

Prof. Dr. Morvai Veronika

Az alkoholos szívizombetegség

A krónikus alkohol abúzus számos szív-érrendszeri rendellenességet okoz, úgymint hypertóniát, stroke-ot, alkoholos szívizombetegséget (cardiomyopathiát), arrhythmiát és hirtelen szívhalált. Ez az összefoglaló a preklinikai alkoholos szívizombetegségről, az alkoholos szívizombetegségről és az arrhythmiákról ad rövid áttekintést.

Szub-vagy preklinikai alkoholos szívizombetegség

A rendszeresen nagy mennyiségű alkoholt fogyasztó egyének egy részében szívbetegség klinikai manifesztációja nélkül is számolnunk kell a szív működés zavarai-val. Ezek a betegek nyugalomban panaszmentesek, a cardiovascularis rendszer csökkent funkcionális kapacitása csak kardiológiai vizsgálattal, vagy fizikai megterheléskor válik nyilvánvalóvá. Az 1970-es évek elején kerékpár-ergométeres vizsgálatok alapján hívták fel a figyelmet arra, hogy az alkoholisták felében a szív terhelés hatására megmutatkozó kontraktilitásgyengeségére kell számítanunk, melyet a hagyományos vizsgálatokkal sok esetben nem ismernek fel. Ezzel egy időben invazív és nem invazív módszerekkel nyugalomban is kimutatták a szív funkciózavarait eredményező kontraktilitás csökkenését. Később változatos EKG eltéréseket (sinus tachycardia, arrhythmiák, intraventricularis vezetési zavarok) írtak le alkoholistákban és felvetették, hogy panaszmentes állapot esetén is indokoltnak látszik az alkoholisták időnkénti kardiológiai vizsgálata. Urbano-Marquez és munkatársai² izotóp ventrikulográfiás vizsgálá-

lattal alkoholisták 1/3-ában bal kamra funkciózavart, közel felében vázizomzat rendellenességet találtak. Az etanol e hatásai dózisfüggőek voltak. Mások tünetmentes alkoholistákban radioizotóp módszerrel ejekciós frakció csökkenést mutattak ki, mely 4-6 hónappal később, az alkoholfogyasztás jelentős csökkentése után javult³.

Echokardiográfiás vizsgálattal a bal kamra tömegének megnövekedését⁴ és szívdilatációt detektáltak, mely absztinencia hatására csökkent⁵. Ahmed és munkatársai⁶ 37 szövettanilag verifikált alkoholos májcirrhosisban szenvedő, szívbetegség tüneteit nem mutató betegnél csökkent perctérfogatot és terhelésre kóros választ adó bal kamra funkciót, valamint csökkent perifériás vaszkuláris rezisztenciát találtak. Steinberg és Hayden⁷ 43, ugyancsak májcirrhosisos, nem szívbeteg alkoholista kórbonctani vizsgálata során 22 betegnél a myocardium fokális fibrosist figyeltek meg.

A bal kamra diszfunkció jelenléte alkoholista férfiakban általánosan ismert, de nőkben ennek létét sokáig tagadták. Újabban nem találtak különbséget a két nem között. 100 panasz-és tünetmentes alkoholista nő és 50 panasz-és tünetmentes alkoholista férfi vizsgálatával megállapították, hogy bár a teljes élet-tartam alatt elfogyasztott alkohol összmenyisége nőkben a férfiakénak csak 60%-a volt, a szubklinikailag jelenlévő cardiomyopathia gyakorisága mindkét csoportban azonos (30% körüli) volt⁸. Mindezek arra engednek következtetni, hogy az alkohol szív működést károsító hatása iránt a nők érzékenysége nagyobb a férfiakénál.

A felsorolt kardiális rendellenességek az alkoholizmus korai, adaptív szakaszában már jelentősek lehetnek és fiatal korban, néhány éves alkoholfogyasztás után kimutathatók. A szubklinikai

eltérések egy része alkoholos szívizombetegségbe progrediál, másik (valószínűleg nagyobb) része soha nem éri el ezt a stádiumot, de szerepet játszhat az ischaemiás szívbetegség kialakulásában és a korai, valamint a hirtelen szívhalál alapját képezheti⁹.

