor allem in Rotwein finden und natürliche Antioxidantien darstellen [15]. Auch Bier und Spirituosen in Maßen wird bisweilen ein protektiver Effekt zugeschrieben. So hat moderater Konsum einen fraglich protektiven Effekt bei arterieller Hypertonie [16, 17].

### 1.1.3 Speziell kardiale Auswirkungen

Schon 1893 warnte der Münchner Chefpathologe Otto von Bollinger vor übermäßigem Bierkonsum, da er sich negativ auf das Herz auswirke und dieses ungemein vergrößere, was er als „Münchner Bierherz“ bezeichnete [18]. Was damals rein auf den Bierkonsum zurückgeführt wurde, wird heutzutage dem generellen Alkoholkonsum zugeschrieben.

Alkohol, besonders der chronische Konsum, führt zu Kardiomegalie, Myokardfibrose, Vorhof- und Ventrikeldilatation und kann bei extremem Konsum (mehr als 3 Standard-Drinks pro Tag) auch zu einer alkoholinduzierten Kardiomyopathie, myokardialer Hyperämie und Ödemen führen. Die Auswirkungen des Alkoholkonsums sind zum Teil signifikant dosisabhängig [3, 5, 19, 20].

Neben den strukturellen Auswirkungen gibt es auch Auswirkungen auf den Herzrhythmus. Alkohol scheint die Entstehung von Arrhythmien zu begünstigen, besitzt also eine pro-arrhythmogene Wirkung. Der genaue Pathomechanismus dahinter ist Gegenstand

vieler Studien, jedoch konnte bisher noch keine abschließende Erklärung gefunden werden [3, 21, 22].

Gezeigt werden konnten unter anderem eine verzögerte Erregungsleitung, verlängerte P-Wellendauer, PQ-Zeit und QT-Dauer, sowie eine verkürzte Refraktärzeit, welche je nach Ausmaß das Auftreten von Arrhythmien, zum Beispiel supraventrikuläre oder ventrikuläre Tachykardien oder sogar Vorhofflimmern, begünstigen können [2, 21, 23].

Auch auf zellulärer Ebene gibt es einige Untersuchungen. Um diese zu verstehen, muss man sich zunächst die besondere Physiologie der verschiedenen Kardiomyozyten vergegenwärtigen. Die Schrittmacherzellen am Herzen besitzen im Gegensatz zu den restlichen Kardiomyozyten kein stabiles Ruhemembranpotential und depolarisieren spontan durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Calcium-Ionenkanäle [24].

Das Ruhemembranpotential liegt bei den taktgebenden Zellen im Sinusknoten bei etwa -60mV. Durch einen Natriumeinstrom durch unspezifische Kationenkanäle kommt es nun zu einer langsamen Depolarisation auf etwa -40mV. Es öffnen sich spannungsabhängige Calciumkanäle vom L- oder T-Typ und es kommt zur Entstehung eines Aktionspotentials. Die Repolarisation erfolgt durch den Rückstrom von Kalium [25].

Tatsächlich scheinen vor allem eben jene spannungsabhängigen Calciumkanäle eine Rolle bei der Entstehung von Vorhofflimmern zu spielen. Wang et al. konnten bei Ratten eine durch Alkohol getriggerte Veränderung der T-Typ Calciumkanäle in Zellen des Reizbildungssystems, dem Sinusknoten und den Pulmonalvenen, nachweisen. Diese schien ursächlich dafür zu sein, dass bis zu 8 Stunden nach Alkoholexposition das Auftreten für Vorhofflimmern gesteigert war [24].

Es gibt auch Hinweise, dass die Anzahl der L-Typ Calcium-Kanäle und Natriumkanäle nach Alkohol zumindest passager vermindert ist, während es scheinbar zu einer Hochregulation der Acetylcholin-sensitiven Kalium-Kanäle kommt. Dies könnte zu einer verkürzten Repolarisationszeit am Herzen führen und somit die Entstehung von Re-Entry-Kreisen und Arrhythmien wie Vorhofflimmern fördern [26].

Eine weitere Studie, die sich ebenfalls mit der Pathophysiologie unter anderem auf zellulärer Ebene beschäftigt hat, zeigte, dass es bei Vorhofflimmern zu einem Versorgungsungleichgewicht der Kardiomyozyten kommt. Bei einer verminderten koronaren Flussreserve und einem verminderten koronaren Sauerstoffangebot besteht nämlich gleichzeitig ein erhöhter Energieverbrauch. Das so entstehende Versorgungsungleichgewicht führt zu metabolischem Stress und der Bildung mitochondrialer Sauerstoffradikale, welche wiederum eine Modifikation der Calciumkanäle verursachen [27].

Außerdem kann es durch Alkoholkonsum zu Elektrolytverschiebungen kommen [28]. Diese können Auswirkungen auf den Herzrhythmus haben. Akuter und regelmäßiger Alkoholkonsum gehen zum Beispiel oft mit einer Hypokaliämie einher, welche durch eine verminderte Aufnahme oder durch erhöhten Verlust von Kalium, wie beispielsweise nach Erbrechen bei exzessivem Konsum, resultiert [29]. Die vor allem für die Repolarisation der Schrittmacherzellen wichtige Kalium-Strömung kann bei Veränderungen der Serumkaliumkonzentration beeinträchtigt werden und zu einer Übererregbarkeit führen [30].

Auch auf Neurotransmitterebene beeinflusst der Konsum von Alkohol das kardiale System. So führt Alkohol zu einer gesteigerten Adrenalinfreisetzung aus dem Nebennierenmark, welche bis zu 24 Stunden nach dem Konsum anhalten kann [31]. Adrenalin am Herzen bewirkt über B1 Rezeptoren eine positive Chronotropie sowie eine schnellere Erregungsleitung und setzt die Erregungsschwelle herab. Auch kommt es zu einem Blutdruckanstieg, der durch die Vasokonstriktion kleiner Blutgefäße entsteht [30].

Weitere Studien konnten den Einfluss auf das vegetative Nervensystem nachweisen. Durch akuten Alkoholkonsum kommt es zu einer Abnahme der parasympathischen Aktivität während die Sympathikusaktivität zunimmt. Dieser Effekt lässt sich für mindestens 10 Stunden beobachten. Diese Aktivierung verkürzt unter anderem die Refraktärzeit in den Vorhöfen und kann so ebenfalls die Entstehung von Vorhofflimmern begünstigen. Ebenso nimmt die Herzfrequenzvariabilität ab [7, 32, 33, 34].

Eine Übersicht der Auswirkungen durch Alkoholkonsum ist im Nachfolgenden tabellarisch dargestellt (Tabelle 2):

<b>Kurzfristige Auswirkung</b>	
Gesamter Organismus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Euphorie, Anxiolyse [13, 35]</li> <li>• Konzentrationsstörung [10]</li> <li>• Seh-/Hörstörung [10]</li> <li>• Selbstüberschätzung [10]</li> <li>• Psychomotorisches Defizit, z.B. längere Reaktionszeit [10]</li> <li>• Gleichgewichts-/Orientierungsstörungen [10]</li> <li>• Sprachstörungen [10]</li> <li>• Bewusstseins-/Gedächtnisverlust [10]</li> <li>• Koma [10]</li> <li>• Atemstillstand [10]</li> </ul>
<b>Langfristige Auswirkungen bei chronischem Konsum</b>	
Kardiovaskuläres System	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterieller Hypertonus in höheren Dosen, fraglich protektiver Effekt bei moderatem Konsum bei Frauen [3, 36]</li> <li>• Kardiomegalie [37]</li> <li>• Myokardfibrose [3]</li> <li>• Vorhof- /Ventrikeldilatation [3]</li> <li>• Alkoholinduzierte Kardiomyopathie [38]</li> <li>• Erhöhung Ruhemembranpotenzial der Myokardzelle [3]</li> <li>• Zunahme vagotoner Aktivität [3]</li> <li>• Verlängerung P-Wellen-, QT-Dauer, PQ Zeit [2, 3]</li> <li>• Verkürzung atrialer Refraktärzeit [3]</li> <li>• Gesteigerte Inzidenz koronarer Herzerkrankung [19]</li> </ul>
Gastrointestinal/Metabolisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elektrolytverschiebung [28]</li> <li>• Steigerung Insulinsensitivität und Auftreten von Diabetes mellitus in hohen Dosen, in moderaten Dosen geringere Inzidenz von DM II [3] [39]</li> <li>• Erhöhung HDL Cholesterin [3]</li> <li>• Gesteigerte Inzidenz Lebererkrankungen (z.B. Leberzirrhose), Pankreatitis, Ösophagitis [28]</li> </ul>
Respiratorisches System	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhtes Risiko für das Auftreten Schlafapnoe-Syndrom [3]</li> </ul>
Neurologisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkoholische Polyneuropathie [28]</li> <li>• Wernicke Enzephalopathie [28]</li> <li>• Gesteigertes Risiko für ischämischen Schlaganfall [3]</li> <li>• Depression [8]</li> <li>• Weitere Suchterkrankungen oder Substanzmissbrauch</li> </ul>
Neoplastisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesteigertes Risiko für Neuauftreten diverser Neoplasien (v.a. oberer GI Trakt, Ösophagus, Larynx, Leber) [8, 28]</li> </ul>
Sonstige	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schädigung Dritter (ungeborene Kinder, unbeteiligte Personen z.B. im Straßenverkehr) [8, 28]</li> <li>• Höhere Gewaltneigung, gesteigerte Suizidrate [8]</li> </ul>

Tabelle 2: Auswirkungen des Alkoholkonsums

## 1.2 Holiday Heart Syndrom

### 1.2.1 Definition

Als Holiday Heart Syndrom (HHS) bezeichnet man das plötzliche, reversible Auftreten von Herzrhythmusstörungen, zumeist Vorhofflimmern, im Zusammenhang mit akutem Alkoholkonsum in ansonsten scheinbar herzgesunden Individuen [1, 6, 40, 41].

Beim Holiday Heart Syndrom treten diese Symptome vorrangig an bestimmten Wochentagen, etwa den Tagen nach Feiertagen oder nach Wochenenden, auf und die Symptome sistieren in der Regel spontan [3].

### 1.2.2 Geschichte

Philip O. Ettinger beobachtete am Neujahrstag 1972 einen möglichen Zusammenhang zwischen akutem Alkoholkonsum und dem Auftreten von Vorhofflimmern (VHF). Ein 50-jähriger Patient präsentierte sich mit akut aufgetretenen Palpitationen und thorakalem Druckgefühl. Das EKG zeigte Vorhofflimmern; die restliche Untersuchung ergab keine weiteren relevanten Befunde. Nach einer intravenösen Digoxin-Bolusgabe konvertierte der Patient wieder in den Sinusrhythmus und blieb stabil. Anamnestisch ergaben sich mehrere Binge-Drinking-Episoden über die letzten Tage.

Mit einer Theorie im Kopf begannen weitere Beobachtungen und bereits nach kurzer Zeit fiel auf, dass vor allem nach alkoholreichen Wochenenden oder während Feiertagen und Ferien gehäuft Patienten mit spontan auftretenden Rhythmusstörungen die Notaufnahme aufsuchten [42].

1978 wurde das Holiday Heart Syndrom zum ersten Mal als das Auftreten von Herzrhythmusstörungen, insbesondere dem Vorhofflimmern, in ansonsten herzgesunden Patienten nach akutem Alkoholkonsum, beschrieben [41]. Die genauen Zusammenhänge zwischen Alkohol und Vorhofflimmern sind weiterhin nicht gut verstanden. So werden pathophysiologische Zusammenhänge auf zellulärer Ebene, metabolische Störungen oder die Auswirkung von Metaboliten des Alkohols als mögliche Ursache in Betracht gezogen. Die genaue Ursache ist weiterhin unklar [42].



### 1.2.3 Epidemiologie

Die genaue Inzidenz des Holiday Heart Syndrom ist unklar, die Anzahl von nicht dokumentierten oder diagnostizierten Fällen scheint hoch zu sein. Die Angaben darüber, wie viel Prozent der neu aufgetretenen Fälle von Vorhofflimmern unmittelbar in Zusammenhang mit akutem Alkoholkonsum gebracht werden können, schwanken sehr stark. Koskinen et al. geben 5-10% aller Fälle, Lowenstein sogar 63% bei Patienten unter 65 Jahren an [7, 22].

Brunner et al. konnten in der als „Oktoberfeststudie“ bekannten Munich BREW Studie nachweisen, dass während eines akuten Alkoholkonsums die Inzidenz akuter Rhythmusstörungen bei 30,5% lag. Die am häufigsten aufgetretene Rhythmusstörung war eine Sinustachykardie (25,9%), Vorhofflimmern lag bei 0,8%. Keiner der untersuchten Probanden war subjektiv symptomatisch. Es bestand ein starker Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Rhythmusstörungen und des Atemalkoholgehalts [2].

## 1.3 Elektrokardiografische Grundlagen

Das EKG stellt eines der ältesten und weitverbreitetsten diagnostischen Tools in der Medizin dar und bildet die elektrische Aktivität des Herzens ab. Es erlaubt Rückschlüsse auf die Erregungsbildung im Sinusknoten, die sinuatriale Überleitung durch den AV-Knoten, das HIS-Bündel und den Tawara-Schenkeln sowie die Erregungsrückbildung.

Es lassen sich standardisierte Komponenten ableiten: Die P-Welle stellt den Beginn der intraatrialen Erregungsausbreitung dar. Es kommt zur Erregungsüberleitung auf die Kammern durch den AV-Knoten, wobei die Zeit bis zur Kammererregung als PQ-Zeit bezeichnet wird. Die Ausbreitung in den Kammern wird durch den QRS-Komplex abgebildet. Der Beginn der Rückbildung der Erregung in den Kammern wird durch die ST-Strecke abgebildet, das Ende der T-Welle stellt das Ende der Erregungsrückbildung der Kammern dar. Die Dauer der gesamten intraventrikulären Erregungsdauer wird durch die QT-Zeit angegeben. Diese kann man zum einen in einem absoluten Wert darstellen als auch in Relation zur Herzfrequenz messen (=relative QT-Zeit in %). Aufgrund der Abhängigkeit der QT-Zeit von der Herzfrequenz muss die QT-Zeit hierfür korrigiert werden. Es resultiert die QTc-Zeit.

Neben dem vorherrschenden Rhythmus, dem Lagetyp und möglichen Pathologien lassen sich im EKG die Herzfrequenz, etwaige Extraschläge (Extrasystolen) und die Herzfrequenzvariabilität bestimmen [25, 43, 44].

### 1.3.1 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wird in Schlägen pro Minute angegeben. Die physiologische Herzfrequenz liegt beim Erwachsenen bei 50-100 Schlägen pro Minute (beats per minute, bpm). Wesentlicher Taktgeber ist dabei der Sinusknoten. Gesteuert wird dieser durch ein komplexes Zusammenspiel der sympathischen (durch zervikale und thorakale Efferenzen mit Noradrenalin als Transmitter) und der parasympathischen (durch den N. vagus und Acetylcholin als Transmitter) Nervenfasern [43, 45]. Liegt der Herzschlag unter 50 bpm, spricht man von einer Bradykardie, welche beim Vorliegen eines Sinusrhythmus als Sinusbradykardie bezeichnet wird. Wenn die Herzfrequenz bei über 100 bpm liegt, spricht man von einer Tachykardie, bei vorliegendem Sinusrhythmus von einer Sinustachykardie. Sinustachykardien kommen physiologisch bei körperlicher Aktivität vor. Vor allem die Ruheherzfrequenz ist interindividuell unterschiedlich und ist von mehreren Faktoren abhängig [46]. Beispielsweise ist die Herzfrequenz bei sehr sportlichen Menschen durch einen erhöhten Vagotonus häufig erniedrigt. Ebenso ist sie abhängig von Alter oder Geschlecht. Die Herzfrequenz bei Frauen sowie im Alter ist oft niedriger [46]. Eine erhöhte Ruheherzfrequenz hingegen ist häufig mit anderen kardiovaskulären Konditionen verbunden und stellt sogar eine unabhängige Variable in der Beurteilung des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos dar [47]. Die Herzfrequenz lässt sich anhand der Abstände der RR-Zacken (auch oft als NN (normal to normal)-Abstand bezeichnet) berechnen.

### 1.3.2 Extrasystolen

#### 1.3.2.1 Supraventrikuläre Extrasystolen (SVES, PAC)

Supraventrikuläre Extrasystolen (exemplarisch Abb.1 und Abb. 2) bezeichnen zusätzliche Schläge, welche vorzeitig in den Grundrhythmus einfallen. Sie entstehen, wie der Name sagt, in den Vorhöfen und gehen zumeist mit einer im EKG sichtbaren, verfrühten P-Welle einher. Die Morphologie des QRS-Komplexes des Extraschlags ähnelt dem QRS-Komplex der Normalschläge und eine kompensatorische Pause zum nachfolgenden Normalschlag zeigt sich nicht immer [25].

