

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Steffen Massberg

**Auswirkungen einer standardisierten experimentellen Ethanol-Zufuhr auf das
kardiale autonome Nervensystem**

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

vorgelegt von
Raphaela Franziska Winter
aus Stuttgart

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichtersteller: Prof. Dr. Stefan Brunner

Mitberichtersteller: Prof. Dr. Sabine Steffens
PD Dr. Peter Steinbigler

Betreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Moritz Sinner

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.11.2024

Abkürzungsverzeichnis

AAK	Atemalkoholkonzentration
ANS	Autonomes Nervensystem
ARDS	„Acute Respiratory Distress Syndrome“
BAK	Blutalkoholkonzentration
BREW	„Beer Related Ecocardiogram change Workup“
DC	Dezelerationskapazität
EKG	Elektrokardiogramm
FFT	Fast Fourier Transformation
HF	„High Frequency“
HHS	„Holiday Heart Syndrome“
HRV	„Heart Rate Variability“
ICD	„Implantable Cardioverter Defibrillator“
IQR	„Interquartile range“
LF	„Low Frequency“
LZ EKG	Langzeit-Elektrokardiogramm
Max Alc	Zeitpunkt während maximaler Alkoholkonzentration
MHR	„Mean Heart Rate“
ms	Millisekunden
n. u.	„normalized units“
Post Alc	Zeitpunkt nach Abfallen der Alkoholkonzentration < 0,05 mg/l
PRD	„Periodic Repolarisation Dynamics“
Pre Alc	Zeitpunkt vor Alkoholaufnahme
PRSA	„Phase Rectified Signal Averaging“
RMSSD	„Root Mean Square of successive differences“
SDNN	„Standard Deviation of the average NN intervals“
ULF	„Ultra Low Frequency“
VLF	„Very Low Frequency“

Zusammenfassung

Akuter Alkoholkonsum kann zu kardialen Arrhythmien, im Besonderen Vorhofflimmern führen. Dieses Phänomen wird auch „Holiday Heart Syndrome“ genannt. Als möglicher auslösender Faktor zählt ein Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems. Mittels EKG-basierten Parametern wurde der Einfluss und der Zusammenhang des kardialen autonomen Nervensystems auf die Entstehung kardialer Arrhythmien untersucht. In Zusammenschau mit den bisher verbreiteten EKG- und Herzfrequenzvariabilitäts-Parameter (HRV) wurden in dieser Studie zwei neuere EKG-Parameter bewertet, welche spezifischere Aussagen bezüglich des kardialen autonomen Nervensystems geben können.

In dieser prospektiven Kohortenstudie wurde insgesamt 15 gesunden Probanden und Probandinnen mittels Infusion parenteral Alkohol (Ethanol) verabreicht, bis eine Zielatemalkoholkonzentration von etwa 0,50 mg/l erreicht wurde. Dreimalig wurde ein 30-minütiges, hochauflösendes, digitales EKG in Frank-Konfiguration aufgezeichnet. Die Zeitpunkte waren vor Infusionsgabe, zum Zeitpunkt der maximalen Alkoholkonzentration und nachdem die Alkoholkonzentration nahe dem Ausgangswert gefallen war.

Mittels spezieller Software wurden die EKG-Aufzeichnungen bereinigt und analysiert. Neben Standard-EKG-Parametern (mittlere Herzfrequenz (MHR), PQ, QRS, QTc Intervall), Standard-HRV-Parametern (SDNN, RMSSD, LF, HF) wurden zudem neuartige EKG-Parameter bewertet. Dazu zählt die „Periodic Repolarization Dynamics“ (PRD), ein Parameter, der den Sympathikotonus widerspiegelt, sowie die „Deceleration Capacity of Heart Rate“ (DC), welche vorwiegend die Parasympathikusaktivität widerspiegelt.

Unter den Standard-EKG-Parametern zeigte sich während der Alkoholgabe ein signifikanter Anstieg der mittleren Herzfrequenz (MHR). Die Dauer des QRS-Komplexes sowie des QTc-Intervalls waren ebenfalls signifikant verlängert, während das PQ-Intervall unverändert blieb. Die erhobenen Standard-HRV-Parameter (SDNN, RMSSD, LF, HF) waren allesamt zum Zeitpunkt der maximalen Alkoholkonzentration erniedrigt. Ähnlich verhielt sich die DC, die bei maximaler Alkoholkonzentration im Vergleich zum Ausgangswert signifikant vermindert war (7,79 [IQR: 5,89-9,62] ms vs. 9,97 [IQR: 8,20-10,99] ms; $p = 0.03$). Anschließend gingen die Werte der DC wieder nahe der Ausgangswerte zurück, nachdem auch die Alkoholkonzentration auf das Ausgangsniveau gesunken war. Die PRD hingegen stieg vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt der

maximalen Alkoholkonzentration signifikant an (1,92 [IQR: 1,14-3,33] deg² vs. 0,85 [IQR: 0,69-1,48] deg²; p = 0,001). Weiter fiel die PRD leicht ab, blieb jedoch nach Abfallen der Alkoholkonzentration im Vergleich zum Ausgangswert signifikant erhöht. Die Zusammenschau der Ergebnisse der EKG- basierten Parameter, sowie im Besonderen der neuartigen EKG-Parameter PRD und DC, zeigen eine nach akuter Alkoholaufnahme signifikant erhöhte sympathische Aktivität und auch eine signifikant verminderte parasympathische Aktivität, was zu einem autonomen Ungleichgewicht führt. Dieses Ungleichgewicht des kardialen autonomen Nervensystems könnte die Entstehung kardialer Arrhythmien begünstigen oder sogar als möglicher Auslöser fungieren. Diese Auswirkungen des akuten Alkoholkonsums auf das kardiale Nervensystem, die sich in einer Imbalance zeigen, können als mögliche Entstehungsgrundlage des „Holiday Heart Syndroms“ angesehen werden.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Zusammenfassung	IV
Inhaltsverzeichnis	1
1. Einleitung	3
1.1 „Holiday Heart Syndrome“	5
1.1.1 Mögliche Ursachen des „Holiday Heart Syndroms“	6
1.2 Grundlagen	8
1.2.1 Herzfrequenzvariabilität (HRV)	9
1.2.1.1 Physiologische Bedeutung der HRV – Der Blick in das ANS	10
1.2.1.2 HRV-Parameter - ihre Bedeutung und deren Analyseverfahren	13
Analyse im Zeitbereich („Time Domain“)	15
Analyse im Frequenzbereich („Frequency Domain“)	17
1.2.2 „Periodic repolarization dynamics“ (PRD)	19
1.2.3 „Deceleration capacity“ (DC)	21
1.2.4 Standard-EKG-Parameter	23
2. Studienziele	24
2.1 Fragestellung und Hypothesen	25
3. Methodik	27
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	27
3.2 Probandenkollektiv	28
3.3 Studienaufbau	28
3.3.1 Parenterale Verabreichung des Alkohols und Bestimmung der Alkoholkonzentration	29
3.3.2 Messung der EKG-basierten Parameter des kardialen ANS	29
3.4 Studienablauf und Durchführung	29
3.5 Auswertung	30
3.6 Statistik	31
4. Ergebnisse	32
4.1 Atemalkoholkonzentrationen und deren zeitliche Verlauf	32
4.2 Periodische Repolarisationsdynamik (PRD)	33

4.3	Dezelerationskapazität (DC).....	35
4.4	Standard-HRV-Parameter.....	36
4.5	Standard-EKG-Parameter.....	37
5.	Diskussion.....	39
5.1	Zusammenfassung	39
5.2	Diskussion der Methoden	40
5.3	Diskussion der Ergebnisse.....	42
5.3.1	PRD	42
5.3.2	DC.....	43
5.3.3	Standard-HRV-Parameter.....	44
5.3.4	Standard-EKG-Parameter.....	46
5.4	Ausblick und kritische Einschätzung	48
6.	Fazit	50
7.	Literaturverzeichnis	52
8.	Abbildungsverzeichnis	63
9.	Tabellenverzeichnis	64
10.	Anhang.....	65
10.1	Fragebogen	65
10.2	Danksagung	69
10.3	Eidesstattliche Versicherung	70
10.4	Übereinstimmungserklärung	71
10.5	Lebenslauf	72
10.6	Publikationsliste	72

1. Einleitung

„Mein Herz ist nie besoffen, auch wenn die Beine torkeln.“

Prinz Pi

Seit einigen Jahrzehnten wird in der Forschung und der Wissenschaft die Bedeutung der Auswirkungen akuten Alkoholkonsums auf das Herz und die generelle Gesundheit diskutiert. Die Weltgesundheitsorganisation erklärte im Jahr 2016 den Alkoholkonsum zu einem der sieben Hauptrisikofaktoren für die weltweite Mortalität. Werden die unter 50-Jährigen betrachtet gilt der Alkoholkonsum als führender Risikofaktor¹. Chronischer, aber auch kurzfristiger, exzessiver Alkoholkonsum kann Schäden an Organen und Systemen unterschiedlicher Art hervorrufen². Die Folgen auf das Herz-Kreislauf-System stehen zunehmend im gesellschaftlichen und auch wissenschaftlichen Interesse. Wie bereits im Vorjahr waren im Jahr 2022 Herz-Kreislaferkrankungen mit 33,6 % die häufigsten aller Todesursachen in Deutschland³. Erkenntnisse diesbezüglich sind für Prävention und Behandlung von großer Bedeutung. Es werden einige verschiedene Faktoren wie hoher und akuter Alkoholkonsum, die zu Herz-Kreislaferkrankungen führen, kontinuierlich untersucht. Eine Vielzahl von Studien versucht seit einigen Jahren die positiven und negativen Effekte akuten oder chronischen Alkoholkonsums auf das kardiovaskuläre System einzuordnen und fassbar zu machen. Sie erstrecken sich von positiven kardiovaskulären Effekten bei Diabetes mellitus und der Herzinsuffizienz bei mäßigem Alkoholkonsum⁴⁻¹⁰ bis zu schweren Erkrankungen und toxischen Effekten, wie der nicht ischämischen dilatativen Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen, Schlaganfall^{6,7,11,12}, oder sogar zu einem erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes^{5,6,13-17}, vor allem bei chronischem und exzessiven Alkoholkonsum¹⁵. Die positiven oder negativen Effekte hängen vermutlich stark von der Art, Häufigkeit und Menge des Alkoholkonsums ab. Insbesondere das Risiko des plötzlichen Herztodes scheint sich bei moderatem Alkoholkonsum gegensätzlich zu chronischem oder hohem Alkoholkonsums zu verhalten. So ist das Risiko laut mehrerer Studien bei moderatem Konsum unverändert oder sogar erniedrigt, bei hohem oder chronischem Konsum erhöht^{7,9,18,19}.

Als weitere Folge akuten übermäßigen Alkoholkonsums sonst gesunder Individuen wurden immer wieder Herzrhythmusstörungen, insbesondere das Vorhofflimmern, beschrieben^{16,20-22}. Bei Frauen sowie auch bei Männern ist moderater bis starker Alkoholkonsum mit dem Auftreten von Vorhofflimmern assoziiert^{18,23,24}. Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigen

sich bei chronischem moderatem bis starken Alkoholkonsum²⁵. Larsson et al. postuliert einen dosisabhängigen Effekt mit einer Zunahme der Auftretenswahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern um 8 % bei einem alkoholischen Getränk täglich¹⁸. Auch paroxysmales Vorhofflimmern wird häufig durch Alkohol ausgelöst²⁶. Sonst gesunde Patienten und Patientinnen, die sich mit erstmalig aufgetretenem Vorhofflimmern in der Klinik präsentierten, häuften sich auffällig an Tagen nach Urlaub, Feiertagen oder nach Wochenenden, an denen vermehrt Alkohol konsumiert wurde, weshalb Ettinger et al. 1978 diesem Phänomen erstmalig den Namen „Holiday Heart Syndrome“ gab²⁰.

Nicht nur Vorhofflimmern, sondern auch andere kardiale Ereignisse wie supraventrikuläre und ventrikuläre Rhythmusstörungen scheinen vermehrt aufzutreten. Einige Studien zeigen zudem nicht nur bei chronisch übermäßigem Alkoholkonsum ein erhöhtes Risiko für supraventrikuläre und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen²⁷, sondern auch bei sonst gesunden, vor allem jungen Personen, die kurzfristig eine große Menge Alkohol zu sich nahmen. Die kurzfristige Einnahme einer großen Menge Alkohols wird auch „Binge-drinking“ genannt^{7,20,28,29}.

Anknüpfend an aktuelle Forschungen zum „Holiday Heart Syndrom“ und den Ergebnissen der „*Munich Beer Related Electrocardiogram change Workup*“ (*Munich BREW*) wurden im Vorfeld dieser Dissertation eine klinische Studie durchgeführt. Diese Studie hat zum Ziel eines der möglichen pathophysiologischen Erklärungsmodelle des „Holiday Heart Syndroms“ detaillierter zu untersuchen und zu bekräftigen.

Basierend auf der von Brunner et al. veröffentlichten Arbeit³⁰ beschäftigt sich diese Dissertation mit den Auswirkungen des akuten Alkoholkonsums auf das autonome Nervensystem, indem neuartige EKG-basierte Parameter, die Periodische Repolarisation Dynamik (PRD) und Dezelerationskapazität (DC) sowie Standard-Herzfrequenzvariabilitäts-Parameter (HRV) und Standard-EKG-Parameter unter hochstandardisierten Bedingungen im Rahmen der Studie analysiert und bewertet werden. Anders als die herkömmlichen EKG- und HRV-Parameter lassen sich die PRD und DC spezifisch der Sympathikus- beziehungsweise der Parasympathikusaktivität zuordnen. Sie können so bei der komplexen Deutung der HRV-Parameter behilflich sein und bisher nicht-eindeutige Aussagen der HRV- und EKG-Parameter bestätigen oder widerlegen.

Mit den Grundlagen zu dem „Holiday Heart Syndrom“ und dessen möglicher Pathophysiologie, sowie zu den Begriffen „Periodic repolarization dynamics“, „Deceleration capacity“, Herzfrequenzvariabilität und den Auswirkungen des Alkohols auf das kardiovaskuläre System führen Kapitel 1.1 und 1.2 in die Thematik ein. Kapitel 3 stellt die Methoden, die Teilnehmer

und Teilnehmerinnen der Studie und den Studienaufbau dar. In Kapitel 4 werden die Ergebnisse tabellarisch sowie auch zur Veranschaulichung graphisch dargestellt. Die Ergebnisse werden in Kapitel 5, der Diskussion, ausgewertet und bewertet.

1.1 „Holiday Heart Syndrome“

Akuter und übermäßiger Alkoholkonsum, „Binge-drinking“, auch „Komasaufen“ genannt, kann zu kardialen Arrhythmien bei sonst gesunden Personen führen. Dieser Zusammenhang wurde 1978 erstmalig von Ettinger et al. beschrieben und „Holiday Heart Syndrom“ genannt. Diese Rhythmusstörungen treten bei sonst Herzgesunden ohne chronischen Alkoholabusus in der Anamnese auf. Es handelt sich sowohl um ventrikuläre als auch supraventrikuläre Arrhythmien, vor allem aber um paroxysmales Vorhofflimmern^{7,20}. Den Zusammenhang zwischen dem akuten Alkoholkonsum und dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen bestätigen mehrere Fallberichte und Fall-Kontroll-Studien^{22,31-33}. Auffälligerweise präsentieren sich Patienten und Patientinnen mit diesen Arrhythmien vorrangig während und nach den Wochenenden, sowie um Feiertage herum oder während des Urlaubs, wodurch dieses Phänomen 1978 den Namen „Holiday Heart Syndrome“ erhielt²⁰. In der Anamnese lässt sich meist eine kurzfristige, übermäßige Alkoholzufuhr eruieren. Die durch den Alkohol ausgelösten Rhythmusstörungen sistieren in der Regel spontan innerhalb eines Tages. Das „Holiday Heart Syndrome“ macht sich am häufigsten durch Palpitationen bei der Person bemerkbar. Weitere Symptome wie Dyspnoe, Synkopen, thorakaler Schmerz oder Druck sind möglich. Allerdings können Herzrhythmusstörungen, wie zum Beispiel das Vorhofflimmern, auch gänzlich ohne Symptome auftreten. Dies führt dazu, dass nur ein Anteil der in der Bevölkerung auftretenden Rhythmusstörungen detektiert werden kann. Eine Aussage über die Inzidenz des „Holiday Heart Syndroms“ kann somit nicht getroffen werden^{7,34}.

Im klinischen Alltag sollte gerade bei Patienten und Patientinnen ohne offensichtliche kardialen Vorerkrankungen, die sich mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern vorstellen, die Diagnose „Holiday Heart Syndrome“ in Betracht gezogen werden. Die definitive Diagnosestellung ist aufgrund fehlender geeigneter Tests erschwert. Sie bedarf einer ausführlichen Anamnese, einem Ausschluss anderer möglicher Ursachen, im Besonderen mögliche Herzerkrankungen, sowie einer ausführlichen körperlichen Untersuchung. Zu beachten gilt, dass mögliche Symptome oder im EKG detektierbare Arrhythmien oftmals nicht dauerhaft vorhanden, sondern meistens intermittierend sind und spontan sistieren können. Ohne definitiven Test oder Untersuchungskriterien bleibt die Diagnose des „Holiday Heart Syndroms“ eine Ausschlussdiagnose, die möglicherweise für gewisse Rhythmusstörungen verantwortlich ist²¹.

Zu den Differentialdiagnosen des „Holiday Heart Syndroms“ gehören unter anderem zu Arrhythmien führende strukturelle Herzerkrankungen, die Herzinsuffizienz, Kardiomyopathien sowie psychiatrische Erkrankungen. Diese gilt es vorrangig auszuschließen.

Da die Symptome und die dem „Holiday Heart Syndrome“ zugrundeliegenden Rhythmusstörungen meist spontan sistieren, sind in den meisten Fällen keine Akuttherapien nötig. Instabile Patienten und Patientinnen oder Patienten und Patientinnen mit anhaltenden Symptomen und Arrhythmien bedürfen jedoch einer zügigen Therapieeinleitung zur Rhythmus- und Frequenzkontrolle. Die Therapie orientiert sich an den üblichen Rhythmusstörungen, da bisher keine differenzierte Behandlungsmöglichkeit alkoholinduzierter Arrhythmien besteht^{7,21}. Der Verzicht auf weiteren Alkoholkonsum, im Besonderen den übermäßigen Alkoholkonsum, kann den Therapieerfolg unterstützen und ein Wiederauftreten möglicherweise verhindern^{21,35}.

Als mögliche Komplikationen und weitreichende Folgen des durch „Binge-drinking“ hervorgerufenen „Holiday Heart Syndroms“ sind unter anderem eine neu auftretende oder eine Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz, lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen, Thromboembolien oder der plötzliche Herztod zu nennen^{7,21,36}.

1.1.1 Mögliche Ursachen des „Holiday Heart Syndroms“

Der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus des „Holiday Heart Syndroms“ scheint komplex und ist bislang noch nicht eindeutig verstanden. Es werden verschiedene Theorien diskutiert, welche noch weiterer Erforschung bedürfen. Dem Alkoholkonsum werden zum einen toxische und direkt proarrhythmische Effekte zugeschrieben^{8,37}. Zum anderen werden metabolische, endokrinologische und nervale Parameter beeinflusst, die zu einer Arrhythmieeigung führen können^{7,37}. Weitere Erkenntnisse der möglichen pathophysiologischen Mechanismen stellen ein potenzielles neues therapeutisches Ziel zur Behandlung und zur möglichen Prävention von Vorhofflimmern dar.

Einige Untersuchungen zeigen veränderte Ionenkanalströme in kardialen Zellen, sowie an Zellen des autonomen Nervensystems unter Einfluss von Ethanol, was folglich zu Erregungsleitungsstörungen des Herzens führen kann^{9,29,38-40}. Nicht nur eine erhöhte Calcium-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, sondern auch die Aktivierungen zweier vorgeschalteter Kinasen scheinen eine Rolle bei alkoholinduzierten Arrhythmien zu spielen⁴¹⁻

Weitere experimentelle Untersuchungen zur kardialen Reizweiterleitung zeigen eine verzögerte Erregungsleitung und durch Alkohol induzierte Störung der Repolarisation, sowie eine verkürzte atriale Refraktärzeit im Tiermodell, welche das Auftreten von Vorhofflimmern fördert^{7,34,44-47}. Allerdings sind sich die Autoren klinischer Studien mit elektrophysiologischen Untersuchungen an dem Patienten und der Patientin bezüglich der Veränderungen der atrialen Refraktärzeit uneinig^{34,48-50}. Alle jedoch fassen den Konsum von Alkohol als möglichen Auslöser kardialer Arrhythmien auf.

Zusätzlich fallen beim Alkoholabbau durch die Alkoholdehydrogenase in der Leber Acetaldehyde an und freie Fettsäuren werden freigesetzt^{7,51,52}. Diesen Metaboliten wird ein proarrhythmogenes Potential zugeschrieben^{45,52}. Mit weiteren Substanzen zusammen wird die Beeinflussung verschiedener Systeme vermutet. Darunter fallen mitochondriale Funktionen, die Proteinsynthese oder der Ionentransport²¹. Ausgelöster oxidativer Stress und Elektrolytverschiebungen werden ebenfalls als mögliche Ursache kardialer Arrhythmien diskutiert^{9,18}. Weiterhin ist bekannt, dass Acetaldehyd zur Freisetzung von myokardialem Noradrenalin beiträgt, welches zu Änderungen der Refraktärzeiten führt und somit zur Entstehung von Arrhythmien beitragen kann⁵³.

Weiterhin steigert die Einnahme von hohen Dosen Alkohol den Blutdruck^{7,54-56}. Arbeiten hierzu zeigen eine erhöhte sympathische Aktivität⁵⁴ mit verstärkter Katecholaminfreisetzung^{7,28,34,45,48}. Dieser systemische oder intramyokardiale Anstieg von Katecholaminen kann zu einer mit Vorhoffarrhythmien assoziierten P-Wellen Verlängerung führen^{34,51}. Zwar konnte keine signifikante Katecholaminerrhöhung nach exzessivem Alkoholkonsum bei Patienten und Patientinnen mit oder ohne Vorhofflimmer-Anamnese gefunden werden, jedoch eine Tendenz zu steigenden Katecholaminwerten in der Gruppe der Patienten und Patientinnen mit Vorhofflimmern. Diese erhöhten Werte können synergistisch mit anderen durch Alkohol ausgelösten Mechanismen wirken, wodurch die Auftretenswahrscheinlichkeit von Herzrhythmusstörungen erhöht wird³⁴.