A szubklinikai alkoholos szívizombetegség fennállása érzékeny, nem-invazív vizsgálatokkal igazolható. Klinikai szempontból alkoholistákban az echokardiográfia megfelelő módszer a bal kamra szisztolés és diasztolés funkció, valamint a kamra átmérők mérésére. A hagyományos szűrővizsgálatok, az EKG (nyugalmi és terheléses) és a mellkasröntgen-felvétel elégtelenek lehetnek a szubklinikai alkoholos szívizombetegség felismerésére. Mivel a szubklinikai formából klinikailag manifesztálódó alkoholos szívizombetegség prognózisa nagyon rossz, és mivel a myocardium funkció károsodása egy bizonyos határig reverzibilis, rendkívül fontos a betegség minél korábbi felismerése.

Az alkoholos szívizombetegség

Az alkoholfogyasztás és a szív megbetegedésének összefüggését nagyon régen felismerték. Az első közlés Witheringtől (1785) származik¹⁰, majd 1855-ben Wood közleményében szerepel az alkohol a szívbetegség oki tényezőjeként. 1884-ben Bollinger és munkatársai a sörfogyasztás következtében kialakuló vérvolumen-növekedés jelentőségét hangsúlyozva „alkoholos-plethorás sörszív”-nek, vagy „müncheni sörszív”-nek nevezték a kórképet. 1906-ban Steell megállapította az alkoholos szívbetegségnek a beriberi-szívbetegséghez való hasonlóságát, s ezt követően egy fél évszázadon át az alkohol szívkárosító hatását az alkoholistákban kimutatott táplálkozási zavarral, hypo- ill. avitaminózissal magyarázták. A beriberi-

Prof. Dr. Morvai Veronika
Semmelweis Orvostudományi Egyetem
II. sz. Belgyógyászati Klinika
Bp., Szentkirályi utca 46.

szívbetegség jellemző tünetegyüttesét, a hyperkinetikus keringést, a kialakuló jobbszívfél-elégtelenséget és az aneurinra adott jó terápiás választ Aalsmeer és Wenckebach írták le 1929-ben. Csakhamar bizonyossá vált azonban, hogy alkoholistákban a klasszikus beriberi-szívbetegség ritkán fordul elő, gyakoribb a perctérfogat csökkenésével járó balszívfél-elégtelenség. Weiss és Wilkins (1927) nyugati beriberinek nevezték el az alkoholistákban előforduló, bal kamra elégtelenséggel járó kórképet. 1957-ben Brigden hemodinamikai megfigyelések alapján elkülönítette az alkoholos cardiomyopathiát a nutritionális szívbetegségtől. Az alkoholos cardiomyopathia EKG jeleit, klinikai tünetegyüttesét. Evans írta le 1959-ben¹⁰. Az 1960-as évektől állatkísérletes és klinikai adatok sora igazolja az alkoholnak a szívizom anyagcseréjére, kontraktilitására, szubcelluláris szerkezetére kifejtett direkt toxikus hatását, amelyek az alkoholos cardiomyopathia alapját képezik^{9, 10}. Tekintettel arra, hogy cardiomyopathia alatt a szívizom primer, ismeretlen eredetű megbetegedését értjük, a myocardiumnak az alkohol abúzus által előidézett szekunder megbetegedését, mely a nyugati társadalmakban a nem ischaemiás cardiomyopathiák leggyakoribb oka, a WHO és az International Society and Federation of Cardiology javaslatára alkoholos szívizombetegségnek nevezzük¹¹. Az alkoholos szívizombetegség a szívizom toxikus eredetű megbetegedése. A betegség legfőbb jellemzői a cardiomegalia, a bal kamra dilatációja, a szívizom (mindkét kamra) kontraktilitási zavarai. Gyakoriak az arrhythmia-k, és alacsony perctérfogattal járó keringési elégtelenség alakul ki. Létrejöttében a B₁-vitamin-hiány (beriberi) nem játszik szerepet, nincs perctérfogat növekedés, hiányoznak a neurológiai tünetek és B₁-vitamin kezelés nem hoz javulást a beteg állapotában. Az alkoholizálással összefüggő szívizombetegségek előfordulási arányát 11-40%-ra teszik^{8, 12}.

Általánosan elfogadott nézet, hogy májbeteg alkoholistákban nem fejlődik ki cardiomyopathia, és fordítva, a cardiomyopathiában szenvedő alkoholisták egyéb szerveiben nincsenek súlyosabb károsodások (pl. májcirrrosis). Ezzel szemben Estruch és munkatársai¹³ alkoholos cardiomyopathiában szenvedők 43%-ban találtak májcirrrosist és továbbra is alkoholiszták májcirrrosisos betegeken 50%-ban mutatták ki cardiomyopathia jelenlétét.