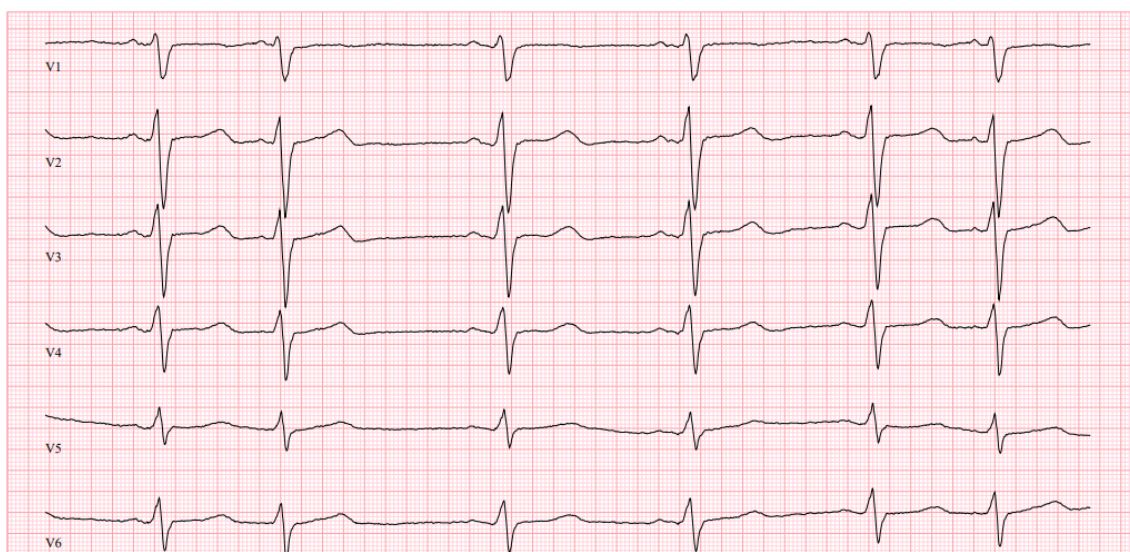


Abbildung 1: SVES, exemplarisch aus der Intensivstation LMU Klinikum

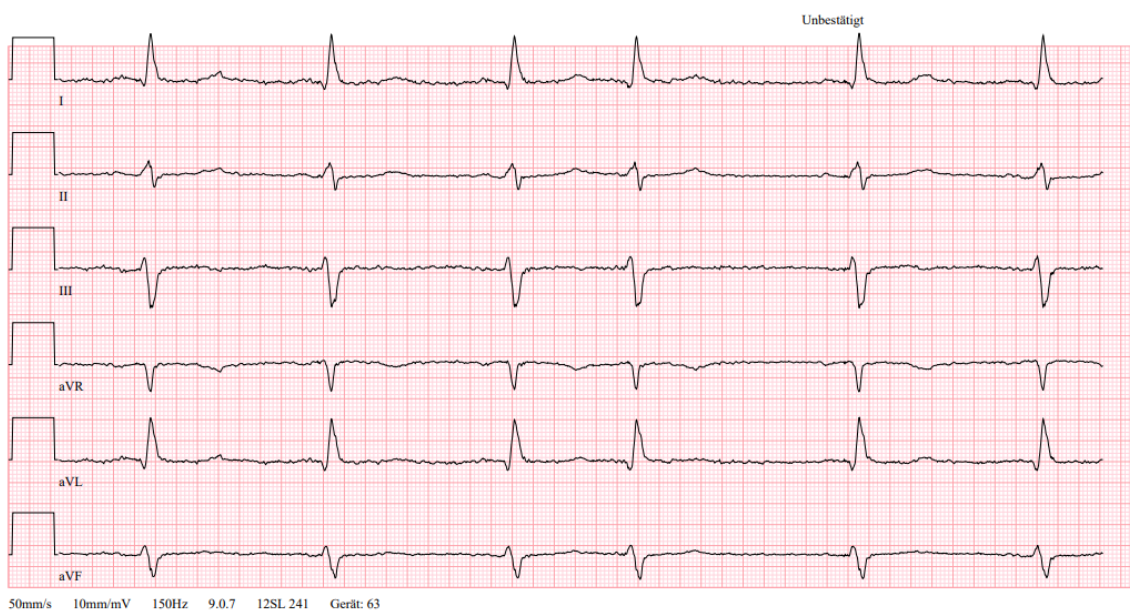


Abbildung 2: SVES, exemplarisch aus der Intensivstation LMU Klinikum

### 1.3.2.2 Ventrikuläre Extrasystolen (VES, PVC)

Ventrikuläre Extrasystolen (Abb. 3 und 4) entstehen in der Muskulatur der Kammern und breiten sich von dort ohne direkte Ausbreitung über das Reizleitungssystem des Myokards abnormal aus. Im EKG zeigt sich ein vorzeitiger Einfall eines verbreiterten QRS-Komplexes, der typischerweise Schenkelblock-artig deformiert imponiert. Eine P-Welle fehlt oder ist retrograd zu erkennen. Haben die Extrasystolen einen einzelnen Ursprungsort, präsentieren sie sich EKG-morphologisch gleich und werden als monomorphe ventrikuläre Extrasystolen bezeichnet. Haben sie mehrere Ursprünge und präsentieren sich unterschiedlich, so spricht man von polymorphen ventrikulären Extrasystolen [25].

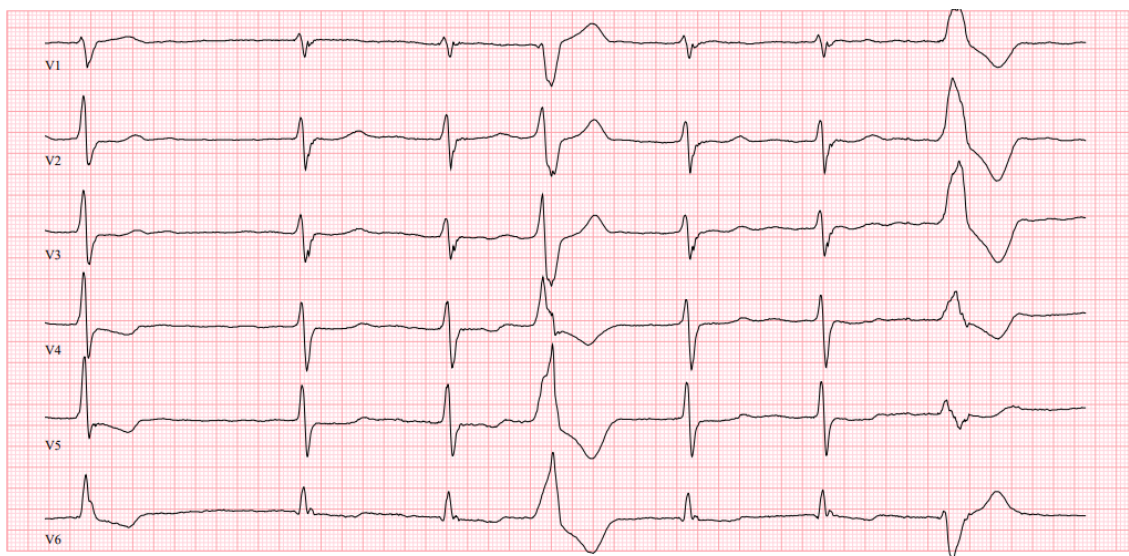


Abbildung 3: polymorphe VES, exemplarisch aus der Intensivstation LMU Klinikum

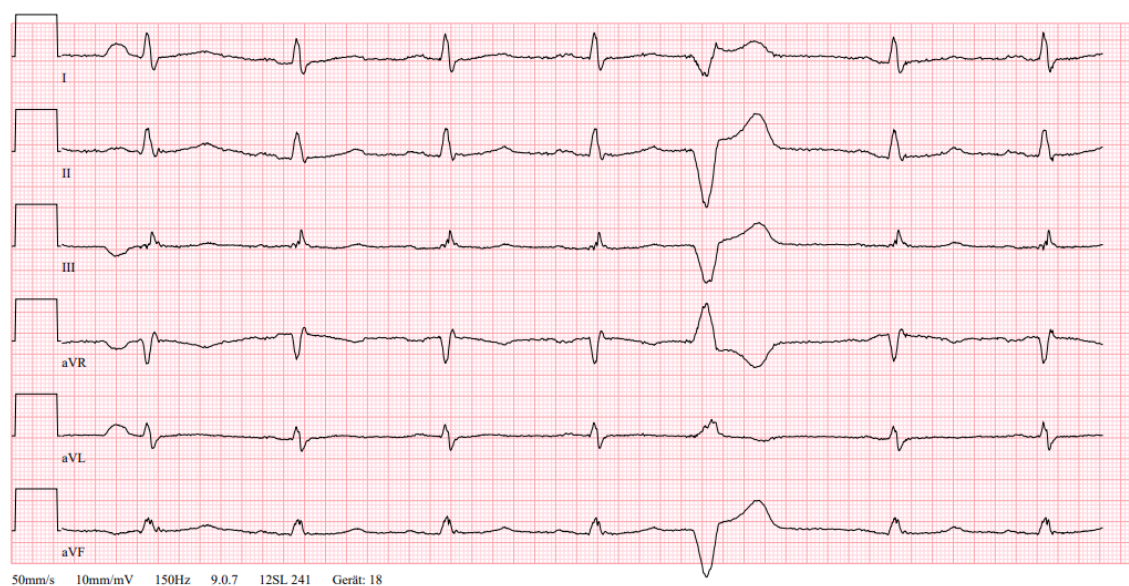


Abbildung 4: VES, exemplarisch aus der Intensivstation LMU Klinikum

### 1.3.3 Herzfrequenzvariabilität (HRV)

Auch das gesunde Herz schlägt nicht starr im Takt, sondern passt sich den Gegebenheiten an. Goldberger beschreibt bereits 1991 die Herzfrequenz als „mathematisches Chaos“ [48]. Es gibt sowohl kurzzeitige als auch längerfristige Schwankungen. Die Herzfrequenz, welche durch den Sinusknoten als Taktgeber bestimmt wird, ist auch im Tagesverlauf unterschiedlich. Im Tagesverlauf ändert sich die Herzfrequenz zum Beispiel in Abhängigkeit von der Körpertemperatur, durch die zirkadiane Rhythmik oder durch den Schlaf-Wach-Rhythmus [49]. (Sehr) kurzfristige Schwankungen sind vor allem auf das vegetative Nervensystem zurückzuführen. So kommt es zum Beispiel durch eine Barorezeptoraktivierung oder durch die Atmung zu Schwankungen der Herzfrequenz. Letztere wird als physiologische, respiratorische Sinusarrhythmie bezeichnet, welche vorwiegend durch parasympathische Aktivität gesteuert wird [49, 50]. Eine hohe Herzfrequenzvariabilität ist ein Marker für eine gute Herzgesundheit; das Herz ist in diesem Fall in der Lage, sich rasch an die geforderten Gegebenheiten anzupassen [51].

Betrachtet man die HRV, so sollte man sich die Herzfrequenz nicht nur als die absolute Pulsfrequenz ansehen, sondern auch die Frequenz im Sinne einer periodischen Aktivität, welche in Hertz angegeben wird. Diese lässt nämlich, wie die klassischen HRV-Parameter (s. Tabelle 3) auch, einen Rückschluss darüber zu, ob vorwiegend eine parasympathische oder sympathische Aktivität vorliegt [51].

Um die HRV zu erfassen, unterscheidet man zwei wesentliche 2 Methoden: die zeit- und frequenzbasierte Analyse. Diese Analysen finden sich in differenten Anwendungsbereichen wieder. Die frequenzbasierte Analyse wird vor allem bei kurzen EKG-Aufzeichnungen (wenige Minuten) angewendet, während die zeitbasierte Analyse vor allem bei 24h oder längeren EKG-Aufzeichnungen zur Anwendung kommt [52].



### 1.3.4 Zeitbasierte Analyse

Nachfolgend ist ein Auszug der wichtigsten zeitbasierten HRV-Parameter in Anlehnung an Fred Shaffer aufgelistet (Tab. 3) [53].

Parameter	Einheit	Beschreibung
SDNN/SDRR	ms	Standardabweichung der NN/RR Intervalle
SDANN	ms	Standardabweichung der durchschnittlichen NN-Intervalle für jeweils 5-minütige Abschnitte einer 24-h-Aufzeichnung
SDANNI	ms	Index der Standardabweichung der durchschnittlichen NN-Intervalle für jeweils 5-minütige Abschnitte einer 24-h-Aufzeichnung
RMSSD	ms	Quadratisches Mittel von aufeinanderfolgenden RR-Intervallen
pNN50	%	Prozentsatz von aufeinanderfolgenden RR-Intervallen mit mehr als 50ms Abweichung

Tabelle 3: Übersicht zeitbasierte HRV-Parameter in Anlehnung an Fred Shaffer [53]

#### 1.3.4.1 SDNN

Die Standardabweichung der normalen NN- oder RR- Abstände ist der wohl am häufigsten verwendete Parameter der Herzfrequenzvariabilität und ein gut untersuchter prognostischer Wert. Grundvoraussetzung für die exakte Berechnung ist ein bereinigtes EKG, da keine ektopen Schläge berücksichtigt werden dürfen. SDNN wird unter anderem verwendet, um das kardiale Risikoprofil zu berechnen [54]. So konnte gezeigt werden, dass eine Verminderung der SDNN/SDRR als Ausdruck eines erhöhten Sympathikotonus mit einer schlechteren Prognose hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität einhergeht [55, 56]. Eingeteilt werden aktuell 3 Zeitbereiche: (1) SDNN-Werte unter 50 ms werden mit einem hohen kardialen Risiko, (2) Werte zwischen 50 und 100 ms mit mittlerem Risiko bewertet. Werte über 100 ms (3) gelten als gesund [57]. Nolan et al. untersuchten die 1-Jahres-Mortalität von Patienten mit einer Herzinsuffizienz, klassifiziert nach New York Heart Association (NYHA) I-III. Dabei konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer SDNN kleiner 50 ms in der 24 Stunden Aufzeichnung eine 1-Jahres Mortalität von 51,4% aufweisen, Patienten mit SDNN größer 100 ms im Vergleich nur 5,5% [58].

#### 1.3.4.2 SDANN

Untersucht werden auch hier die Standardabweichungen der NN-Intervalle. Jedoch wird, anders als bei SDNN, der Durchschnitt von 5-minütigen Abschnitten beurteilt. Diese Aufteilung erleichtert Rückschlüsse auf die zirkadiane Aktivität, also die physiologischen Schwankungen im Tagesverlauf. Zusätzliche Informationen ergeben sich allerdings nicht [53, 59]. Diese Abschnitte können dann erneut gemittelt und als SDANNI angegeben werden.

#### 1.3.4.3 RMSSD und pNN50

RMSSD (root mean square of successive differences) und pNN50 gelten vor allem als Maß der parasympathischen Aktivität und spiegeln unter anderem die Reaktions- und Erholungsfähigkeit des Herzens wider [60]. Hohe Werte stehen für eine hohe Reaktionsfähigkeit. Der pNN50 beschreibt, wie hoch der Anteil der RR-Intervalle ist, welche mehr als 50 ms voneinander abweichen. Ist er hoch, ist dies ebenso ein Zeichen für eine gute Reaktionsfähigkeit des Herzens [53].

## 2. Fragestellung

Die aktuelle Studie sieht sich als Folgestudie zu der im Jahr 2015 durchgeführten Munich BREW Studie, welche bereits in Abschnitt 1.2.3 kurz Erwähnung fand.

Munich BREW wurde als prospektive Kohortenstudie durchgeführt. Während des Münchener Oktoberfests im Jahr 2015 wurden 3028 Probanden auf das Vorliegen von Herzrhythmusstörungen untersucht. Die Atemalkoholkonzentration wurde mittels eines Handgeräts gemessen und es erfolgte die Aufzeichnung eines 30-sekündigen 1-Kanal-EKGs.

Die Studie konnte einen Zusammenhang zwischen Alkohol und Herzrhythmusstörungen nachweisen, wobei vor allem bei Atemalkoholwerten über 1 Promille diese signifikant öfter auftraten. Zu den häufigsten nachgewiesenen Pathologien zählte die Sinustachykardie (25,9%). Auch konnte gezeigt werden, dass die physiologische respiratorische Arrhythmie mit Zunahme des Atemalkoholgehalts abnimmt, was als Ausdruck auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Veränderungen des vegetativen Nervensystems gewertet werden kann. Da es sich aber um eine nicht randomisierte Kohortenstudie zu nur einem einzigen Zeitpunkt handelt, konnte keine Aussage über den zeitlichen Verlauf der Rhythmusstörungen getroffen werden. Auch gab es keine korrelierende Messung der Probanden im nüchternen Zustand oder im Zustand des Alkoholabbaus. Das Vorbestehen bzw. das Fehlen von bekannten Rhythmusstörungen konnte somit nur durch eine entsprechende Anamnese angenommen werden.

Um die offengebliebenen Fragen beantworten zu können wurde eine Folgestudie, Munich BREW II, initiiert, welche als prospektive Kohortenstudie den zeitlichen Verlauf von EKG-Veränderungen untersuchen sollte.

Folgende Fragestellungen sollen nun in Munich BREW II untersucht werden:

- Wie ist die Häufigkeit des Auftretens von Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern, bei Probanden ohne Vorhofflimmeranamnese im Verlauf von über 47 Stunden nach akutem Alkoholkonsum?
- Gibt es ein zeitliches Muster im Auftreten von Herzrhythmusstörungen?
- Sind weitere, quantitativ messbare Veränderungen des EKGs erkennbar?
- Gibt es Besonderheiten in den ersten 47 Stunden nach Alkoholkonsum?
- Bestätigen sich die Ergebnisse der initialen Munich BREW Studie?