Eine alkoholinduzierte Imbalance des autonomen Nervensystems durch eine erhöhte sympathische und eine erniedrigte parasympathische Aktivität lassen weitere Studien vermuten^{31,57,58}. Gleichermäßen zeigte die 2012 veröffentlichte Studie von Park et al. im Tiermodell eine simultane sympathovagale Entladung als häufigsten Trigger für Vorhofflimmern und atriale Arrhythmien⁵⁷. Dies lässt vermuten, dass übermäßiger Alkoholkonsum aufgrund der Auswirkung auf das autonome Nervensystem als ein Trigger für kardiale Arrhythmien und ebenso für Vorhofflimmern ist. So lassen auch die Ergebnisse der 2017 publizierten Vorgänger-Studie *Munich BREW* eine durch Alkoholkonsum hervorgerufene

Imbalance des autonomen Nervensystems als möglichen Prädiktor für kardiale Arrhythmien vermuten. Bei mehr als 3000 untersuchten Oktoberfestbesuchern konnte unter akutem Alkoholkonsum eine erhöhte Prävalenz einer Sinustachykardie und eine verminderte Prävalenz einer respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA) festgestellt werden^{31,58}. Diese Veränderungen können als Hinweis dafür verstanden werden, dass das ANS wesentlich bei der Entstehung durch Alkohol ausgelöster Arrhythmien beteiligt ist.

Alkoholkonsum wirkt sich auf das zentrale sowie periphere Nervensystem aus⁵⁹⁻⁶¹. Gleichzeitig besteht eine Verbindung zwischen dem autonomen Nervensystem (ANS) und dem Herz-Kreislauf-System⁶². Das gesunde Herz wird von zahlreichen sympathischen und parasympathischen Nerven innerviert. Für die Aufrechterhaltung einer normalen Herzfunktion ist die Koordination des ANS entscheidend⁶³⁻⁶⁵. Allgemein modulieren Sympathikus und Parasympathikus die Autonomie des Sinusknotens und die Leitfähigkeit des atrioventrikulären Knotens. Eine erhöhte sympathische Aktivität kann durch eine verstärkte Autonomie, wie auch durch eine verfrühte oder verzögerte Depolarisation die fokale Aktivitäten atrialer Myozyten fördern und somit Vorhofflimmern auslösen oder verstärken. Über den Parasympathikus wird die Autonomie des Sinusknotens und die Leitfähigkeit des atrioventrikulären Knotens reduziert. Eine erhöhte parasympathische Aktivität fördert daher durch Erzeugung heterogener Aktionspotentiale und verkürzter Refraktärzeiten die Entstehung oder das Aufrechterhalten von Reentry-Aktivitäten⁶³⁻⁶⁶. Ein Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems kann somit ein wichtiger Prädiktor für die Entstehung atrialer Arrhythmien sein^{57,63-65,67,68}.

1.2 Grundlagen

Ein etabliertes Messinstrument des kardialen autonomen Nervensystems stellen die EKG-basierten Herzfrequenzvariabilitäts-Parameter dar. Da die HRV-Parameter die Schlag-zu-Schlag-Variationen des Herzens bewerten, können sie die Aktivität des ANS quantifizieren. Sie werden heutzutage in verschiedenen Fachgebieten eingesetzt, um Veränderungen der kardialen Sympathikus- und Parasympathikusaktivität sichtbar zu machen und deren Auswirkungen zu untersuchen. Kapitel 1.2.1 führt zunächst allgemein in die Thematik der Herzfrequenzvariabilität und deren physiologische Bedeutung ein. Die darauffolgenden zwei physiologischen Beispiele, die respiratorischen Sinusarrhythmie und der Baroreflex, verdeutlichen die Komplexität und die Relevanz des kardialen Regelsystems.

Zusätzlich zu den Standard-EKG- und Standard-HRV-Parametern wurden in der dieser Arbeit zugrundeliegende Untersuchung neuartige EKG-basierte Parameter analysiert, die spezifisch die Sympathikusaktivität oder Parasympathikusaktivität reflektieren. Zu ihnen zählen die PRD

und DC. Beide werden bisher im klinischen Alltag im Rahmen von Studien zum Beispiel zur Risikoprädiktion der Mortalität nach Myokardinfarkt herangezogen^{69,70}. In Kapitel 1.2.2 und 1.2.3 werden die Berechnungen der PRD und DC, sowie deren physiologische Bedeutung nach bisherigem Wissensstand beschrieben und erläutert.

1.2.1 Herzfrequenzvariabilität (HRV)

Die Herzfrequenzvariabilität gewinnt in der Medizin ein steigendes Interesse. Als nicht-invasiver Messparameter wird sie in einigen Fachrichtungen der Medizin seit Jahren eingesetzt, um den Gesundheitszustand eines Patienten oder einer Patientin zu bewerten und mögliche Risikopopulationen zu detektieren. Vor allem die Arbeits- und Sportmedizin, Neurologie, Psychiatrie und Psychophysiologie, Endokrinologie, Intensivmedizin und die Kardiologie als Herz-Kreislauf-Medizin zählen zu diesen Bereichen. Spiers et al.⁷¹ fasst bereits 1993 den unterschiedlichen Einsatz der HRV-Parameter zusammen. So werden im klinischen Alltag sowie in Studien HRV-Parameter bei verschiedenen Fragestellungen und Krankheitsbildern eingesetzt und weiter untersucht. Nicht nur bei kardiovaskulären Erkrankungen oder nach Herztransplantationen, sondern ebenso bei chronischer Niereninsuffizienz, ARDS, plötzlichem Kindstod und Diabetes mellitus können die HRV-Parameter bezüglich Krankheitsverlauf, Risikoabwägungen und weiterer Erforschung dienen. Zirkadiane Schwankungen sowie Änderungen der HRV-Parameter bei Gesunden nach sportlichen Übungen, als leistungsdiagnostische Kenngröße oder nach pharmakologischen Interventionen wie Medikamenteneinnahme sind von wissenschaftlichem Interesse und geben immer weiter Aufschluss über das autonome Nervensystem^{71,72}.

Auch in verschiedenen Forschungsbereichen der Naturwissenschaften und der Medizin haben sich die Herzfrequenzvariabilitäts-Parameter als komfortable Mess- und Analysetechnik etabliert. Sie geben einen Einblick in die sympathisch-parasympathische Balance unseres autonomen Nervensystems und lassen Rückschlüsse auf die physiologischen Anpassungsfähigkeiten eines Organismus ziehen. Eine eingeschränkte Anpassungsfähigkeit bedeutet eine gleichermaßen eingeschränkte HRV⁷³. Die klassischen Volkskrankheiten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom, sowie neurologisch-psychiatrische Erkrankungen wie Depression oder Neuropathien haben eine verminderte HRV zur Folge⁷⁴⁻⁷⁶. Aufgrund von fehlenden Normwerten lässt sich der Umkehrschluss zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht ziehen, ihn gilt es aber in Zukunft weiter zu untersuchen. Weiterhin gilt zu beachten, dass nicht nur eine erniedrigte HRV, sondern auch eine erhöhte HRV die kardiale Mortalität vorhersagen kann^{77,78}.

Der Abstand zweier Herzschläge lässt sich einfach durch die Zeit zwischen zwei R-Zacken im Elektrokardiogramm bestimmen. Das RR-Intervall eines gesunden Herzens, auch NN-Intervall genannt, ist nicht konstant, sondern schwankt charakteristisch und passt sich stetig der Körperbelastung an (Abbildung 1). Die zeitliche Variation und Rhythmik aufeinanderfolgender Herzschläge wird Herzfrequenzvariabilität genannt. Der Begriff der HRV-Parameter beinhaltet mehrere verschiedene mathematisch berechnete Parameter, ermittelt aus den RR-Intervallen eines EKGs^{73,75}. Zu den klassischen, und in der Arbeit verwendeten HRV-Parametern gehören die in 1.2.1.2 beschriebenen Parameter. Die Herzfrequenzvariabilität ist somit eine physiologische Schwankung der Zeitabstände zweier aufeinanderfolgender Herzschläge.



Abbildung 1: Ermittlung des Abstandes zweier R-Zacken, das RR-Intervall nach Sammito et al.⁷⁵

1.2.1.1 Physiologische Bedeutung der HRV – Der Blick in das ANS

Trotz der Autonomie des Sinusknotens, des natürlichen Schrittmachers des Herzens, ist dessen vorgegebene Herzfrequenz nicht beliebig. Er wird sowohl von Sympathikus als auch vom Parasympathikus innerviert. Die Intervalle zwischen einzelnen Herzschlägen werden von mehreren Mechanismen reguliert. Das vegetative Nervensystem mit Sympathikus und Parasympathikus spielt in der Feinregulation eine wichtige Rolle. Eine vermehrte Aktivität des Sympathikus erhöht die Herzfrequenz, während der Parasympathikus die Herzfrequenz verlangsamt. Die Reaktion hängt jedoch vom Gleichgewicht zwischen Sympathikus und Parasympathikus ab⁷¹. Zentrale Einflüsse durch die Hirnstammregulation als auch periphere Einflüsse durch Blutdruckschwankungen verändern das Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus, beeinflussen so den Sinusknoten und bewirken dann eine rhythmische Veränderung der Herzfrequenz^{71,79,80}. Diese Schwankungen der einzelnen Intervallzeiträume wird Herzfrequenzvariabilität genannt.

Der parasympathische Anteil erhöht über eine Acetylcholinfreisetzung die HRV. Dagegen bewirkt der sympathische Anteil des ANS eine langsamere Wiederaufnahme von Noradrenalin und benötigt aufgrund des langsameren Stoffwechsels von Noradrenalin länger, um eine Reaktion hervorzurufen^{71,75}. Somit stellt die HRV primär das Endergebnis autonomer kardialer

Efferenzen dar, werden allerdings von äußeren Faktoren wie beispielsweise Hitze, körperliche Arbeit oder verschiedenste Umweltreize beeinflusst⁷⁵.

Eine ausgeprägte parasympathische Grundaktivität zeigt sich in einer starken Schwankung der RR-Intervalle und somit einer hohen HRV. Im Gegensatz dazu stellt eine eingeschränkte oder geringfügige Schwankung der RR-Intervalle eine reduzierte HRV dar. Diese tritt meist mit einer erhöhten sympathischen Grundaktivität auf⁸¹.

Die HRV-Analyse gibt die Möglichkeit Aussagen über die Aktivität und Regulation des autonomen Nervensystems am Herzen zu treffen⁸². Als nicht-invasives Verfahren spiegeln die mathematisch berechneten Parameter den Einfluss des ANS auf das Herz-Kreislauf-System wider^{73,75}. Der signifikante Zusammenhang zwischen der kardiovaskulären Mortalität und dem autonomen Nervensystem wurde bereits vor Jahrzehnten erkannt und gab einen Anstoß für weitreichende Untersuchungen zum klinischen Einsatz der HRV⁸². Seither wurde die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse als prognostische und nicht-invasive Technik entwickelt, um viele Krankheitszustände wie koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz oder Neuropathien im Rahmen eines Diabetes mellitus zu untersuchen⁷¹. In Studien konnte gezeigt werden, dass eingeschränkte HRV-Parameter signifikant mit der Sterblichkeit bei Postinfarktpatienten, bei Patienten und Patientinnen nach Bypass-Operationen oder Patienten und Patientinnen mit Herzinsuffizienz korrelieren^{69,75,83-85}. Gemäß de Bruyne et al. kann sowohl eine erhöhte als auch eine herabgesetzte HRV die kardiale Mortalität vorhersagen⁷⁷.

Bei der Interpretation der HRV-Parameter ist jedoch immer zu beachten, dass auch andere Faktoren wie äußere Umweltbedingungen, Hitze oder körperliche Belastung Einfluss auf das Ergebnis haben⁷⁵. In der Sportmedizin wird die HRV genutzt, um den Trainingszustand und die körperliche Belastung einer Person einzuschätzen. Bei hoher Belastung dominiert die sympathische Aktivität und die HRV sinkt. Gleichmaßen weisen trainierte Personen, wie etwa Ausdauersportler einen höheren parasympathischen Ruhetonus und somit zumeist eine höhere HRV auf^{74,75}. Das Herz ist in dem Fall in der Lage, sich rasch an neue Gegebenheiten anzupassen.

Der Kreislauf eines Menschen und somit auch die Herzfrequenz unterliegt vielen verschiedenen, komplexen Regulationsmechanismen. Über verschiedene Sensoren, wie Pressorezeptoren, Dehnungsrezeptoren oder Chemorezeptoren, werden Informationen konstant an das Kreislaufzentrum weitergeleitet. Diese Rezeptoren befinden sich an wichtigen Schaltstellen wie Herz, Lunge, Nieren und Gefäßen. Über das autonome Nervensystem werden dann koordiniert Informationen an die Herz- und Kreislauforgane geleitet, um den

Anforderungen an das Herz-Kreislaufsystem in Ruhe oder unter Belastung gerecht zu werden⁸⁶. Im Folgenden werden zwei vor allem auf die Herzfrequenz und somit auch auf die HRV wirkende Regulationsmechanismen kurz umrissen.

Respiratorische Sinusarrhythmie (RSA)

Seit Längerem sind bereits physiologische, atemabhängige Schwankungen der Herzfrequenz bekannt, die respiratorische Sinusarrhythmie. Bei Inspiration entsteht ein erniedrigter, bei Expiration ein erhöhter intrathorakaler Druck, der sich wiederum über die kardiorespiratorische Kopplung in der Medulla oblongata auf sympathische und parasympathische Nervenzellen im Herzen auswirkt. Die Folge ist eine Erhöhung der Herzfrequenz bei der Einatmung und eine abnehmende Herzfrequenz beim Ausatmen^{79,87-89}. Die respiratorische Sinusarrhythmie wurde 1733 erstmalig von S. Hales entdeckt und 1847 von C. Ludwig aufgezeichnet⁷⁹. Mit einer Zyklusdauer zwischen zwei bis sieben Sekunden stellt sie eine atemsynchrone Schwankung der Herzfrequenz dar und wird hauptsächlich über den Nervus vagus, den parasympathischen Zweig des ANS, moduliert⁹⁰⁻⁹³. Studien zeigen, dass bei einer Blockierung der Parasympathikusaktivität, beispielsweise durch eine Vagotomie oder hochdosierte Atropingabe, das Phänomen der RSA fast gänzlich aufgehoben werden kann^{88,91,92,94}. Bei Herztransplantierten wurde jedoch weiterhin eine schwache atemabhängige Schwankung der Herzraten beobachtet, was einer reinen Modulation des Parasympathikus entgegen spricht und womöglich durch eine sympathische Re-Innervation oder andere nicht-nervale Mechanismen zu Stande kommt^{82,91}. Auch weitere Studien lehnen eine reine Modulation des Parasympathikus ab und lassen ein Zusammenspiel von beiden Anteilen des ANS vermuten^{90,91,95}. Trotz der Ergebnisse dieser Studien wird die RSA als indirekter Messparameter für den parasympathischen Teil des ANS postuliert^{2,79,82,87,88,90,96}. Sie kommt in der Frequenzanalyse im Bereich der Hochfrequenzen (HF) zum Ausdruck⁹³, wie in den folgenden Kapiteln ausführlich beschrieben wird.

Baroreflex

Die Barorezeptoren stellen einen weiteren Einflussfaktor der HRV dar. Sie sind am Aortenbogen und an den Carotissinus lokalisiert und registrieren dort die arteriellen Druckänderungen des Menschen^{86,97}. Diese Informationen werden an das vegetative Nervensystem weitergeleitet, welches wiederum über Sympathikus und Parasympathikus die Herzfrequenz und den Gefäßtonus reguliert. Dadurch wird das Herzzeitvolumen verändert und der Kreislauf an die momentanen Bedürfnisse angepasst. Der Baroreflex sorgt zum Beispiel dafür, dass sich der mittlere Blutdruck beim Aufstehen aus dem Liegen nur geringfügig ändert. Er sorgt für eine Erhöhung der Herzfrequenz und des totalen peripheren Widerstands⁸⁶. Bei

einer Dysfunktion fällt der Blutdruck nach einem Lagewechsel von Liegen zu Stehen zu stark ab, wie es beispielsweise bei Patienten mit einer autonomen Neuroopathie vorkommen kann^{98,99}. Vom Sympathikus-Parasympathikus-Verhältnis abhängig, kann das Barorezeptorsystem so die Frequenz aufeinanderfolgender Herzschläge modifizieren. Die Verabreichung von Alkohol induziert eine Vasodilatation und eine Verringerung der Barorezeptorempfindlichkeit, was wiederum zu einer Erhöhung der Herzfrequenz führen kann¹⁰⁰. In der Frequenzanalyse spiegelt sich der Baroreflex im niedrigen Frequenzbereich (LF) wider¹⁰¹. Das folgende Kapitel geht näher auf die Thematik der Frequenzanalyse ein.

1.2.1.2 HRV-Parameter - ihre Bedeutung und deren Analyseverfahren

Wie bereits in Kapitel 1.2.1.1 erwähnt, lassen sich über die Erfassung und Berechnung der Herzfrequenzvariabilität und deren Parameter Funktionsprüfungen des ANS vornehmen. Die HRV-Parameter spiegeln jeweils die Aktivität des Sympathikus, des Parasympathikus oder beider Anteile des ANS wider. Über die genaue Analyse der Parameter lassen sich Rückschlüsse ziehen, ob und welcher Anteil des ANS zum Messzeitpunkt überwiegt. Um die HRV-Parameter zu berechnen, werden von einem EKG die benötigten RR-Intervalle aufgezeichnet. Mittels geeigneter Programme wird dann die Variation der Herzfrequenz ermittelt.

Als Analyseverfahren der HRV-Parameter sind verschiedene mathematische Möglichkeiten vorhanden. Diese lassen sich wie folgt in drei größere Gruppen unterteilen:

- Analyse im Zeitbereich (Time Domain)
 - mit statistisch oder geometrisch errechneten Parametern
- Analyse im Frequenzbereich (Frequency Domain)
- Analyse im Phasenbereich, die nicht lineare Analyse

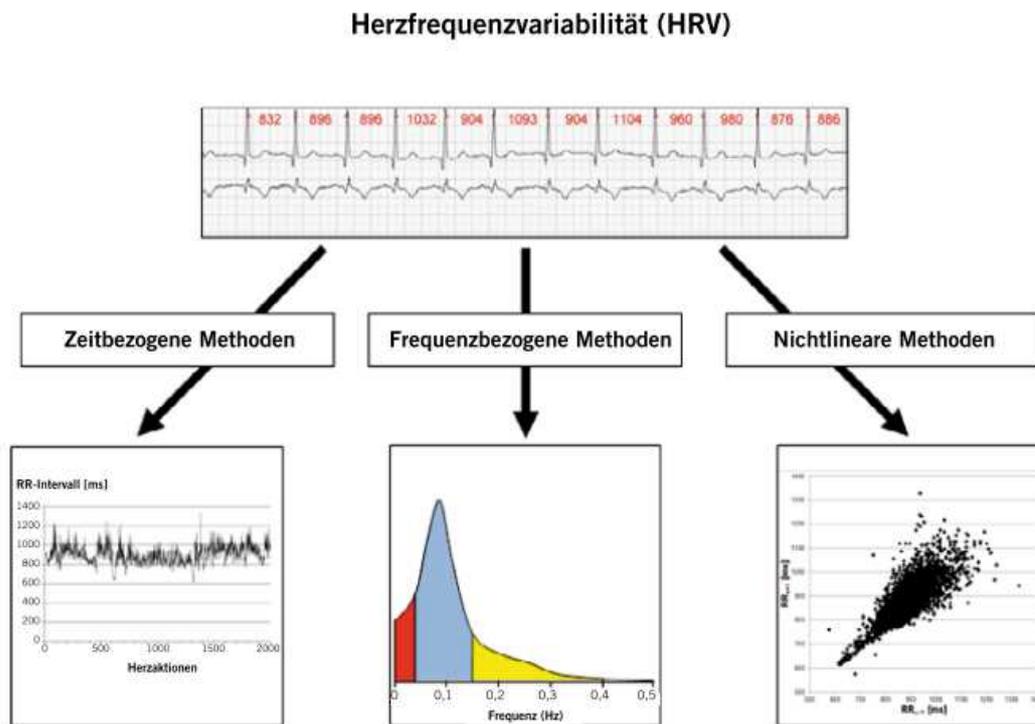


Abbildung 2: Analyseverfahren der HRV nach Sammito et al.⁷⁵

In den folgenden Unterkapiteln werden diese drei Analyseverfahren und HRV-Parameter beschrieben und ihre physiologische Bedeutung umrissen, welche in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchung verwendet wurden. Zusätzlich werden in Kapitel 1.2.1 und 1.2.3 die Dezelerationskapazität als neuartiger und robuster HRV-Parameter, sowie die Periodische Repolarisations Dynamik erläutert.

Allgemeingültige Grenz- oder Normwerte der HRV-Parameter sind derzeit noch nicht etabliert. 1955 veröffentlichte die Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology eine Leitlinie mit Referenzwerten der HRV-Parameter⁸². Aufgrund von neueren Erfassungsmöglichkeiten und Berechnungen sind diese Referenzwerte kaum mehr anwendbar, ebenso aufgrund des fehlenden Alters- und Geschlechtsbezugs in der der Leitlinie zugrunde liegenden Studie. 2010 publizierte Nunan et al. eine systematische Übersichtarbeit, welche 44 veröffentlichte Studien beinhaltet, allerdings nur mit altersunabhängigen Mittelwerten der üblichen HRV-Parametern¹⁰². Infolgedessen sind die von Nunan et al.¹⁰² beschriebenen Werte ebenfalls nur begrenzt anwendbar. 2016 veröffentlichte Sammito et al. eine Arbeit zu altersspezifischen Referenzwerten¹⁰³. Diese stehen jedoch in der Kritik, durch eine problembehaftete Studie zustande gekommen zu sein. Unter anderem beanstanden Bauer et al. uneinheitliche Zahlenwerte¹⁰⁴. Altersspezifische Werte sind daher momentan noch nicht

verfügbar. Eine Interpretation der HRV-Parameter kann somit nicht in Einzelmessungen, sondern nur im Verlauf und in Kombination mit weiteren klinischen Daten beurteilt werden⁷⁵.