Etiológia

A betegség oka a krónikus, nagy mennyiségű alkoholfogyasztás; 10 éven keresztül legalább napi 80 g alkohol fogyasztása jelentősen megnöveli az alkoholos szívizombetegség kialakulásának kockázatát¹⁴.

Patogenezis

Évtizedek óta keresik az alkohol kardiotoxikus hatásának módját. Korábbi feltételezések szerint az alkohol *biokémiai változások* létrehozásán keresztül hat a szívizomra. Ezek a következők: az ion homeosztázis megváltoztatása (kálium-, magnéziumhiány), a mitochondriális funkció károsítása és az adrenerg receptorok befolyásolása.

Az akut és krónikus alkoholfogyasztás *csökkenti a kontraktilis fehérjék szintézisét*, ezáltal a myofibrillumok dezintegrációját, a kontraktilitás csökkenését okozza^{15, 16}. Felmerült annak lehetősége is, hogy az alkoholos szívizombetegség létrehozásában az etanol direkt kardiotoxikus hatása mellett metabolitja, az *acetaldehid* is szerepet játszik. Az acetaldehid extrém reaktív és kovalensen kötődik a strukturális és kontraktilis fehérjékhez, az ellenük termelt antitestek kimutathatók alkoholos szívizombetegségben szenvedők egy részében¹⁷.

Alkoholos szívizombetegség kialakulására hajlamosítanak bizonyos környezeti tényezők, így az *alkoholos italok nem alkohol komponensei*. Quebec-i sörvívon írták le az alkoholos szívizombetegségnek azt a progresszív formáját,

amit a hab stabilizálására a sörhöz adott, nem toxikus mennyiségű kobalt okozott¹⁸. Szövettani vizsgálattal az ilyen elhunytakban a szívizomsejtek degenerációját állapították meg. A „nagy sörvívek” naponta kb. 10 liter sört, benne 10 mg kobaltot fogyasztanak. Bizonyos esetekben a kórkép létrehozásában a kobalt mellett a nagy mennyiségű alkoholfogyasztás és az ezzel összefüggő *malnutritio* is szerepet játszanak.

Akut alkoholfogyasztás hatására fokozódik a *szabad gyök*-képződés. A szabad gyökök károsítják az excitáció-kontrakció folyamatát és a kontraktilis fehérje működését. Preedy és Richardson¹⁹ szerint az akut alkoholfogyasztás által okozott *ischaemia* lehet felelős a szívizom károsodásáért.

Egy másik hipotézis szerint *genetikai predispozíció* hajlamosíthat az alkoholos szívizombetegség kialakulására. Kimutatták, hogy a HLA-B8 antigén gyakrabban fordul elő alkoholos szívizombetegségben szenvedő alkoholistákban, s ez lehet a genetikai predispozíció alapja.

Klinikai tünetek

A betegek életkora 30-55 év között van. A kezdeti panaszok palpitatio, fáradékonyság, dyspnoe, éjszakai köhögés. Később alacsony perctérfogattal járó pangásos szívelégtelenség tünetei jelentkeznek. A tünetek nem specifikusak, megegyeznek az idiopathiás dilatatív cardiomyopathia tüneteivel.

Fizikális jelek

A szív diffúzan megnagyobbodott. Korán észlelhető a tachycardia. Előfordulhat protodiasztolés galopp. Megjelennek a kardiális dekompenzáció ismert jelei.

EKG

Az alkoholizmus az EKG eltérések széles skáláját idézheti elő, melyek közül a nem specifikus T hullám eltéréseket, a Q-T távolság megnyúlását, Tawara- szár-blokkot, bal kamra hypertrophiát, pitvari és kamrai extrasystolákat, pitvarfibrillatiót és pitvarlebegést látjuk a leggyakrabban.

Mellkasröntgen-felvétel

A rtg-eltérések (cardiomegalia, pulmonalis pangás, pericardialis folyadék) nem specifikusak, de segítséget jelentenek a betegség stádiumának megítélésében.

Echokardiográfia. A szisztolés és diasztolés funkció károsodása, mind a négy szívüregre kiterjedő dilatáció.

Laboratóriumi vizsgálatok

Nincs specifikus laboratóriumi marker a szívizombetegség diagnosztizálására. Gyakori a hypónatraemia, hypokalaemia, hypomagnesaemia. A májfunkciók zavara nem szükségszerű, de gyanújel lehet. Gyakori a metabolikus alkalózis és az anaciditás. Az alkoholizmus szűrő-tesztjeként használatos GGT, MCV és szérum húgysavszint emelkedése rendszerint kimutatható.