### 3. Methoden

#### 3.1 Studiendesign

Munich BREW II ist eine Investigator-initiierte, nicht randomisierte, prospektive, monozentrische Kohortenstudie. Die Studie wurde von allen Beteiligten unter Einhaltung der nationalen Gesetze, der Anforderungen der ICH Guideline for Good Clinical Practice (GCP) sowie gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki (Version Somerset West 1996) und den Vorgaben und Empfehlungen der Ethikkommission der LMU München durchgeführt. Die Untersuchung umfasst 202 Probanden, welche sich nach Aufklärung freiwillig zur Studienteilnahme bereiterklärt haben. Ein- und Ausschlusskriterien wurden zu Beginn sorgfältig erhoben und sind im Folgenden dargestellt.

#### 3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Probanden mussten das 18. Lebensjahr vollendet haben. Zudem sollten sie die freiwillige Intention haben, innerhalb kurzer Zeit größere Mengen an Alkohol zu trinken. Anvisiert wurde ein Promillewert von 1,2 Promille. Dieser Wert durfte von den Probanden freiwillig überschritten werden. Der Wert von 1,2 Promille wurde gewählt, da in der Munich BREW I Studie eine Zunahme von EKG-Veränderungen ab 1,1 Promille gezeigt worden war.

Als Ausschlusskriterien wurden Parameter gewählt, welche entweder die prozedurale Ausführung verhinderten, wie etwa das Vorliegen einer Schwangerschaft oder Parameter, die das Ergebnis verfälscht hätten (beispielsweise vorbekanntes Vorhofflimmern). Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Bereitschaft zur Studienteilnahme und unterzeichnete Einwilligungserklärung</li> <li>• Freiwilliger Alkoholkonsum mit einem erwarteten Alkoholspiegel <math>&gt;1,2</math> Promille</li> </ul>
Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekanntes Vorhofflimmern</li> <li>• Schrittmacher-/ICD-/CRT-Versorgung</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Kontraindikation gegenüber studienbedingten Prozeduren</li> <li>• Verweigerung der Studienteilnahme</li> </ul>

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien

### 3.3 Studienablauf

Jeder Proband wurde ausführlich aufgeklärt und sorgfältig auf die Kriterien zum Ein- bzw. Ausschluss geprüft. Nach Einschluss in die Studie wurde jedem Probanden ein Pseudonym zugeordnet, unter welchem alle erhobenen Daten nach Abschluss der Studienphase für die Auswertung gespeichert wurden. Mittels Fragebögen (Abschnitt 3.3.1) wurden Daten zu Vorerkrankungen, kardiovaskulären Risiken, Alkoholkonsumgewohnheiten und zum allgemeinen Lebensstil erhoben.

Mit Beginn der Studie erfolgten Einweisung und Installation der Langzeit-EKG-Geräte und die erste Atemalkoholmessung. Danach durften die Probanden Alkohol konsumieren und die zu sich genommene Menge auf einer ausgehändigten Strichliste protokollieren. Es erfolgte eine stündliche Messung der Atemalkoholkonzentration unter vorheriger 5-minütiger Konsumpause, um eine Verfälschung der Messung durch oralen Restalkohol zu minimieren. Die Probanden durften so viel und so lange Alkohol zu sich nehmen, wie sie mochten, jedoch wurde ein Minimum von 1,2 Promille Atemalkoholkonzentration angestrebt. Die EKG-Geräte verblieben nach Beendigung des Alkoholkonsums am Körper der Probanden und wurden nach 48-72 Stunden wieder zurückgegeben.

Danach erfolgte das Auslesen und Befunden der EKGs sowie die statistische Auswertung. Bei pathologischen Auffälligkeiten in der EKG-Aufzeichnung erfolgte eine Ergebnismitteilung an den entsprechenden Probanden. Normalbefunde wurden nicht automatisch mitgeteilt. Der Studienablauf ist grafisch in Abbildung 5 dargestellt.



Abbildung 5: Studienablauf

### 3.3.1 Fragebögen

Der Fragebogen wurde eigens für diese Studie erstellt. Zur Visualisierung werden Auszüge der Fragebogen im Folgenden dargestellt; die vollständigen Fragebögen befinden sich im Anhang. Abgefragt wurden unter anderem, wie in Abbildung 6 gezeigt, die anthropometrischen Daten der Patienten wie Größe und Gewicht sowie die demographischen Daten wie Alter oder Geschlecht. Abbildung 7 zeigt exemplarisch die Erhebung der klinischen Daten zur Erfassung von Vorerkrankungen und Vormedikation. So wurde das Vorliegen kardiovaskulärer (arterielle Hypertonie, Klappenvitien, Herzinsuffizienz) sowie pulmonaler Erkrankungen (z.B. Asthma Bronchiale), die Einnahme von Medikamenten, Rauchen und auch die Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse abgefragt.

Die Alkohol-Trinkgewohnheiten der Probanden wurden mit der 7 Day Recall Methode erhoben (s. Abbildung 8). Mittels Fragebogen erhoben wir den Alkoholkonsum am Vortag sowie am letzten Wochenende und wie oft die Probanden im letzten Jahr subjektiv betrunken gewesen waren. Die 7 Day Recall Methode wurden gewählt, da diese laut der aktuellen Literatur mit am wenigsten Bias behaftet sind. Studien zufolge werden die eigenen Angaben ungenauer und der Alkoholkonsum unterschätzt, je größer der abgefragte Zeitraum ist [61, 62].

Studieneinschluss – Patientencharakteristika			
Datum und Uhrzeit	<input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>	hh:mm TT/MM/JJJJ	
Geschlecht	<input type="radio"/> weiblich <input type="radio"/> männlich		
Geburtsdatum	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>	TT/MM/JJJJ	
Gewicht	<input type="text"/>	kg	
Körpergröße	<input type="text"/>	cm	

Abbildung 6: Auszug Fragebogen Patientencharakteristika

Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Nikotinabusus	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Packyears <input type="text"/>
Ex-Nikotinabusus	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Packyears <input type="text"/>
Arterieller Hypertonus	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Hypertonus -ausreichend eingestellt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Hypercholesterinämie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Diabetes mellitus	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Falls ja:			
Diätetisch behandelt <input type="radio"/>	Orale Antidiabetika <input type="radio"/>	Insulinpflichtig <input type="radio"/>	
Familiäre Prädisposition	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
KHK / Herzinfarkt vor dem 60. LJ	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Vorhofflimmern vor dem 60. LJ	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Schlaganfall vor dem 60. LJ	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	

Abbildung 7: Auszug Fragebogen kardiovaskuläre Risikofaktoren

Trinkgewohnheiten (7 day recall method)	
Wieviel Alkohol haben Sie am letzten Wochentag getrunken?	
Bier	<input type="text"/>
Wein	<input type="text"/>
Schnaps	<input type="text"/>
Wieviel Alkohol haben Sie am letzten Wochenende getrunken?	
Bier	<input type="text"/>
Wein	<input type="text"/>
Schnaps	<input type="text"/>
Wie oft waren Sie im letzten halben Jahr stark betrunken?	
<input type="text"/>	

Abbildung 8: Auszug Fragebogen Trinkgewohnheiten der letzten 7 Tage

### 3.3.2 Dokumentation während der Studie

Den Probanden wurde eine eigens für die Studie angefertigte Liste ausgehändigt (Abbildung 9), auf der sie die Menge an konsumiertem Alkohol eintragen sollten. Sie sollten jedes konsumierte Getränk in der jeweiligen Stunde des Konsums eintragen. Es gab vier Kategorien; (1) Bier (0,5l á 20 Gramm Alkohol), (2) Wein (0,25l á 20 Gramm Alkohol), (3) Schnaps (2cl á 6,2 Gramm Alkohol) und (4) Longdrinks (0,4l á 12,4 Gramm Alkohol). Hieraus wurde die Menge an zu sich genommenem Alkohol in Gramm berechnet.

Die Probanden sollten stündlich ihren Atemalkoholwert messen. Diese Werte wurden ebenfalls in der Tabelle probandenbezogen dokumentiert.

Name: \_\_\_\_\_
Datum: \_\_\_\_\_

**Promilleprotokoll**

Stunde	1	2	3	4	5	6	7	8+
<b>Bier (0,5 l)</b>								
<b>Wein (0,25 l)</b>								
<b>Shots (2 cl)</b>								
<b>Long- drinks (0,4 l)</b>								

**Deine Promillewerte**

<b>Uhrzeit</b>								
<b>‰</b>								

**Persönlicher Bestwert:** \_\_\_\_\_

Erfolgreich teilgenommen ja ☐ nein ☐

**- Danke für deine Teilnahme an der Studie! -**

Erinnerung: Bitte lass das EKG-Gerät noch mindestens 48h aufzeichnen und gib es dann ab.

Abbildung 9: Promilleprotokoll

### 3.3.3 Alkoholmessung

Verwendet wurde das Handmessgerät Alcotest 7510 der Firma Dräger. Die Bedienung erfolgte gemäß Herstellervorgaben. Das Messprinzip beruht auf einem elektrochemischen Sensor. Die Probenabgabe erfolgt durch tiefe Expiration über ein Einwegmundstück. Durch die lange, forcierte Expiration wird sichergestellt, dass es sich um alveoläre Ausatemluft handelt, welche am besten mit dem Blutalkoholspiegel korreliert. Um etwaigen Mund-Restalkohol auszuschließen, wurde zwischen Alkoholkonsum und Probenabgabe eine minimale Wartezeit von 5 Minuten eingehalten. In dieser Zeit durfte ausschließlich Wasser konsumiert werden. Das Ergebnis wurde in Gramm pro Kilogramm (g/kg) dargestellt.

### 3.3.4 Langzeit-EKG

Verwendet wurden die Langzeit-EKG-Geräte „Mini Holter Recorder“ der Firma Medset. Mit diesen ist es möglich, ein 3-Kanal-EKG über 72 Stunden aufzuzeichnen, ohne den Akku wechseln zu müssen. Sie besitzen 4 Ableitungspunkte, welche entweder mit mitgelieferten Pflastern oder Standard-EKG-Elektrodenkleber angebracht werden können. Kabel sind nicht erforderlich. Die EKG-Aufnahme startet automatisch, sobald Akku und Recorder verbunden sind. Zur Körperpflege kann das Gerät abgenommen und die Pflaster gewechselt werden. Die Aufnahme endet, wenn der Akku entleert ist oder über längere Zeit keine Aufzeichnung erfolgt. Nach erfolgter EKG-Registrierung wurden die EKG-Daten in elektronischer Form in die Auswertesoftware übertragen (siehe 3.3.5).

### 3.3.5 EKG-Auswertung

Nach Untersuchungsende wurden die EKG-Dateien in die PADSYS® System Software „PADSY-Holter (Cardiolight)“ in der Version 7.5c (Lizenznummer 90545) eingelesen. Die Untersuchungen wurden pseudonymisiert auf der Speicherkarte registriert. Durch die Software erfolgte bereits eine Vorauswertung der Daten gemäß Herstellerstandard. Zwei trainierte Untersucherinnen und zwei Fachärzte für Kardiologie überprüften, bearbeiteten und validierten alle Auswertungen abschließend.

Begonnen wurde mit einem Überblick über die Auswertequalität und die Annotation von Artefaktarealen, die nicht auswertbar waren. Diese wurden aus der Untersuchung exkludiert. Dann wurden die seitens der Software vorbefundeten Stellen und Schlagerkennungen überprüft, gegebenenfalls Ausbesserungen manuell vorgenommen und dann validiert. Zum Beispiel mussten stellenweise R-Zacken neu annotiert werden, um im Folgenden eine korrekte Schlagklassifizierung zu ermöglichen.

Die automatische Auswertung beinhaltetete einen Algorithmus zur Schlagerkennung und definierte folgende Klassen: supraventrikuläre Schläge, ventrikuläre Schläge sowie Artefakte. Daraus ergaben sich supraventrikuläre oder ventrikuläre Extrasystolen (verfrühter Einfall <25% bzw. <15% bezogen auf das erwartete RR-Intervall) sowie Bradykardie (Herzfrequenz <50 Schläge pro Minute) oder Tachykardien (Herzfrequenz >100 Schläge pro Minute). Eine Übersicht der definierten Klassen zeigt Tabelle 5.

Nach Validierung der korrekten Annotation konnte die finale Analyse der EKGs erfolgen und die in Tabelle 5 gelisteten Herzfrequenzvariabilitätsparameter berechnet werden.

### **Folgende EKG-Klassen wurden definiert:**

#### **Ereignisse**

Pause	> 2000 ms
Vorzeitige SVES:	Einfall <25%
Vorzeitige VES:	Einfall <15%
Bradykardie:	<50/min
Sinus-Tachykardie:	>100/min

#### **HRV-Stundenparameter**

SDNN  
SDANN  
SDANNI  
RMSSD  
SNN50  
PNN50

Tabelle 5: Definitionen EKG-Klassen

Nach Abschluss der Berechnungen generierte die Software Tabellen und Übersichten mit einer Darstellung der gesamten Aufzeichnungsdauer sowie eine stündliche Übersicht über jede einzelne Herzaktion bzw. Artefakte geben. Diese wurden in PDF-Form gespeichert. In Abbildung 10 ist ein Ausschnitt eines solchen Ausdruckes dargestellt.

Da Software-seitig kein über das PDF-Format hinausgehender Export dieser Einzelwerte vorgesehen war, wurde von B.Sc. Simon Leber ein Script auf der Basis von Java erstellt. Dadurch war es möglich, eine vollständige Übertragung der Einzelwerte aus den PDF-Dateien in ein in Excel transferierbares Format zu übertragen und die Daten so weiter verarbeiten zu können.

Indikation	Supraventrikuläre Aktivitäten	Ventrikuläre Aktivitäten
	Anzahl der SVES: 1 (<1%) Keine Bradykardien gefunden	Anzahl der VES: 3641 VES in % der Ereignisse: 1% VES pro Stunde: 77 VES auf 1000 Ereignisse: 15 <small>(Als VES werden gezählt: defQRS, sngVES, intVES, R auf T, 3:1 VES, 2:1 VES, Bigeminus)</small>
Medikation	Tachykardien: 1453 Episoden (11,3%) 7s, max. 134/min (16.01.2017 12:45:49) 21s, max. 133/min (15.01.2017 17:11:49) 8s, max. 131/min (15.01.2017 07:46:16) Keine Pausen gefunden	Keine Couplets gefunden Keine Triplets gefunden Keine Salven / VT gefunden
ST-Messung		
Max.Abw: 0.233mV in Kanal B am 15.01.2017 14:17:00		
Herzfrequenz	Aufnahme-Info	Klassendefinition
Min: 49/min 16.01.2017 05:11:41 Max: 140/min 14.01.2017 22:48:17 Mittel: 82/min Mittl. Aktiv: 83/min (multipl. Aktivphasen) Mittl. Ruhe: 80/min (multipl. Ruhephasen)	Start: 14.01.2017 21:42:00 Ende: 16.01.2017 20:42:08 Dauer: 47:00:08 Ereignisse: 228749 Signalqualität: 1,3% gestört Schrittmacherkennung: Aus Ableitungen: 3 Elektroden: 4	Pause: 2000 ms Vorzeitigkeit SVES: 25 % Vorzeitigkeit VES: 15 % Bradykardie: 50/min Sinus-Tachykardie: 100/min Parox.Tachy: 30 % Arrhythmie: 20 % R auf T: 100 ms Abstand in VT bis: 600 ms max. idioventr. Freq.: 30/min
Gewählte HF-Parameter: RR-Variabilität: 20% Intervall 20 Schläge		

Abbildung 10: Übersicht ausgewertetes EKG

Die Ergebnisse wurden jeweils für den gesamten Auswertungszeitraum (Abb. 10) als auch die jeweiligen Ereignisse pro Stunde, im 24-Stunden-Verlauf (Abb. 11) dargestellt. So wurden unter anderem die Schläge, welche einer Arrhythmie zugehörten, einzeln gezählt (z.B. 83 Schläge einer supraventrikulären Tachykardie im Zeitraum zwischen 20.30 und 21.30 Uhr, Abbildung 11).

Bei den erhobenen Extrasystolen gab es eine ausgesprochen verzerrte Verteilung. Manche Aufzeichnungen zeigten mehr als 1000 Extrasystolen sowohl supraventrikulären als auch ventrikulären Ursprungs, während andere Probanden nur einige wenige oder gar keine Extrasystolen aufwiesen. Um eine für die statistische Auswertung relevante Homogenität zu gewährleisten, wurden Kategorien gebildet. Sowohl die supraventrikulären



als auch ventrikulären Extrasystolen wurden in die 4 nachfolgend gelistete Kategorien unterteilt.