Tabelle 1: Übersicht der verwendeten HRV-Parameter

Methode	Variabilitäts- maß	Einheit	Definition	Zuordnung zum ANS
Zeitbezogene Analyse				
Statistisch	SDNN	ms	Standardabweichung der NN-Intervalle im Messzeitbereich; Gesamtvariabilität	keine eindeutige Zuordnung
	RMSSD	ms	Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen	Parasympathikus
Geometrisch	HRV _i	keine Einheit	Integral der Dichteverteilung; Gesamtvariabilität	keine eindeutige Zuordnung
Frequenzbezogene Analyse				
Fast Fourier Transformation / Autoregression	HF	ms ² /n. u.	High frequency power: Frequenzbereich von 0,15-0,40 Hz	Parasympathikus
	LF	ms ² /n. u.	Low frequency power: Frequenzbereich von 0,04-0,15 Hz	beide Anteile des ANS, Sympathikus überwiegt
	VLF	ms ²	Very low frequency power: Frequenzbereich von 0,003-0,04 Hz	Sympathikus
	ULF	ms ²	Ultra very low frequency : Frequenzbereich unter 0,003 Hz	keine eindeutige Zuordnung
	LF/HF	keine Einheit	Quotient aus LF und HF; Zusammenspiel Sympathikus und Parasympathikus	beide Anteile des ANS

Verwendete HRV-Parameter nach Sammito et al.⁷⁵; n. u. = normalized units

Analyse im Zeitbereich („Time Domain“)

Ein klassisches und gut etabliertes Verfahren zur Bestimmung der HRV ist die Untersuchung im Zeitbereich. Aufeinanderfolgende RR-Intervalle und deren Variabilität zueinander sind Grundlage dieser Berechnungen. Die time-domain-Analyse beschreibt dann die deskriptiv statistische Auswertung der RR-Intervalllängen. Die Analysen im Zeitbereich können in zwei Gruppen, in statistische und geometrische Methoden unterteilt werden. Bei der statistischen Methode werden Parameter, die auf den RR-Intervallen selbst beruhen (SDNN), berechnet. Des Weiteren kann die Verteilung der Unterschiede aufeinanderfolgender RR-Intervalle beschrieben werden (RMSSD). Diese Rhythmuswerte werden mit Zeit- oder Prozentangabe

versehen. Die HRV-Parameter der geometrischen Methode werden anhand von geometrischen Formen, wie etwa Balkendiagrammen, HRV-Dreieckindizes (HRV_i) und dessen Modifikation ausgewertet⁷⁵.

Der Parameter „Standarddeviation of Normal to Normal Intervals“ (SDNN) ist am einfachsten zu berechnen. Er beschreibt die Standardabweichung der RR-Intervalle über einen vordefinierten Zeitraum. Berechnet wird er aus der Quadratwurzel der Varianz, also dem Quadrat der Summe aller Mittelwertabweichungen. Verschiedene sympathische und parasympathische Einflüsse auf die Herzfrequenz sind in ihm abgebildet. So beschreibt der Parameter SDNN die Gesamtvariabilität einer Messung samt respiratorischer und thermoregulatorischer sowie über den Barorezeptor vermittelter Einflüsse auf die HRV. Allerdings ist mit der SDNN nur eine ungefähre Aussage über die Gesamtvariabilität möglich, da sie durch Herzfrequenzschwankungen sowie EKG-Aufzeichnungslänge beeinflusst wird^{82,105}. Die SDNN kann als frequenzabhängiger Indikator für die Höhe der Gesamtvariabilität herangezogen werden. Eine hohe SDNN bedeutet somit eine hohe HRV, ebenso umgekehrt⁷³.

Die Standardabweichung der normalen RR-Abstände ist der am häufigsten verwendete Parameter der Herzfrequenzvariabilität und ein gut erforschter prognostischer Wert. Um eine genaue Berechnung sicherzustellen, ist ein bereinigtes EKG unerlässlich, da ektope Schläge nicht berücksichtigt werden dürfen. SDNN wird unter anderem genutzt, um das kardiale Risikoprofil zu ermitteln¹⁰⁶. Es wurde gezeigt, dass eine Verringerung des SDNN als Anzeichen eines erhöhten Sympathikotonus mit einer ungünstigeren Prognose in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität einhergeht^{107,108}. Derzeit werden drei Zeitbereiche unterschieden: SDNN-Werte unter 50 ms werden mit einem hohen kardialen Risiko assoziiert, Werte zwischen 50 und 100 ms werden als mittleres Risiko eingestuft, und Werte über 100 ms gelten als gesund^{43,109}. Nolan et al. untersuchten die Ein-Jahres-Mortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz, klassifiziert nach New York Heart Association (NYHA) I-III. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit einem SDNN von weniger als 50 ms in der 24-Stunden-Aufzeichnung eine Ein-Jahres-Mortalität von 51,4% aufwiesen, im Vergleich zu nur 5,5% bei Patienten mit einer SDNN von mehr als 100 ms¹¹⁰.

Die „Root Mean Square Sum Standard Deviation“ (RMSSD) wird durch die Quadratwurzel des Mittelwertes aller quadrierten Unterschiede aufeinanderfolgender RR-Intervalle berechnet. Dieser Parameter dient der Abschätzung des parasympathischen Einflusses auf die HRV. Er gibt die Kurzzeit-Variationen der Herzfrequenz an, drückt also aus wie stark sich die Herzfrequenz von einem Herzschlag zum nächsten ändert⁷³. Eine hohe Reaktionsfähigkeit

zeigt sich in hohen RMSSD-Werten. Im Vergleich zu anderen HRV-Parametern gilt die RMSSD zusammen mit der RSA als ein Parameter, der vorwiegend den Parasympathikus darstellt^{2,82}. Artefakte sind oft durch starke Änderungen der Herzfrequenz gekennzeichnet.

Der geometrische Parameter HRV-Triangularindex (HRV_i) wird durch das Integral der Dichteverteilung, bzw. den Quotienten aus der Anzahl aller RR-Intervalle zu dem Maximum der Dichteverteilung, berechnet⁷³. Er ist wie die SDNN ein Parameter für die Gesamtvariabilität und kann keinem der zwei Armen des ANS eindeutig zugeteilt werden^{75,82}.

Analyse im Frequenzbereich (“Frequency Domain”)

Mittels Frequenzanalyse können die Parameter der „Frequency Domain“ berechnet werden. Die Vielzahl der sich wiederholenden Einzelfrequenzen der Herzfrequenzvariabilität kann mithilfe der Spektralanalyse in ihre periodischen Schwingungen zerlegt werden. Die zeitbezogenen Daten aus dem EKG werden in ein Frequenzspektrum umgewandelt. Hierfür werden unter einigen verschiedenen Verfahren vor allem die Fast-Fourier-Transformation und die Autoregression verwendet. Zu den weiteren Verfahren zählen die Wavelet-Analyse, das Zero-Crossing und die trigonometrische regressive Spektralanalyse⁷⁵. Seit einiger Zeit ist die Leistungsspektralanalyse der Variationen aufeinanderfolgenden Herzschlägen als Quantifizierungsinstrument der autonomen kardialen Regulationen weit verbreitet^{82,96,111}. In der physiologischen Spektraldichteverteilung können vier verschiedene Frequenzbereiche unterschieden werden:

- „High Frequency“ (HF): 0,15-0,4 Hz
- „Low Frequency“ (LF): 0,04-0,15 Hz
- „Very Low Frequency“ (VLF): 0,003-0,04 Hz
- „Ultra Low Frequency“ (ULF): < 0,003 Hz

Der Bereich über 0,15 Hz, der HF ist wesentlich auf die Atemfrequenz zentriert. Deshalb findet sich in diesem Bereich insbesondere die RSA wieder, welche durch den Vagusnerv, den Hauptdarsteller des Parasympathikus, vermittelt wird^{43,73,74,93}. Der HF-Bereich kann als Index der kardialen vagalen Kontrolle angesehen werden, er korreliert also wesentlich mit der Parasympathikusaktivität⁴³. So steht die HF in engem Zusammenhang mit der RMSSD. In Stresssituationen, unter Panik und Angst zeigt sich eine niedrige HF⁴³.

Die Aktivität des Sympathikus und Parasympathikus wird im LF-Bereich widerspiegelt, wobei die ehemals angenommene Überlegenheit der Sympathikusaktivität im LF-Bereich in jüngeren Untersuchungen nicht bestätigt werden konnte^{75,82,111,112}. Einflüsse auf die

Herzfrequenz durch den Baroreflex und aufgrund von Blutdruckschwankungen lassen sich in diesem Bereich finden^{73,112,113}. Es wird angenommen, dass der LF-Bereich ein Resonanzphänomen durch eine Verzögerung einer sympathischen Rückkopplungsschleife des Baroreflexes ist und somit einen sympathischen sowie parasympathischen Beitrag enthält⁹³.

Die Oszillationen in dem Frequenzband VLF spiegelt die Vasomotorik der Thermoregulation wider. Weiter zeigen sich Verbindungen zu arrhythmisch bedingten Todesfällen, zu posttraumatischen Belastungsstörungen und körperlicher Aktivität. Eventuell finden sich in diesem Bereich auch die Einflüsse des Renin-Angiotensin-Systems wieder. Die VLF korreliert mit der sympathischen Aktivität, ist aber stark von Berechnungen der Trendbereinigung abhängig^{43,73}. Die drei Bereiche der HF, LF und VLF können aus Kurzaufzeichnungen von 2-5 Minuten berechnet werden. Aus Langzeitaufzeichnungen kann der zusätzliche Bereich der ULF errechnet werden⁸². Die Oszillationen der ULF reflektieren ebenso wie die VLF die Aktivität der Vasomotorik der Thermoregulation und Einflüsse des Renin-Angiotensin-Systems⁷³.

Zusätzlich zu den absoluten Messwerten (ms^2) können HF und LF in normalisierten Einheiten (n. u.) angegeben werden. Hierfür werden die LF und HF in ein Verhältnis der Gesamtvarianz minus des VLF-Bereichs gesetzt. In normalisierten Einheiten wird das Verhältnis von Sympathikus und Parasympathikus besonders deutlich erkennbar. Das LF/HF-Verhältnis kann über das Gleichgewicht der beiden ANS-Anteile Aufschluss geben und kann somit die sympathovagale Balance abbilden. Eine erhöhte sympathische Aktivität zeigt sich dann unter anderem in einem erniedrigtem HF- und einem erhöhten LF-Anteil und damit in einem erhöhten LF/HF-Quotienten^{28,73}. Billmann et al. stellt diese eindeutigen Beziehungen von Frequenzanteilen zu den Anteilen des ANS in Frage, da er weitaus komplexere Wechselwirkungen vermutet¹¹¹. Die Zuordnung der Frequenzanteile zu Sympathikus und Parasympathikus kann daher nur unter Vorbehalten angenommen werden. Die physiologischen Grundlagen sind schwer zu erkennen und die Erklärungen stark vereinfacht. Insbesondere das LF/HF-Verhältnis ist schwer zu beurteilen, da es sich bei LF-Sympathikus, sowie HF-Parasympathikus um keine eindeutige und lineare Beziehung handelt. Wie auch einige andere HRV-Parameter, so sind auch die Parameter der Frequenz-Analyse abhängig von der Herzfrequenz¹¹¹. Das kardiale sympathovagale Gleichgewicht lässt sich durch das LF/HF-Verhältnis infolgedessen nicht genau quantifizieren und muss im Zusammenhang mit weiteren Ergebnissen betrachtet und interpretiert werden.

Nicht lineare Analyse

Die Analyse des nichtlinearen Bereichs betrachtet die Häufigkeit der RR-Intervalle. Sie beinhaltet im Pointcaré-Plot die Parameter DL, DQ, SD1, SD2, sowie in der trendbereinigten Fluktuationsanalyse die Parameter DFA1 und DFA2⁷⁵. Die Parameter der nicht linearen Analyse lassen sich nach heutigem Stand der Forschung noch kaum in Bezug auf die Physiologie interpretieren⁷³. Da diese Parameter in der statistischen Analyse dieser Arbeit nicht verwendet wurden, wird hier auf die weitere Beschreibung der Berechnung und Bedeutung verzichtet und diese nur der Vollständigkeit halber aufgezählt.

1.2.2 „Periodic repolarization dynamics“ (PRD)

Die „Periodic Repolarization Dynamics“ (PRD) ist ein neues elektrokardiographisches Phänomen, welches dynamische Eigenschaften der T-Welle quantifiziert. Die genauen zugrundeliegenden Mechanismen der PRD sind bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht ausreichend geklärt und bedürfen weiterer Erforschung¹¹⁴. Eine erhöhte Sympathikusaktivität gilt als wichtiger Trigger, welcher die kardiale Repolarisation destabilisieren kann. Weiter zählt die kardiale Repolarisation als eine äußerst empfindliche Phase der Herzaktion, in der eine Instabilität weitreichende Folgen mit sich tragen kann¹¹⁴. Auch wenn noch nicht ausreichend untersucht, können die zugrundeliegenden Mechanismen die hohe Vorhersagekraft arrhythmogener Ereignisse erklären¹¹⁵. Diese sympathischen Entladungen am Herzen zeigen sich in der direkten Nervenleitung als niederfrequente Modulationen, sogenannten „Bursts“, mit weniger als 0,1 Hz. Rizas et al. konnten 2014 erstmalig mit mathematischen Methoden eine niederfrequente Modulation während der kardialen Repolarisation nachweisen. Dieses Phänomen wird als „Periodic Repolarization Dynamics“ (PRD) bezeichnet. Die PRD erfasst die niederfrequente Modulation der T-Wellen-Vektoränderungen, also der niederfrequenten Modulation der kardialen Repolarisation. Von dieser wird angenommen, dass sie durch periodische Aktivierung des efferenten sympathischen Nervensystems verursacht wird¹¹⁴. So spiegelt die PRD mutmaßlich die Empfindlichkeit des Myokards auf einen sympathischen Stimulus wider. Eine erhöhte Sympathikusaktivität geht mit einer Neigung einher maligne Herzrhythmusstörungen zu entwickeln¹¹⁴. Durch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems durch körperliche Belastung wie beispielsweise durch eine Kipptischuntersuchung, erhöht sich die PRD. Eine pharmakologische, intravenöse Blockade mittels Betablocker erniedrigt diese⁷⁰. Rizas et al. beschreiben die PRD als vielversprechenden, von anderen Risikofaktoren unabhängigen Parameter, um das Mortalitätsrisiko von Postinfarktpatienten einzuschätzen und weitere bisher unberücksichtigte Hochrisikopatienten

zu identifizieren^{70,114,116}. Eine erhöhte PRD ist einer der stärksten Prädiktoren für das 5-Jahres-Mortalitätsrisiko nach Myokardinfarkt. Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte PRD stark mit dem Auftreten von ventrikulären Arrhythmien und dem plötzlichen Tod assoziiert ist^{70,85,115-117}. Weiter zeigen Untersuchungen die Unabhängigkeit der PRD von der respiratorischen Aktivität, sowie von der Herzfrequenzvariabilität⁷⁰.

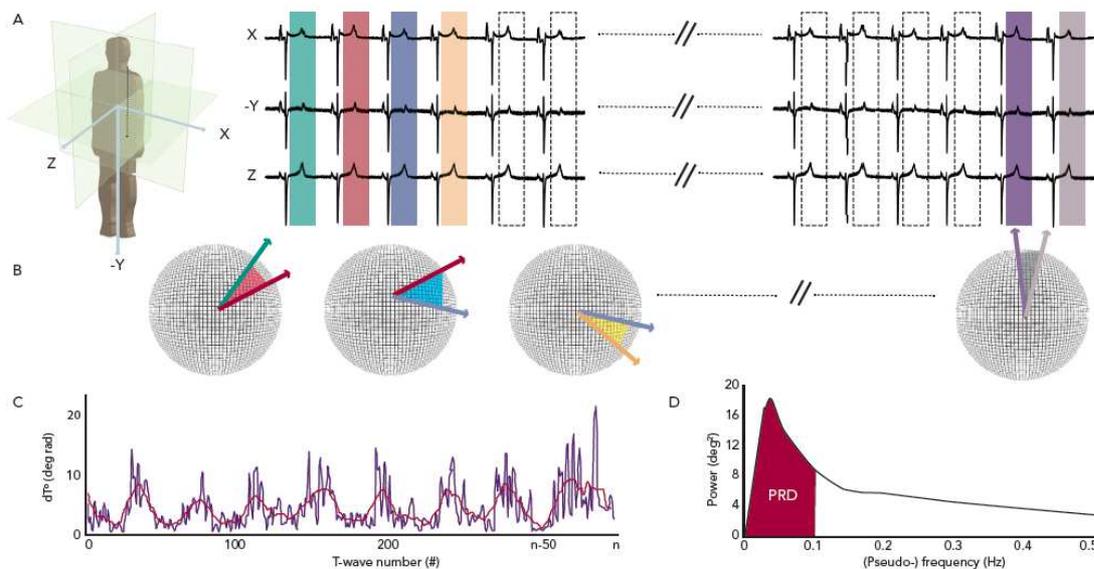


Abbildung 3: Berechnung der PRD nach Rizas et al.¹¹⁸

- A: Orthogonale Ableitung und Identifikation der T-Wellen
 B: Berechnung der Winkeländerung dT° von Schlag zu Schlag
 C: Winkeländerungen dT° über die Anzahl der Schläge
 D: Wavelet-Transformation in Frequenzspektrum

Zur Bestimmung der PRD ist eine hochauflösende EKG-Aufzeichnung mit einer Abtastrate über 1000 Hz notwendig. Weiter sollte der Patient sich während der Aufzeichnung in einer ruhigen Umgebung und in liegender Position befinden. So werden mögliche Störfaktoren der Umwelt und des eigenen Körpers vermieden. Um die PRD berechnen zu können, muss das EKG-Signal in der orthogonalen Ableitung nach Frank aufgenommen werden oder in diese konvertiert werden. Dadurch wird eine Berechnung von dreidimensionalen Vektoren der elektrischen Herzaktion möglich. Zu Beginn der Berechnung der PRD muss jede T-Welle, welche die Repolarisation darstellt, automatisch erkannt, visuell kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert werden. Für jede T-Welle der drei Ableitungen x, y, z, wird ein Vektor bestimmt. Durch den Vektor kann eine Repolarisation zeitlich und räumlich dargestellt werden. Anschließend wird der Winkel dT° der Vektoren zwei aufeinanderfolgender T-Wellen berechnet. Dieser Winkel dT° zweier benachbarter T-Wellen beträgt oft nur wenige Grade. Er

repräsentiert die aktuelle Repolarisationsstabilität des Herzens. In einem weiteren Schritt werden die Winkel dT° gegen die Zeit aufgetragen. Dadurch zeigen sich niederfrequente, periodische dT° -Anstiege. Diese können mathematisch mittels Wavelet-Analyse quantifiziert werden. Die PRD entspricht der Fläche unter 0,1 Hz und wird in deg^2 angegeben^{85,114} (Abbildung 3).

1.2.3 „Deceleration capacity“ (DC)

Die „Deceleration capacity“, auf Deutsch Dezelerationskapazität (DC) beschreibt als neuartiger und robuster HRV-Parameter die parasympathische Aktivität des kardialen autonomen Nervensystems. Die Intervalle von einem Herzschlag zum nächsten unterliegen einer vom autonomen Nervensystem modulierten Periodik. Das Herz wird dezeleriert oder entschleunigt, wenn auf ein kürzeres Intervall ein längeres folgt. Diese Kapazität zur Entschleunigung wird Dezelerationskapazität genannt. In der DC werden alle Dezelerationen aller Frequenzen abgebildet. Sie ist somit ein integrales Maß aller dezelerationsbezogenen, periodischen Herzfrequenzschwankungen. Die DC wird durch Veränderungen des sympathovagalen Tonus des Herzens als auch durch das vaskuläre oder humorale System beeinflusst^{84,119}.

Die DC wird mittels phasengleichgerichtetem Signalmittelungsverfahren (PRSA) aus einem EKG berechnet. Zunächst werden die RR-Intervalle in Bezug auf ihre Muster analysiert. Alle nichtperiodischen Anteile werden eliminiert. Intervallschwankungen, zum Beispiel durch Extrasystolen oder Artefakte, werden in einem zweiten Schritt korrigiert. Für die Berechnung der DC ist es daher essenziell, dass als Grundrhythmus ein Sinusrhythmus vorliegt¹¹⁹. Eine wichtige Grundlage zur Berechnung der DC ist die Definition von Ankerpunkten. Für die DC werden alle RR-Intervalle, die länger als die vorangegangenen Intervalle sind, als Ankerpunkte markiert. Um die Ankerpunkte herum werden Segmente der gleichen Größe definiert. Die Größe der Segmente wird entsprechend der minimal verzeichneten Herzfrequenz festgelegt. Benachbarte Segmente können sich überlappen. Anschließend werden alle Ankerpunkte in Phase gebracht. Das bedeutet, sie werden übereinander angeordnet, wobei der Anker zentral positioniert wird. Darauffolgend werden die übereinanderliegenden Segmente gemittelt und das PRSA-Signal wird erstellt. $X(0)$ stellt den Durchschnitt aller RR-Intervalle aller Ankerpunkte dar. $X(1)$ sowie $X(-1)$ sind Durchschnittswerte von Intervallen, die sofort auf die Ankerpunkte folgen oder diesen vorausgegangen sind. Die DC wird dann nach folgender Formel berechnet: $DC = [X(0) + X(1) - X(-1) - X(-2)]/4$. Die durchschnittliche Kapazität des Herzens, seinen Rhythmus Schlag zu Schlag zu dezelerieren wird durch den Mittelpunkt der Kurvenabweichung beschrieben^{69,83,84,120} (Abbildung 4).