Szövődmények

A betegség súlyos, szív dilatációval járó stádiumában gyakori a pitvarfibrillatio és az emboliák (embolia a közölt nagy beteganyagok 33-40%-ában jött létre). A thromboemboliák mellett a kamrai tachycardia- és fibrillatio, valamint a teljes szív-blokk képezik a fatális szövődményeket.

Patológia

Makroszkópos vizsgálattal a szív megnagyobbodott, a bal kamra hypertrophiás, dilatált. Fibrosis, thrombusok jelenléte gyakori. Fénymikroszkópos vizsgálattal hypertrophizált izomrostok, atrophia, degeneráció jelei láthatók. Az izomrostok hialinizációja, va-kuolizációja, interstitialis oedema figyelhető meg.

Elektronmikroszkópos vizsgálattal a mitochondriumok károsodása, a sarcoplasmas reticulum dilatációja, myofibrillum dezintegráció, lipid-és glikogén-akkumuláció és az intercalaris discusok kiséseledése figyelhető meg.

Kezelés

Fentiekből következik, hogy a kezelés sarokköve a teljes alkohol - megvonás. A pangásos szív-elégtelenséget, az arrhythmia-akat

és a thromboemboliás szövődményeket a szokásos módon kezeljük.

Prognózis

A betegség kimenetele a diagnózis felállításának idején fennálló stádiumától és a kezelés mellett az alkoholizálás folytatásától vagy abbahagyásától függ. Az alkoholos szívizombetegségben szenvedő betegek 4 éves mortalitása az alkoholizálás folytatása esetében 50%, míg annak abbahagyása esetén csak 9%²⁰. A betegség progressiója (szemben az egyéb nem ischaemiás cardiomyopathiákkal) alkohol-megvonással megakadályozható, sőt tartós absztinenciával a bal kamra funkció jelentős javulása következhet be.

Arrhythmia

Alkoholistákban a kardiovaszkuláris eredetű halál a mortalitás fő oka, melyben fontos szerepet játszik az alkohollal összefüggő arrhythmia²¹.

Régen ismert, hogy alkoholistákban a szívizombetegséghez vagy cardiomegáliához ritmuszavarok társulhatnak. Greenspon és Schaal²² alkoholos cardiomyopathiás betegeken pitvari és kamrai tachyarrhythmia-akat mutattak ki és hangsúlyozták, hogy az alkohol a legkisebb dózisban is ritmuszavarokat okoz olyan betegeken, akiknek anamnézisében krónikus alkoholfogyasztás és szívbetegség szerepel. Számos tanulmány beszámolt arról, hogy alkoholfogyasztás hatására szívbetegség fennállása nélkül is felléphetnek ritmuszavarok. Ettinger és munkatársai²³ egészséges egyéneken összefüggést találtak az ünnepek idején elfogyasztott nagy mennyiségű alkohol és az arrhythmia között („holiday heart”). Az arrhythmia többsege supraventricularis eredetű, elsősorban pitvarfibrillatio volt. Lowenstein és munkatársai²⁴ vizsgálatai szerint az újonnan fellépő pitvarfibrillatio esetek 35%-ában, a 65 évesnél fiatalabb betegek kétharmadában az alkohol volt a kiváltó ok. Nagy beteganyagban tanulmányozva az akut arrhythmia-

kat, leírták, hogy a napi hatnál több italt fogyasztók (1 ital = 12 g alkohol) között a pitvarfibrillatio, pitvar-lebegés, supraventricularis tachycardia és a pitvari extrasystolék kockázata kétszerese volt azokénak, akik ritkán fogyasztottak alkoholt²⁵. Napjainkban az ischaemiás és hypertenzív szívbetegség mellett az alkoholfogyasztás gyakoribb oka a pitvarfibrillatio-nak, mint a rheumás szívbetegség és a thyreotoxicosis²⁶. Az alkohol okozta pitvarfibrillatio kialakulásának pontos mechanizmusa nem ismert. Létrejöttében szubklinikai szívizombetegségnek, elektrolit-zavaroknak (kálium-, magnézium-, foszfát-hiány), az alkohol közvetlen toxikus hatásának és hyperadrenerg állapotnak tulajdonítanak szerepet²⁴.