In die statistische Berechnung gingen folgende Parameter ein:

- Mittlere Herzfrequenz (HR)
- Prozentualer Anteil supraventrikulärer Tachykardien an gesamter Herzaktion (SVT %)
- Supraventrikuläre Extrasystolen, kategorisiert [54]
  - Kategorie 0: 0 Extrasystolen
  - Kategorie 1: 1-5
  - Kategorie 2: 6-10
  - Kategorie 3:  $\geq 11$
- Ventrikuläre Extrasystolen, kategorisiert
  - Kategorie 0: 0 Extrasystolen
  - Kategorie 1: 1-5
  - Kategorie 2: 6-10
  - Kategorie 3:  $\geq 11$
- Folgende Parameter der Herzfrequenzvariabilität:
  - SDANNI
  - RMSSD

Die folgende Abbildung (Abb. 11) zeigt eine numerische Übersicht der einzelnen Parameter in jeweils 1-stündigen Abschnitten. Exemplarisch wurden im Zeitraum 03:30-04:30 Uhr 572 supraventrikuläre Schläge sowie eine supraventrikuläre Extrasystole detektiert. Ein voller Ausdruck der Ergebnisse ist im Anhang gezeigt.

Anzahl der erkannten Ereignisse ohne Artefakte: 204899

Signalqualität: 1,3% gestört

### Numerische Übersicht der Arrhythmien

Uhrzeit	N	SVT	PSVT	Brady	Arrhy	SVES	Pause	SB	sngVES	defQRS	idioVR	intVES	R auf T	3:1 VES	2:1 VES	Bigem	1:2 VES	Couplet	Triplet	Salve	VT	SM-Spike	SMI	Artef
19:30-20:30	4445								4															2,9%
20:30-21:30	4579	83							5															1,0%
21:30-22:30	4705	52							2															0,6%
22:30-23:30	4328	690							5															0,7%
23:30-00:30	2928	2768							6															1,1%
00:30-01:30	4119	64							1															1,1%
01:30-02:30	4132	926																						0,5%
02:30-03:30	4481																							
03:30-04:30	4286	572				1																		0,2%
04:30-05:30	4595	35																						
05:30-06:30	4320	79																						
06:30-07:30	4400	296							1															0,1%
07:30-08:30	4468	83																						
08:30-09:30	4221	126							1															0,5%
09:30-10:30	4581	108				1																		0,3%
10:30-11:30	4217	974							1															0,9%
11:30-12:30	4792	21																						0,9%
12:30-13:30	4884	148																						0,6%
13:30-14:30	4674	118							4															0,5%
14:30-15:30	4763	42							3															0,7%

Abbildung 11: Auszug Auswertungsübersicht

### 3.3.6 Berechnung Alkoholkonsum

Um die von den Probanden konsumierte Menge an Alkohol zu ermitteln, musste der individuelle Konsum dokumentiert werden. Aus Gründen der Standardisierung wurde hierfür ein eigenes Protokoll ausgefertigt, in welchem die Probanden ihren Konsum dokumentieren konnten. Das Protokoll wurde mit dem Pseudonym des Probanden beschriftet und nach dem Konsum abgegeben und ausgewertet. Aus Gründen der besseren Durchführbarkeit wurden alkoholische Getränke in definierte Mengen unterteilt und gegebenenfalls nur ein halber Strichpunkt vergeben, wenn es sich um die halbe Menge gehandelt hat.

Die definierten Mengen lauteten wie folgt:

- Bier: 0,5l
- Wein: 0,25l
- Schnaps: 2cl = 0,02l hochprozentig (40 Vol.-%)
- Longdrink: Mischgetränk mit 4cl hochprozentigem (40 Vol.-%) Anteil

Daraus ergab sich dann für jeden Probanden die individuell getrunkene Anzahl alkoholischer Getränke. Um nun den reinen Gehalt an Alkohol zu errechnen wurde folgende Formel angewandt:

$$\text{Konsumierte Menge (ml)} * (\text{Vol.-%}/100) * 0,8^1 = \text{Gramm reiner Alkohol}$$

Bsp.: 2cl Schnaps 40 Vol.-% enthalten 6,4g Alkohol ( $20\text{ml} * (40/100) * 0,8$ )

Somit ergaben sich für 500 ml Bier ein Alkoholgehalt von 20 Gramm, ebenso für 250 ml Wein. 2 cl Schnaps enthalten 6,2 Gramm reinen Alkohol, ein Longdrink aus 4 cl Schnaps 12,4 Gramm.

### 3.4 Festlegen der Auswertungszeiträume

Um eine möglichst gut abgrenzbare Erfassung der Ereignisse zu erreichen, wurde die EKG-Aufzeichnung in mehrere Abschnitte gegliedert (Tab. 6). Der erste Abschnitt (I) umfasste die Zeit des akuten Alkoholkonsums. Im zweiten Abschnitt (II) war davon auszugehen, dass die Probanden keinen Alkohol mehr zu sich genommen haben oder sogar geschlafen haben. Bei den nächsten beiden Abschnitten (III, IV) handelte es sich um die Vergleichszeiträume der Abschnitte I bzw. II. Diese sollten den gleichen Tagesabschnitt im mutmaßlich nicht-alkoholisierten Zustand am Folgetag abbilden. Abschnitt V repräsentiert alle Stunden, in denen Alkohol konsumiert wurde oder davon auszugehen war, dass sich der Körper zumindest in der Phase des Abbaus befindet. Abschnitt VI hingegen repräsentierte die mit höchster Wahrscheinlichkeit „nüchternen“ Stunden der Aufzeichnung.

Zeitraum	Erfasster Zeitraum	Beschreibung des Zeitraumes
I.	Stunde 1-5 (h1-h5)	Akuter Alkoholkonsum
II.	Stunde 7-19 (h7-h19)	Ende Alkoholkonsum, Beginn endogener Abbau
III.	Stunde 25-29 (h25-h29)	Vergleichszeitraum zu Zeitraum I.
IV.	Stunde 32-44 (h32-h44)	Vergleichszeitraum zu Zeitraum II.
V.	Stunde 1-15 (h1-h15)	„alkoholisierte“ Stunden (Konsum plus endogener Abbau)
VI.	Stunde 16-47 (h16-h47)	„alkoholfreie oder nüchterne“ Stunden

Tabelle 6: Auswertungszeiträume

<sup>1</sup> Spezifisches Gewicht Alkohol

### 3.5 Statistik

Zur statistischen Ausarbeitung der erhobenen Daten wurden folgende Programme benutzt:

- Microsoft Excel
- Prism 9 Graph Pad
- Stata 16

Ausgewertet und im Ergebnisteil abgebildet wurden der Mittelwert (MW) mit dazugehöriger Standardabweichung (SD) und der Median mit dazugehörigem Interquartilbereich. Der prozentuale Anteil an der Gesamtzahl wurde in Klammern hinter den jeweiligen absoluten Werten dargestellt.

Kategorisierte Daten wurden je nach Erfordernis mittels Fisher Exact Test oder Chi-Quadrat-Test berechnet. Bei kontinuierlich verteilten Daten wurden je nach Erfordernis der Datenverteilung ein Student's t-Test für verbundene oder unverbundene Stichproben oder ein Wilcoxon-Test durchgeführt.

Um die verschiedenen Bereiche der Aufzeichnungen miteinander zu vergleichen, welche jeweils dieselben Probanden betrafen, wurden mixed models berechnet. Die mixed models wurden dabei an die zugrundeliegende Verteilung der jeweiligen Outcomevariablen angepasst. Wo erforderlich wurden Adjustierungsvariablen in die Modelle integriert, um möglich Confounder zu kontrollieren.

Alle berechneten p-Werte sind zweiseitig. Statistische Signifikanz wurde für p-Werte  $<0,05$  angenommen.

### 3.5.1 Daten-/Textverarbeitung

Folgende Programme wurden verwendet:

Schritt	Programm
Textverarbeitung	Microsoft Word für MAC, Version 16.54
Datenübersichtstabelle	Microsoft Excel für MAC, Version 16.54
Langzeit-EKG-Auswertung	PADSY Software, Medset für Windows, Version 7.5c, Lizenznummer 90545
Zitierprogramm	Endnote 20 für MAC, Version 20.4
Statistische Auswertung	Stata 16, Excel, Prism 9 Graph Pad
Extrahieren der PDF-Dateiinhalte	JAVA Script (B.Sc. Simon Leber)
Diagramme	Prism 9 Graph Pad
Abbildungen	Microsoft PowerPoint für MAC, Version 16.54

Tabelle 7: In vorliegender Arbeit benutzte Programme

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Studienkohorte

#### 4.1.1 Ein- und Ausschluss

Insgesamt nahmen 202 Probanden an der Studie teil, wovon 193 eingeschlossen werden konnten. Eine Aufzeichnung musste aufgrund eines Dateifehlers und dadurch nicht möglicher Auswertung exkludiert werden, acht weitere Dateien wiesen entweder einen zu kurzen Aufzeichnungszeitraum, lange Aufzeichnungsunterbrechungen (über mehrere Stunden) oder eine zu starke Artefaktüberlagerung auf.

#### 4.1.2 Basis-Charakteristika

Zunächst wurden die Basis-Charakteristika der Probanden analysiert und in Tabelle 8 dargestellt. Von 193 eingeschlossenen Probanden waren 70 (36%) weiblich und 123 (64%) männlich. Das mittlere Alter betrug  $29,9 \pm 10,6$  und der mittlere BMI-Wert  $23,8 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$ .

Der jüngste Proband war am Studientag 18,6 Jahre alt, der älteste 64,7 Jahre.

Im kardiovaskulären Risikoprofil dominierend war der aktive Nikotinabusus (15%), welcher bei Männern häufiger als bei Frauen auftrat.

Eine positive Familienanamnese im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen zeigte sich bei 12,4% der Probanden. Keiner der Probanden litt an Diabetes Mellitus.

Der durchschnittliche Alkoholkonsum pro Tag war bei Männern höher als bei Frauen. Interessanterweise schienen hingegen Frauen einen moderaten Konsum häufiger zu betreiben als Männer. Die männlichen Probanden praktizierten jedoch öfters als Frauen ein riskantes Trinkverhalten.

	Gesamt	Männer	Frauen
	n=193	n=123	n=70
Alter, Jahre	29,9 ± 10,6	29,6 ± 9,8	30,5 ± 11,8
weiblich, n (%)	70 (36%)		
Größe, cm	177,1 ± 9,1	181,7 ± 6,3	169,0 ± 7,4
Gewicht, kg	75,2 ± 14,0	81,9 ± 11,3	63,4 ± 9,8
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23,8 ± 3,3	24,8 ± 3,1	22,2 ± 3,0
Kardiovaskuläres Risikoprofil			
Arterieller Hypertonus, n (%)	6 (3,1%)	3 (2,4%)	3 (4,3%)
Diabetes mellitus, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Nikotinkonsum			
• Aktiv, n (%)	29 (15,0%)	22 (17,9%)	7 (10,0%)
• Davon Gesamt-pack years	6,3 ± 4,8	6,5 ± 5,2	5,6 ± 3,2
• Ex-Nikotin, n (%)	18 (9,3%)	10 (8,1%)	8 (11,4%)
• Davon Gesamt-pack years	7,7 ± 5,0	6,0 ± 2,6	9,8 ± 6,5
Hypercholesterinämie	4 (2,1%)	1 (0,8%)	3 (4,3%)
Familienanamnese für kardiale Vorerkrankungen, n (%)	24 (12,4%)	19 (15,5%)	5 (7,1%)
Trinkgewohnheiten			
Ø täglicher Alkoholkonsum, g	22,9 [11,9;51,7]	25,7 [13,2;54,3]	20,3 [8,6;41,8]
“Binge-drinking” in letzten 6 Monaten	5 [2;12]	8 [2;15]	3,5 [1;8]
WHO Risikotypklassifizierung			
Low risk, n (%)	111 (57,5%)	78 (63,4%)	33 (47,1%)
Moderate risk, n (%)	40 (20,7%)	21 (17,1%)	19 (27,1%)
High risk, n (%)	16 (8,3%)	7 (5,7%)	9 (12,9%)
Very high risk, n (%)	26 (13,5%)	17 (13,8%)	9 (12,9%)

Tabelle 8: Baseline Charakteristika

### 4.1.3 Vorerkrankungen und Dauermedikation

Nur wenige der eingeschlossenen Probanden waren vorerkrankt. In Rücksprache mit den Studienleitern und nach sorgfältiger Beurteilung des zugrundeliegenden Krankheitsbildes konnte bei stabilem Krankheitsverlauf dennoch ein Einschluss erfolgen. Die eventuelle Dauermedikation der Probanden wurde ebenfalls mittels Fragebogen erhoben und ist im Folgenden (Tabelle 9) aufgelistet. Phytotherapeutika oder Vitaminpräparate wurden nicht erhoben.

Vorerkrankungen	Anzahl (n)	Dauermedikation	Anzahl (n)
Arterieller Hypertonus	6	orale Kontrazeptiva	18
Depression	2	L-Thyroxin	10
Hypothyreose	10	Inhalative Antiobstruktiva	3
Asthma bronchiale	4	Diuretika	1
Mitralklappeninsuffizienz	1	Antidepressiva	2
Pulmonalart. Hypertonie	1	ACE-Hemmer	3
Rechtsschenkelblock	1	AT1-Antagonisten	2
		Statine	1
		Beta Blocker	1
		Calzium Antagonist	1
		Ibuprofen	1

Tabelle 9: Vorerkrankungen und Dauermedikation



## 4.2 Auswertung Alkoholkonsum

### 4.2.1 7 Day Recall

Die Beurteilung des habituellen Alkoholkonsums der Probanden erfolgte auf Basis der 7 Day Recall Methode. Die Auswertung erfolgte für die Gesamtkohorte und geschlechtsstratifiziert. Zunächst wurde die Frage beantwortet, ob und wieviel Alkohol am Vortag und am vorangegangenen Wochenende vor dem Studientag konsumiert worden war. Die Ergebnisse sind in Abbildung 15, Abschnitt A, zu sehen.

53,9% der Gesamtteilnehmer, davon 55,3% der männlichen und 51,4% der weiblichen Probanden, gaben an, am Vortag Alkohol konsumiert zu haben. Im Mittel wurden  $1,8 \pm 1,8$  alkoholische Getränke konsumiert (männlich:  $2,0 \pm 3,1$ , weiblich:  $1,6 \pm 2,5$ ). Am letzten Wochenende gaben 82,4% aller Probanden Alkoholkonsum an (männlich: 84,6%, weiblich: 78,6%). Der mittlere Konsum lag bei 6,8 alkoholischen Getränken (männlich: 8,1, weiblich: 4,6).

Außerdem wurde erhoben, wie oft die Teilnehmer im letzten Jahr betrunken waren. 86,5% der Gesamtteilnehmer, 87,0% der männlichen Teilnehmer und 85,7% der weiblichen Probanden gaben an, zumindest einmal im letzten Jahr betrunken gewesen zu sein. 25,9% der Probanden gaben an, mehr als 10 Mal im letzten Jahr betrunken gewesen zu sein, 11,4% sogar mehr als 20 Mal. 77,3% dieser Teilnehmer waren männlich (Abb. 15 B).

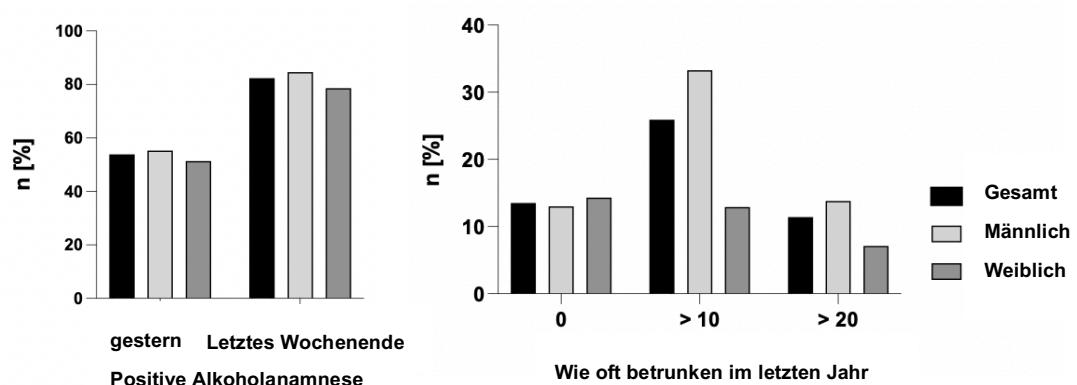


Abbildung 12: Übersicht 7 Day Recall

### 4.2.2 Auswertung Alkoholkonsum an Studientag

Ausgewertet werden konnte der Alkoholkonsum von 187 der 193 eingeschlossenen Probanden. Davon 119 von männlichen Probanden und 68 von weiblichen. 6 Aufzeichnungen waren nach der Studiennacht nicht mehr auffindbar. Ausgewertet wurde der absolute und anteilige Konsum. Die Ergebnisse sind im Folgenden in Tabelle 11 dargestellt.

Im Mittel wurden 3,0 Bier (à 0,5l), 2,1 Gläser Wein (à 0,25l), 4,1 Schnaps (à 0,02l) und 2,1 Longdrinks (à 0,04l hochprozentiger Anteil) getrunken.