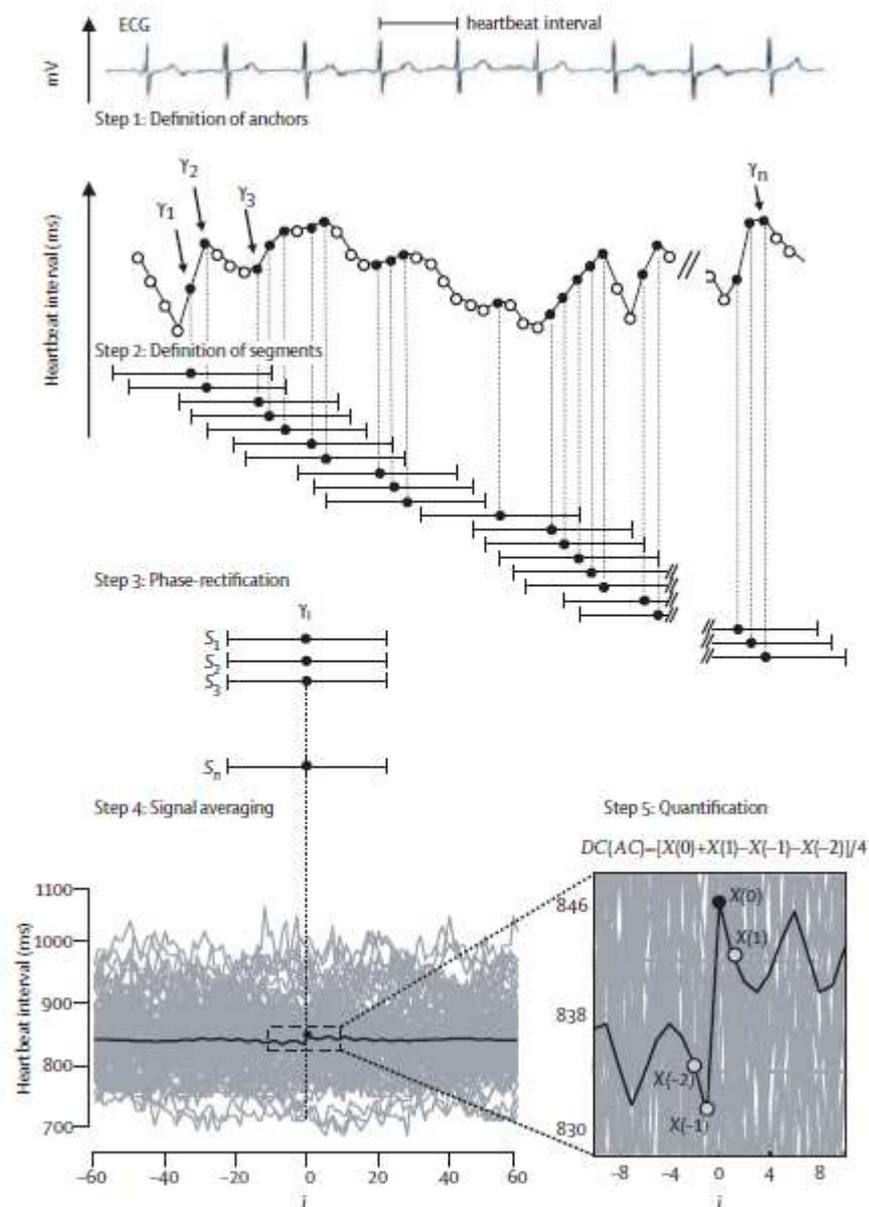


Abbildung 4: Analyse der DC mittels PRSA nach Bauer et al.⁶⁹

Veränderungen der DC wurden bisher in einigen Studien unter verschiedenen physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen untersucht^{69,84,119,121-125}. In Studien zur Mortalität nach Myokardinfarkt übertraf der Vorhersagewert einer eingeschränkten DC die der bisherigen HRV-Parameter als auch der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Bauer et al. konnten zeigen, dass eine verminderte DC die Mortalität nach Myokardinfarkt vorhersagen kann, deren Ursache möglicherweise in der verringerten vagalen Aktivität zu erklären ist⁶⁹. Weiter stellt die DC einen starken und unabhängigen Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität bei Patienten nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation bei schwerer Aortenklappenstenose dar¹²³. Die Berechnung der Verzögerungskapazität lässt eine Prognose bezüglich der kardiovaskulären als auch der Gesamtmortalität zu¹²⁶. Gemäß Eick et al. eignet sich die DC als prognostischer

Marker bezüglich 30- oder 180-Tages-Mortalität nach Vorstellung in der Notaufnahme, als auch als Prädiktor für eine notwendige Verlegung auf die Intensivstation¹¹⁹.

1.2.4 Standard-EKG-Parameter

Zu den in der Arbeit zugrunde liegender Untersuchung gemessenen Standard-EKG-Parameter zählen die “Mean Heart Rate” (MHR), das PQ-Intervall (PQ), Dauer des QRS-Komplexes (QRS) sowie die QTc-Zeit (QTc).

Die MHR, auch mittlere Herzrate oder mittlerer Herzfrequenz, beschreibt den Mittelwert der einzelnen Herzfrequenzen über einen definierten Zeitraum. Die Herzfrequenz berechnet sich aus der Anzahl der Herzschläge pro Minute und wird mit der Einheit min^{-1} bezeichnet. Eine Herzfrequenz mit weniger als 60 Schlägen pro Minute gilt als Bradykardie, mit über 100 Schlägen pro Minute als Tachykardie. Frequenzen dazwischen gelten als normofrequent. Das PQ-Intervall, welches die Erregungsausbreitung in den Vorhöfen und die folgende atrioventrikuläre Überleitung darstellt, startet mit dem Beginn der P-Welle und endet mit dem Beginn der Q-Zacke. Die Normwerte für das PQ-Intervall liegen zwischen 120-200 Millisekunden. Da das PQ-Intervall frequenzabhängig ist, beziehen sich diese Normwerte allerdings auf einen normofrequenten Rhythmus. Der QRS-Komplex stellt die Erregungsausbreitung in den Kammern dar. Bei Gesunden liegt die Dauer des QRS-Komplexes unter 100 Millisekunden. Die QT-Zeit beschreibt die Zeit von Beginn der Ventrikelerrregung bis zum Ende der Repolarisation. Da diese frequenzabhängig ist, wird sie als frequenzkorrigierte QTc-Zeit angegeben. Sie wird durch den Quotienten von QT-Zeit und der Wurzel des RR-Intervalls ermittelt. Als Referenzwerte gelten für Frauen < 460 Millisekunden, für Männer < 440 Millisekunden. Diese Referenzwerte sind jedoch nicht einheitlich beschreiben¹²⁷.

2. Studienziele

Arrhythmien im Rahmen akuter Alkoholexposition hängen vermutlich eng mit der Aktivität des vegetativen Nervensystems des Herzens zusammen^{57,67}. Viele der bisherigen Arbeiten zu alkoholinduzierten Herzrhythmusstörungen basieren auf kleinen Kohorten oder artifiziellen Studienbedingungen. Aus diesem Grund wurde im Herbst 2015 die *Munich-BREW-Studie* mit mehr als 3000 Teilnehmenden unter akutem Alkoholeinfluss durchgeführt, bei der ein 30-Sekunden-EKG aufgezeichnet wurde. Die Ergebnisse zeigen, dass mit zunehmendem Alkoholspiegel die Inzidenz von Arrhythmien signifikant steigt und die Regulation des autonomen kardialen Nervensystems signifikant eingeschränkt wird. Es konnten jedoch keine EKG-Daten vor Alkoholeinnahme sowie nach der Ausnüchterung erhoben werden. Der Vergleich zwischen dem Vor-EKG und dem EKG nach Ausnüchterung kann wichtige Hinweise über die Veränderung des autonomen Nervensystems durch akute Alkoholexposition liefern. Es ist äußerst wichtig, möglichst artefaktfreie EKGs aufzuzeichnen, um möglichst aussagekräftige Ergebnisse der Standard-EKG-Parameter sowie weiterer innovativer EKG-Parameter berechnen und bewerten zu können. Aufgrund der gegebenen Limitationen der *Munich-BREW-Studie* bleibt unklar, für welchen Zeitraum eine erhöhte Prävalenz an Arrhythmien besteht. Auch die Frage nach spezifischen Veränderungen des EKGs und der HRV bleibt offen^{31,58}.

Diese Arbeit soll einen wichtigen Beitrag zur künftigen Erforschung der Auswirkung von Alkohol auf das kardiale autonome Nervensystem leisten. Zur weiteren Untersuchung und zur möglichen Unterstützung der oben genannten Vermutung, sowie um einige der oben genannten offen gebliebenen Fragen zu klären, wurde eine experimentelle, hoch standardisierte Studie durchgeführt, mit dem Ziel spezifische Auswirkungen von Alkohol auf das kardiale autonome Nervensystem zu untersuchen.

Hierfür wurde in einer kleinen Kohorte von freiwilligen Teilnehmern und Teilnehmerinnen ein definiertes Setting geschaffen, um unter hoch standardisierten Bedingungen Daten erheben zu können. Es wurde unter einer akuten, kontrollierten Alkoholexposition der Verlauf mehrerer EKG-basierter Parameter aufgezeichnet und ausgewertet, welche Rückschlüsse auf das autonome Nervensystem zulassen. Durch die Verwendung von hoch standardisierten Bedingungen und die Erfassung einer Vielzahl von EKG-Parametern können spezifische Auswirkungen von Alkohol auf das ANS näher untersucht werden. Die Verwendung einer kleinen Kohorte von Teilnehmern und Teilnehmerinnen in einem definierten Setting und mit einem streng definierten Ablauf ermöglicht eine präzise Datenerhebung unter kontrollierten Bedingungen, was die Aussagekraft der Ergebnisse erhöht. Diese Art von Studie ist

entscheidend, um Lücken im Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Alkoholkonsum und dem kardialen ANS zu schließen und potenzielle therapeutische Ansätze zu entwickeln.

In Einbeziehung gängiger EKG-Parameter wie MHR, PQ, QRS, QTc, sowie Standard-HRV-Parameter (SDNN, RMSSD, HRV_i, ULF, VLF, LF, HF, LF/HF), sind darüber hinaus innovative EKG-basierte Parameter von besonderem Interesse. Bei diesen handelt es sich um die „Periodic repolarization dynamics“ (PRD) sowie die „Deceleration capacity“ (DC), mit welchen sich anders als mit den bisher meistverwendeten HRV-Parametern auch spezifische Aussagen über das ANS treffen lassen, die über herkömmliche HRV-Parameter hinausgehen. Durch diese Parameter können Rückschlüsse auf einzelne Veränderungen des Parasympathikus und des Sympathikus gezogen und so mögliche Veränderungen im ANS im Zusammenhang mit Alkoholkonsum aufgedeckt werden. Eine vergleichbare hoch standardisierte Untersuchung zum Einfluss von Alkohol auf das ANS und auf die Entstehung alkoholinduzierter Arrhythmien gibt es bis zum Zeitpunkt der Studie, welche dieser Arbeit zugrunde liegt, nach aktuellem Kenntnisstand der Literatur noch nicht. Durch die Integration von innovativen Parametern wird zudem die Möglichkeit geschaffen, im Vergleich zu herkömmlichen Parametern spezifische Veränderungen im Sympathikus und Parasympathikus zu untersuchen und somit ein umfassenderes Bild der autonomen Regulation des Herzens unter Alkoholeinfluss zu erhalten. Dies trägt zum Verständnis der Pathophysiologie alkoholinduzierter Arrhythmien bei und kann für die Zukunft wichtige klinische Implikationen für die Prävention und folgend auch zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen im Zusammenhang mit Alkoholkonsum liefern.

2.1 Fragestellung und Hypothesen

Diese Dissertation und die zugrundeliegende Untersuchung zielen darauf ab, alkoholinduzierte Veränderungen des kardialen autonomen Nervensystems zu untersuchen. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf zwei neuartigen Parametern, PRD und DC und deren Veränderungen während und nach Alkoholfuhr im Vergleich zu dem Zeitpunkt vor der Alkoholexposition. Durch diese neuen Parameter soll die Frage nach den spezifischen Veränderungen von Sympathikus und Parasympathikus unter Alkoholkonsum genauer zu beleuchten und zu beantworten. Darüber hinaus werden diese innovativen Parameter mit den Standard HRV-Parametern und den gewöhnlichen EKG-Parametern verglichen.

Die zu widerlegende Haupthypothese postuliert, dass sich keine signifikanten Veränderungen der Parameter PRD und DC zwischen den drei Messpunkten (Pre Alc, Max Alc, Post Alc) feststellen lassen. Zudem gilt es im Rahmen dieser Arbeit Veränderungen einiger HRV-Parameter sowie der Standard-EKG-Parameter als Nebenhypothese zu untersuchen. Dies

ermöglicht eine umfassendere Analyse der Auswirkungen von Alkohol auf das kardiale autonome Nervensystem und liefert wichtige Erkenntnisse für das Verständnis alkoholinduzierter Herzrhythmusstörungen.

3. Methodik

Die zugrundeliegende klinische Studie, auf der die Dissertation basiert, ist eine Investigator-initiierte, nicht randomisierte, prospektive, monozentrische Kohortenstudie. Die Studie wurde in Zusammenarbeit zwischen der Medizinische Klinik und Poliklinik I des Klinikums der Universität München der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) und dem Institut für Rechtsmedizin der LMU München durchgeführt. Eine Genehmigung der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München liegt vor, was die Einhaltung ethischer Richtlinien und Standards sicherstellt.

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Untersuchung wurde mit 21 Probanden und Probandinnen durchgeführt. In die Studie wurden Personen eingeschlossen, die das 18. Lebensjahr erreicht und sich freiwillig zur Studienteilnahme bereit erklärt haben. Alkoholiker und Alkoholikerinnen oder alkoholabstinent lebende Personen wurden von der Studie ausgeschlossen. Gleichermaßen wurde bei bestehenden Kontraindikationen zu studienbezogenen Prozeduren verfahren. Als weitere Ausschlusskriterien galten ein bekanntes Vorhofflimmern, kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Vorerkrankungen, eine Schrittmacher-/ ICD-/ CRT-Versorgung, Infektionskrankheiten sowie eine bestehende Schwangerschaft oder Einnahme einer regelmäßigen Medikation (ausgenommen hormonelle Antikontrazeptiva).

Bei unzureichender Sicherstellung der venösen Ethanol-Zufuhr, sowie bei nicht gewährleisteten oder unzureichenden Blutentnahmen wurde der Versuch abgebrochen. Des Weiteren mussten für die Auswertung ein mindestens 30-minütiges auswertbares EKG während drei festgelegten Ruhephasen aufgezeichnet werden. In den Ruhephasen sollte der Proband oder die Probandin in Rückenlage, in einem entspannten Zustand, ohne wesentliche Bewegung oder Ablenkung verbleiben. Waren die eben genannten Bedingungen nicht möglich, wurde der Versuch abgebrochen oder der Proband oder die Probandin nachträglich ausgeschlossen. Um an der Studie teilnehmen zu können, sollten alle Probanden und Probandinnen in den 48 Stunden vor Studienbeginn alkoholabstinent gewesen sein. Insgesamt konnten 15 Probanden und Probandinnen in die Studie eingeschlossen und ihre Daten ausgewertet werden. Eine Einverständniserklärung wurden von allen Probanden und Probandinnen vor Versuchsbeginn unterzeichnet.

3.2 Probandenkollektiv

Von den 15 eingeschlossenen Probanden und Probandinnen waren sieben weiblich und acht männlich. Es handelte sich um 15 Probanden und Probandinnen im Alter von 19 bis 45 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug $28,8 \pm 6,8$ Jahre. Die Probanden und Probandinnen wurden mittels Fragebogen zu ihrer Gesundheit und Trinkgewohnheit befragt. Alle Probanden und Probandinnen galten zum Zeitpunkt der Untersuchung als gesund, ohne Vorerkrankungen und ohne regelmäßige Medikamenteneinnahme, ausgenommen orale Kontrazeptiva. Die errechneten BMI-Werte erstreckten sich von $21,8 \text{ kg/m}^2$ bis $36,2 \text{ kg/m}^2$ und betrug im Mittel $25,6 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$. Keiner der Teilnehmer oder Teilnehmerin galt als alkoholabhängig oder war dies in der Vergangenheit gewesen. Zusätzlich wurde seitens der Probanden und Probandinnen auf eine Alkoholeinnahme während der vorausgehenden drei Tage vor dem Versuchstag verzichtet.

Tabelle 2: Probandencharakteristik

Proband-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Alter (Jahre)	28	25	25	25	29	26	20	24	19	32	35	28	35	45	36
Geschlecht (m/w)	m	w	m	m	w	m	m	w	w	w	m	w	w	m	m
Größe (cm)	199	165	178	175	165	180	184	157	178	170	178	162	173	182	183
Gewicht (kg)	88	65	69	72	63	75	88	54	93	84	75	66	66	120	112
BMI (kg/m^2)	22,2	23,9	21,8	23,5	23,1	23,2	26	21,9	29,4	29,1	23,7	25,2	22,1	36,2	33,4

m: männlich, w: weiblich

3.3 Studienaufbau

Die Studie wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Rechtsmedizin der LMU München durchgeführt, die im selben Setting Daten bezüglich pathophysiologischer Grundlagen des Ethanolmetabolismus erhoben. Die Rekrutierung fand hauptsächlich über private Kontakte statt.

3.3.1 Parenterale Verabreichung des Alkohols und Bestimmung der Alkoholkonzentration

Über einen venösen Zugang wurde den Probanden und Probandinnen über einen Infusomat eine 7 %-ige Ethanollösung in physiologischer Kochsalzlösung bzw. in 5 %-iger Glucose-Lösung im Wechsel verabreicht. Diese wurde direkt vor Versuchsbeginn angesetzt. Zur Herstellung der Ethanollösung wurde das 95 %-ige Braun Konzentrat verwendet. Über einen zweiten venösen Zugang wurden die Blutproben zur Bestimmung des Blutalkohols entnommen. Gleichzeitig wurde in regelmäßigen Abständen der Alkoholspiegel mittels Atemalkoholmessung bestimmt. Hierfür wurde der Dräger Alcotest® 9510 (Drägerwerk AG, Lübeck, Deutschland) verwendet. Die Konzentration des Atemalkohols wurde in Milligramm pro Liter gemessen. Die Ziel Atemalkoholkonzentration (AAK) betrug 0,55 mg/l, was in etwa einer Blutalkoholkonzentration (BAK) von 1,1 ‰ entspricht¹²⁸.

3.3.2 Messung der EKG-basierten Parameter des kardialen ANS

In der Studie wurde ein hochauflösendes EKG der Schiller AG, Baar, Schweiz (2000 Hz) verwendet. Dieses EKG verblieb bis zum Ende des Versuchstages am Probanden. Es handelte sich um ein Schiller medilog® ARplus, das in der orthogonalen Ableitung nach Frank angebracht wurde. Während des Versuchstages wurden drei Ruhephasen zu je 30 Minuten eingehalten, um eine möglichst genaue und artefaktfreie Aufzeichnung zu erhalten. Die Ruhephasen befanden sich vor dem Start der Ethanolinfusion (Pre Alc), während des steady states (Max Alc), sowie nach Abfallen des Atemalkoholwertes auf maximal 0,05 mg/l (Post Alc). Der steady state beschreibt eine 60- bis 120-minütige Phase, in der die Ethanolzufuhr auf eine variable Zufuhr gedrosselt wurde, sodass die maximale Alkoholkonzentration von circa 1 ‰ konstant gehalten wurde.

3.4 Studienablauf und Durchführung

Die klinische Studie wurde in den Räumen des Instituts für Rechtsmedizin der LMU München durchgeführt. Die Teilnehmer wurden am frühen Vormittag einbestellt. Nach Einwilligung zur Teilnahme an der Studie, wurden zunächst mittels eines Fragebogens (siehe Seite 65) persönliche Daten der Probanden und Probandinnen (pseudonymisiert), detaillierte Angaben zu Vorerkrankungen und pharmakologischer Therapie sowie Fragen zu Alkoholkonsum- und

Lebensgewohnheiten als auch Medikamenteneinnahme dokumentiert. Die Fragebogen dient in dieser Arbeit allein der Ausschlusskontrolle und wurden nicht weiter untersucht.

Zunächst wurden unter ärztlicher Aufsicht zwei venöse Zugänge gelegt, bevorzugt einen an der rechten sowie einen an der linken oberen Extremität. Außerdem erfolgte die Anlage des EKGs. Die Anlage des EKGs erfolgte in orthogonaler Ableitung nach Frank. Nun folgte die erste der drei Ruhephasen, um eine möglichst artefaktfreie 30-minütige Aufzeichnung zu erhalten. Diese sollte der Proband oder die Probandin möglichst ruhig und entspannt in Rückenlage auf der vorbereiteten Liege verbringen, ohne große Bewegungen auszuführen oder zu sprechen. Nach der Ruhephase begann unter ärztlicher Aufsicht die intravenöse Verabreichung der vorbereiteten Ethanollösung. Die Zielkonzentration von 0,55 mg/l AAK sollte möglichst nach einer circa 120-minütigen Anflutungsphase erreicht werden. Mit einem Infusomat wurde die Anflutungsgeschwindigkeit geregelt und sichergestellt. Diese wurde bei Männern mit 0,40 g Ethanol/kg Körpergewicht/h, bei Frauen mit 0,35 g Ethanol/kg Körpergewicht/h angenommen.

Zur Orientierung wurden viertelstündlich die AAK mittels Dräger Alcotest ® 9510 festgestellt. Die Zielkonzentration wurde innerhalb 3,5-4 Stunden nach Studienstart erreicht. Nach Erreichen der Zielkonzentration von circa 0,55 mg/l AAK wurde die Zufuhr gedrosselt und auf eine individuelle Erhaltungsdosis eingestellt, um einen stabile Blutalkoholkonzentration von circa 0,55 mg/l, den steady state, möglichst 120 Minuten aufrecht zu erhalten. Die reduzierte Alkoholzufuhr wurde bei Männern mit 0,105 g Ethanol/kg Körpergewicht/h und bei Frauen mit 0,090 g Ethanol/kg Körpergewicht/h durchgeführt. So konnte ein steady state mit circa 0,55 mg/l zwischen 60-120 Minuten aufrechterhalten werden. Die durchschnittliche, stündliche Eliminationsrate wurde mit circa 0,15-0,18 g Blutalkohol angenommen. Zu Beginn des steady states wurden die Blutproben entnommen sowie die zweite Ruhephase eingeleitet. Zur Kontrolle wurden zwei weitere Blutproben jeweils 10 bis 15 Minuten vor und nach dem vermuteten höchsten erreichten Alkoholspiegel entnommen. Nach zwei Stunden steady state wurde dann die Ethanolzufuhr gestoppt. Die Messungen der Atemalkoholkonzentrationen wurden bis zu einem AAK-Wert von höchstens 0,05 mg/l oder weniger fortgeführt. Am Ende der Ausnüchterungsphase wurde die dritte 30-minütige Ruhephase abgehalten.