Bár az alkoholfogyasztás által kiváltott ritmuszavarok túlnyomórészt supraventricularisak, kamrafibrillatio-epizódus és syncopet is leírtak alkohol hatására. Megfigyelték, hogy alkohol abúzust követően megnő a hirtelen halál gyakorisága olyan betegeken, akiknek nem volt ismert szívbetegségük^{27,28} s ennek egyik lehetséges mechanizmusa a fatális arrhythmia. Egy finn tanulmányban 4532, 40-64 éves férfi ötéves követéses vizsgálatával megállapították, hogy absztinensekben, függetlenül a coronaria szívbetegség jelenlététől, kisebb a hirtelen halál gyakorisága²⁹. Egy másik tanulmány szerint, a nők hirtelen halálának okát vizsgálva, az esetek 40%-ában alkoholizmus volt a diagnózis³⁰. Day és munkatársai²¹ nem szívbeteg, alkoholos májbetegségben szenvedő betegeken a Q-T távolság megnyúlását írták le. Vizsgálataik szerint a Q-T távolság megnyúlása az arrhythmia és a hirtelen halál rizikójának markere, ezért annak mérését fontosnak tartják alkoholista betegeken.

Összefoglalás a gyakorló orvos számára

1. Az alkoholfogyasztás káros hatásai a kardiovaszkuláris rendszerre a preklinikai (szubklinikai) alkoholos szívizombetegség, az alkoholos szívizombetegség, az

arrhythmiai, a hypertonia és a cerebrovascularis események (haemorrhagiás stroke). A tüneteket gyakran elfedik az alkohol által okozott egyéb károsodások, pl. az alkoholos májbetegség, endokrin zavarok stb.

2. A betegek kezdetben palpitationról panaszkodnak, ami arrhythmia utal, később légszomj, vagy szívelégtelenség tünetei jelentkeznek. Az ezek hátterében lévő kardiális rendellenességek szűrővizsgálatokkal, terheléses tesztekkel vagy nem invazív vizsgálatokkal (echo) tárhatók fel. A betegek egy része angina pectorisban szenved, oedemás és/vagy anorexiás. Nincs megfelelő laboratóriumi marker a szívizombetegség diagnosztizálására. Az MCV, GGT és húgysav értékek emelkedése segíthet az alkoholos eredet tisztázásában.

3. Minden szívbetegnél pontosan fel kell tárni a teljes élettartamra vonatkozó alkohol-anamnézist. Nem elég a kérdés: fogyaszt-e alkoholt? A nemleges válasz mögött gyakran korábbi alkoholizálás, annak betegség miatti abbahagyása lehet.

4. Az arrhythmiai és az alkoholos szívizombetegség kezelésében alapvető fontosságú az absztinencia. Azoknál a hypertóniás betegeknél, akik nem javulnak alkohol-megvonásra, antihypertenzív kezelést kell alkalmazni, de annak eredményessége függ az alkohol-fogyasztás folytatásától. Erről tájékoztatni kell a beteget.

5. Minden szívbeteg esetében ismerni kell a beteg compliance-ét. Fontos, hogy a preklinikai szívizombetegség ne fejlődjön a szívelégtelenség végstádiumába progrediáló alkoholos szívizombetegséggé.