		<b>Bier</b>	<b>Wein</b>	<b>Schnaps</b>	<b>Longdrinks</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamtzahl</b>	<b>554</b>	<b>398</b>	<b>767</b>	<b>386</b>
<b>pro Teilnehmer</b>	Mittelwert	2,96	2,13	4,10	2,06
	SD	2,87	2,83	3,97	2,68
	Median	2,00	0,00	3,00	1,00
	MAD	2,34	2,34	2,93	2,14
<b>männlich</b>	<b>Gesamtzahl</b>	<b>444</b>	<b>163</b>	<b>555</b>	<b>212</b>
<b>pro Teilnehmer</b>		<b>(80,1%)</b>	<b>(41%)</b>	<b>(72,4%)</b>	<b>(27,6%)</b>
	Mittelwert	3,73	1,37	4,66	2,14
	SD	2,79	2,22	4,09	2,65
	Median	3,00	0,00	4,00	1,00
	MAD	2,27	1,80	2,93	2,15
<b>weiblich</b>	<b>Gesamtzahl</b>	<b>110</b>	<b>235</b>	<b>212</b>	<b>131</b>
<b>pro Teilnehmer</b>		<b>(19,9%)</b>	<b>(59%)</b>	<b>(27,6%)</b>	<b>(34%)</b>
	Mittelwert	1,62	3,46	3,12	1,93
	SD	2,49	3,27	3,54	2,73
	Median	0,00	3,00	2,00	1,00
	MAD	1,91	2,80	2,75	2,11

Tabelle 10: Gesamtmenge konsumierter Alkohol am Studientag

#### 4.2.2.1 Venn-Diagramm

Zur Visualisierung der Arten von Alkohol, die die Studienteilnehmer zu sich genommen haben, wurde ein Venn-Diagramm (Abb. 16) angefertigt. Venn-Diagramme können Überschneidungen von verschiedenen Parametern darstellen, in diesem Fall das Konsumverhalten der Studienteilnehmer. Man kann erkennen, dass lediglich 10 Probanden nur eine Sorte Alkohol zu sich genommen haben. 1 Proband hat ausschließlich Schnaps konsumiert, 2 sind rein dem Bier treu geblieben, 3 dem Wein und 4 Probanden haben den Abend mit Longdrinks verbracht. 17 Probanden haben alles vier Alkoholkategorien getrunken. 141 Probanden haben zwei oder drei verschiedene Arten von Alkohol konsumiert.

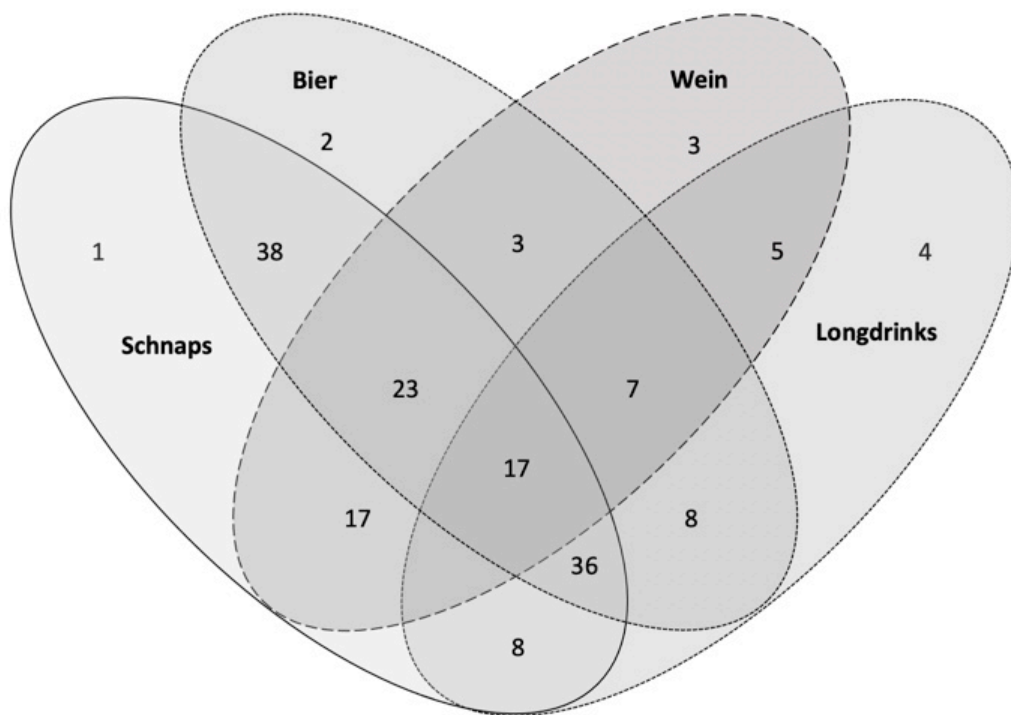


Abbildung 13: Venn-Diagramm

### 4.2.3 Atemalkoholkonzentration (AAK)

Die stündlichen Atemalkoholmesswerte der ersten 5 Stunden sind in Abbildung 17 im Mittel in g/kg dargestellt. Innerhalb dieser ersten fünf Stunden des Alkoholkonsums waren nahezu alle Studienteilnehmer in der Phase des Konsums. Anschließend beendeten etliche Teilnehmer den Konsum, so dass die Anzahl der darstellbaren Konsumenten sich reduzierte. Die maximal erreichten Werte (2,47 bei den Männern, 2,08 bei den Frauen) wurden außerhalb der ersten 5 Stunden erreicht.

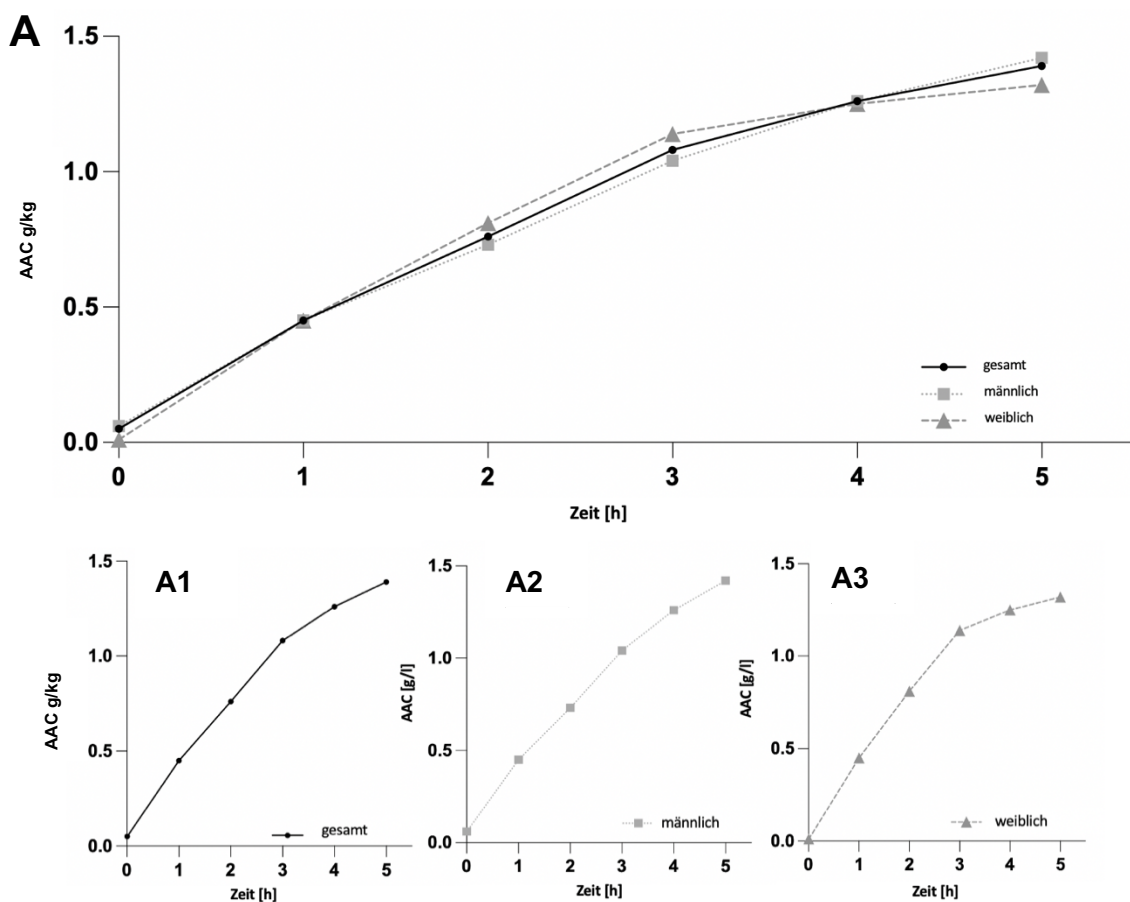


Abbildung 14: Atemalkoholkonzentration über die ersten 5 Stunden

A: Gesamtübersicht (gesamt, männlich, weiblich)

A1: Gesamt einzeln

A2: Männlich einzeln

A3: Weiblich einzeln

In Tabelle 11 sind die mittleren und medianen Atemalkoholwerte in g/kg dargestellt.

Kohorte	h0	h1	h2	h3	h4	hh5
MW gesamt	0,1±0,1	0,5±0,3	0,8±0,3	1,1±0,4	1,3±0,4	1,4±0,4
Median gesamt	0 [0;0]	0,4 [0,3; 0,6]	0,7 [0,5; 1]	1,1 [0,8; 1,4]	1,2 [1; 1,5]	1,4 [1,2; 1,6]
MW männlich	0,1±0,2	0,5±0,3	0,7±0,3	1±0,4	1,3±0,4	1,4±0,4
Median männlich	0 [0;0]	0,4 [0,3; 0,6]	0,7 [0,5; 1]	1 [0,8; 1,3]	1,2 [1,0; 1,5]	1,4 [1,1; 1,7]
MW weiblich	0±0,1	0,5±0,2	0,8±0,3	1,1±0,4	1,3±0,3	1,3±0,3
Median weiblich	0 [0; 0]	0,4 [0,3; 0,6]	0,8 [0,6; 1,1]	1,2 [0,9; 1,4]	1,3 [1,1; 1,4]	1,4 [1,2; 1,5]

Tabelle 11: Übersicht mittlere Alkoholwerte

Die innerhalb der ersten 5 Stunden maximal erreichten Werte sind im Mittel und Median nachfolgend abgebildet.

Gesamt	1.49 ± 0.33	1.43 [1.24;1.67]
Männlich	1.53 ± 0.36	1.45 [1.25;1.75]
Weiblich	1.42 ± 0.27	1.41 [1.24;1.58]

### 4.3 Elektrokardiografische Auswertung

#### 4.3.1 Einzelne Rhythmusereignisse

Zunächst wurden die EKG-Aufnahmen auf besondere Rhythmusereignisse untersucht. Wir konnten bei 193 Aufnahmen insgesamt 10 klinisch relevante Rhythmusereignisse zeigen (5,2%).

Ein Proband hatte am Tag nach dem Alkoholkonsum in der Zeit zwischen 12:59 Uhr und 14:18 Uhr eine Tachyarrhythmia absoluta. Dieser Proband war bisher kardial gesund und nahm keine Medikamente. Als kardiovaskulärer Risikofaktor bestand ein Nikotinabusus (7 pack years).

Eine Probandin hatte wenige Stunden nach Alkoholkonsum eine atriale Tachykardie über 10 Sekunden. Die Dame nahm bei Harninkontinenz Oxybutinin sowie ein orales Kontrazeptivum ein.

Zwei Probanden hatten in der Nacht direkt nach dem Alkoholkonsum einen AV-Block III°. Beide hatten in jener Nacht erbrochen, so dass am ehesten ein durch das Erbrechen induziertes, vaso-vagale vermitteltes Ereignis anzunehmen ist. Beide Probanden hatten weder Vorerkrankungen noch nahmen sie Medikamente ein.

Weitere zwei Probanden ohne Vorerkrankungen oder Vormedikation zeigten einen AV-Block II° Typ Wenckebach in der ersten Nacht nach dem Alkoholkonsum. Die Ereignisse blieben asymptomatisch; ein auslösendes Ereignis war nicht zu eruieren.

Bei zwei Probanden zeigten sich ventrikuläre Salven, eine Salve mit 8 VES sowie eine mit 12. Einer der Probanden wies einen arteriellen Hypertonus auf, welcher mit einem AT-1 Blocker sowie einem Calcium-Antagonisten behandelt wurde. Weiterhin bestand eine Hypothyreose unter anamnestisch suffizienter Therapie mit L-Thyroxin. Der zweite Proband hatte eine nicht näher definierte Lungenerkrankung ohne Dauermedikation sowie einen Nikotinabusus mit 7 pack years.

Zwei weitere Probanden hatten intermittierend ausgeprägte Sinusbradykardien. Ein Proband hatte insgesamt 2330 Episoden einer Bradykardie, die minimale Herzfrequenz lag bei 33 Schlägen pro Minute, der zweite Proband hatte insgesamt 1677 Episoden, die minimale Herzfrequenz lag hier bei 29 bpm.

### 4.3.2 Verlauf der EKG-Parameter über die ersten 5 Stunden

Zunächst wurde der Verlauf der einzelnen EKG-Parameter in den ersten fünf Stunden des Alkoholkonsums analysiert und mit den Atemalkoholwerten korreliert (Abbildung 18). Auf der x-Achse wird die Zeit in Stunden [h] dargestellt, auf der linken y-Achse der jeweilige EKG-Zielparameter und auf der rechten y-Achse der Atemalkoholgehalt in g/kg. Hierbei konnten sowohl eine signifikante Zunahme der mittleren Herzfrequenz sowie des Anteils an supraventrikulären Tachykardien in den Stunden nach Beginn des Alkoholkonsums gezeigt werden. Außerdem sieht man, dass die Herzfrequenzvariabilität, exemplarisch an den Parametern RMSSD und SDANNI, signifikant abnimmt (Abbildungen 18 E und F).

Der Anteil an supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen ändert sich in den ersten 5 Stunden nicht signifikant.

Nach Alter und Geschlecht stratifizierte Analysen ergaben das gleiche Ergebnis.

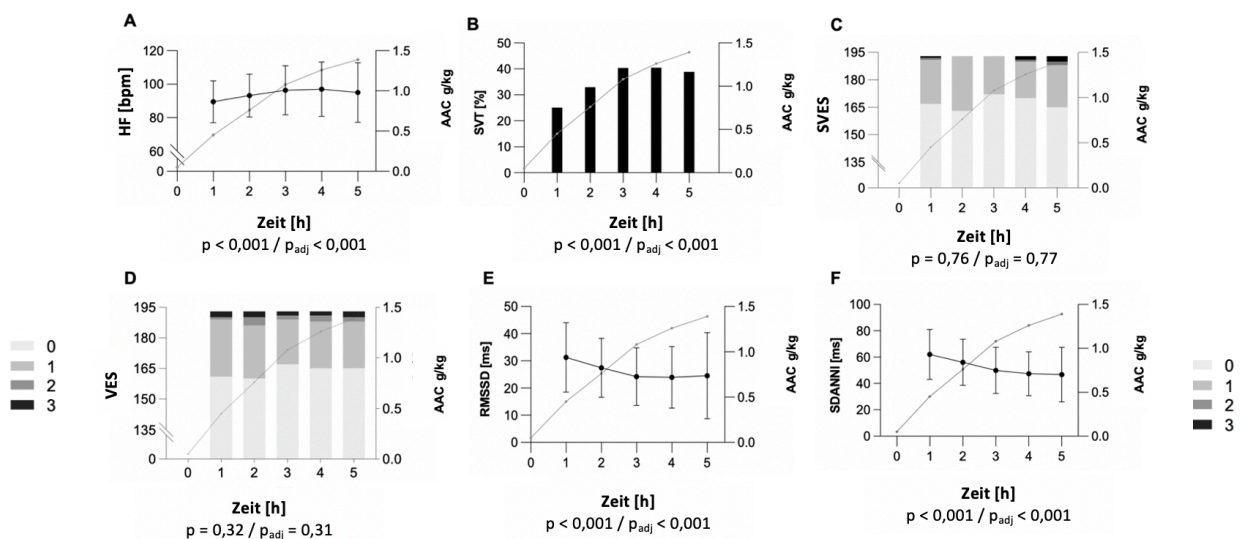


Abbildung 15: Übersicht über die einzelnen Events in den ersten 5 Stunden

A: Mittlere Herzfrequenz über die ersten 5 Stunden während des Alkoholkonsums.

B: Anteil der SVT während der ersten 5 Stunden und Alkoholkonsum.

C: Häufigkeit von supraventrikulären Extrasystolen kategorisiert (0:0; 1: 1-5; 2: 6-10; 3: ≥11).

D: Häufigkeit von ventrikulären Extrasystolen kategorisiert (0:0; 1: 1-5; 2: 6-10; 3: ≥11).

E: Verlauf RMSSD über die ersten 5 Stunden während des Alkoholkonsums.

F: Verlauf SDANNI über die ersten 5 Stunden während des Alkoholkonsums.

### 4.3.3 Verlauf der EKG-Parameter über 47 Stunden

Im Nachfolgenden (Abbildung 19) ist der Verlauf der jeweiligen Parameter über 47 Stunden dargestellt.