3.5 Auswertung

Die Risiko-EKG-Daten wurden mit der laboreigenen Software „SMART Lab Version 1.5.2“ zunächst von Artefakten bereinigt und danach ausgewertet und befundet. Es erfolgte eine verblindete Auswertung der pseudonymisierten EKG-Dateien. Die pseudonymisierten Daten wurden semiautomatisch in verschiedene Gruppen eingeteilt. Die Einteilung erfolgte in

Normalschläge (N), Extrasystolen (V) und Artefakte (X). Als Artefakte wurden alle Bereiche markiert, in denen P-Welle, R-Zacke oder T-Welle nicht zweifelsfrei festgelegt werden konnten. Diese Bereiche wurden nicht in die Berechnung mit einbezogen. Anschließend wurden fehlende QRS-Komplexe manuell ergänzt oder korrigiert. Danach erfolgte die Berechnung einiger der Standard-EKG-Parameter (MHR, PQ, QRS, QTc), der HRV-Parameter (SDNN, RMSSD, HRV_i, HF, LF, VLF, ULF, LF/HF), der PRD und der DC.

Die Blutalkohol-Werte (BAK) wurden freundlicherweise vom toxikologischen Labor des Instituts für Rechtsmedizin der LMU München aus den abgenommenen Blutproben gemessen. Es wurden zum Zeitpunkt der maximalen AAK, sowie 10-15 Minuten davor und 15-30 Minuten nach der maximalen AAK mittels Blutproben die BAK bestimmt. Durch die mehrmalige Messung der BAK wurde die maximale AAK verifiziert.

3.6 Statistik

Sämtliche Daten wurden pseudonymisiert erfasst und in Tabellen dokumentiert. Für die statistische Auswertung wurde Excel verwendet.

Zur weiteren Analyse werden die Standard-EKG-Parameter als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Mit dem gepaarten t-Test wurden Unterschiede der Standard-EKG-Parameter geprüft. Die Werte der PRD-, DC- und HRV-Parameter werden im Median, sowie deren 25. und 75. Perzentile angegeben. Mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Tests wurden Unterschiede dieser Parameter verglichen.

Es wurde das zweiseitige Signifikanzniveau von kleiner 5 % ($p < 0,05$) angenommen.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Standard-EKG-Parameter, Standard-HRV-Parameter sowie DC und PRD werden im Folgendem für drei Messzeitpunkte verglichen. Diese drei Messzeitpunkte sind Pre Alc (Zeitpunkt vor Alkoholaufnahme, AAK = 0,0 mg/l), Max Alc (Zeitpunkt zur maximalen Alkoholkonzentration, AAK = 0,55 mg/l), Post Alc (Zeitpunkt nach Abfallen der AAK auf < 0,05 mg/l).

4.1 Atemalkoholkonzentrationen und deren zeitliche Verlauf

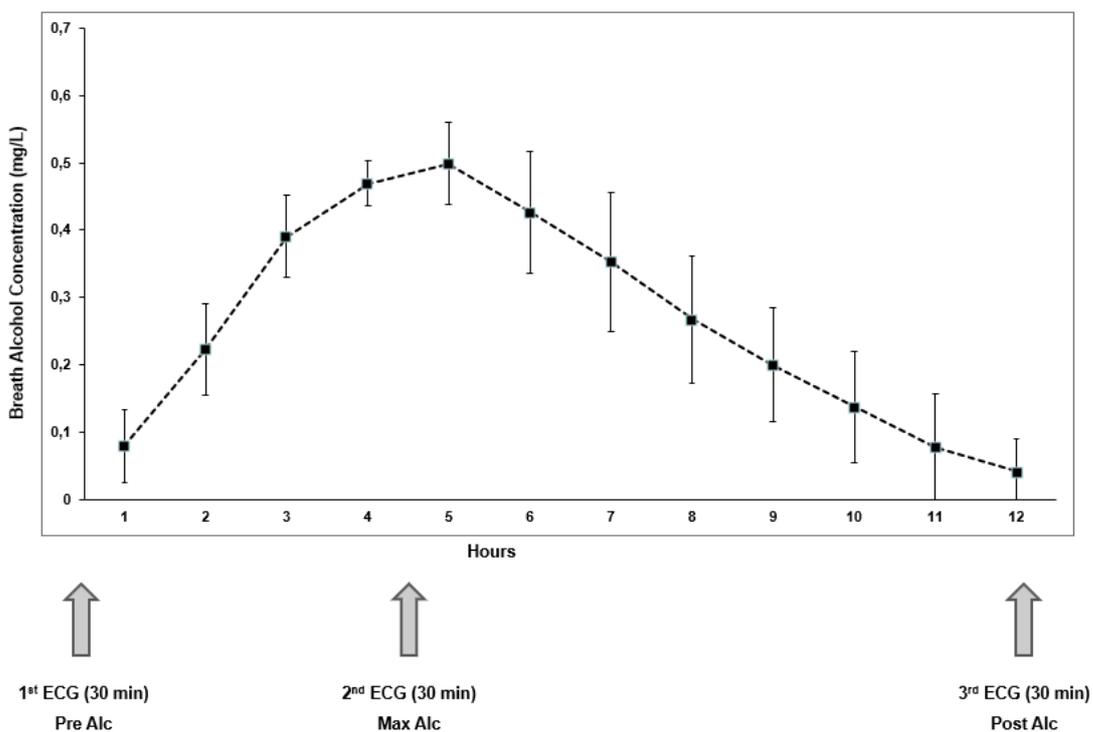


Abbildung 5: zeitlicher Verlauf der durchschnittlichen Atemalkoholkonzentrationen nach Brunner et al.³⁰

Der zeitliche Verlauf der Atemalkoholkonzentration wird in Abbildung 5 dargestellt. Sie zeigt für jede Stunde nach Studienstart die mittlere Atemalkoholkonzentration sowie die Streubreite der Ergebnisse. Die maximale Atemalkoholkonzentration wurde nach $3,9 \pm 0,7$ Stunden erreicht. Sie betrug im Mittel $0,5 \pm 0,05$ mg/l. Bei Erreichen der Zielatemalkoholkonzentration wurde dieser Wert mittels Blutalkoholmessung verifiziert. Die mittlere maximale Blutalkoholkonzentration betrug $1,06 \pm 0,19$ ‰. Nach Erreichen der Zielatemalkoholkonzentration sollte diese für zwei Stunden aufrechterhalten werden. Die

Dauer vom Beginn der Alkoholinfusion bis zum Absinken der Atemalkoholkonzentration auf unter 0,05 mg/l betrug im Durchschnitt $10,4 \pm 1,3$ Stunden (vgl. Abbildung 5).

In Abbildung 5 lassen sich zusätzlich die Messzeitpunkte der 30-minütigen-EKG-Aufzeichnungen ablesen. Diese erfolgten vor Beginn der Alkoholinfusion, zum Zeitpunkt der maximalen Atemalkoholkonzentration, sowie nach Absinken der Alkoholkonzentration auf unter 0,05 mg/l.

4.2 Periodische Repolarisationsdynamik (PRD)

Abbildung 6, Abbildung 7, sowie Abbildung 8 zeigen das zur Berechnung der PRD benötigte dT° -Signal aller Probanden zu den Zeitpunkten vor Alkoholzufuhr (Pre Alc, Abbildung 6), während maximaler Alkoholkonzentration (Max Alc, Abbildung 7), als auch nach Absinken des AAK $< 0,05$ mg/l (Post Alc, Abbildung 8). Das gemittelte Signal ist in roter Farbe zu erkennen. Rein optisch lässt sich bereits einfach ein deutlicher Unterschied des dT° -Signals zwischen Pre Alc und Max Alc erkennen. Auffällig ist auch die eindeutig breitere Streuung während Max Alc. Im Vergleich von Pre Alc und Post Alc zeigen sich dann wieder große Ähnlichkeiten. Um den jeweiligen PRD-Parameter zu erhalten, wurden die dT° -Signale mittels Wavelet Transformation quantifiziert.

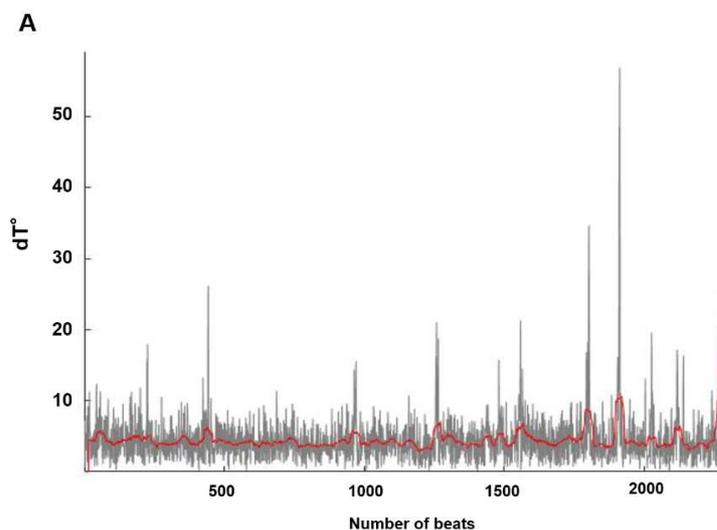


Abbildung 6: dT° -Pre Alc

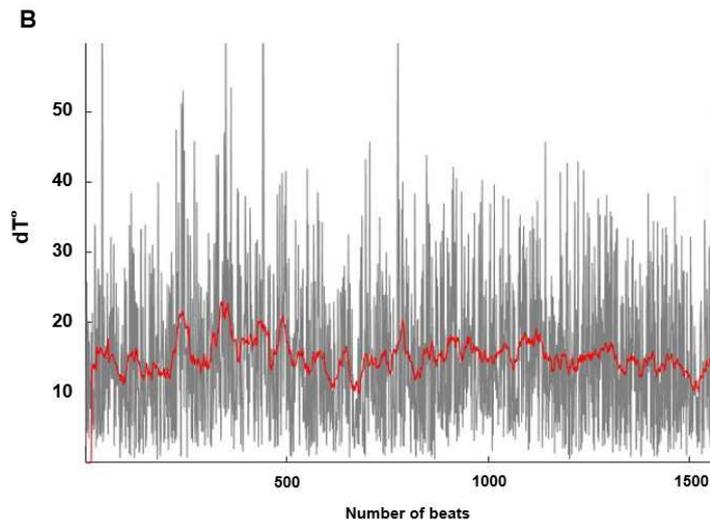


Abbildung 7: dT° -Max Alc

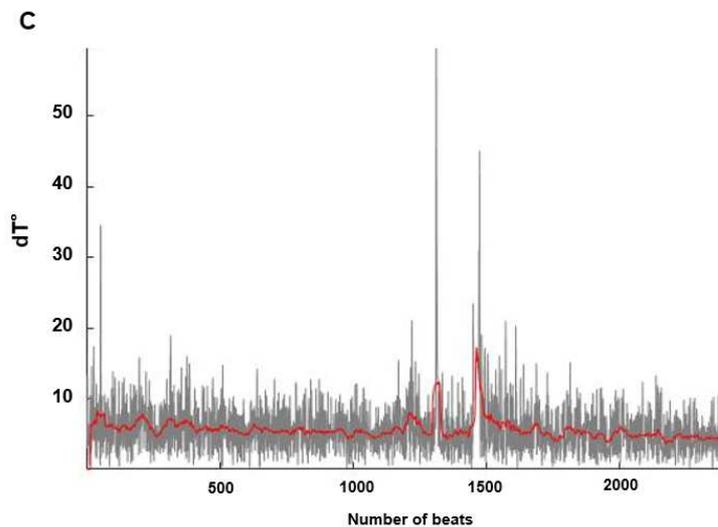


Abbildung 8: dT° -Post Alc

Abbildung 9 zeigt die Medianwerte der PRD und dessen IQR als Fehlerbalken. Als Ausgangswert (Pre Alc) wurde 0,85 [IQR: 0,69-1,48] deg^2 gemessen. Bis zum Zeitpunkt der Maximalen Alkoholkonzentration (Max Alc) stieg die PRD signifikant auf 1,92 [IQR: 1,14–3,33] deg^2 an ($p = 0,001$). Nach Absinken der Alkoholkonzentration auf $< 0,05$ mg/l (Post Alc) ergab sich eine mittlere PRD von 1,44 [IQR: 1,09–2,31] deg^2 ($p = 0,091$). Damit sank die PRD nach der Ausnüchterung ab. Im Vergleich zum Ausgangswert war der Post Alc-Wert weiterhin signifikant erhöht ($p = 0,042$).

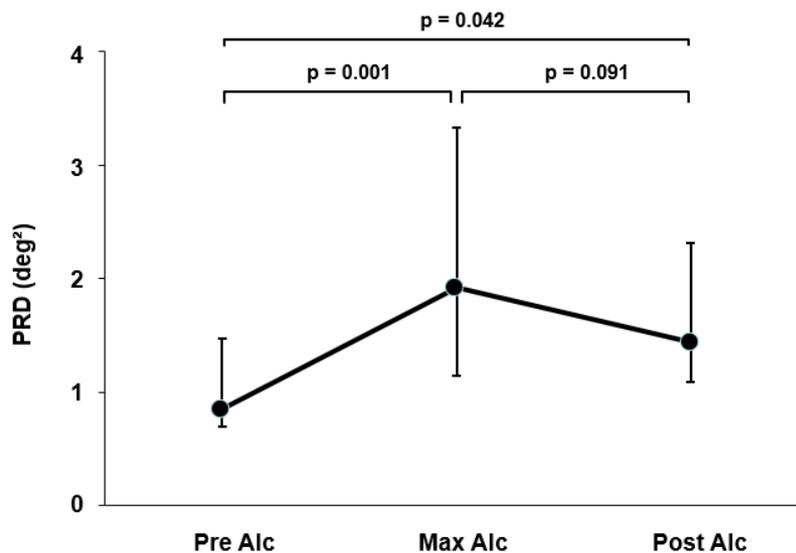


Abbildung 9: Periodische Repolarisationsdynamik (PRD) nach Brunner et al.³⁰

4.3 Dezelerationskapazität (DC)

Die Medianwerte der Dezelerationskapazität vor Beginn der Alkoholinfusion (Pre Alc), zum Zeitpunkt der maximalen Alkoholkonzentration (Max Alc) und nach Absinken der Alkoholkonzentration auf $< 0,05$ mg/l (Post Alc) zeigt Abbildung 10. Der Interquartilabstand wird durch die Fehlerbalken dargestellt. Vor Beginn der Alkoholzufuhr (Pre Alc) betrug die mittlere Dezelerationskapazität 9,97 [IQR: 8,20-10,99] ms. Bis zum Zeitpunkt der maximalen Alkoholkonzentration (Max Alc) sank die DC signifikant auf 7,79 [IQR: 5,89–9,62] ms ($p = 0,030$). Nach Abfallen der Alkoholkonzentration auf $< 0,05$ mg/l (Post Alc) stieg die DC signifikant auf 8,66 [IQR: 7,89-11,59] ms ($p = 0,041$) an. Der Vergleich Pre Alc zu Post Alc ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,241$).

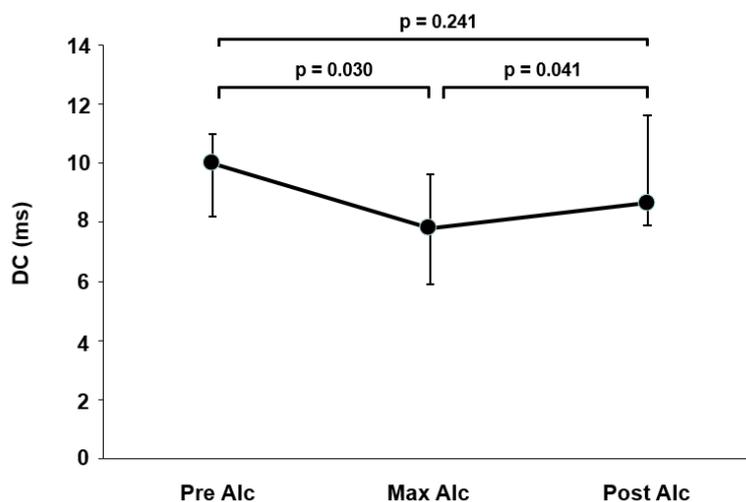


Abbildung 10: DeCELERATIONSKAPAZITÄT (DC) nach Brunner et al.³⁰

4.4 Standard-HRV-Parameter

Einen Überblick über die Messergebnisse der Standard-HRV-Parameter zu den Zeitpunkten Pre Alc, Max Alc, Post Alc im Median sowie dem zugehörigen Interquartilabstand (IQR) sowie die entsprechenden p-Werte gibt *Tabelle 3*. Für die Werte der SDNN, RMSSD, LF, HF ergibt sich ein Abfall vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt der maximalen Alkoholkonzentration. Anschließend steigen die Werte wieder an, jedoch ohne den Ausgangswert zu erreichen.

Die SDNN verbleibt während des Studienablaufes auf ähnlichem Niveau. Die leichten Änderungen der Messergebnisse der SDNN sind statistisch nicht signifikant.

Für die RMSSD ergibt sich im Vergleich Pre Alc zu Max Alc ein signifikanter Anstieg ($p = 0,005$). Ebenso ergibt sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Pre Alc zu Post Alc RMSSD-Werte ($p = 0,005$). Weiterhin ergibt die fallende LF von Pre Alc zu Max Alc einen signifikanten Unterschied ($p = 0,030$). Die Unterschiede zwischen Max Alc zu Post Alc sowie Pre Alc zu Post Alc zeigen sich als nicht signifikant ($p = 0,119$ und $p = 0,358$). Ähnlich verhält sich die HF. Für die HF ergibt sich ein signifikanter Abfall vom Ausgangswert bis zur maximalen Alkoholkonzentration ($p = 0,009$). Auch der Unterschied zwischen Pre Alc und Post Alc stellt sich mit $p = 0,0092$ als signifikant heraus. Das Verhältnis von LF/HF steigt vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt der maximalen Alkoholkonzentration von Pre Alc = 1,71 auf Max Alc = 3,26 an. Anschließend bleibt die LF/HF Ratio auf diesem Niveau, Post Alc = 3,22. Bezüglich des LF/HF Quotienten ergibt sich nur im Vergleich Pre Alc zu Post Alc ein signifikanter Unterschied ($p = 0,002$).

Tabelle 3: Messergebnisse der Standard HRV-Parameter nach Brunner et al.³⁰

	Pre Alc	Max Alc	Post Alc	p-value Pre vs. Max	p-value Max vs. Post	p-value Pre vs. Post
SDNN (ms)	62,4 [50,2-70,5]	51,8 [44,2-63,4]	59,9 [47,1-66,1]	0,326	1,000	0,135
RMSSD (ms)	39,6 [33,0-50,4]	24,7 [17,3-37,6]	28,3 [22,2-31,5]	0,005	0,583	0,005
LF (ms ²)	771,7 [529,5-1239,6]	620,6 [276,2-987,6]	724,2 [479,4-1252,8]	0,030	0,119	0,358
HF (ms ²)	436,1 [192,1-965,8]	181,4 [52,5-423,3]	173,4 [125,8-288,7]	0,009	1,000	0,002
LF/HF Ratio	1,71 [1,29-4,61]	3,26 [1,74-5,19]	3,22 [2,00-5,83]	0,326	0,279	0,002

Medianwerte und Interquartilabstände der Standard-HRV-Parameter

4.5 Standard-EKG-Parameter

Die Ergebnisse der Standard-EKG-Parameter sind in Tabelle 4 in Mittelwerten und der zugehörigen Standardabweichung dargestellt. Die mittlere Herzfrequenz (MHR) steigt vom Ausgangswert (Pre Alc) $66,5/\text{min} \pm 6,1$ signifikant ($p\text{-Wert} < 0,001$) auf $76,0/\text{min} \pm 9,4$ an. Nach Erreichen der maximalen Alkoholkonzentration verbleibt die MHR bis zum Studienende auf demselben Niveau (Post Alc: $75,2/\text{min} \pm 6,9$). Gleichmaßen verhält sich die QTc-Zeit. Sie steigt ebenfalls vom Ausgangswert (Pre Alc) $392,2 \pm 16,4$ ms auf $416,9 \pm 16,5$ ms während der maximalen Alkoholkonzentration an (Max Alc). Mit einem $p\text{-Wert} < 0,001$ gilt dieser Anstieg ebenfalls als signifikant. Wie auch die MHR, bleibt auch die QTc-Zeit mit $412,0 \pm 14,0$ ms zum Zeitpunkt nach Alkoholaufnahme (Post Alc) auf demselben Niveau und sinkt nicht wieder auf das Ausgangsniveau ab. Die QRS-Dauer startete mit einem Mittelwert von $97,7 \pm 8,2$ ms (Pre Alc), steigt signifikant ($p = 0,026$) auf $110,9 \pm 8,7$ ms an, fällt dann wieder signifikant nahezu auf den Ausgangswert herab (Post Alc = $98,8 \pm 8,7$ ms; $p = 0,018$). Keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Messzeitpunkten zeigt das PQ-Intervall. Es sinkt während der Alkoholaufnahme und bis zur Post Alc-Messung leicht ab, bleibt aber jedoch fast auf demselben Niveau. Während des Studientages wurden in den EKG-Aufzeichnungen keinerlei Rhythmusstörungen oder etwa Vorhofflimmerperioden festgestellt.

Tabelle 4: Messergebnisse der Standard-EKG-Parameter nach Brunner et al.³⁰

	Pre Alc	Max Alc	Post Alc	p-value Pre vs. Max	p-value Max vs. Post	p-value Pre vs. Post
MHR (min ⁻¹)	66,5 ± 6,1	76,0 ± 9,4	75,2 ± 6,9	< 0.001	0,736	< 0.001
PQ (ms)	157,1 ± 20,8	156,5 ± 22,7	155,9 ± 19,6	0,738	0,790	0,547
QRS (ms)	97,7 ± 8,2	100,9 ± 8,7	98,1 ± 8,7	0,026	0,018	0,716
QTC (ms)	392,2 ± 16,4	416,9 ± 16,5	412,0 ± 14,0	< 0.001	0,182	< 0,001

Mittelwerte ± Standardabweichung der Standard-EKG-Parameter; MHR: mean heart rate (mittlere Herzfrequenz); Pre Alc: vor Alkoholaufnahme; Max Alc: während maximaler Alkoholkonzentration; Post Alc: nach Alkoholaufnahme, Alkoholkonzentration < 0,05 mg/l

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung

Mit dieser Arbeit sollen die Auswirkungen akuten Alkoholkonsums auf das kardiale autonome Nervensystem ermittelt werden, um so eine der möglichen pathophysiologischen Theorien zu dem „Holiday Heart Syndrom“ zu stützen.