Irodalomjegyzék

- Slany J., Mösslacher H., Bodner P., Kryspin K.: *Ergometer-Untersuchungen bei chronischen Alkoholikern.* Dtsch. Med. Wschr. 1972. 97: 1995-1998.
- Urbano-Marquez A., Estruch R., Navarro-Lopez F., Grau J.M., Mont L., Lubin E.: *The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle.* N. Engl. J. Med. 1989. 320: 409-415.
- Read R., Bell J., Batey R.: *Cardiac function assessed by gated heart pool studies in an alcohol clinic population: a preliminary study.* Alcoholism. 1984. 8: 467-475.
- Manolio T.A., Levy D., Garrison R.J., Castelli W.P., Kannel W.B.: *Relation of alcohol intake to left ventricular mass: The Framingham Study.* J. Am. Coll. Cardiol. 1991. 17: 717-721.
- Pavan D., Nicolosi D.L., Lestuzzi C., Burrelli C., Zardi F., Zanuttini D.: *Normalization of variables of left ventricular function in patients with alcoholic cardiomyopathy after cessation of excessive alcohol intake: an echocardiography study.* Eur. Heart J. 1987. 8: 535-540.
- Ahmed S., Howard M., tenHove W., Regan T.J., Levey C.M.: *Cardiac function in alcoholics with cirrhosis: absence of overt cardiomyopathy: myth or fact?* J. Am. Coll. Cardiol. 1984. 3: 696-702.
- Steinberg J.D., Hayden M.T.: *Prevalence of clinically occult cardiomyopathy in chronic alcoholism.* Am. Heart J. 1981. 101: 461-464.
- Urbano-Marquez A., Estruch R., Fernandez-Sola J., Nicolas J.M., Pare J.C., Rubin E.: *The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men.* JAMA. 1995. 274: 149-154.
- Morvai V.: *Az alkoholos szízbetegség praeklinikai stádiuma. Kandidátusi értekezés.* Budapest. 1978.
- Morvai V.: *Az alkohol hatása a cardiovascularis rendszerre. Az orvostudomány Aktuális Problémái.* 35. sz. Szerk. Fischer A. Medicina. Budapest. 1979. 7-36. o.
- Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. Br. Heart J. 1980. 44: 672-673.
- Andersson B., Waagstein F.: *Spectrum and outcome of congestive heart failure in a hospitalized population.* Am. Heart J. 1993. 126: 632-640.
- Estruch R., Fernandez-Sola J., Sacanella E., Pare C., Rubin E., Urbano-Marquez A.: *Relationship between cardiomyopathy and liver disease in chronic alcoholism.* Hepatology. 1995. 22: 532-538.
- Regan T. J.: *Alcohol and the cardiovascular system.* JAMA 1990. 264: 377-381.
- Schreiber S.S., Evans C.D., Oratz M., Rotschild M.A.: *Ethanol and cardiac protein synthesis.* Adv. Myocardiol. 1985. 5: 123-135.
- Preedy V.R., Richardson P.J.: *Ethanol induced cardiovascular disease.* Br. Med. Bull. 1994. 50: 152-163.
- Harcombe A. A., Ramsay L., Kenna J. G., Koskinas J., Why H.J., Richardson P.J., Weissberg P.L., Alexander G. J.: *Circulating antibodies to cardiac protein- acetaldehyde adducts in alcoholic heart muscle disease.* Clin. Sci. Colch. 1995. 88: 263-268.
- Morin Y., Daniel P.: *Quebec beer drinkers cardiomyopathy: etiological considerations.* Can. Med. Assoc. J. 1967. 97: 926-928.
- Preedy V.R., Richardson P.J.: *Alcoholic cardiomyopathy: clinical and experimental pathological changes.* Herz. 1996. 21: 241-247.
- Demakis J.G., Proskey A., Rahimtoola S.H., Jamil M., Sutton G.C., Rosen K.M., Gunnar R.M., Tobin R.J.: *The natural course of alcoholic cardiomyopathy.* Ann. Intern. Med. 1974. 80: 293-297.
- Day C.P., James D.F., Butler T.J., Campbell R.W.: *QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease.* Lancet. 1993. 341: 1423-1428.
- Greenspon A. J., Schaal S. F.: *The "holiday heart": electrophysiologic studies of alcohol effects in alcoholics.* Ann. Intern. Med. 1983. 98: 135-139.
- Ettinger P.O., Wu C.F., De La Cruz C., Weisse A.B., Ahmed S.S., Regan T.J.: *Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders.* Am Heart J. 1978. 95: 555-562.
- Lowenstein S.R., Gabow P.A., Cramer J., Oliva P.B., Rataner K.: *The role of alcohol in the new-onset atrial fibrillation.* Arch. Intern. Med. 1983. 143: 1882-1885.
- Cohen E.J., Klatsky A.L., Armstrong M.A.: *Alcohol use and supraventricular arrhythmia.* Am. J. Cardiol. 1988. 62: 971-973.
- Luderitz B.: *Atrial fibrillation and atrial flutter: pathophysiology and pathogenesis.* Z. Kardiol. 1994. 83 Suppl 5: 1-7.
- Kramer K., Kuller L., Fisher R.: *The increasing mortality attributed to cirrhosis and fatty liver in Baltimore (1957-1966).* Ann. Intern. Med. 1968. 69: 273-282.
- Randall B.: *Sudden death and hepatic fatty metamorphosis.* JAMA 1980. 243: 1723-1725.
- Suhonen O., Aromaa A., Reunanen A., Knekt P.: *Alcohol consumption and sudden coronary death in middle-aged Finnish men.* Acta Med. Scand. 1987. 221: 335-341.
- Beard C.M., Griffin M.R., Offord K.P., Edwards W.D.: *Risk factors for sudden unexpected cardiac death in young women in Rochester, Minnesota, 1960 through 1974.* Mayo Clin. Proc. 1986. 61: 186-191.