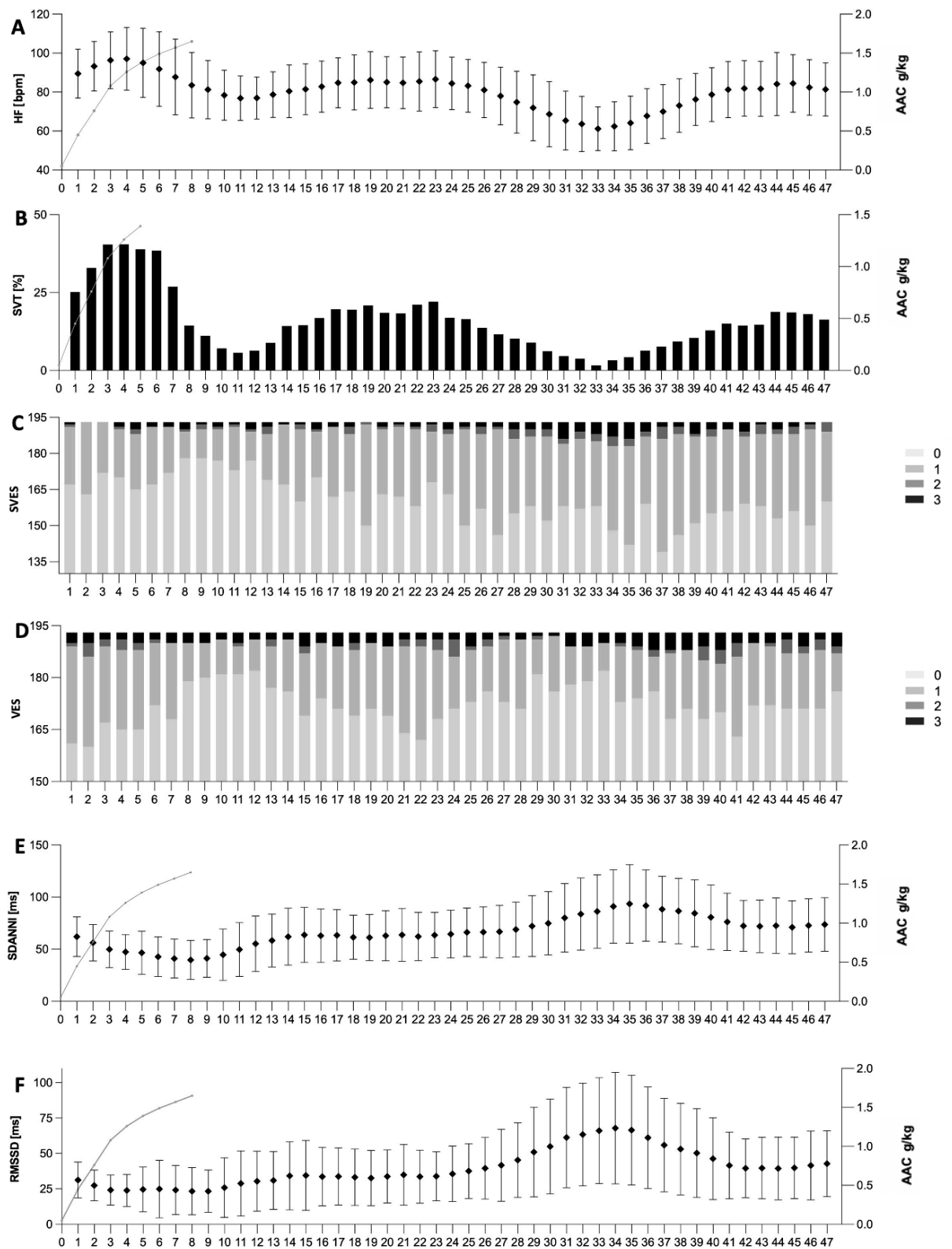


Abbildung 16: Verlauf über 47

Häufigkeit von supraventrikulären (SVES, C) und ventrikulären (VES, D) Extrasystolen pro Stunde kategorisiert

0: 0; 1: 1-5; 2: 6-10; 3:  $\geq 11$



Hier lässt sich deutlich erkennen, dass sowohl die mittlere Herzfrequenz als auch der Anteil an supraventrikulären Tachykardien in den „alkoholisierten“ Stunden, in denen entweder konsumiert oder der Alkohol abgebaut wurde, höher ist als in den darauffolgenden Stunden. Der Anteil an supraventrikulären Tachykardien in Bezug auf die gesamte Herzaktion nahm zu.

Wie auch schon in den Abbildungen 18 E und F (5-Stunden-Abschnitte) lässt sich eine signifikante Reduktion der Herzfrequenzvariabilität nachweisen. Diese nimmt im Verlauf über 47 Stunden jedoch wieder zu.

Im Folgenden (Abbildung 20) sind die Ergebnisse der Vergleichsmessungen grafisch dargestellt, mit welchen vordefinierte Zeitabschnitte miteinander verglichen wurden. Abschnitt A1 zeigt die mittlere Herzfrequenz der Vergleichszeiträume I-IV. Hierbei ließ sich eine signifikant höhere mittlere Herzfrequenz in den ersten Stunden während des Alkoholkonsums im Vergleich zu der Erholungs- und Schlafphase im Anschluss an den Konsum erkennen. Weiterhin war die Herzfrequenz während des Konsums signifikant höher als im Vergleichszeitraum des Folgetages sowie in der Nacht nach dem Konsum signifikant höher als in der Folgenacht. In Abschnitt A2 werden die Zeiträume der ersten 15 Stunden, also der „alkoholisierten“ Stunden, mit den „nüchternen“ Stunden verglichen. Hier konnten wir auch eine signifikant niedrigere mittlere Herzfrequenz in den „nüchternen“ Stunden nachweisen.

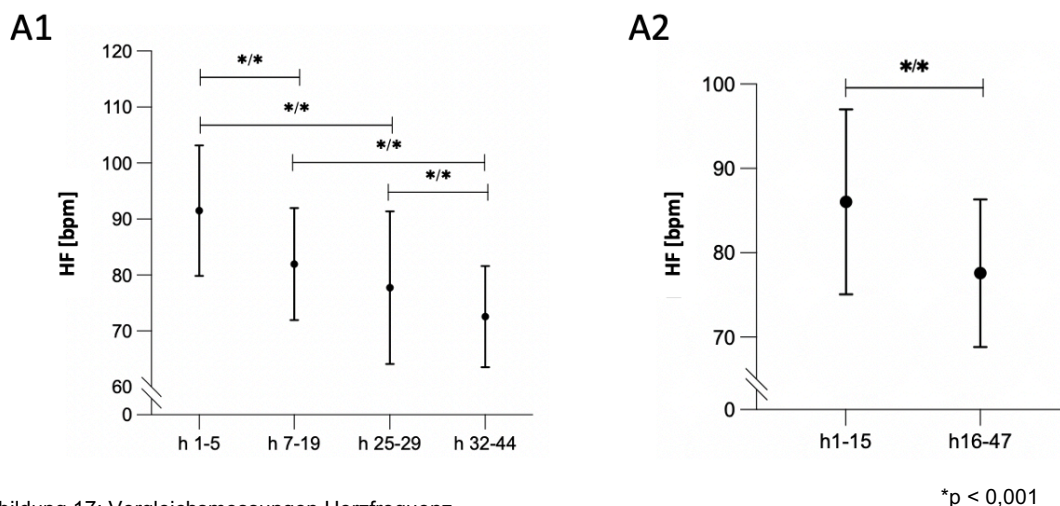


Abbildung 17: Vergleichsmessungen Herzfrequenz

Abbildung B1 (Abb. 21) zeigt eine signifikante Reduktion an SVES in dem festgelegten Zeitraum I (h1-5, siehe Tab. 6) während die Probanden stark alkoholisiert waren im Vergleich zum Vergleichszeitraum II (h7-19; Ende Konsum und Beginn endogener Abbau). Im direkten Vergleich zwischen Zeitraum I (h1-5; akuter Alkoholkonsum) und Zeitraum III (h 25-29, Vergleichszeitraum zu Zeitraum I) konnte kein statistisch signifikanter Un-

terschied festgestellt werden. Die Vergleichszeiträume II (h 7-19) und IV (h 32-44, definierter Vergleichszeitraum zu II.) zeigten wieder signifikante Unterschiede auf. Es zeigte sich im Zeitraum IV eine deutliche Zunahme an VES.

In B2 (Abb. 21) wurden die „alkoholisierten“ Stunden (Vergleichszeitraum V, h1-15) mit den alkoholfreien, also „nüchternen“ Stunden (Vergleichszeitraum VI, h16-47) verglichen. Auch hier konnte eine signifikante Zunahme der supraventrikulären Extrasystolen zugunsten der „nüchternen“ Stunden gezeigt werden.

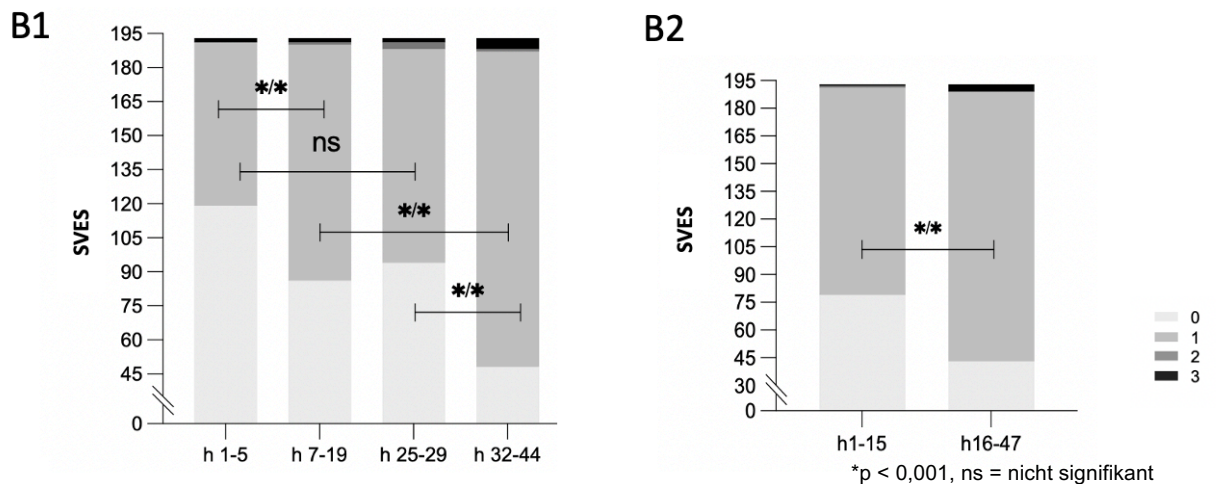


Abbildung 18: Vergleichsmessungen SVES

Häufigkeit von supraventrikulären Extrasystolen pro Stunde kategorisiert

0: 0; 1: 1-5; 2: 6-10; 3:  $\geq 11$

Abschnitt C1 (Abb. 22) stellt die ventrikulären Extrasystolen kategorisiert dar. Hierbei zeigte sich keine signifikante Zunahme zwischen dem Zeitraum I (h1-5, akuter Alkoholkonsum) und h7-19 (Zeitraum II, Ende Konsum, Beginn endogener Abbau), sowie h7-19 (Zeitraum II, Ende Konsum und Beginn endogener Abbau) und h32-44 (Zeitraum IV definierter Vergleichszeitraum zu II).

Signifikant mehr ventrikuläre Extrasystolen zeigten sich zwischen dem Zeitraum I (h1-5, alkoholisierte Stunden) und dem direkten Vergleichszeitraum III (h25-29). Der direkte Vergleich der alkoholisierten Stunden (Zeitraum V, h1-15) und den nichtalkoholisierten Stunden (Zeitraum VI, h16-47) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abb. 22, C2).

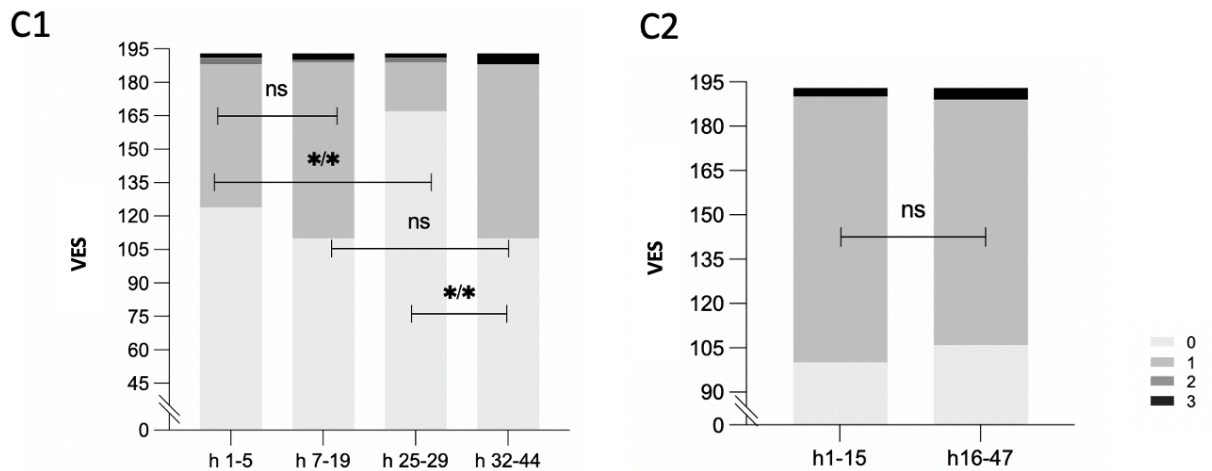


Abbildung 19: Vergleichsmessungen VES  
Häufigkeit von ventrikulären Extrasystolen pro Stunde kategorisiert  
0: 0; 1: 1-5; 2: 6-10; 3:  $\geq 11$

\* $p < 0,001$ , ns = nicht signifikant

Der prozentuale Anteil an supraventrikulären Tachykardien gemessen an der gesamten Herzaktion war in allen Vergleichszeiträumen in den alkoholisierten Stunden statistisch signifikant erhöht (Abb. 23, D1, D2), wobei er in den ersten 5 Aufzeichnungsstunden am größten war.

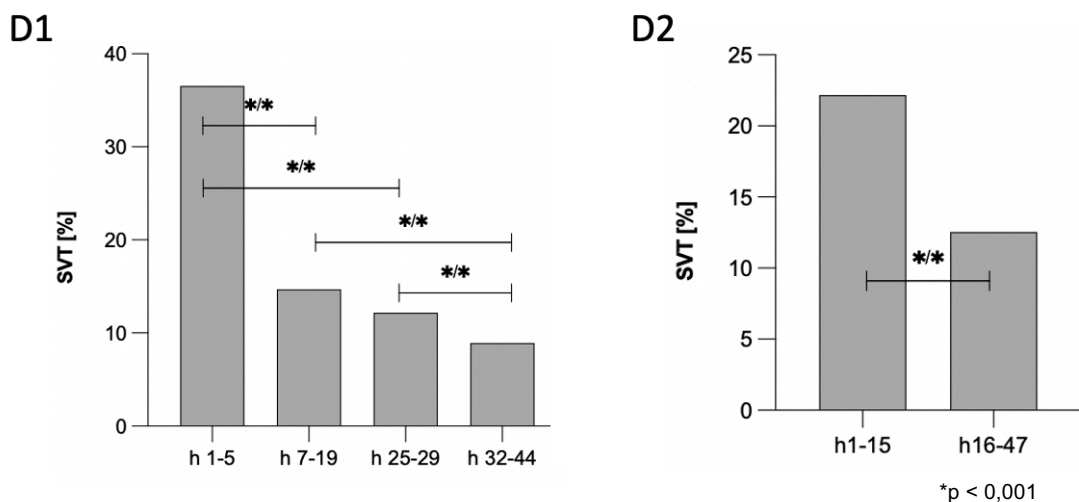


Abbildung 20: Vergleichsmessungen SVT

\* $p < 0,001$

E1 und E2 (Abbildung 24) stellen den Verlauf des Index der Standardabweichung der durchschnittlichen NN-Intervalle (SDANNI) als Zeichen der Herzfrequenzvariabilität dar. Sowohl der Vergleich der alkoholisierten Stunden (Zeitraum I, h1-5) zu Zeitraum II (h7-19, Ende Konsum, Beginn endogener Abbau) als auch die Vergleichsmessungen der definierten Vergleichszeiträume (Zeitraum I, h1-5 mit Zeitraum III, h25-29 und Zeitraum II, h7-19 mit Zeitraum IV) zeigten signifikante Unterschiede. So ist die Standardabwei-

chung unter Alkoholkonsum signifikant niedriger als im Vergleich zu den nicht alkoholisierten Stunden. Mit zunehmender Nüchternheit (Vergleich Zeitraum V mit Zeitraum VI) kommt es zu einer signifikanten Zunahme.

Die gleiche Entdeckung zeigte sich für das Quadratisches Mittel von aufeinanderfolgenden RR-Intervallen (RMSSD), dargestellt in F1 und F2 (Abbildung 25).