Bisherige Untersuchungen hierfür zeigen, dass starker Alkoholkonsum zu einem Anstieg der Sinustachykardie und zu einer Reduktion der respiratorischen Sinusarrhythmie führt³¹. Weiter werden die gängigen HRV-Parameter genutzt um die gemeinsame Aktivität der zwei ANS Anteile darzustellen und ein mögliches Ungleichgewicht identifizieren zu können⁸².

In der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie wurde an 15 Probanden und Probandinnen der Einfluss akuter Alkoholaufnahme auf das autonome Nervensystem des Herzens untersucht. Unter hoch standardisierten Bedingungen wurden EKG-basierte, neuartige Parameter, die PRD und DC, als auch Standard-EKG und HRV-Parameter aufgezeichnet, analysiert und verglichen. Anders als die Standard-HRV Parameter können die PRD und die DC spezifisch Aussagen über die Sympathikus- und Parasympathikus-Aktivität treffen. Durch Änderungen all dieser EKG-basierten Parameter können Rückschlüsse auf das kardiale ANS gezogen werden.

In der zugrundeliegenden Studie zeigen sich signifikante Veränderungen einiger Parameter, die dem sympathischen als auch dem parasympathischen Anteil des ANS zugeordnet werden können. Die Aktivitätsveränderungen der beiden Anteile können zu einem Ungleichgewicht des ANS des Herzens führen und stehen somit im direkten Zusammenhang mit der möglichen Entstehung kardialer Arrhythmien^{57,67}. So konnten de Vos et al. erstmalig in einer Studie mit großer Population in 33% der Patientinnen und Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern einen autonomen Trigger feststellen⁶⁷. Coumel et al. beschrieben die Beziehung von Vorhofflimmern und dem autonomen Nervensystem und unterschieden zwei Formen des Vorhofflimmerns, das vagale und das adrenerge getriggerte Vorhofflimmern¹²⁹. Aufgrund des erhöhten Sympathikotonus, welche bei myokardialer Ischämie besteht und dessen Zusammenhang mit dem Auftreten von Vorhofflimmern, ist diese Konstellation ein hervorragendes Modell, um die Mechanismen von Vorhofflimmern und die Auswirkungen des kardialen ANS zu verstehen¹³⁰. Eine Senkung des Sympathikotonus scheint damit im Rahmen der Kontrolle des Vorhofflimmerns erfolgsversprechend zu sein¹³⁰.

5.2 Diskussion der Methoden

Bisherige Arbeiten nutzten als nicht-invasive Methode hauptsächlich die Standard-HRV-Parameter, um Auswirkungen verschiedener Faktoren auf das ANS zu untersuchen. Diese Parameter spiegeln die sympathische und parasympathische Aktivität des ANS wider und können ein Ungleichgewicht des ANS aufzeigen⁸². Jedoch können die Standard-HRV-Parameter nicht eindeutig einem der zwei ANS-Anteile zugeordnet werden, da sie die gesamte sympathische und parasympathische Aktivität wiedergeben. Keiner der Standard-HRV-Parameter gibt ausschließlich über den sympathischen oder parasympathischen Anteil Aufschluss. So lassen sich nur grobe Aussagen bezüglich des Gleichgewichts des ANS treffen. Des Weiteren werden die konventionellen HRV-Parameter gleichzeitig durch verschiedene Systeme beeinflusst, wie etwa durch Atmung oder endogene Regelkreise wie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System¹³¹. In dieser Arbeit wurden zusätzlich zu den Standard-HRV-Parametern auch neuartige EKG-basierte Parameter verwendet. Zu ihnen zählen die DC sowie die PRD. Anders als die HRV-Parameter scheinen sich diese Parameter entweder der sympathischen oder der parasympathischen Aktivität des ANS zuordnen zu lassen^{66,69,70}. Sie ermöglichen so einen Einblick in die Pathophysiologie der durch Alkohol hervorgerufenen Veränderungen des ANS. Bisher gibt es keine Studien zur parasympathischen Aktivität, die über die HRV-Analyse hinausgehen. Da keine Studien zur DC und PRD bei Gesunden zur Verfügung stehen, kann über eine Veränderung der DC oder PRD bei sonst Gesunden keine endgültige Aussage getroffen werden und sie muss in Zusammenhang mit weiteren Daten betrachtet werden.

Darüber hinaus wurden alle bisher durchgeführten Studien zu den Auswirkungen akuten Alkoholkonsums auf die HRV in verschiedensten Settings durchgeführt¹³². Es wurden unterschiedliche Mengen und auf verschiedene Weise zubereiteter Alkohol oral eingenommen. Um diesbezügliche Verzerrungen zu vermeiden, wurden für die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie hochstandardisierte Bedingungen geschaffen. Die Zielatemalkoholkonzentration wurde auf etwa 1 ‰ oder 0,5 mg/l festgelegt. Um diesen Wert zu erreichen, müsste ein 70 kg schwerer Mann in einer Stunde circa vier Standardgetränke Alkohol zu sich nehmen¹³³. Ein Standardgetränk ist definiert als 10 g reiner Alkohol. Entsprechend der Größe des Getränks und dessen Alkoholgehalts kann berechnet werden, wie vielen Standardgetränken es entspricht (Anzahl Standardgetränke = Getränk in Litern x Vol.-% x 0,79 kg/l)¹³⁴.

Die Alkoholfuhr erfolgt parenteral mittels vorbereiteter Infusionslösung. Durch die intravenöse Verabreichung ist es möglich, die Alkoholkonzentration mit einer relativ großen Genauigkeit zu steuern und an die individuellen Gegebenheiten anzupassen, um die Zielatemalkoholkonzentration möglichst genau zu erreichen. Die Atemalkoholkonzentrationen wurden mittels abgenommener Blutproben verifiziert. Während der 30-minütigen EKG-Aufzeichnungen wurden Ruhephasen eingehalten, um mögliche umweltbedingte Störfaktoren zu minimieren. Die Teilnehmende befanden sich während des Versuchstages auf dem Rücken liegend in einem Raum und wurden angehalten möglichst ruhig und entspannt während der 30-minütigen EKG-Aufzeichnung zu verweilen. Alle von extern hinzukommenden Störungen sollten durch die genannten Maßnahmen möglichst verhindert, und so potenzielle Verzerrung minimiert werden.

Um eine mögliche Verfälschung der Atemalkoholkonzentration durch kurz vor der Messung oral eingenommen Alkohol zu verhindern, wurde das Ethanol intravenös verabreicht und die Atemalkoholkonzentration im Blut durch die Bestimmung der Blutalkoholkonzentration (BAK) kontrolliert. Dadurch konnte eine hohe Standardisierung der Studie erreicht werden.

Aufgrund der hoch standardisierten Bedingungen eine präzise Datenerhebung ermöglichen, konnte nur eine begrenzte Anzahl von Probanden und Probandinnen an dieser klinischen Studie teilnehmen. Es lassen sich daher aus den Ergebnissen keine geschlechtsspezifischen Aussagen treffen. Auch Auswirkungen von niedrigeren oder höheren Alkoholkonzentrationen bleiben weiter unbekannt. Ebenso können keine Aussagen über Auswirkungen chronischen Alkoholkonsums getroffen werden, da ausschließlich Probanden und Probandinnen ohne chronischen Alkoholkonsum in die Studie eingeschlossen wurden. Zur Berechnung der Parameter lagen vor allem die dreimalig aufgezeichneten, 30-minütigen EKGs vor. Daher kann diese Arbeit keine Auskunft über die Kinetik der Veränderungen während der Alkoholexposition und den Langzeitverlauf über 48-72 h nach der Alkoholexposition geben. Das Fehlen einer kontinuierlichen Überwachung während der gesamten Alkoholaufnahme und Abbauphase limitiert die Aussagen über die Veränderungen der EKG-Parameter auf spezifisch festgelegte Zeitpunkte. Eine kontinuierliche Überwachung der Parameter bis zur Normalisierung der Parameter auf die Ausgangswerte könnte weiter helfen die Kinetik der alkoholbedingten Veränderungen des kardialen ANS besser zu verstehen.

Das hoch standardisierte Setting, wie die Ruhephasen in liegender Position ermöglichen einerseits genauere und artefaktärmere Messungen, entsprechen jedoch nicht den üblichen Alltagssituationen. Ebenso ist der morgendliche Studienbeginn nicht repräsentativ für normale Rauschtrinkgewohnheiten und lässt Raum für Diskussion über den Einfluss zirkadianer

Veränderungen⁷⁶ auf die HRV-Parameter. Vergleichbare Studien mit ähnlichen hochstandardisierten Bedingungen und ähnlichen Alkoholzielkonzentrationen gibt es nach ausgiebiger Literaturrecherche zu Beginn dieser klinischen Studie noch nicht.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 PRD

Ein bedeutendes Hauptergebnis dieser Arbeit sind die Veränderungen der PRD während des Studientages. Bis zum Zeitpunkt der maximalen Alkoholkonzentration zeigt sich ein signifikanter ($p = 0,001$) Anstieg der PRD-Werte im Vergleich zum Ausgangswert. Nachdem die Alkoholkonzentration in die Nähe des Ausgangsniveaus gesunken war, verzeichnen die PRD-Werte einen leichten, nicht signifikanten Rückgang. Im Vergleich zum Ausgangswert bleibt die PRD jedoch nach Ausnüchterung signifikant erhöht (Pre Alc vs. Post Alc; $p = 0,042$). Dieses Ergebnis spiegelt eine vermehrte Aktivität des sympathischen Anteils des ANS wider. Gemäß Rubart et al. gibt es einige Hinweise dafür, dass sympathische Mechanismen eine zentrale Rolle bei der Entstehung von malignen Tachyarrhythmien spielen¹³⁵. Die PRD stellt die Sympathikusaktivität auf Ebene des ventrikulären Myokards dar⁷⁰. So zeigt sich der neuartige EKG-Parameter PRD in mehreren Studien als starker, unabhängiger Prädiktor für die Spätmortalität bei Patienten nach Myokardinfarkt^{70,85,117}. Trotz des signifikanten Anstiegs der PRD erreicht nur ein Studienteilnehmer einen Wert, der über dem von Rizas et al. etablierten Cut-off Wert von $5,75 \text{ deg}^2 \text{ lag}^70$. Dieser gilt als Prädiktor für eine hohe Mortalität nach Myokardinfarkt^{70,85,117}. Der PRD wird eine starke Prognosekraft zur Vorhersage kardialer Arrhythmien zugeschrieben, die durch zugrundeliegende physiologische Mechanismen erklärbar scheint^{115,136}. Durch vermutlich sympathische Aktivierung ausgelöst, werden niederfrequente Schwingungen der Repolarisationsinstabilitäten des Herzens mittels der PRD quantifiziert^{70,118}. Einige experimentelle^{70,118} und elektrophysiologische^{70,118,137,138} Studien, sowie Modellstudien¹³⁹ weisen auf eine Kopplung der sympathischen Innervation mit der kardialen Repolarisation hin, welche durch die PRD fassbar gemacht werden kann. Somit gelingt es durch die PRD einen Einblick in diese Kopplung zu bekommen. Ist diese Kopplung gestört, ist das Risiko und die Anfälligkeit für maligne Arrhythmien erhöht¹³⁵. Die Repolarisationsdynamik ist darum entscheidend für die Arrhythmogenese¹³⁹. Bauer et al. konnten beispielsweise ein erhöhtes proarrhythmogenes Potential in Schweinen im Rahmen einer ischämischen Herzinsuffizienz nachweisen¹³⁶. Erhöhte PRD-Werte deuten so auf eine vermehrte sympathische Aktivität oder eine erhöhte Empfindlichkeit des Myokards auf einen sympathischen Stimulus hin. Weiter postulieren Bauer et al. den Parameter PRD als

Vorhersagewert der Mortalitätsreduktion bei prophylaktischer ICD-Implantation bei Patienten mit ischämischer oder nicht-ischämischer Kardiomyopathie¹¹⁵. PRD-Werte können so bei Behandlungsentscheidungen mit einbezogen werden.

Bis auf den von Rizas et al. etablierten Cut-off Wert von $5,75\text{deg}^2$ als Prädiktor für die Mortalität nach Myokardinfarkt⁷⁰ existieren keine Referenzwerte für weitere Erkrankungen. Ebenso liegen keine Grenz- oder Referenzwerte für Gesunde vor. Zudem sind die Bedeutung und klinische Relevanz hoher PRD-Werte bei Gesunden derzeit nicht bekannt und bedürfen weiterer Erforschung. PRD-Werte müssen daher zusammen mit weiteren Parametern, welche Veränderungen des kardialen ANS aufzeigen, interpretiert werden.

5.3.2 DC

Der signifikante Rückgang der DC-Werte bei maximaler Alkoholkonzentration stellt ein weiteres, wichtiges Hauptergebnis dieser Arbeit dar. Er deutet auf eine alkoholinduzierte Reduzierung der Aktivität des parasympathischen Nervensystems hin. Die DC erreichte nach Absinken der Alkoholkonzentration unter $0,05\text{ mg/l}$ beinahe das Ausgangsniveau.

Eine Reihe von Studien untersuchen bei verschiedenen physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen die Veränderungen der DC^{69,119,122-125}. Sie gilt als robuster Marker für die Aktivität des parasympathischen Zweigs des ANS. Mehrere Studien belegen die überlegene prognostische Aussagekraft bezüglich der Gesamtmortalität der DC gegenüber herkömmlichen EKG-basierten Parametern^{69,84,119,126}. Allerdings kann die DC durch die Atemfrequenz beeinflusst werden, was bei einigen Studien und auch bei den Probanden in dieser Arbeit nicht bewertet wurde¹⁴⁰.

Wie für die PRD gilt auch für die DC, dass zum momentanen Zeitpunkt die Bedeutung der Veränderung der DC-Werte bei Gesunden nicht bekannt ist und weitere Untersuchungen benötigt werden. Es existieren keine Referenz- oder Grenzwerte. Veränderungen der PRD müssen somit im Verlauf und im Zusammenhang mit weiteren Daten und Parameter zu dem ANS beurteilt werden. Eine klinische Relevanz der DC konnte für zwei Szenarien nachgewiesen werden. Die DC gilt als Prädiktor zum einen für die Mortalität nach Myokardinfarkt und zum anderen für die Mortalität bei Patienten nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation^{69,84,123}. Auch bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz erwies sich eine verminderte DC als unabhängiger Prädiktor für den plötzlichen Herztod und der Gesamtmortalität¹²⁶.

Andererseits publizierte Chen et al. eine Arbeit zu Vorhofflimmer-Rezidiven nach Pulmonalvenenisolation, in der eine niedrige DC ein geringeres Vorhofflimmer-Rezidiv-Risiko

impliziert⁶⁶. Weiter zeigte sich bei diesen Patienten eine erhöhte DC vor der Pulmonalvenenisolation im Vergleich zur normalen Bevölkerung im ähnlichen Alter. Dies lässt vermuten, dass eine erhöhte vagale Aktivität mit Vorhofflimmern einhergeht^{141,142}. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die durch erhöhte vagale Aktivität hervorgerufene verkürzte atriale Refraktärzeit¹⁴¹.

In Zusammenschau mit den Ergebnissen der PRD, stimmen beide Parameter mit den Ergebnissen der Standard-HRV und Standard-EKG-Parameter überein. Sie lassen eine alkoholinduzierte Dysbalance des autonomen Nervensystems vermuten, was wiederum als ein starker Prädiktor für Herzrhythmusstörungen verstanden werden kann.

5.3.3 Standard-HRV-Parameter

Die Ergebnisse der Standard-HRV-Parameter zeigen sich in den Analysen des Zeitbereichs sowie im Frequenzbereich nach Alkoholaufnahme reduziert. Nach Absinken der Alkoholkonzentration auf unter 0,05 mg/l (Post Alc) steigen alle HRV-Parameter an, ohne das Ausgangsniveau zu erreichen. Sie verbleiben im Vergleich zum Ausgangswert signifikant vermindert. Dies stimmt mit den Ergebnissen mehrerer Studien überein, die Veränderungen der Ruhe-HRV nach akutem oralen Alkoholkonsum untersuchen^{52,143-152}. In allen diesen Studien zeigen sich die HRV-Parameter nach akutem Alkoholkonsum vermindert. Lediglich die Ergebnisse des LF-Bereichs erweisen sich in den Studien als unbeständig¹³². In dieser Arbeit bekräftigen die Daten der Standard-HRV-Parameter die Ergebnisse der PRD und DC. Sie zeigen alle ein alkoholinduziertes Ungleichgewicht des ANS, zugunsten einer erhöhten sympathischen Aktivität und einer verminderten parasympathischen Aktivität. Diese Imbalance des ANS beeinflusst die elektrophysiologische Eigenschaften des Vorhofes und scheint so eine Rolle bei der Entstehung ektopischer Aktivitäten zu spielen⁵⁷. Liu et al. zeigte im Untersuchungen an Hunden, dass sowohl parasympathische als auch sympathische Stimulation am Vorhof eine proarrhythmische Wirkung zeigen, dass sie die Refraktärzeit verkürzen und zu einer verminderten Homogenität der Repolarisation führen¹⁵³. Patterson et al. postulieren, dass eine vermehrte Aktivität des kardialen ANS zu Freisetzung großer Mengen Acetylcholin und Katecholaminen kommt. Dieses kann zu einem Flimmern aus den Pulmonalvenen führen¹⁴².

Gegensätzlich zu den Ergebnissen wurden in einer früheren Studie, in der intravenöser Alkohol verabreicht wurde, keine Veränderungen der HRV-Parameter festgestellt, obwohl es sich bei den Studienteilnehmern um Männer mit koronarer Herzkrankheit handelt¹⁰⁰.

Wie im Grundlagen Kapitel bereits erwähnt, gilt generell auch zu beachten, dass die frequenzbasierten HRV-Parameter, wie auch andere HRV-Parameter von der mittleren Herzfrequenz abhängig sind und durch diese verändert werden können¹¹¹.

Romanowicz et al. betonen in der Übersichtsarbeit die Varianz der Auswirkungen auf die HRV je nach Dosis, Atemalkoholwert, Art der Verabreichung und individueller Reaktion des Studienteilnehmers¹⁵⁴. Damit lassen sich die unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich der HRV-Veränderungen größtenteils erklären. Flanagan et al. haben beispielsweise gezeigt, dass bei kurzzeitigem, aber regelmäßigem Alkoholkonsum über eine Woche lang, die Veränderungen der HRV mit einer erhöhten parasympathischen Kontrolle und einer verminderten sympathischen Aktivität einhergeht⁹³. Erklären lassen sich die unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit vermutlich durch die regelmäßige Einnahme einer geringeren Alkoholmenge über eine Woche, bei der die genaue Zubereitungsart nicht vorgegeben wurde. Generell spielt die Dosis eine große Rolle bezüglich der Auswirkungen auf das kardiale ANS und der allgemeinen Gesundheit. Bei der Auslösung und auch bei der Aufrechterhaltung kardialer Arrhythmien, unter anderem auch das Vorhofflimmern, nimmt das ANS eine wichtige Rolle ein¹³⁰.

Es wurde bereits ein signifikanter Zusammenhang zwischen HRV-Parameter und dem Auftreten von Vorhofflimmern beschrieben¹⁵⁵. Bezüglich der frequenzbezogenen Parameter (LF, HF, LF/HF Ratio) konnten in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchung teils signifikante Änderungen unter Alkoholeinfluss festgestellt werden. Diese kommen am ehesten durch eine Dysbalance des ANS zustande^{43,73}, wobei Billman et al. eine genaue Aussage der LF/HF Ratio diesbezüglich anzweifeln¹¹¹. Einen Zusammenhang zwischen den frequenzbezogenen Parametern und Vorhofflimmern konnten Khan et al. nicht nachweisen¹⁵⁶. Eine Längsschnittstudie aus den Niederlanden von Geurts et al. zeigte im Besonderen, dass eine erhöhte SDNN und RMSSD signifikant mit einem Neuauftreten von Vorhofflimmern assoziiert ist, wobei dieser Effekt vor allem bei weiblichen Studienteilnehmerinnen gezeigt werden konnte. Bei männlichen Teilnehmern konnte der Effekt nur bei der RMSSD nachgewiesen werden¹⁵⁵. Khan et al. konnten bei Patienten und Patientinnen mit Vorhofflimmern eine höhere SDNN detektieren im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einer arteriellen Hypertonie. Da die SDNN die Gesamtheit des kardialen ANS widerspiegelt, lässt sich vermuten, dass das ANS maßgeblich an der Entstehung von Vorhofflimmern beteiligt ist. Des Weiteren konnte im Vergleich zu paroxysmalem Vorhofflimmern eine höhere HRV bei permanentem Vorhofflimmern festgestellt werden. Somit scheint bei permanentem Vorhofflimmern das ANS eine noch größere Rolle zu spielen¹⁵⁶.