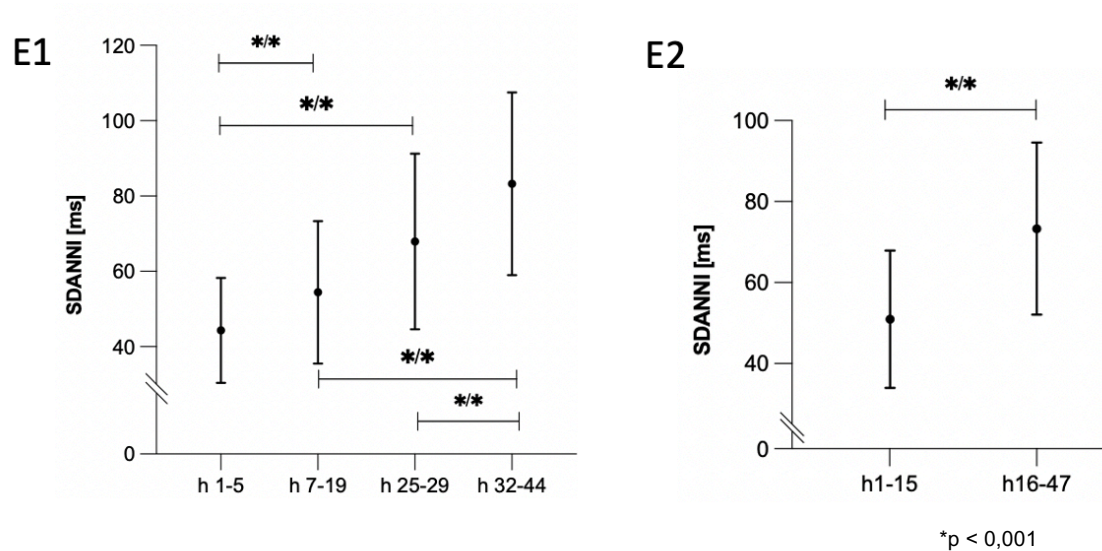


Abbildung 21: Vergleichsmessungen SDANNI

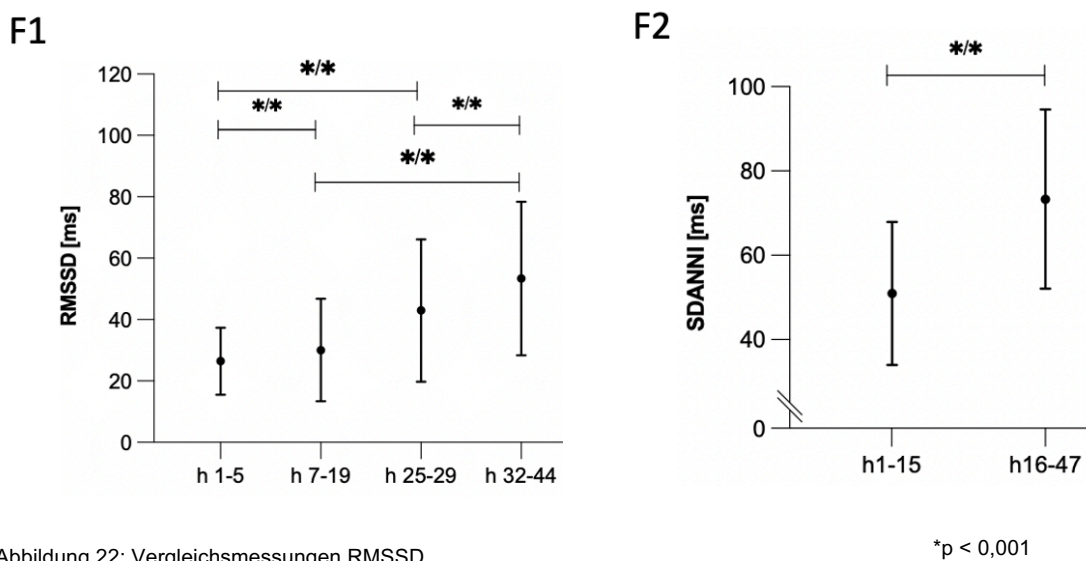


Abbildung 22: Vergleichsmessungen RMSSD

## 5. Diskussion

Die vorliegende Studie sieht sich als Folgestudie der Munich BREW Studie, da sie den zeitlichen Verlauf der Auswirkungen eines akuten Alkoholkonsums auf verschiedene, klinisch relevante EKG-Parameter und Herzrhythmusstörungen untersucht und dabei eine Vergleichsmessung von alkoholisierten Stunden zu nüchternen Stunden ermöglicht hat. Hierdurch konnten offen gebliebene Fragen der Munich BREW Studie teilweise beantwortet werden.

In der hier durchgeführten prospektiven Munich Beer Related Electrocardiogram Workup Study-II (Munich BREW II) wurden insgesamt 193 Probanden eingeschlossen und auf das Auftreten von Herzrhythmusstörungen und EKG-Veränderungen im Langzeit-EKG unter akutem Alkoholeinfluss und in der Nachfolge untersucht. Sie ist zum Untersuchungszeitpunkt die größte Studie dieser Art.

Die Untersuchung umfasste vorwiegend kardiopulmonal gesunde Probanden, davon 123 Männer und 70 Frauen, mit einem mittleren Alter von 29,9 ( $\pm 10,6$ ) Jahren und einem durchschnittlichen, täglichen Alkoholkonsum von 22,9 Gramm. 8,3 Prozent der Teilnehmer hatten nach WHO-Klassifikation einen riskanten Umgang mit Alkohol, 13,5% sogar einen hoch-riskanten.

Im Mittel wurden am Studientag 149,7 Gramm Alkohol pro Teilnehmer getrunken. Stündlich wurden für die ersten 5 Stunden Messungen zur Erhebung des Atemalkoholgehalts durchgeführt. Dieser betrug zu Beginn im Mittel  $0,1 \pm 0,1$  g/kg und nach 5 Stunden  $1,4 \pm 0,4$  g/kg.

In den ersten 5 Stunden während der Einnahme alkoholischer Getränke zeigte sich ein Anstieg der mittleren Herzfrequenz ( $p < 0,001$ ) sowie des Anteils an supraventrikulären Tachykardien ( $p < 0,001$ ) und eine signifikante Reduktion der parasymphatischen Aktivität gemessen anhand der HRV-Parameter RMSSD und SDANNI.

## **5.1 Auftreten und zeitlicher Verlauf von Herzrhythmusstörungen und quantitativen EKG-Veränderungen**

Wie bereits in anderen Studien untersucht und beobachtet worden war, stieg auch in der vorliegenden Untersuchung die mittlere Herzfrequenz im Verlauf von  $89,48 \pm 12,57$  bpm im Mittelwert auf ein Maximum von  $97,04 \pm 16,19$  nach 4 Stunden Alkoholkonsum [2, 65]. Vor allem im Vergleich von über 47 Stunden zeigte sich die Auswirkung des Alkohols deutlich. Geht man davon aus, dass die Probanden abends getrunken haben und sich 10 Stunden nach Beginn der Studie schlafend befanden, sieht man einen deutlichen Unterschied der mittleren Herzfrequenzen. So beträgt die mittlere Herzfrequenz in Stunde 10 (h10) 78,4 bpm. Hier gehen wir davon aus, dass sich die Probanden in alkoholisiertem Zustand schlafend befanden. Vergleichend dazu zeigt sich exemplarisch in Stunde 34 (h34), also 24 Stunden später, eine deutlich niedrigere mittlere Herzfrequenz von 62,4 bpm.

Konkordant zu jenen Beobachtungen verhält es sich auch mit dem prozentualen Anteil an supraventrikulären Tachykardien, also Herzfrequenzen mit über 100 Schlägen pro Minute. Im 47-Stunden-Verlauf zeigt sich ebenso, dass die gesteigerte Inzidenz hauptsächlich in den „alkoholisierten“ Stunden auftritt, wobei hier auch in der Ruhephase nach stattgehabtem Alkoholkonsum vermehrt Phasen einer Tachykardie auftraten. Vergleicht man hier Stunde 10 (h10) mit Stunde 34 (h34), sieht man eine deutliche Steigerung des prozentualen Tachykardieanteils. So beträgt dieser 7,1% in h10 versus 3,3 % in h34, was eine Differenz von 3,8% darstellt. Ähnliche Beobachtungen stellten auch Brunner et al. in der Munich BREW Studie oder Bau et al. an [2, 34].

Ursächlich für den Herzfrequenzanstieg scheinen folgende Erklärungen als plausibel:

Zum einen waren die Teilnehmer zu späterer Stunde zunehmend betrunken und aktiver, z.B. tanzten oder unterhielten sich angeregter. Eine andere Erklärung ist die gesteigerte endogene Adrenalinfreisetzung durch vermehrte sympathische Aktivierung, welche Ireland et al. bereits 1983 in einer Studie nachweisen konnten [67].

Ventrikuläre Extrasystolen traten vor allem direkt nach dem akuten Alkoholkonsum auf. Sie nahmen im Verlauf der folgenden Stunden wieder ab. Im Vergleich von alkoholisierten Stunden (h1-15) zu nicht alkoholisierten (h16-47) gab es jedoch insgesamt keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens. Parasympathische Aktivität reduziert die Häufigkeit des Auftretens ventrikulärer Extrasystolen [68], akuter Alkoholkonsum inhibiert die parasympathische Wirkung, womit ein Anstieg der VES unmittelbar nach dem akuten Alkoholkonsum möglich wäre [69].



Auch anhand der HRV-Parameter lässt sich eine Supprimierung der Parasympathikusaktivität unter Alkoholeinfluss erkennen. So sieht man eine signifikante Abnahme sowohl der RMSSD als auch des SDANN-Index innerhalb der ersten 5 Stunden und eine Zunahme in den Stunden danach. Ähnliche Ergebnisse konnten auch Bau und Kollegen in einer 2011 publizierten Studie nachweisen. Hier kam es ebenfalls zunächst unter Alkoholkonsum zu einer Abnahme der Parameter und im weiteren Verlauf nach etwa 10 Stunden zu einer Zunahme sogar über den Ausgangswert hinaus [34].

Supraventrikuläre Extrasystolen zeigten sich hingegen signifikant häufiger in den nicht alkoholisierten Stunden (Zeitraum V, h16-47) im Vergleich zu den alkoholisierten. Grund hierfür könnte die gesteigerte sympathische Aktivität sein, welche durch die erhöhte Herzfrequenz das Auftreten supraventrikulärer Ektopie unterdrückt [70, 71].

Anhand der vorliegenden Ergebnisse konnten wir zum Teil signifikante, alkoholabhängige EKG-Veränderungen zeigen.

Neben den quantitativ messbaren EKG-Veränderungen konnten wir außerdem noch folgende qualitative EKG-Veränderungen und Ereignisse detektieren. So konnten wir bei insgesamt 10 Probanden bis dato nicht bekannte Herzrhythmusstörungen aufzeigen. In einem Fall wurde bisher unbekanntes Vorhofflimmern diagnostiziert, in vier weiteren Fällen fielen höhergradige AV-Blockierungen (II°, III°) auf.

Das Vorhofflimmern trat am Folgetag des Alkoholkonsums zur Mittagszeit, also etwa 12 Stunden nach Beendigung des Alkoholkonsums, bei einem jungen, gesunden Probanden auf. Die AV-Blockierungen traten insbesondere in der Nacht unmittelbar anschließend an den Alkoholkonsum auf und könnten vaso-vagal bedingt sein und mit Erbrechen zusammenhängen, welches bei zwei der vier Probanden aufgetreten war.

Diese Ergebnisse decken sich mit der vorliegenden Literatur. So konnten van Stigt et al. 2016 ebenfalls AV-Blockierungen nach akutem Alkoholkonsum nachweisen [72]. Vorhofflimmern in Folge von akutem Alkoholkonsum wurde, wie bereits in der Einleitung erwähnt, bereits 1976 von Philip Ettinger beschrieben und 1978 als „Holiday Heart“ bezeichnet [1, 5]. Eine unter Alkoholeinfluss signifikant höhere Herzfrequenz zeigten auch Brunner et al. [2].

Wir konnten mit der vorliegenden Studie einerseits die Ergebnisse der Munich BREW Studie bestätigen, andererseits konnten wir auch anhand unseres Studiendesigns und der Studiengröße relevante neue Ergebnisse aufzeigen.

## 6. Limitationen und Ausblick

Die vorgelegte Studie zeigt relevante, neue Erkenntnisse auf. Kritisch betrachtet werden müssen jedoch folgende Punkte: Das Patientenkollektiv war mit dem durchschnittlichen Alter von 29,9 Jahren sehr jung, der Median lag bei 26,1 und ältere Probanden nahmen nur vereinzelt teil. Der älteste Proband war 64,7 Jahre alt, der Jüngste 18,6. Die Verteilung entspricht nicht der demographischen Verteilung der Bundesrepublik Deutschland. Auch waren Männer mit einem Prozentsatz von 64% im Vergleich zur Bevölkerungsverteilung in Deutschland überrepräsentiert [73].

Die EKG-Aufnahmen begannen erst zum Zeitpunkt der Alkoholaufnahme. Die ersten gemittelten Werte repräsentieren die erste Stunde, in welcher bereits Alkohol konsumiert worden ist. Es wurde keine EKG-Aufzeichnung vor Einschluss in die Studie durchgeführt. Somit fehlen Vergleichsdaten zum Ruhepuls, der Häufigkeit des Auftretens von SVES/VES oder dem Vorliegen von anderen Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern oder AV-Blockierungen, welche von Interesse sein könnten.

Der konsumierte Alkohol wurde von den Probanden selbst dokumentiert. Zu späterer Stunde könnten diese Aufzeichnungen zum Teil nicht mehr vollständig oder korrekt gewesen sein.

Eine zukünftige Studie sollte die demographische Verteilung in Deutschland berücksichtigen. Außerdem können EKG-Aufnahmen bereits 24 Stunden vor Alkoholkonsum begonnen werden, um so ggf. mehr Aufschluss über bereits bestehende EKG-Veränderungen zu geben. Des Weiteren könnte der Alkoholkonsum am Studientag noch genauer, z.B. von Beobachtern, protokolliert werden, um die Genauigkeit zu erhöhen und dem Verlust von Datensätzen vorzubeugen. Die Studie könnte sogar unter kontrollierten Bedingungen, bspw. in einem Labor, unter objektiver Aufsicht wiederholt werden, um eine bessere Vergleichbarkeit durch validere Messungen durchführen zu können. Somit könnten neben den objektiv gemessenen Alkoholwerten und Konsum auch vermehrte Artefakte durch Bewegung (wie etwa Tanzen) vermieden werden. Die konsumierten Alkoholika waren nur in groben Klassen definiert. So wurde ein Longdrink ungeachtet der Volumenprozentage des verwendeten Alkohols (im Vergleich Whiskey 40 Vol.-% vs. likörgemischte Longdrinks mit 21 Vol.-%) mit 4 cl à 12,4 Gramm Alkohol gewertet. Die tatsächliche Menge Alkohol kann daher sowohl unter- als auch überschätzt sein. Auch hier könnten unter kontrollierten Studienbedingungen validere Messdaten erhoben werden.

Dennoch ist die vorliegende Studie die bis dato probandenstärkste Kohortenstudie, welche die Auswirkungen von akutem Alkoholkonsum auf das Langzeit-EKG untersucht hat. Wir konnten das Auftreten von Herzrhythmusstörungen durch Alkoholkonsum in einem



sonst gesunden und vor allem jungen Patientenkollektiv zeigen. Die Ergebnisse der vorangehenden Munich BREW Studie konnten im Wesentlichen bestätigt werden. Um in zukünftigen Studien jedoch bis dato unerkannte Herzrhythmusstörungen ausschließen zu können, könnte ein anderer Vergleichszeitraum gewählt werden. So könnten zum Beispiel 24 Stunden vor gegen 24 bis 48 Stunden nach Alkoholkonsum verglichen werden, statt erst zu Beginn der Alkoholaufnahme mit Vergleichsmessungen anzufangen.

Generell können wir aufgrund der gefundenen Ergebnisse von einem akuten und übermäßigen Alkoholkonsum abraten, um das Auftreten von Herzrhythmusstörungen zu minimieren.

## Literaturverzeichnis

1. Ettinger, P.O., et al., *Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders*. Am Heart J, 1978. **95**(5): p. 555-62.
2. 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)*. Eur Heart J, 2017. **38**(27): p. 2100-2106.
3. Pfeiffer D., J.D., ·Neef ·M., Hagendorff A., *Alkohol und Rhythmusstörungen*. Herz 2016, 2016. **41**: p. 498–502.
4. Mukamal, K.J., et al., *Alcohol consumption and risk and prognosis of atrial fibrillation among older adults: the Cardiovascular Health Study*. Am Heart J, 2007. **153**(2): p. 260-6.
5. Ettinger, P.O., et al., *Cardiac conduction abnormalities produced by chronic alcoholism*. Am Heart J, 1976. **91**(1): p. 66-78.
6. Ettinger, P.O., *Holiday heart arrhythmias*. Int J Cardiol, 1984. **5**(4): p. 540-2.
7. Koskinen, P., et al., *Alcohol and new onset atrial fibrillation: a case-control study of a current series*. Br Heart J, 1987. **57**(5): p. 468-73.
8. Organization, W.H., *Global status report on alcohol and health 2018*, V.P.a.D. Rekve, Editor. 2018.
9. Atzendorf, J., et al., *The Use of Alcohol, Tobacco, Illegal Drugs and Medicines: An Estimate of Consumption and Substance-Related Disorders in Germany*. Dtsch Arztebl Int, 2019. **116**(35-36): p. 577-584.
10. ARGE, Ö.S. *Österreichische Dialogwoche Alkohol*. 2021 [cited 2021 13. Dezember]; Available from: <https://www.dialogwoche-alkohol.at/wissen/>.
11. Gmel, G., Shield, K. , *Empfehlungen zu „risikoarmem Alkohol- konsum“ – eine evidenzbasierte Analyse für die Schweiz*, in *Forschungsbericht Nr. 127*. 2021, Sucht Schweiz: Lausanne.
12. Knox, J., et al., *Reduction in non-abstinent World Health Organization (WHO) drinking risk levels and drug use disorders: 3-year follow-up results in the US general population*. Drug Alcohol Depend, 2019. **201**: p. 16-22.
13. Gilman, J.M., et al., *Why we like to drink: a functional magnetic resonance imaging study of the rewarding and anxiolytic effects of alcohol*. J Neurosci, 2008. **28**(18): p. 4583-91.
14. Scanlan MF, R.T., Little PJ, Redman JR, Naughton MT, *Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnoea*. Eur Respir J, 2000. **Nov**; **16**(5): p. 909-13.
15. Haseeb S, A.B., Baranchuk A., *Wine and Cardiovascular Health: A Comprehensive Review*. Circulation, 2017. **Oct 10**; **136**: p. 1434-1448.
16. Minzer, S., R.A. Losno, and R. Casas, *The Effect of Alcohol on Cardiovascular Risk Factors: Is There New Information?* Nutrients, 2020. **12**(4).
17. Stampfer MJ, C.G., Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. , *A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women*. N Engl J Med, 1988. **1988 Aug 4**; **319**(5): **267-73**.
18. Staatszeitung, B. *Bierherz*. 2016 [cited 2021 13. Dezember]; Available from: <https://www.bayerische-staatszeitung.de/staatszeitung/kultur/detailansicht-kultur/artikel/bierherz.html#topPosition>.
19. Klatsky, A.L., *Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today?* J Intern Med, 2015. **278**(3): p. 238-50.
20. Zagrosek A, M.D., Schulz O, Dietz R, Schulz-Menger J, *Effect of binge drinking on the heart as assessed by cardiac magnetic resonance imaging*. JAMA, 2010. **Sep 22**; **304**(12): **1328-30**.