5.3.4 Standard-EKG-Parameter

Es wurden als Standard-EKG-Parameter die mittlere Herzfrequenz (MHR), PQ-Zeit, QRS-Intervall und QTc-Intervall analysiert und verglichen. Die mittlere Herzfrequenz zeigt einen signifikanten Anstieg zum Zeitpunkt der maximalen Alkoholkonzentration. Dies stimmt mit den Ergebnissen früherer Studien überein, die einen Anstieg der Herzfrequenz nach Alkoholkonsum während verschiedener Gegebenheiten beschreiben^{31,54,148,157,158}. So kann in diesen Studien eine erhöhte Herzfrequenz mit einer alkoholinduzierten Veränderung des ANS in Verbindung gebracht werden. Entgegensetzt finden sich allerdings auch mehrere Studien, die von einer gleichbleibenden oder auch alkoholinduzierten Reduzierung der Herzfrequenz berichten^{152,159}. Die von Vatsalya et al. angestellten Vermutungen¹⁵⁹, dass eine erhöhte Herzfrequenz aufgrund von olfaktorischen, gustatorischen oder visuellen Eindrücken des Alkohols hervorgerufen werden, können nicht bestätigt werden. Verzerrungen durch Sinneseindrücke während des Alkoholkonsums und Störeinflüsse durch die Umwelt wurden in der dieser Arbeit zugrundeliegenden klinischen Studie durch die intravenöse Alkoholgabe, das hochstandardisierte Setting und der Ruhephasen während den EKG-Aufzeichnungen minimiert oder gar ausgeschlossen. Zudem muss beachtet werden, dass die Alkoholkonzentration in der Arbeit von Vatsalya et al.¹⁵⁹ mit etwa 0,5 ‰ um einiges niedriger ist als in dieser Versuchsreihe.

Wie bereits oben erwähnt konnte in der, dieser Arbeit zugrundeliegende Studie, eine erhöhte Herzfrequenz unter Alkoholeinfluss nachgewiesen werden. Eine erhöhte Herzfrequenz wurde bereits zuvor mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität in Verbindung gebracht¹⁶⁰. Bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Ruheherzfrequenz und dem Auftreten von Vorhofflimmern existieren widersprüchliche Ergebnisse einiger Studien. Einerseits konnte in der Vergangenheit eine positive Assoziation zwischen der Ruheherzfrequenz und dem Auftreten von Vorhofflimmern bei Männern festgestellt werden¹⁶¹. Andererseits konnte bei Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern mit einem Alter ≥ 65 Jahren ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bei Herzfrequenzen ≤ 60 Schläge pro Minute gezeigt werden. Im Rahmen dieser Studie konnte ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bei einer Herzfrequenz > 90 Schläge pro Minute nicht bestätigt werden¹⁶². Liu et al. zeigten, dass ein Anstieg bzw. Abfall der Ruheherzfrequenz von 10 Schlägen pro Minute das Risiko für Vorhofflimmern um 9% bzw. 6% erhöht¹⁶³. In Zusammenschau dieser Ergebnisse bleibt unklar, ob eine Erhöhung oder Erniedrigung maßgeblich am Risiko für Vorhofflimmern beteiligt ist. Es scheint vor allem die Veränderung der Ruheherzfrequenz einen Einfluss auf das Risiko der Entstehung eines Vorhofflimmerns zu haben. Wie oben bereits aufgezeigt, kommt es unter Alkoholeinfluss ebenfalls zu einer Veränderung der Herzfrequenz, was eine proarrhythmogene Wirkung von Alkohol vermuten lässt.

Neben der signifikanten Zunahme der mittleren Herzfrequenz kann eine ebenfalls signifikante Verlängerung des QRS-Komplexes festgestellt werden. Ebenso ergibt sich aus den erhobenen Daten eine Verlängerung des QTc-Intervalls. Diese Ergebnisse stimmen mit Ergebnissen mehrerer Studien unter Alkoholeinfluss überein^{45,46,100,164,165}. Die ventrikuläre Repolarisation wird durch das QT-Intervall repräsentiert. Eine verlängerte QT-Zeit, sowie eine verkürzte QT-Zeit haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern^{166,167}. Aufgrund ähnlicher Ionenkanäle im Ventrikel und Atrium postuliert Magnano et al., dass die QT-Zeit auch in Beziehung gebracht werden kann mit der atrialen Repolarisation. Dementsprechend scheint es möglich, dass Veränderungen der QT-Zeit das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen können. Die Beteiligung der Variabilität der QT-Intervalle an der Entstehung von Vorhofflimmern konnten Magnano et al. im Jahr 2019 im Rahmen ihrer Studie zeigen¹⁶⁸. Im Jahr 2015 konnte eine verlängerte QT-Zeit mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Vorhofflimmerns in Verbindung gebracht werden¹⁶⁹. In den dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten ergab sich ebenfalls eine Verlängerung der QT-Zeit unter Alkoholeinfluss. Diese Tatsache kann insbesondere in Bezug auf die eben genannten Studien einen Faktor für die Entstehung von Arrhythmien bzw. Vorhofflimmern unter Alkoholeinfluss darstellen.

Die Ergebnisse zu Veränderungen des PQ-Intervalls sind weniger übereinstimmend mit bisherigen Daten. So zeigt sich in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie kein signifikanter Unterschied nach Alkoholkonsum, während Lorscheid et al. eine PQ-Intervall-Verlängerung beschreibt⁴⁶. In der Literatur findet sich die Studie von Grimsmo et al., welche eine verlängerte PQ-Zeit bei jungen Gesunden als Risikofaktor für das Auftreten von Vorhofflimmern postuliert¹⁷⁰. Möglicherweise ist die durch die hoch standardisierten Bedingungen verhältnismäßig reduzierte Kohorte zu klein, um geringfügige Veränderungen feststellen zu können. Groß angelegte Studien sind notwendig, um geringe Unterschiede einzelner Parameter zu detektieren. Ähnlich hohe, standardisierte Bedingungen können dann allerdings meist nicht mehr gewährleistet werden.

5.4 Ausblick und kritische Einschätzung

In dieser Arbeit wurde die Wirkung des akuten Alkoholkonsums auf neuartige und standardisierte EKG-basierte Parameter analysiert, die das ANS unter hoch standardisierten Bedingungen widerspiegeln. Die Ergebnisse der PRD und DC stehen im Einklang mit den HRV- und EKG-Ergebnissen in dieser Arbeit. Wird die Gesamtheit der Parameter betrachtet, zeigt sich deutlich ein durch Alkohol hervorgerufenes Ungleichgewicht des ANS. Dieses Ungleichgewicht wird einerseits durch eine erhöhte sympathische Aktivität, andererseits durch eine Abnahme des Vagotonus herbeigeführt. Die dem „Holiday Heart Syndrome“ zugrundeliegenden Arrhythmien können durch dieses Ungleichgewicht ausgelöst worden sein.

Studien zur sympathischen Muskelaktivität nach oralem Alkoholkonsum zeigen gleichermaßen eine erhöhte Aktivität des Sympathikus^{54,56}. Arbeiten zur parasympathischen Aktivität, die über die HRV-basierten Analysen hinausgehen, fehlen bislang.

Die gewonnenen Erkenntnisse bezüglich möglicher Ursachen des „Holiday Heart Syndroms“ und deren Detektion mittels neuen und spezifischen EKG-basierten Parametern bieten eine Grundlage für eine mögliche Früherkennung des Arrhythmie-Risikos, den damit verbundenen Erkrankungen und letztendlich auch der möglichen Lebenserwartung. Zukünftige therapeutische Strategien, die auf ein physiologisches Gleichgewicht der beiden ANS Teile abzielen, könnten als Grundlage für die Vorhofflimmer-Prävention dienen. Weitreichendere Untersuchungen sind hierfür allerdings notwendig.

Einige Einschränkungen dieser klinischen Studie sind zu bedenken. Es lassen sich keine geschlechtsspezifischen Aussagen treffen, da durch die hoch standardisierten Bedingungen nur eine limitierte Anzahl an Probanden in die Studie eingeschlossen werden konnte. Aussagen über die Effekte chronischen Alkoholkonsums sowie verschiedener Alkoholmaximalkonzentrationen auf die EKG-Parameter können aufgrund des Studiendesigns nicht getroffen werden. Kim et al. beispielsweise schreiben dem regelmäßigen Alkoholkonsum ein höheres Risiko zu an Vorhofflimmern zu erkranken als bei kurzweiligem, übermäßigem Alkohol, dem „binge-drinking“. Die Menge an konsumiertem Alkohol pro Trinksituation stelle keinen unabhängigen Risikofaktor dar, sondern vor allem die Häufigkeit pro Woche²³.

Im Gegensatz zu dem nach Ettinger et al. benannten „Holiday Heart Syndrome“, welches vorwiegend nach Wochenenden, Feiertagen oder Urlaub auftritt²⁰, finden Rich et al. und Koskinen et al. in retrospektiven Studien keine Häufung alkoholbedingter Arrhythmien nach Wochenenden oder Feiertagen, sondern vermehrt in der Wochenmitte^{33,171}. Zunehmende physische und psychische Belastung in der Arbeit oder während dem Alltag könnten ebenso

wie akuter Alkoholkonsum zum Auftreten von kardialen Arrhythmien während den Wochentagen beitragen. Nichts desto trotz zählt der Alkoholkonsum zu den häufigsten ätiologischen Faktoren für Vorhofflimmern bei sonst gesunden Personen³³.

6. Fazit

Zusammengefasst können die unter hoch standardisierten Bedingungen festgestellten, alkoholinduzierten Veränderungen aller gemessener EKG-basierter Parameter als Folge des Ungleichgewichts des autonomen Nervensystems angenommen werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass dieses Ungleichgewicht die Entwicklung von atrialen und ventrikulären Arrhythmien begünstigt^{57,67}. Der Zusammenhang zwischen akutem Alkoholkonsum und dem Auftreten von Arrhythmien ist seit dem erstmaligen Beschreiben durch Ettinger et al.²⁰ als „Holiday Heart Syndrome“ bekannt und wird durch die Ergebnisse dieser Arbeit untermauert. Die vorrausgehenden Arbeiten zeigen bereits eine verminderte respiratorische Sinusarrhythmie sowie eine Zunahme der Sinustachykardie nach übermäßigem Alkoholkonsum^{31,58}, die ein Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems vermuten lassen. Mit Hilfe von herkömmlichen EKG- und HRV-Parametern lassen sich Rückschlüsse bezüglich der Aktivität des Sympathikus und Parasympathikus ziehen.

In dieser Arbeit wurden zusätzlich zu EKG- und HRV-Parametern neue Parameter untersucht, durch welche sich spezifischere Aussagen über die Aktivität der einzelnen ANS-Zweige treffen lassen. Diese neuartigen Parameter PRD und DC stehen in Einklang mit den Ergebnissen der Standard-HRV und Standard-EKG-Parameter. Insgesamt zeigt sich eindeutig eine durch Alkohol hervorgerufene Imbalance des kardialen autonomen Nervensystems, welches mit einer erhöhten sympathischen und einer verminderten parasympathischen Aktivität einhergeht. Diese Kombination des autonomen Ungleichgewichts bekräftigt die pathophysiologische Theorie, bei der ein Ungleichgewicht des ANS zur Entstehung kardialer Arrhythmien nach Alkoholkonsum führt, die dem „Holiday Heart Syndrome“ zugrunde liegen. Diese Theorie mag vermutlich nicht einzig und allein zu den Arrhythmien beitragen, spielt aber sicherlich im Zusammenhang mit weiteren, durch den Alkohol veränderte Faktoren eine nicht zu vernachlässigende Rolle.

Dieses neu erlangte Wissen über die Veränderung der HRV-Parameter gibt Raum für mögliche therapeutische Strategien, die Möglichkeiten einer Prävention und neue Möglichkeiten der Risikoeinschätzung. In dem Zusammenhang kann der klinische Einsatz der neuartigen HRV-Parameter PRD und DC ausgebaut werden. Weitere Untersuchungen sind allerdings nötig, um mögliche Veränderungen der neuen HRV-Parameter, der PRD und DC, bezüglich der Alkoholdosis oder bei chronischem Alkoholkonsum festzustellen. Das bisher nicht eindeutig definierbare Phänomen des „Holiday Heart Syndroms“ wird durch immer weiterführende Untersuchungen besser greifbar und in pathophysiologischer Hinsicht verständlicher. Letztendlich beruht das „Holiday Heart Syndrome“ sowie generelle Rhythmusstörungen nach

Alkoholkonsum sicherlich auf mehreren Ursachen, die im Zusammenspiel zur Ausprägung kommen. Diese Arbeit zeigt auch, dass die Eignung der Parameter PRD und DC bezüglich Aussagen des ANS-Gleichgewichts nicht zu vernachlässigen ist, und womöglich genauere Angaben als die bisher verwendeten Standard-HRV-Parameter geben können.

7. Literaturverzeichnis

1. Collaborators GA. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:1015-35.
2. Cheng YC, Huang YC, Huang WL. Heart rate variability as a potential biomarker for alcohol use disorders: A systematic review and meta-analysis. *Drug and alcohol dependence* 2019;204:107502.
3. Todesursachen nach Krankheitsarten 2022. 2024. (Accessed 19.07.2024, 2024, at https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#.)
4. Albert CM, Manson JE, Cook NR, Ajani UA, Gaziano JM, Hennekens CH. Moderate alcohol consumption and the risk of sudden cardiac death among US male physicians. *Circulation* 1999;100:944-50.
5. Fernandez-Sola J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nature reviews Cardiology* 2015;12:576-87.
6. O'Keefe EL, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Lavie CJ. Alcohol and CV Health: Jekyll and Hyde J-Curves. *Progress in cardiovascular diseases* 2018;61:68-75.
7. Pfeiffer D, Jurisch D, Neef M, Hagendorff A. [Alcohol and arrhythmias]. *Herz* 2016;41:498-502.
8. Conen D, Albert CM. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: how much is too much? *J Am Coll Cardiol* 2014;64:290-2.
9. Rosenberg MA, Mukamal KJ. The Estimated Risk of Atrial Fibrillation Related to Alcohol Consumption. *Journal of atrial fibrillation* 2012;5:424.
10. Pankuweit S. [Alcohol consumption in women and the elderly : When does it induce heart failure?]. *Herz* 2016;41:494-7.
11. Iacovoni A, De Maria R, Gavazzi A. Alcoholic cardiomyopathy. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)* 2010;11:884-92.
12. Mirijello A, Tarli C, Vassallo GA, et al. Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known. *European journal of internal medicine* 2017;43:1-5.
13. Panos RJ, Sutton FJ, Young-Hyman P, Peters R. Sudden death associated with alcohol consumption. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 1988;11:423-4.
14. Petersson B. Analysis of the role of alcohol in mortality, particularly sudden unwitnessed death, in middle-aged men in Malmo, Sweden. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 1988;23:259-63.
15. Wannamethee G, Shaper AG. Alcohol and sudden cardiac death. *British heart journal* 1992;68:443-8.
16. Regan TJ. Alcohol and the cardiovascular system. *Jama* 1990;264:377-81.
17. Wu SI, Tsai SY, Huang MC, Stewart R, Kuo CJ, Chen CC. Risk Factors for Sudden Cardiac Death Among Patients with Alcohol Dependence: A Nested Case-Control Study. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2015;39:1797-804.

18. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol Consumption and Risk of Atrial Fibrillation: A Prospective Study and Dose-Response Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:281-9.
19. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *European journal of preventive cardiology* 2020;27:181-205.
20. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C, Jr., Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *American heart journal* 1978;95:555-62.
21. Brown KN, Yelamanchili VS, Goel A. Holiday Heart Syndrome. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2020.*
22. Whyte G, Stephens N, Sharma S, Shave R, Budgett R, McKenna WJ. Spontaneous atrial fibrillation in a freestyle skier. *British journal of sports medicine* 2004;38:230-2.
23. Kim YG, Han KD, Choi JI, et al. Frequent drinking is a more important risk factor for new-onset atrial fibrillation than binge drinking: a nationwide population-based study. *Europace* 2020;22:216-24.
24. Gemes K, Malmo V, Laugsand LE, et al. Does Moderate Drinking Increase the Risk of Atrial Fibrillation? The Norwegian HUNT (Nord-Trondelag Health) Study. *Journal of the American Heart Association* 2017;6.
25. Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, et al. Alcohol and incident atrial fibrillation – A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology* 2017;246:46-52.
26. Gillis AM. A Sober Reality? Alcohol, Abstinence, and Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine* 2020;382:83-4.
27. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Gronbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2005;112:1736-42.
28. Sufke S, Fiedler S, Djonlagic H, Kibbel T. [Continuous analysis of heart rate variability for examination of cardiac autonomic nervous system after alcohol intoxication]. *Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983)* 2009;104:511-9.
29. Voskoboinik A, Prabhu S, Ling L-h, Kalman JM, Kistler PM. Alcohol and Atrial Fibrillation: A Sobering Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;68:2567-76.
30. Brunner S, Winter R, Werzer C, et al. Impact of acute ethanol intake on cardiac autonomic regulation. *Scientific reports* 2021;11:13255.
31. Brunner S, Herbel R, Droblesch C, 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;38:2100-6.
32. Mandyam MC, Vedantham V, Scheinman MM, et al. Alcohol and Vagal Tone as Triggers for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology* 2012;110:364-8.

33. Koskinen P, Kupari M, Leinonen H, Luomanmaki K. Alcohol and new onset atrial fibrillation: a case-control study of a current series. *British heart journal* 1987;57:468-73.
34. Tonelo D, Providencia R, Goncalves L. Holiday heart syndrome revisited after 34 years. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2013;101:183-9.
35. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, et al. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine* 2020;382:20-8.
36. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
37. Cheng TO. Letter to the Editor: Alcohol-Associated Atrial Fibrillation: Delirium Tremens Cordis Revisited. *Methodist DeBakey cardiovascular journal* 2015;11:259.
38. Klein G, Gardiwal A, Schaefer A, Panning B, Breitmeier D. Effect of ethanol on cardiac single sodium channel gating. *Forensic science international* 2007;171:131-5.
39. Laszlo R, Eick C, Schwiebert M, et al. Alcohol-induced electrical remodeling: effects of sustained short-term ethanol infusion on ion currents in rabbit atrium. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2009;33:1697-703.
40. Xiao Z, Lu Z, Liu Z, et al. Ethanol inhibits voltage-gated sodium channels in cultured superior cervical ganglion neurons. *Neuroreport* 2008;19:1773-6.
41. Yan J, Thomson JK, Zhao W, et al. Role of Stress Kinase JNK in Binge Alcohol-Evoked Atrial Arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1459-70.
42. Moustroph J, Wagemann O, Lebek S, et al. SR Ca(2+)-leak and disordered excitation-contraction coupling as the basis for arrhythmogenic and negative inotropic effects of acute ethanol exposure. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2018;116:81-90.
43. Khan AA, Lip GYH, Shantsila A. Heart rate variability in atrial fibrillation: The balance between sympathetic and parasympathetic nervous system. *European journal of clinical investigation* 2019;49:e13174.
44. Gimeno AL, Gimeno MF, Webb JL. Effects of ethanol on cellular membrane potentials and contractility of isolated rat atrium. *The American journal of physiology* 1962;203:194-6.
45. Cardy MA, Donnerstein RL, Kelly LF, Bittner NH, Palombo GM, Goldberg SJ. Acute effects of ethanol ingestion on signal-averaged electrocardiograms. *Am J Cardiol* 1996;77:1356-7.
46. Lorscheid A, de Lange DW, Hijmering ML, Cramer MJ, van de Wiel A. PR and QTc interval prolongation on the electrocardiogram after binge drinking in healthy individuals. *The Netherlands journal of medicine* 2005;63:59-63.
47. Macfarlane PW, Murray H, Sattar N, et al. The incidence and risk factors for new onset atrial fibrillation in the PROSPER study. *Europace* 2011;13:634-9.
48. Engel TR, Luck JC. Effect of whiskey on atrial vulnerability and "holiday heart". *J Am Coll Cardiol* 1983;1:816-8.

49. Greenspon AJ, Schaal SF. The "holiday heart": electrophysiologic studies of alcohol effects in alcoholics. *Annals of internal medicine* 1983;98:135-9.
50. Marcus GM, Smith LM, Whiteman D, et al. Alcohol intake is significantly associated with atrial flutter in patients under 60 years of age and a shorter right atrial effective refractory period. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2008;31:266-72.
51. Preedy VR, Atkinson LM, Richardson PJ, Peters TJ. Mechanisms of ethanol-induced cardiac damage. *British heart journal* 1993;69:197-200.
52. Nishimura FT, Fukunaga T, Kajiura H, et al. Effects of aldehyde dehydrogenase-2 genotype on cardiovascular and endocrine responses to alcohol in young Japanese subjects. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 2002;102:60-70.
53. Sterner KL, Keough VA. Holiday heart syndrome: A case of cardiac irritability after increased alcohol consumption. *Journal of emergency nursing: JEN : official publication of the Emergency Department Nurses Association* 2003;29:570-3.
54. Iwase S, Matsukawa T, Ishihara S, et al. Effect of oral ethanol intake on muscle sympathetic nerve activity and cardiovascular functions in humans. *Journal of the autonomic nervous system* 1995;54:206-14.
55. Kodavali L, Townsend RR. Alcohol and its relationship to blood pressure. *Current hypertension reports* 2006;8:338-44.
56. Greenlund IM, Cunningham HA, Tikkanen AL, et al. Morning sympathetic activity after evening binge alcohol consumption. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2021;320:H305-h15.
57. Park HW, Shen MJ, Lin SF, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS. Neural mechanisms of atrial fibrillation. *Current opinion in cardiology* 2012;27:24-8.
58. Sinner MF, Brunner S. Arrhythmias at the Munich Oktoberfest: ECG under the influence? *Eur Heart J* 2017;38:2641-3.
59. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *British journal of clinical pharmacology* 2012;73:348-62.
60. Johnson RH, Eisenhofer G, Lambie DG. The effects of acute and chronic ingestion of ethanol on the autonomic nervous system. *Drug and alcohol dependence* 1986;18:319-28.
61. Mukherjee S. Alcoholism and its effects on the central nervous system. *Current neurovascular research* 2013;10:256-62.
62. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International journal of cardiology* 2010;141:122-31.
63. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart rhythm* 2017;14:e275-e444.
64. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circulation research* 2014;114:1500-15.
65. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219-26.

66. Chen Z, Yang Y, Zou C, et al. Low heart deceleration capacity imply higher atrial fibrillation-free rate after ablation. *Scientific reports* 2018;8:5537.
67. de Vos CB, Nieuwlaat R, Crijns HJ, et al. Autonomic trigger patterns and anti-arrhythmic treatment of paroxysmal atrial fibrillation: data from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J* 2008;29:632-9.
68. Hocini M, Ho SY, Kawara T, et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation* 2002;105:2442-8.
69. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet* 2006;367:1674-81.
70. Rizas KD, Nieminen T, Barthel P, et al. Sympathetic activity-associated periodic repolarization dynamics predict mortality following myocardial infarction. *J Clin Invest* 2014;124:1770-80.
71. Spiers JP, Silke B, McDermott U, Shanks RG, Harron DW. Time and frequency domain assessment of heart rate variability: a theoretical and clinical appreciation. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 1993;3:145-58.
72. Hottenrott K, Hoos O, Esperer HD. [Heart rate variability and physical exercise. Current status]. *Herz* 2006;31:544-52.
73. Sammito S, Bockelmann I. [Analysis of heart rate variability. Mathematical description and practical application]. *Herz* 2015;40 Suppl 1:76-84.
74. Taralov ZZ, Terziyski KV, Kostianev SS. Heart Rate Variability as a Method for Assessment of the Autonomic Nervous System and the Adaptations to Different Physiological and Pathological Conditions. *Folia medica* 2015;57:173-80.
75. Sammito S, Thielmann B, Seibt R, Klussmann A, Weippert M, Böckelmann I. Leitlinie: Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft: ASU Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed; 2016.
76. Malpas SC, Purdie GL. Circadian variation of heart rate variability. *Cardiovascular research* 1990;24:210-3.
77. de Bruyne MC, Kors JA, Hoes AW, et al. Both decreased and increased heart rate variability on the standard 10-second electrocardiogram predict cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *American journal of epidemiology* 1999;150:1282-8.
78. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *American journal of epidemiology* 1997;145:899-908.
79. Billman GE. Heart rate variability - a historical perspective. *Frontiers in physiology* 2011;2:86.
80. Berger RD, Saul JP, Cohen RJ. Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response. *The American journal of physiology* 1989;256:H142-52.
81. Sammito S, Thielmann B, Zimmermann P, Bockelmann I. [Influence of post-traumatic stress disorder on heart rate variability as marker of the autonomic nervous system - a systematic review]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 2015;83:30-7.

82. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. . *Eur Heart J* 1996;17:354-81.
83. Kantelhardt JW, Bauer A, Schumann AY, et al. Phase-rectified signal averaging for the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk. *Chaos* (Woodbury, NY) 2007;17:015112.
84. Rizas KD, Eick C, Doller AJ, et al. Bedside autonomic risk stratification after myocardial infarction by means of short-term deceleration capacity of heart rate. *Europace* 2018;20:f129-f36.
85. Hamm W, Stulpnagel L, Vdovin N, Schmidt G, Rizas KD, Bauer A. Risk prediction in post-infarction patients with moderately reduced left ventricular ejection fraction by combined assessment of the sympathetic and vagal cardiac autonomic nervous system. *International journal of cardiology* 2017;249:1-5.
86. Schubert R, Brandes R. Regulation des Gesamtkreislaufs. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, eds. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. 32 ed. Berlin/Heidelberg: Springer; 2019:260- 72.
87. Sinnecker D, Dommasch M, Steger A, et al. Expiration-Triggered Sinus Arrhythmia Predicts Outcome in Survivors of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2213-20.
88. Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *Journal of applied physiology* 1975;39:801-5.
89. Richter DW. Atmungsregulation. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, eds. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. 32 ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019:382-92.
90. Taylor JA, Myers CW, Halliwill JR, Seidel H, Eckberg DL. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2001;280:H2804-14.
91. Perlini S, Solda PL, Piepoli M, et al. Determinants of respiratory sinus arrhythmia in the vagotomized rabbit. *The American journal of physiology* 1995;269:H909-15.
92. Fouad FM, Tarazi RC, Ferrario CM, Fighaly S, Alicandri C. Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. *The American journal of physiology* 1984;246:H838-42.
93. Flanagan DE, Pratt E, Murphy J, et al. Alcohol consumption alters insulin secretion and cardiac autonomic activity. *European journal of clinical investigation* 2002;32:187-92.
94. Raczkowska M, Eckberg DL, Ebert TJ. Muscarinic cholinergic receptors modulate vagal cardiac responses in man. *Journal of the autonomic nervous system* 1983;7:271-8.
95. Davis AL, McCloskey DI, Potter EK. Respiratory modulation of baroreceptor and chemoreceptor reflexes affecting heart rate through the sympathetic nervous system. *The Journal of physiology* 1977;272:691-703.
96. Berntson GG, Bigger JT, Jr., Eckberg DL, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997;34:623-48.

97. Lau EO, Lo CY, Yao Y, et al. Aortic Baroreceptors Display Higher Mechanosensitivity than Carotid Baroreceptors. *Frontiers in physiology* 2016;7:384.
98. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *British medical journal (Clinical research ed)* 1982;285:916-8.
99. Wang S, Randall DC, Knapp CF, et al. Blood pressure regulation in diabetic patients with and without peripheral neuropathy. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 2012;302:R541-50.
100. Rossinen J, Sinisalo J, Partanen J, Nieminen MS, Viitasalo M. Effects of acute alcohol infusion on duration and dispersion of QT interval in male patients with coronary artery disease and in healthy controls. *Clinical cardiology* 1999;22:591-4.
101. Bernardi L, Leuzzi S, Radaelli A, Passino C, Johnston JA, Sleight P. Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in conscious humans: a baroreceptor or central phenomenon? *Clinical science (London, England : 1979)* 1994;87:649-54.
102. Nunan D, Sandercock GR, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2010;33:1407-17.
103. Sammito S, Bockelmann I. Reference values for time- and frequency-domain heart rate variability measures. *Heart rhythm* 2016;13:1309-16.
104. Bauer A, Camm AJ, Cerutti S, et al. Reference values of heart rate variability. *Heart rhythm* 2017;14:302-3.
105. Myers GA, Martin GJ, Magid NM, et al. Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: comparison to other methods. *IEEE transactions on bio-medical engineering* 1986;33:1149-56.
106. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in public health* 2017;5:258.
107. Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Progress in cardiovascular diseases* 2013;56:153-9.
108. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164-71.
109. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
110. Nolan J, Batin PD, Andrews R, 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;98:1510-6.
111. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Frontiers in physiology* 2013;4:26.
112. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *The American journal of physiology* 1985;248:H151-3.

113. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science (New York, NY)* 1981;213:220-2.
114. Rizas K, Bauer A. [Periodic Repolarization Dynamics--innovative strategies for preventing sudden death]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2016;141:504-8.
115. Bauer A, Klemm M, Rizas KD, et al. Prediction of mortality benefit based on periodic repolarisation dynamics in patients undergoing prophylactic implantation of a defibrillator: a prospective, controlled, multicentre cohort study. *Lancet* 2019;394:1344-51.
116. Rizas KD, McNitt S, Hamm W, et al. Prediction of sudden and non-sudden cardiac death in post-infarction patients with reduced left ventricular ejection fraction by periodic repolarization dynamics: MADIT-II substudy. *Eur Heart J* 2017;38:2110-8.
117. Rizas KD, Doller AJ, Hamm W, et al. Periodic repolarization dynamics as a risk predictor after myocardial infarction: Prospective validation study. *Heart rhythm* 2019;16:1223-31.
118. Rizas KD, Hamm W, Kaab S, Schmidt G, Bauer A. Periodic Repolarisation Dynamics: A Natural Probe of the Ventricular Response to Sympathetic Activation. *Arrhythmia & electrophysiology review* 2016;5:31-6.
119. Eick C, Rizas KD, Meyer-Zurn CS, et al. Autonomic nervous system activity as risk predictor in the medical emergency department: a prospective cohort study. *Critical care medicine* 2015;43:1079-86.
120. Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, et al. Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 2006;364:423-34.
121. Rizas KD, Zuern CS, Bauer A. Periodic repolarization dynamics in patients with moderate to severe aortic stenosis. *Journal of electrocardiology* 2017;50:802-7.
122. Hamm W, von Stulpnagel L, Klemm M, et al. Deceleration Capacity of Heart Rate After Acute Altitude Exposure. *High altitude medicine & biology* 2018;19:299-302.
123. Duckheim M, Bensch C, Kittlitz L, et al. Deceleration capacity of heart rate predicts 1-year mortality of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Clinical cardiology* 2017;40:919-24.
124. Xu YH, Wang XD, Yang JJ, Zhou L, Pan YC. Changes of deceleration and acceleration capacity of heart rate in patients with acute hemispheric ischemic stroke. *Clinical interventions in aging* 2016;11:293-8.
125. Barthel P, Bauer A, Muller A, et al. Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction. *Diabetes care* 2011;34:1833-7.
126. Arsenos P, Manis G, Gatzoulis KA, et al. Deceleration Capacity of Heart Rate Predicts Arrhythmic and Total Mortality in Heart Failure Patients. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 2016;21:508-18.

127. Steffel J, Lüscher T. Erkrankungen des Herzleitungssystem-Herzrhythmusstörungen. In: Steffel J, Lüscher T, eds. Herz-Kreislauf. 2 ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014:136-62.
128. Greiling H, Gressner AM. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. ed. Stuttgart: Schattauer; 1995.
129. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J* 1994;15 Suppl A:9-16.
130. Tsai WC, Hung TC, Kusayama T, et al. Autonomic Modulation of Atrial Fibrillation. *JACC Basic to translational science* 2023;8:1398-410.
131. Hamm W, Maier F, Kassem S, et al. Deceleration capacity of heart rate and periodic repolarization dynamics during normobaric hypoxia. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 2020;30:1087-9.
132. Ralevski E, Petrakis I, Altemus M. Heart rate variability in alcohol use: A review. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2019;176:83-92.
133. Miglis MG, Larsen N, Muppidi S. Holiday heart syndrome: do not drink during this holiday! and other updates on recent autonomic research. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 2021;31:473-5.
134. Binge-Drinking und Alkoholvergiftungen. 2015. (Accessed 19.07.2024, at https://www.blaues-kreuz-muenchen.de/sites/default/files/download/fs_binge_drinking.pdf.)
135. Rubart M, Zipes DP. Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest* 2005;115:2305-15.
136. Bauer J, Vlcek J, Pauly V, et al. Biomarker Periodic Repolarization Dynamics Indicates Enhanced Risk for Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in Myocardial Infarction in Pigs. *Journal of the American Heart Association* 2024:e032405.
137. Porter B, van Duijvenboden S, Bishop MJ, et al. Beat-to-Beat Variability of Ventricular Action Potential Duration Oscillates at Low Frequency During Sympathetic Provocation in Humans. *Frontiers in physiology* 2018;9:147.
138. Porter B, Bishop MJ, Claridge S, et al. Autonomic Modulation in Patients with Heart Failure Increases Beat-to-Beat Variability of Ventricular Action Potential Duration. *Frontiers in physiology* 2017;8:328.
139. Pueyo E, Orini M, Rodríguez JF, Taggart P. Interactive effect of beta-adrenergic stimulation and mechanical stretch on low-frequency oscillations of ventricular action potential duration in humans. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2016;97:93-105.
140. Wang YP, Kuo TB, Lai CT, Yang CC. Effects of breathing frequency on the heart rate deceleration capacity and heart rate acceleration capacity. *European journal of applied physiology* 2015;115:2415-20.
141. Chevalier P, Tabib A, Meyronnet D, et al. Quantitative study of nerves of the human left atrium. *Heart rhythm* 2005;2:518-22.
142. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart rhythm* 2005;2:624-31.

143. Gonzalez Gonzalez J, Mendez Llorens A, Mendez Novoa A, Cordero Valeriano JJ. Effect of acute alcohol ingestion on short-term heart rate fluctuations. *Journal of studies on alcohol* 1992;53:86-90.
144. Koskinen P, Virolainen J, Kupari M. Acute alcohol intake decreases short-term heart rate variability in healthy subjects. *Clinical science (London, England : 1979)* 1994;87:225-30.
145. Murata K, Araki S, Yokoyama K, Sata F, Yamashita K, Ono Y. Autonomic neurotoxicity of alcohol assessed by heart rate variability. *Journal of the autonomic nervous system* 1994;48:105-11.
146. Newlin DB, Byrne EA, Porges SW. Vagal mediation of the effect of alcohol on heart rate. *Alcoholism, clinical and experimental research* 1990;14:421-4.
147. Sehested J, Heringlake M, Schmidt V. Neurohumoral cardiovascular responses to alcohol and their modulation by peroral fluid. *Am J Cardiol* 1998;81:761-5.
148. Spaak J, Tomlinson G, McGowan CL, et al. Dose-related effects of red wine and alcohol on heart rate variability. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2010;298:H2226-31.
149. Vaschillo EG, Bates ME, Vaschillo B, et al. Heart rate variability response to alcohol, placebo, and emotional picture cue challenges: effects of 0.1-Hz stimulation. *Psychophysiology* 2008;45:847-58.
150. Weise F, Muller D, Krell D, Kielstein V, Koch RD. Heart rate variability in chronic alcoholics: a follow-up study. *Drug and alcohol dependence* 1986;17:365-8.
151. Bau PF, Moraes RS, Bau CH, Ferlin EL, Rosito GA, Fuchs FD. Acute ingestion of alcohol and cardiac autonomic modulation in healthy volunteers. *Alcohol (Fayetteville, NY)* 2011;45:123-9.
152. Weise F, Krell D, Brinkhoff N. Acute alcohol ingestion reduces heart rate variability. *Drug and alcohol dependence* 1986;17:89-91.
153. Liu L, Nattel S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity. *The American journal of physiology* 1997;273:H805-16.
154. Romanowicz M, Schmidt JE, Bostwick JM, Mrazek DA, Karpyak VM. Changes in heart rate variability associated with acute alcohol consumption: current knowledge and implications for practice and research. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2011;35:1092-105.
155. Geurts S, Tilly MJ, Arshi B, et al. Heart rate variability and atrial fibrillation in the general population: a longitudinal and Mendelian randomization study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2023;112:747-58.
156. Khan AA, Junejo RT, Thomas GN, Fisher JP, Lip GYH. Heart rate variability in patients with atrial fibrillation and hypertension. *European journal of clinical investigation* 2021;51:e13361.
157. Reed SF, Porges SW, Newlin DB. Effect of alcohol on vagal regulation of cardiovascular function: contributions of the polyvagal theory to the psychophysiology of alcohol. *Experimental and clinical psychopharmacology* 1999;7:484-92.

158. Sagawa Y, Kondo H, Matsubuchi N, et al. Alcohol has a dose-related effect on parasympathetic nerve activity during sleep. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2011;35:2093-100.
159. Vatsalya V, Momenan R, Hommer DW, Ramchandani VA. Cardiac reactivity during the ascending phase of acute intravenous alcohol exposure and association with subjective perceptions of intoxication in social drinkers. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2014;38:1247-54.
160. Skov MW, Bachmann TN, Rasmussen PV, et al. Association Between Heart Rate at Rest and Incident Atrial Fibrillation (from the Copenhagen Electrocardiographic Study). *Am J Cardiol* 2016;118:708-13.
161. Sharashova E, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Løchen ML, Njølstad I, Brenn T. Resting heart rate predicts incident myocardial infarction, atrial fibrillation, ischaemic stroke and death in the general population: the Tromsø Study. *Journal of epidemiology and community health* 2016;70:902-9.
162. O'Neal WT, Almahmoud MF, Soliman EZ. Resting heart rate and incident atrial fibrillation in the elderly. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2015;38:591-7.
163. Liu X, Guo N, Zhu W, et al. Resting Heart Rate and the Risk of Atrial Fibrillation. *International heart journal* 2019;60:805-11.
164. Aasebo W, Erikssen J, Jonsbu J, Stavem K. ECG changes in patients with acute ethanol intoxication. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ* 2007;41:79-84.
165. Priest RG, Binns JK, Kitchin AH. Electrocardiogram in alcoholism and accompanying physical disease. *British medical journal* 1966;1:1453-5.
166. Nielsen JB, Graff C, Pietersen A, et al. J-shaped association between QTc interval duration and the risk of atrial fibrillation: results from the Copenhagen ECG study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2557-64.
167. Mandyam MC, Soliman EZ, Alonso A, et al. The QT interval and risk of incident atrial fibrillation. *Heart rhythm* 2013;10:1562-8.
168. Magnano M, Gallo C, Bocchino PP, et al. QT prolongation and variability: new ECG signs of atrial potentials dispersion before atrial fibrillation onset. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)* 2019;20:180-5.
169. O'Neal WT, Efirid JT, Kamel H, et al. The association of the QT interval with atrial fibrillation and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2015;104:743-50.
170. Grimsmo J, Grundvold I, Maehlum S, Arnesen H. High prevalence of atrial fibrillation in long-term endurance cross-country skiers: echocardiographic findings and possible predictors--a 28-30 years follow-up study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2010;17:100-5.
171. Rich EC, Siebold C, Champion B. Alcohol-related acute atrial fibrillation. A case-control study and review of 40 patients. *Archives of internal medicine* 1985;145:830-3.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ermittlung des Abstandes zweier R-Zacken, das RR-Intervall nach Sammito et al. ⁷⁵	10
Abbildung 2: Analyseverfahren der HRV nach Sammito et al. ⁷⁵	14
Abbildung 3: Berechnung der PRD nach Rizas et al. ¹¹⁸	20
Abbildung 4: Analyse der DC mittels PRSA nach Bauer et al. ⁶⁹	22
Abbildung 6: zeitlicher Verlauf der durchschnittlichen Atemalkoholkonzentrationen nach Brunner et al. ³⁰	32
Abbildung 7: dT°-Pre Alc	33
Abbildung 8: dT°-Max Alc	34
Abbildung 9: dT°-Post Alc.....	34
Abbildung 10: Periodische Repolarisationsdynamik (PRD) nach Brunner et al. ³⁰	35
Abbildung 11: Dezelerationskapazität (DC) nach Brunner et al. ³⁰	36

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der verwendeten HRV-Parameter.....	15
Tabelle 2: Probandencharakteristik.....	28
Tabelle 3: Messergebnisse der Standard HRV-Parameter nach Brunner et al. ³⁰	37
Tabelle 4: Messergebnisse der Standard-EKG-Parameter nach Brunner et al. ³⁰	38

10. Anhang

10.1 Fragebogen

Studieneinschluss – Patientencharakteristika			
Datum und Uhrzeit	<input type="text" value=":"/> <input type="text" value="--:--:--"/> <input type="text" value="-"/>	hh:mm TT/MM/JJJJ	
Geschlecht	<input type="radio"/> weiblich	<input type="radio"/> männlich	
Geburtsdatum	<input type="text" value="--:--:--"/> <input type="text" value="-"/>	TT/MM/JJJJ	
Gewicht	<input type="text"/>	kg	
Körpergröße	<input type="text"/>	cm	
Vorerkrankungen			
Koronare Herzerkrankung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Herzinfarkt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Details			
Herzrhythmusstörungen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Vorhofflimmern	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Details			
Herzinsuffizienz	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Details			
Herzklappenerkrankungen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Falls ja:			
Aortenklappe	<input type="radio"/>	Mitralklappe <input type="radio"/>	Trikuspidalklappe <input type="radio"/>
Herz-Operation	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Falls ja:			

Bypass-OP <input type="radio"/>	Herzklappen-OP <input type="radio"/>	Andere <input type="radio"/>	
Details			
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	<input type="text"/>
		Packyears	
Ex-Nikotinabusus	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="text"/>
		Packyears	
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			
<u>Antithrombozytäre Therapie</u>			
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	

<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		
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				
Wein				
Schnaps				
Wie oft waren Sie im letzten halben Jahr stark betrunken?				
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)				
Wein (0,2 l)				
Schnaps / Likör (0,02 l)				
Longtrinks / Cocktails (0,04-0,06 l)				
Andere				
Alkoholspiegel				
Stunde 0	Uhrzeit		Promille	
Stunde 1	Uhrzeit		Promille	
Stunde 2	Uhrzeit		Promille	
Stunde 3	Uhrzeit		Promille	
Stunde 4	Uhrzeit		Promille	
Stunde 5	Uhrzeit		Promille	
Stunde 6	Uhrzeit		Promille	
Stunde 7	Uhrzeit		Promille	
Stunde 8	Uhrzeit		Promille	
Stunde 9	Uhrzeit		Promille	

10.2 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt an erster Stelle all den freiwilligen Teilnehmern und Teilnehmerinnen der Studie, welche sich motiviert und mutig einen Tag zu Verfügung gestellt haben, um sich beispielsweise für die Wissenschaft dem Alkohol zuzuwenden.

Bedanken möchte ich mich weiter bei meinen hervorragenden Betreuern und Doktorvätern, Prof. Dr. med. Stefan Brunner und PD Dr. med. Moritz Sinner für die liebevolle Betreuung und tatkräftige Unterstützung während der Datenerhebung und darüber hinaus bis zur Finalisierung der Dissertation.

Als nächstes möchte ich mich bei meiner Ko-Doktorandin Christina Krewitz für die wunderbare Zusammenarbeit beim Sammeln und Bearbeiten der Daten bedanken, sowie für den letzten Motivationsschub während der Fertigstellung der Arbeit.

Ein weiterer herzlicher Dank gilt allen beteiligten Mitarbeitern der Medizinischen Klinik I, vor allem Monika Baylacher, sowie dem Institut für Rechtsmedizin, Prof. Dr. med. Matthias Graw, Ina Clasen, Annika Hameder und Andreas Stöver für die gute Zusammenarbeit und der Bereitstellung der Räumlichkeiten und Blutanalysen.

Meiner Familie und engen Freunden, besonders meiner Schwester und meinem Mann möchte ich für die Ermutigung und Unterstützung ein großer Dank aussprechen vor allem in den Phasen, in denen es am nötigsten war.

Vielen herzlichen Dank!

10.3 Eidesstattliche Versicherung



Eidesstattliche Versicherung

Winter, Raphaela Franziska

Name, Vorname

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

Auswirkungen einer standardisierten experimentellen Ethanol-Zufuhr auf das kardiale autonome Nervensystem

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, 24.11.2024

Ort, Datum

Raphaela Winter

Unterschrift Doktorandin

10.4 Übereinstimmungserklärung



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Ihr Name: Raphaela Franziska Winter

Ihre Adresse: Medizinische Klinik und Poliklinik I, Ziemssenstr. 5, 80336 München

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel

**Auswirkungen einer standardisierten experimentellen Ethanol-Zufuhr auf das
kardiale autonome Nervensystem**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren
übereinstimmt.

München, 24.11.2024

Ort, Datum

Raphaela Winter

Unterschrift Raphaela Winter

10.5 Lebenslauf

10.6 Publikationsliste

06/2021

Brunner S, **Winter R**, Werzer C, et al. Impact of acute ethanol intake on cardiac autonomic regulation.

Sci Rep. 2021 Jun 24;11(1):13255. doi: 10.1038/s41598-021-92767-y