21. Steinbigler, P., et al., *P-wave signal averaging identifies patients prone to alcohol-induced paroxysmal atrial fibrillation*. The American Journal of Cardiology, 2003. **91**(4): p. 491-494.
22. Lowenstein, S.R., et al., *The role of alcohol in new-onset atrial fibrillation*. Arch Intern Med, 1983. **143**(10): p. 1882-5.
23. Brunner, S., et al., *Impact of acute ethanol intake on cardiac autonomic regulation*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 13255.
24. Wang, Y., et al., *Binge Alcohol Exposure Triggers Atrial Fibrillation Through T-Type Ca(2+) Channel Upregulation via Protein Kinase C (PKC) / Glycogen Synthesis Kinase 3beta (GSK3beta) / Nuclear Factor of Activated T-Cells (NFAT) Signaling- An Experimental Account of Holiday Heart Syndrome*. Circ J, 2020. **84**(11): p. 1931-1940.
25. Trappe H., S.H., *EKG-Kurs für Isabel*. Vol. 8. 2020: Georg Thieme Verlag.
26. Zhao, Y., et al., *Effect of ethanol and its metabolites on acetylcholine-sensitive K(+) channel Kir3.1 protein expression of neonatal rat primary atrial cardiomyocytes*. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2015. **43**(7): p. 609-13.
27. Harada, M., et al., *Metabolic Considerations in Atrial Fibrillation- Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities*. Circ J, 2017. **81**(12): p. 1749-1757.
28. Singer, M.V., Teyssen, Stephan, *Serie - Alkoholismus: Alkoholassoziierte Organschäden*. Dtsch Arztebl International, 2001. **98**.
29. Elisaf, M., Liberopoulos, E., Bairaktari, E., & Siamopoulos, K., *Hypokalaemia in alcoholic patients*. Drug Alcohol Rev, 2002. **21**(1): p. 73–76.
30. Behrends J, B.J., Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J et al., *Duale Reihe Physiologie*. Vol. Hrsg. 4. 2021: Georg Thieme Verlag.
31. Sufke, S., et al., *Continuous analysis of heart rate variability for examination of cardiac autonomic nervous system after alcohol intoxication*. Med Klin (Munich), 2009. **104**(7): p. 511-9.
32. Mandyam, M.C., et al., *Alcohol and vagal tone as triggers for paroxysmal atrial fibrillation*. Am J Cardiol, 2012. **110**(3): p. 364-8.
33. Chen, P.S., et al., *Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy*. Circ Res, 2014. **114**(9): p. 1500-15.
34. Bau, P.F., et al., *Acute ingestion of alcohol and cardiac autonomic modulation in healthy volunteers*. Alcohol, 2011. **45**(2): p. 123-9.
35. Spear, L.P., *Effects of adolescent alcohol consumption on the brain and behaviour*. Nat Rev Neurosci, 2018. **19**(4): p. 197-214.
36. Taylor, B., et al., *Alcohol and hypertension: gender differences in dose-response relationships determined through systematic review and meta-analysis*. Addiction, 2009. **104**(12): p. 1981-90.
37. Chiva-Blanch, G., et al., *Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies*. Alcohol Alcohol, 2013. **48**(3): p. 270-7.
38. Hietanen, S., et al., *Characteristics of subjects with alcoholic cardiomyopathy and sudden cardiac death*. Heart, 2019.
39. Joosten, M.M., et al., *Combined effect of alcohol consumption and lifestyle behaviors on risk of type 2 diabetes*. Am J Clin Nutr, 2010. **91**(6): p. 1777-83.
40. Thornton, J.R., *Atrial fibrillation in healthy non-alcoholic people after an alcoholic binge*. Lancet, 1984. **2**(8410): p. 1013-5.
41. Brown, K.N., V.S. Yelamanchili, and A. Goel, *Holiday Heart Syndrome*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
42. Tonelo, D., R. Providencia, and L. Goncalves, *Holiday heart syndrome revisited after 34 years*. Arq Bras Cardiol, 2013. **101**(2): p. 183-9.

43. Tso, C., et al., *Electrocardiography: A Technologist's Guide to Interpretation*. J Nucl Med Technol, 2015. **43**(4): p. 247-52.
44. Khan, E., *Clinical skills: the physiological basis and interpretation of the ECG*. British Journal of Nursing, 2004. **13**(8): p. 440-446.
45. Valentini, M. and G. Parati, *Variables influencing heart rate*. Prog Cardiovasc Dis, 2009. **52**(1): p. 11-9.
46. Palatini, P. and S. Julius, *Heart rate and the cardiovascular risk*. J Hypertens, 1997. **15**(1): p. 3-17.
47. Zhang, D., W. Wang, and F. Li, *Association between resting heart rate and coronary artery disease, stroke, sudden death and noncardiovascular diseases: a meta-analysis*. Cmaj, 2016. **188**(15): p. E384-e392.
48. GoldbergerAL, *Is the normal heartbeat chaotic or homeostatic?* News Physiol Sci, 1991. **Apr**;6: p. 87-91.
49. Moser, M., et al., *Heart rate variability as a prognostic tool in cardiology. A contribution to the problem from a theoretical point of view*. Circulation, 1994. **90**(2): p. 1078-1082.
50. Yasuma, F. and J. Hayano, *Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm?* Chest, 2004. **125**(2): p. 683-90.
51. Benichou, T., et al., *Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2018. **13**(4): p. e0195166.
52. Xhyheri, B., et al., *Heart rate variability today*. Prog Cardiovasc Dis, 2012. **55**(3): p. 321-31.
53. Shaffer, F. and J.P. Ginsberg, *An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms*. Front Public Health, 2017. **5**: p. 258.
54. Electrophysiology, T.F.o.t.E.S.o.C.t.N.A.S.o.P., *Heart Rate Variability*. Circulation, 1996. **93**(5): p. 1043-1065.
55. Bigger, J.T., Jr., et al., *Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction*. Circulation, 1992. **85**(1): p. 164-71.
56. Huikuri, H.V. and P.K. Stein, *Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients*. Prog Cardiovasc Dis, 2013. **56**(2): p. 153-9.
57. Kleiger, R.E., et al., *Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 1987. **59**(4): p. 256-62.
58. Nolan, J., et al., *Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart)*. Circulation, 1998. **98**(15): p. 1510-6.
59. Shaffer, F., R. McCraty, and C.L. Zerr, *A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability*. Front Psychol, 2014. **5**: p. 1040.
60. Otzenberger, H., et al., *Dynamic heart rate variability: a tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1998. **275**(3): p. H946-H950.
61. Ekholm, O., et al., *Comparison of assessment methods for self-reported alcohol consumption in health interview surveys*. Eur J Clin Nutr, 2008. **62**(2): p. 286-91.
62. Ekholm, O., *Influence of the recall period on self-reported alcohol intake*. Eur J Clin Nutr, 2004. **58**(1): p. 60-3.
63. Dräger, *Dräger Alcotest® 7510 Beweissicheres Atemalkohol-Messgerät*. 2019.
64. T., G., *Rechtsmedizinische Aspekte von Alkohol und Alkoholismus*, in *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten*, T.S. Singer M.V., Editor. 2005: Springer, Berlin, Heidelberg.
65. Voskoboinik, A., et al., *Alcohol and Atrial Fibrillation: A Sobering Review*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(23): p. 2567-2576.

66. Mäki, T., et al., *Effect of ethanol drinking, hangover, and exercise on adrenergic activity and heart rate variability in patients with a history of alcohol-induced atrial fibrillation*. Am J Cardiol, 1998. **82**(3): p. 317-22.
67. Ireland, M.A., et al., *Acute effects of moderate alcohol consumption on blood pressure and plasma catecholamines*. Clin Sci (Lond), 1984. **66**(6): p. 643-8.
68. Weiss, T., G.M. Lattin, and K. Engelman, *Vagally mediated suppression of premature ventricular contractions in man*. Am Heart J, 1975. **89**(6): p. 700-7.
69. Sagawa, Y., et al., *Alcohol has a dose-related effect on parasympathetic nerve activity during sleep*. Alcohol Clin Exp Res, 2011. **35**(11): p. 2093-100.
70. Haïssaguerre, M., et al., *Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins*. N Engl J Med, 1998. **339**(10): p. 659-66.
71. Kochhäuser, S., et al., *Supraventricular premature beats and short atrial runs predict atrial fibrillation in continuously monitored patients with cryptogenic stroke*. Stroke, 2014. **45**(3): p. 884-6.
72. van Stigt, A.H., et al., *A Heart too Drunk to Drive; AV Block following Acute Alcohol Intoxication*. Chin J Physiol, 2016. **59**(1): p. 1-8.
73. Hochgürtel, T., *Demografische und verhaltensbedingte Einflüsse auf die Entwicklung der Lebensformen von 1997 bis 2017 W*. Statistisches Bundesamt (Destatis), Editor. 2018.

## Anhang: Studienfragebogen

Munich BREW II

Patienten ID \_\_\_\_\_

Studiendokumentation		
Blutabnahme	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Ruhe-EKG (AliveCor®)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Langzeit-EKG (Biotronik LiveECG)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein

Alkoholkonsum am Studientag	
Bier (0,5 l)	<input type="text"/>
Wein (0,2 l)	<input type="text"/>
Schnaps / Likör (0,02 l)	<input type="text"/>
Longtrinks / Cocktails (0,04-0,06 l)	<input type="text"/>
Andere	

Alkoholspiegel				
Stunde 0	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>
Stunde 1	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>
Stunde 2	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>
Stunde 3	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>
Stunde 4	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>
Stunde 5	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>
Stunde 6	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>
Stunde 7	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>
Stunde 8	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>
Stunde 9	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>

Munich BREW II

Patienten ID \_\_\_\_\_

pAVK	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Schlaganfall	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Schilddrüsenüberfunktion	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Niereninsuffizienz	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Fall ja: Dialyse	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Lebererkrankung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Lungenerkrankung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Bösartige Tumorerkrankungen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Details		

Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Nikotinabusus	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Packyears <input type="text"/>
Ex-Nikotinabusus	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Packyears <input type="text"/>
Arterieller Hypertonus	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Hypertonus -ausreichend eingestellt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Hypercholesterinämie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Diabetes mellitus	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Falls ja:			
Diätetisch behandelt <input type="radio"/>	Orale Antidiabetika <input type="radio"/>	Insulinpflichtig <input type="radio"/>	
Familiäre Prädisposition	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
KHK / Herzinfarkt vor dem 60. LJ	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Vorhofflimmern vor dem 60. LJ	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Schlaganfall vor dem 60. LJ	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	

Dauermedikation		
Antithrombozytäre Therapie		
ASS	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Clopidogrel (Plavix)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Prasugrel (Efient)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Ticagrelor (Brilique)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein

Munich BREW II

Patienten ID \_\_\_\_\_

<u>Antikoagulation</u>		
Marcumar / Warfarin	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Apixaban (Eliquis)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Rivaroxaban (Xarelto)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Edoxaban (Lixiana)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Dabigatran (Pradaxa)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<u>NSAR</u>		
Ibuprofen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Diclofenac (Voltaren)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Naproxen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<u>Antiarrhythmika</u>		
Flecainid (Tambocor)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Propafenon (Rytmonorm)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Beta-Blocker (Concor, Beloc zok)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Sotalol (Sotalex)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Amiodaron (Cordarex)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Dronedaron (Multaq)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Verapamil (Isoptin)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Diltiazem (Dilzem)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<u>Weitere kardiovaskuläre Therapie (Antihypertonika, Antianginosa, Herzinsuffizienz-Medikamente)</u>		
ACE-Hemmer	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
AT1-Blocker	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Statine	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Aldosteron-Antagonisten	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Kalzium-Antagonisten	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Digitalis	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<u>Andere Medikamente</u>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Details		
<input type="radio"/> Keine Information über die Vormedikation		



Munich BREW II

Patienten ID \_\_\_\_\_

<b>Trinkgewohnheiten (7 day recall method)</b>	
Wieviel Alkohol haben Sie am letzten Wochentag getrunken?	
Bier	<input type="text"/>
Wein	<input type="text"/>
Schnaps	<input type="text"/>
Wieviel Alkohol haben Sie am letzten Wochenende getrunken?	
Bier	<input type="text"/>
Wein	<input type="text"/>
Schnaps	<input type="text"/>
Wie oft waren Sie im letzten halben Jahr stark betrunken?	
<input type="text"/>	

Munich BREW II

Patienten ID \_\_\_\_\_

**Studiendokumentation**

Blutabnahme	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Ruhe-EKG (AliveCor®)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Langzeit-EKG (Biotronik LiveECG)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein

**Alkoholkonsum am Studientag**

Bier (0,5 l)	<input type="text"/>
Wein (0,2 l)	<input type="text"/>
Schnaps / Likör (0,02 l)	<input type="text"/>
Longtrinks / Cocktails (0,04-0,06 l)	<input type="text"/>

Andere

**Alkoholspiegel**

Stunde 0	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>
Stunde 1	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>
Stunde 2	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>
Stunde 3	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>
Stunde 4	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>
Stunde 5	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>
Stunde 6	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>
Stunde 7	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>
Stunde 8	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>
Stunde 9	Uhrzeit	<input type="text"/>	Promille	<input type="text"/>

## Danksagung

Ganz besonderer Dank gilt vor allem allen Probandinnen und Probanden, welche sich freiwillig im Sinne der Wissenschaft betrunken haben und uns ihre Zeit, speziell die wertvollen Wochenenden, zur Verfügung gestellt haben. Ohne sie wäre diese Arbeit überhaupt nicht möglich gewesen. Speziell aber möchte ich mich bei meiner Mutter bedanken, welche sich, ebenso wie viele junge motivierte Studenten, mutig der Wissenschaft zur Verfügung gestellt hat.

Außerdem danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Stefan Brunner und Herrn PD Dr. Moritz Sinner für die enge und immerzu nette Betreuung meiner Arbeit. Weiterer Dank gilt allen beteiligten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Medizinischen Klinik I, vor allem aber noch namentlich Frau Monika Baylacher, welche uns immerzu mit positiver Stimmung mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Danke an Raphaela Winter, die mit mir Daten gesammelt und sich mit mir als Co-Doktorantin gemeinsam durch alle EKG-Aufnahmen gekämpft hat.

Herrn B.Sc. Simon Leber, welcher mir bei IT-Problemen immer zur Seite gestanden hat und mit mir meine Fragen immer und immer wieder geduldig beantwortet hat. Meiner Freundin B.Sc. Beatrice Marcher, welche mir bei Fragen zum wissenschaftlichen Arbeiten und mit Korrekturvorschlägen geholfen hat und, wie sie im Dialekt sagen würde, verhindert hat, dass Sie hier beim Lesen „a Schwammerl werden“.

Meiner Familie, meinen Freunden und meinem Mann Mathias für das Motivationsspenden an Tagen, an welchen die Arbeit schwergefallen ist.

DANKE!

## Affidavit



Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



### Eidesstattliche Versicherung

Krewitz, Christina Maria, geb. Werzer,

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

**Quantitative EKG-Veränderungen unter akutem Alkoholkonsum: Ergebnisse im Rahmen der  
Munich Beer Related Electrocardiogram Workup Study II  
(MUNICH BREW II)**

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

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

München, 12. Februar 2024

Christina Maria Krewitz

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand



## Publikationsliste

Brunner, S., Winter, R., **Werzer, C.** et al. Impact of acute ethanol intake on cardiac autonomic regulation. Sci Rep 11, 13255 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92767-y>

**Werzer, C.**, Schäfer, S. & Hofmann-Kiefer, K. Medikamenteninteraktion zwischen Ceftriaxon und Theodrenalin/Cafedrin. Anaesthesiologie 72, 109–112 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00101-022-01217-5>